



**T. C.  
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**FARKLI OBEZİTE EVRELERİNDE HİPOTALAMO-HİPOFİZER-  
ADRENAL VE TİROİD HORMON AKSLARININ OBEZİTE  
PARAMETRELERİ VE İNSÜLİN DİRENCİ İLE İLİŞKİSİNİN  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Ahmet YAĞBASAN**

**UZMANLIK TEZİ**

**BURSA -2009**

**T. C.  
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**FARKLI OBEZİTE EVRELERİNDE HİPOTALAMO-HİPOFİZER-  
ADRENAL VE TİROİD HORMON AKSLARININ OBEZİTE  
PARAMETRELERİ VE İNSÜLİN DİRENCİ İLE İLİŞKİSİNİN  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Ahmet YAĞBASAN**

**Danışman: Doç. Dr. Canan ÖZYARDIMCI ERSOY**

**UZMANLIK TEZİ**

**BURSA -2009**

## İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER.....	i
TÜRKÇE ÖZET.....	ii-iii
İNGİLİZCE ÖZET.....	iv-v
GİRİŞ ve AMAÇ.....	1-21
GEREÇ VE YÖNTEM.....	22-23
BULGULAR.....	24-27
TARTIŞMA VE SONUÇ.....	28-36
KAYNAKLAR.....	37-45
KISALTMALAR.....	46
TEŞEKKÜR.....	47
ÖZGEÇMİŞ.....	48

## ÖZET

**Amaç:** Obezite çağımızın önemli bir sağlık sorunu olup birçok bilimsel çalışmada çeşitli yönleri ile araştırma konusu olmuştur. Biz de bu çalışmamız kapsamında, farklı obezite evrelerinde hipotalamo-pituiter-adrenal (ACTH, kortizol) ve tiroid (TSH, serbest T<sub>3</sub>, serbest T<sub>4</sub>) akslarını karşılaştırmayı, obezite parametreleri ve insülin direnci ile ilişkilerini değerlendirmeyi amaçladık.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışma kapsamında Eylül 2000 ve Mart 2007 tarihleri arasında, obezite nedeniyle, UÜTF İç Hastalıkları AD Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları BD'ı Polikliniğine obezite nedeni ile başvuran 470 hastanın dosyası retrospektif olarak incelendi. Bu hastalardan sekonder obezite nedeni olabilecek yandaş hastalıkları olanlar ve HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance) değeri dosyasında bulunmayanlar çalışmaya alınmadı. Çalışmaya alınan 201 hasta için yaş, sigara, alkol ve varsa ilaç kullanımı, diğer yandaş hastalıklar, vücut kitle indeksi, bel çevresi, kalça çevresi, bel-kalça oranı, obezite evresi, vücut yağ oranı, sistolik kan basıncı, diyastolik kan basıncı, açlık kan şekeri, lipid profili, serum insülin, c-peptid, TSH, serbest T<sub>3</sub>, serbest T<sub>4</sub>, ACTH, kortizol düzeyleri ile hesaplanmış olan HOMA-IR değerleri hazırlanmış olan hasta değerlendirme formuna kayıt edildi. Olgularımız Dünya Sağlık Örgütü' nün önerdiği şekilde vücut kitle indeksine göre üç obezite evresine ayrıldı. Daha sonra tüm veriler uygun istatistiksel yöntemler kullanılarak değerlendirildi.

**Bulgular:** Çalışmaya dahil edilen hastaların 34 tanesi evre I, 68 tanesi evre II ve 99 tanesi evre III grubundaydı. Evre I'de 5 erkek 29 kadın, evre II'de 5 erkek 63 kadın, evre III' te 13 erkek ve 86 kadın vardı. Kan basıncı düzeyi açısından ardışık gruplar arasında belirgin fark bulunmazken, evre III' de evre I' e göre anlamlı yüksekti. Açlık kan şekeri ve c-peptid açısından evre III' de yüksek olmak üzere evre I-III arasında anlamlı fark bulundu. İnsülin direnci açısından evre grupları değerlendirildiğinde, serum insülin ve HOMA-IR değerleri açısından evreler arasında anlamlı fark bulunmadı. HOMA-IR değeri, serum ACTH ve kortizol ile pozitif korelasyon

gösteriyordu. Bütün olgular karşılaştırıldığında ACTH ile vücut kitle indeksi, bel çevresi, insülin, c-peptid ve HOMA-IR değeri arasında pozitif korelasyon saptandı. Kortizol ile sadece HOMA-IR değeri arasında pozitif korelasyon vardı. Bütün evre grupları arasında normal sınırlar içindeki serum TSH, serbest T<sub>3</sub> ve serbest T<sub>4</sub> düzeyleri arasında anlamlı fark ve diğer parametrelerle herhangi bir korelasyon saptanmadı.

**Sonuç:** Çalışmamızda obezlerde hipotalamo-pituiter-adrenal aks ile obezite ve insülin direnci parametreleri arasında anlamlı bir pozitif korelasyon bulduk. Bu ilişkinin daha açık ortaya konulabilmesi için daha geniş ve prospektif çalışmaların yapılması gerekmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Obezite, insülin direnci, hipotalamo-pituiter-adrenal aks, hipotalamo-pituiter-tiroid aks

## SUMMARY

### **The Evaluation of the Relationship between Hypothalamopituitary-adrenal and Thyroid Hormon Axis and Obesity Parameters and Insulin Resistance in Different Obesity Stages**

**Objectives:** Since obesity is an important health problem of the century, it has been a research subject by its different aspects in many scientific investigations. In this study we aimed to evaluate the relationship between obesity parameters, insulin resistance and hypothalamo-pituitary-adrenal (ACTH,cortisol) and thyroid (TSH, freeT<sub>3</sub>, free T<sub>4</sub>) axis and compare them in different obesity stages.

**Material and Methods:** The records of 470 patients, who admitted our endocrinology and metabolism outpatient clinic, because of obesity, between September 2000 and March 2007 were investigated retrospectively. The patients with have a disease that may cause secondary obesity and without HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance) levels recorded in their files were excluded from the study. Selected 201 patients' ages, smoking, alcohol and medication histories, accompanying diseases, body mass indexes, waist and hip circumference, waist/hip ratios, obesity stages, body fat ratios, systolic and diastolic blood pressures, fasting blood glucose levels, lipid profiles, serum insulin and c-peptide levels, TSH, free T<sub>3</sub>, free T<sub>4</sub>, ACTH, cortisol levels and calculated HOMA-IR values were recorded to the patient evaluation forms prepared previously. Our cases were divided into three obesity stages as suggested by World Health Organization. All the data was evaluated with appropriate statistical methods.

**Results:** Among the patients included in the study 34 were in stage I 68 were in stage II and 99 were in stage III. There were 5 males and 29 females in stage I, 5 males and 63 females in stage II and 13 males 86

females in stage III. There was no significant blood pressure difference between consecutive groups but it was significantly higher in stage III compared to stage I. There was a significant fasting blood glucose difference between stage I and stage III being higher in stage III. Serum insulin and HOMA-IR values were similar in all three groups. HOMA-IR value was positively correlated with ACTH and cortisol levels. When all cases were compared it was found that there was a significant positive correlation between ACTH and body mass index, waist circumference, insulin, c-peptide and HOMA-IR values. There was a positive correlation only between cortisol levels and HOMA-IR. There was no significant difference between all stage groups concerning TSH, free T<sub>3</sub> and free T<sub>4</sub> levels which were within normal ranges and no correlation with obesity parameters.

**Conclusion:** In our study we found a significant positive correlation between hypothalamo-pituitary-adrenal axis and obesity and insulin resistance parameters. It is necessary to perform prospective and large studies in order to put forward these relationships more definitely.

**Key Words:** Obesity, insulin resistance, hypothalamo-pituitary-adrenal axis, hypothalamo-pituitary-thyroid axis

## GİRİŞ ve AMAÇ

Obezite; bedenin yağ kütlesinin yağsız kitleye oranının artması sonucu, boy uzunluğuna göre vücut ağırlığının olması gereken düzeyin üzerine çıkması olarak tanımlanmaktadır (1). Obezitenin tanımında en yaygın olarak kullanılan antropometrik parametre vücut kitle indeksidir (VKİ) (2). Vücut ağırlığının kilogram cinsinden boyun metre cinsinden karesine bölünmesi ile hesaplanmaktadır. VKİ bir popülasyondaki obezite prevalansının hesaplanması için de kullanılabilir (3).

Farklı otoriteler tarafından ileri sürülen obezite kriterleri benzerlikler göstermektedir. En çok kabul gören tanımlamalar şöyledir:

- İdeal ağırlığın % 120' si kabaca  $27 \text{ kg/m}^2$  VKİ' ne eşdeğerdir. Bu nedenle bazı yazarlar tarafından VKİ  $27 \text{ kg/m}^2$  'nin üzerindeki kişiler obez olarak kabul edilmektedir (4,5).
- Ulusal Sağlık ve Beslenme Araştırma Çalışması' na (National Health and Nutrition Examination Survey: NHANES) göre kilolu terimi erkeklerde VKİ' nin  $27.8 \text{ kg/m}^2$ , kadınlarda  $27.3 \text{ kg/m}^2$  nin üzerinde olması olarak tanımlanmıştır (6).
- Fazla kilo ve obezitenin neden olduğu sağlık risklerinin  $25 \text{ kg/m}^2$  nin altında bir düzeyden itibaren artan VKİ ile birlikte progresif olarak arttığı gösterilmiş ve en azından endüstrileşmiş ülkelerde  $20-22 \text{ kg/m}^2$  ye yakın bir ölçüm değerinin sağlıklı kabul edilmek için bir kriter olarak yararlı olacağı kanıtlanmıştır (7).
- Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organization: WHO), çeşitli Avrupa epidemiyolojistlerince de ufak değişikliklerle kabul edilen VKİ' ne dayalı bir uluslararası sınıflandırma geliştirmiştir (1) (Tablo-1).



<b>VKİ (kg/m<sup>2</sup>)</b>	<b>WHO Sınıflandırmasına göre tanım</b>
<18.5	Düşük kilolu, zayıf
18.5-24.9	Normal sağlıklı
25.0-29.9	Fazla kilolu
30.0-34.9	Evre I obez
35.0-39.9	Evre II obez
≥40	Evre III obez

**Tablo-1:**WHO' nun VKİ değerlerine göre obezite sınıflandırması

## **OBEZİTENİN EPİDEMİYOLOJİSİ**

Birçok ülkenin aşırı kilonun farklı derecelerinin sınıflandırılması için kendine özgü kriterler kullandığı dönemlerde obezite epidemiyolojisinin incelenmesi zor olmuştur. VKİ' nin 1990' lardan itibaren evrensel bir aşırı kiloluluk değerlendirme ölçütü olması ile birlikte bu zorluk kısmen ortadan kalkmıştır (1).

Obezite herhangi bir yaşta başlayabilir. Hayatın ilk yıllarındaki obezite ile hayatın ileri yaşlarında obez olma olasılığı arasında sıkı bir ilişki bulunmamıştır (8). Yaşa göre VKİ yenidoğan döneminden yetişkin çağa kadar bir J-şekli oluşturur. Bu eğrinin tepe noktası genellikle 5-7 yaş aralığına denk gelir. Bu tepe noktası daha erken yaşta oluştuğu zaman (erken rebound obezite) yetişkin dönemde obezite ihtimali rebound adipozitenin görece olarak daha geç oluşmasına göre daha yüksektir (9,10). Yapılan diğer çalışmalarda erişkin çağda obez olan hastaların üçte birinden daha azının çocukluk çağında obez oldukları saptanmıştır. Bu tip obezite genel olarak yağ hücrelerinin sayısında artma ile karakterizedir. Erişkin çağda başlayan obezite ise yağ hücrelerinin hipertrofisi ile birlikte (11).

Çoğu vakada obezite puberteden sonra gelişmektedir. Erişkin hayatın ilk yıllarında obezite gelişme sıklığı her iki cinste de diğer yaşlara göre fazladır. Burada kadınlar için temel olayı hamilelik teşkil etmektedir. Erişkin yaş grubunda obezitenin meydana gelmesine en fazla sedanter hayat neden olmaktadır (12). 20-74 yaşları arasındaki erişkinlerde kilo fazlalığı

insidansının % 24.2 olduğu bulunmuştur (13). Kilo fazlalığının prevalansı hem erkeklerde hem de kadınlarda yaş ile artmaktadır. Yaş ve VKİ arttıkça bel kalça oranı (BKO) artar (13). Erkeklerde kilo fazlalığı 45-54 yaşları arasında zirve yaparak % 31 değerine, kadınlarda ise 65-74 yaşları arasında zirve yaparak % 38.5 değerine ulaşır (14). Obezitenin başlamasında 40 yaş sınırı kritik olarak kabul edilir (11). 25 yaşının üzerinde olan insanlarda VKİ değerinin artması ile sağlığı tehdit eden hastalıkların görülme riski de artmaktadır (15).

Obezite prevalansı son üç dekatta hem çocuklar hem de erişkinler arasında keskin bir artış göstermiştir. NHANES III' e göre, A.B.D' lerinde erişkinlerin % 32' si aşırı kilolu ve ek olarak % 22.5' i obezdir (16). Afrika ve İspanyol kökenli Amerikalılarda prevalans çok daha yüksektir. Afrika ve İspanyol kökenli erişkin kadınların yaklaşık % 67' si aşırı kilolu ve/veya obezdir. İspanyol kökenli olmayan beyaz kadınlarda bu oran % 46' dır (17).

Ülkemizde yapılan geniş kapsamlı TEKHARF (Türk Erişkinlerinde Kalp Sağlığı, Risk Profili ve Kalp Hastalığı) çalışmasında 1997/1998 kohortunun bütününde  $VKİ \geq 30$  kg/m<sup>2</sup> olanların prevalansı erişkin erkeklerde % 18.7, erişkin kadınlarda % 38.8 bulunmuştur. Bu oranlar 1990'dan bu yana geçen 8 yılda % 15' lik nüfus artışına göre ayarlandığında, obez kişi sayısı erkeklerde yaklaşık 1.5 milyon, kadınlarda 4 milyon olarak tahmin edilmekte idi. Oysa 1997/1998 taramasına göre yaklaşık 2.5 milyon erkek ve 5.3 milyon kadında obezite olduğu saptandı. Bu da obez sayısında 1990' lı yıllar boyunca kadınlarda % 30, erkeklerde % 65 oranında artışı ifade etmektedir (18).

TURDEP (Türkiye Diyabet Epidemiyolojisi) çalışmasında Türkiye genelinde erişkinlerin % 22' sinde obezite saptanmıştır (19). Bursa ili Büyükşehir Belediyesi sınırları içinde bulunan Osmangazi, Nilüfer ve Yıldırım merkez ilçelerinde, yapılan kesitsel obezite prevalans çalışmasında 18 yaş üstü 494 erkek ve 1049 kadın olmak üzere 1543 olgu değerlendirilmiş, sırasıyla bu merkezlerde obezite sıklığı % 36.4, % 30.8 ve % 39.3 bulunmuştur (20). Bütün bu çalışmalar obezite prevalansının tüm dünyada ve ülkemizde giderek arttığını göstermektedir.

## OBEZİTENİN ETİYOLOJİSİ

Obezite etiyolojisinde başlıca nöroendokrin/genetik faktörlerin yanında, enerji alımını arttıran ve enerji kullanımını azaltan çevresel nedenler yer almaktadır (Tablo-2).

Fiziksel inaktivite, obezite gelişmesinin en önemli nedenini oluşturmaktadır.

**Tablo-2:**Obezitenin etiyolojisi (11,16)

<b>Fiziksel inaktivite:</b> İş ile ilgili olan Yaşlılık Postoperatif dönem <b>Nutrisyonel nedenler:</b> Yüksek yağlı, özellikle doymuş yağlı ve yüksek kalorili diyetler <b>İatrojenik nedenler:</b> İlaçlar (psikotropik,kortikosteroid) Hipotalamik cerrahi sonrası	<b>Nöroendokrin nedenler:</b> Hipotalamik bozukluklar Cushing sendromu Hipotiroidi Polikistik over sendromu Hipogonadizm GH eksikliği İnsulinoma ve hiperinsulinizm Leptin yetersizliği veya reseptör defekti <b>Genetik (Dismorfik) nedenler:</b> Otosomal resesif X'e bağlı kromozomal
---	---

Modern toplumlarda daha az enerji harcanarak işlerin yürütülme imkanı, televizyon karşısında daha fazla vakit geçirme vücudun kullanamadığı bu enerjiyi yağ olarak biriktirmesine neden olmaktadır (14,15,21). Yapılan bir çalışmada obezitenin başlamasında fiziksel inaktivitenin sorumluluk payının % 67.5 gibi çok önemli bir oran olduğu saptanmıştır (22). Epidemiyolojik çalışmalara göre erkekler arasında kilo fazlalığına en fazla sedanter hayat yaşayanlarda rastlanmaktadır (12).

Diyet kompozisyonu obezite için fazla enerji alınımı yönünden önemli bir etyolojik faktördür. Yüksek yağlı besin alanlarda, sukroz ihtiva eden içecekleri kullananlarda ve kafeterya tipi gıda tüketenlerde ihtiyaçtan fazla

olarak alınan enerji yağ olarak depo edilmektedir. Özellikle doymuş yağ tüketimi ile VKİ artışı arasında pozitif korelasyon vardır (11).

Kilo artışı yaygın kullanılan birçok ilacın sık fakat genellikle gözden kaçan bir yan etkisidir. Duyarlı kişilerde kilo artışı klinik olarak anlamlı obeziteyle ve ilişkili komorbiditeleri ile sonuçlanabilir. Kortikosteroidler, trisiklik antidepresanlar ve psikotik bileşikler tedavisinde kullanıldıkları birçok hastada kalıcı ve sorun oluşturan belirgin vücut ağırlığına neden olurlar. Obeziteye neden olan ilaçlar Tablo-3'de özetlenmiştir (7).

Yaygın inanın aksine nöroendokrin bozukluklar obezite etiopatogenezinde çok sıklıkla karşımıza çıkmazlar (11,22). Endokrin hastalıklar içinde obezite ile en sık birliktelik gösterenler Cushing sendromu, hipotiroidi, PCOS ve GH eksikliğidir. Hipotalamik obezite çok nadir olarak görülmektedir. Hipotalamusun ventro-medial alanının hasarlanması hiperfajiye ve obeziteye neden olmaktadır. Hipotalamik obeziteye ventro-medial alanın travmalarında, malignitelerinde ve inflamatuvar hastalıklarında rastlanmaktadır (11).

**Tablo-3:** Obeziteye neden olan ilaçlar (4)

Antipsikotikler	Bütün alt grupları
Antidepresanlar	Trisiklik antidepresanlar, lityum, MAO inhibitörleri
Antikonvülzanlar	Valproat, karbamazepin
Antimigren ve antihistaminikler	Kriptoheptadin, flunarizin, pizotifen
Antidiyabetikler	Sulfonüreler, insülinler , glitazonlar
Glukokortikoidler	Farmakolojik dozları
Beta blokerler	Non spesifik (örnek:Propranolol)
Seks hormonları	Östrojen (yüksek doz), megestrol asetat, tamoksifen
Diğer	Bazı antineoplastik ajanlar

Özellikle erken yaşlarda başlayan obezitede genetik defektler düşünülmelidir (16). En sık rastlanılanı Prader-Willi sendromudur (22). Ancak genetik obezitetler oldukça nadirdir.

## VÜCUT YAĞ MİKTARININ ÖLÇÜLMESİ

**1) DOĞRUDAN TEKNİKLER:** Bu grupta klinik olarak uygulanabilen yöntemlerle pratikte kullanımı zor veya imkansız olan araştırma amacıyla uygulanan yöntemler vardır. Dansitometri, toplam vücut suyu hesabı, toplam vücut potasyum ölçümü, nötron aktivasyon analizi, ultrasonografi (USG), bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MRI), biyoelektriksel impedans analiz (BIA), total vücut geçirgenliği (Total Body Electrical Conductivity: TOBEC), dual foton absorpsiyometre (DPA), dual X-ışını absorpsiyometre (DEXA) bu gruptadır (23,24). Günümüzde USG, BT, MRI ve BIA gibi tekniklere ulaşım biraz daha kolay olduğu için kısaca bu yöntemlere değinilecektir.

**a) USG:** Yüksek frekanslı 'probe' lar hem normal ağırlıklı hem de obez kişilerin değerlendirilmesinde iyi sonuçlar vermektedir. Probe kullanılırken uygulanan basınç sonuçların tekrarlanabilirliğini etkileyebilir. Elde edilen sonuçlar deri kıvrım kalınlığı ile ilgili denklemlere konarak total vücut yağı da hesaplanabilir (25,26). Uygulama kolaylığı, yan etkilerinin olmayışı ve düşük maliyet önemli avantajlarıdır.

**b) BT:** Yağsız doku, yağ dokusu ve kemik arasında kesin ayırım sağlayan bir yöntemdir (27). Kadavra çalışmalarında elde edilen sonuçlar ile iyi bir ilişki göstermektedir ( $r = 0.90$ ) (17). L3-4 ve L4-5 arasındaki tek bir görüntü bile noninvazif bir şekilde viseral yağ miktarını hesaplamak için yeterlidir. BT pahalı bir yöntemdir ve hastaların bir miktar radyasyon almalarına neden olur (28). Bu nedenle çocukluk çağında yağ dokusu miktarı tayini için kullanılması uygun görülmemektedir (29).

**c) MRI:** MRI incelemesinde yağ dokusu diğer daha yüksek su içeren yumuşak dokulara göre daha kısa proton relaksasyon zamanı (T1) göstermesi ile ayrılır (30,31). Tek bir görüntü bile batin yağ miktarının hesaplanmasında yeterli olabilmektedir. BT'den farkı radyasyon tehlikesi olmamasına rağmen daha pahalı ve daha uzun çekim süresine sahip olmasıdır (26,29,32).

**d) BIA:** Dokulardan geçirilen alternatif akım dokuya özgü dirence bağlı olarak bir voltaj düşüşü gösterir (33). Kemik ve yağ dokusu gibi spesifik direnci yüksek bileşenler elektrik akımı geçişini zorlaştırırken iskelet kası ve viseral organlar gibi düşük dirençli bileşenler elektrik akımını kolayca geçirir. Bu fenomen BIA kullanımının temelinde yatan prensiptir. BIA'nın avantajları görece olarak ucuz; kullanımının basit, güvenli ve pratik olmasıdır. Ölçüm koşulları dikkatle kontrol edilirse tekrarlanabilirlik düzeyi yüksektir. BIA'nın ek bir avantajı da total vücut suyu, intraselüler ve ekstraselüler sıvı, yağsız doku kitlesi ve iskelet kası kitlesi gibi yağ dışındaki bileşenlerin hesaplanmasında da kullanılabilmesidir (7).

**2) DOLAYLI TEKNİKLER:** Ağırlık, boy ve vücut çapları ile ilgili parametreler antropometri bilimini, deri kıvrım kalınlıkları ile ilgili ölçümler ise plikometri bilimini oluşturmaktadır (34,35). Gövde ve ekstremitelerin çeşitli yerlerindeki çevre ölçümleri daha çok yağ toplanma biçimi hakkında bilgi vermekle beraber toplam vücut yağının tahmininde de kullanılmaktadır (23).

**a) Deri Kıvrımı Ölçümleri:** İdeal ölçüm dört deri kıvrımından (biceps, triceps, subskapular ve suprailak) elde edilen verilerle sağlanır. Ancak kabul edilebilir değerler için iki ölçüm yeterlidir. Denklemler ve normogramlar, deri kıvrım kalınlığının vücut yağına çevrimi için kullanışlıdır. Bununla beraber bazı teknik zorluklar vardır. Bunlar kaliperler (çap pergeli) üzerinde oluşturulan basıncın miktarı ve toplam yağ dokusu miktarı benzer olsa bile bireyler arasında yağ dağılımının gösterdiği farklılıklardır. 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 (36,37).

**b) VKİ:** İlk kez 1835 yılında Quetelet tarafından tarif edildiği söylenen bu indeks bir asırdan fazla süredir kullanılmaktadır (38). Günümüzde en sık kullanılan yöntemdir. Direkt dansitometreyle ölçülmüş vücut yağı miktarıyla korelasyonu iyidir (39). Boy ve ağırlık ölçümlerinden yararlanılarak hesaplanan bir parametredir.

**VKİ** = Ağırlık (kg) / boy<sup>2</sup> (m<sup>2</sup>) formülü ile hesaplanır. Genel olarak VKİ'nin 30 kg/m<sup>2</sup> ve üzerinde olması obezite kriteri olarak kabul edilmektedir (40). Hastaların VKİ' ne göre sınıflandırılması Tablo-1'de gösterilmiştir. VKİ vücuttaki yağ oranından daha çok vücut yağ miktarıyla ilişkili gözükmektedir. Aralarındaki korelasyon katsayısı 0.7-0.8 arasında değişmektedir (41). VYY'nin erkekler için % 25, kadınlar için ise % 30' un altında olması normal olarak kabul edilmektedir (15,42). VKİ' den vücut yağının hesaplanmasını sağlayan formüller vardır (7). Bunlar:

**Vücut yağı % (erkekler)** = [ 1.33 x VKİ (kg/m<sup>2</sup>) ] + [ 0.236 x Yaş(yıl) ] – 20.2

**Vücut yağı % (kadınlar)** = [ 1.21 x VKİ (kg/m<sup>2</sup>) ] + [ 0.262 x Yaş(yıl) ] – 6.7

VKİ ile mortalite riski arasında yapılan çalışmalarda morbid obezite ile mortalite arasındaki pozitif yönde bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Hafif ve orta derecede kilolu olmak ile sağlık sorunları gelişimi ve mortalite arasındaki ilişki ise tartışmalıdır. Bunun yanı sıra yapılan bazı çalışmalarda zayıflığın kendi başına mortalite riskini arttırdığı gösterilmiştir (43).

**c) Bel çevresi, Kalça çevresi, Bel-kalça oranı:** Obezitenin komplikasyonları en çok viseral obezite ile ilişkilidir. Sıklıkla erkeklerde görülen santral obezite “android, abdominal, viseral”, sıklıkla kadınlarda görülen alt beden tipi obezite de “jinoid, periferal” obezite olarak adlandırılır. Bel-kalça oranı bu iki tip obeziteyi ayırmak için kullanılır.

Bel çevresi ayakta dururken kostalar ve iliak çıkıntılar (crest) arasındaki en uzun horizontal çevredir (44). Ölçüm yapılan kişilerin midelerini kasmamaları istenir ve ölçüm sırasında sabit gerilimli destekli bir mezro kullanılması hata oranlarını azaltır. Bel çevresi ölçümü vücut yağını yansıtır

ve kemik yapıların çoğunu (omurga hariç), büyük kas kitlelerini kapsamaz. Bu nedenle kişiler arasındaki değişkenlikler hata oranlarını çok etkilemez (7). Bel çevresinin erkeklerde  $\geq 94$  cm, kadınlarda  $\geq 80$  cm olması koroner kalp hastalığı ve metabolik komplikasyonlar için hafif risk artışı; bel çevresinin erkeklerde  $\geq 102$  cm, kadınlarda  $\geq 88$  cm önemli risk artışı gösterir (3).

Kalça çevresi ayakta trokanter majorisler üzerindeki en geniş çap olarak alınmalıdır. Kalça çevresi intraabdominal yağ kitlesinden çok subkutan yağ ile daha yakından ilişkilidir. Kalça çevresinin değeri vücut bileşiminin hesaplanmasında sınırlıdır. Kalça çevresini kişiler arasında değişkenlik gösteren gluteal kas kitlesi, pelvis boyutu ve yağ miktarı etkiler (7).

Bel ve kalça çevrelerinin oranı metabolik hastalıklarla ilişkili yağ dağılımının bir göstergesi olarak epidemiyolojik araştırmalardan geliştirilen ilk antropometrik yöntemdir. BKO' nun VKİ' den bağımsız olarak koroner kalp hastalığı ve tip 2 diyabet nedeni mortalite ile de ilişkili olduğu gösterilmiştir (45). 0.72' nin üstündeki değerler normal değildir. Komplikasyon görülme sıklığının artışı ise erkeklerde BKO' 1' in, kadınlarda 0.9' un üzerine çıkınca görülür. Yağ dağılımının komplikasyon görülme sıklığına etkisi ihmal edilemez. Örneğin diyabet için risk jinoid obez beyaz kadınlarda 3.7 kat artmışken, santral obez kadınlarda 10.3 kat artmıştır (46). Bu alt beden obezitesinin sadece daha az riskli olduğunu gösterir. Bazı çalışmalar derin abdominal yağlanmanın ciltaltı yağlanmadan daha anlamlı olduğunu göstermişse de her iki (derin ve ciltaltı) abdominal yağlanmanın insülin direnciyle ilişkisini gösteren çalışmalar vardır. Derin ve yüzeysel yağlanma BT ile ayırt edilebilir, fakat klinik olarak gerekli değildir. Abdominal yağlanma ne kadar fazlaysa derin yağlanma da o kadar fazladır (47). Vücut bileşimini belirlemede kullanılan yöntemler Tablo-4' te özetlenmiştir (22).



**Tablo-4:** Vücut bileşimini belirlemede kullanılan yöntemler (22)

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

**DPA:** Dual foton absorpsiyometre      **USG:** Ultrasonografi      **BT:** Bilgisayarlı tomografi  
**MRI:** Magnetik rezonans görüntüleme      **TOBEC:** Total vücut geçirgenliği (Total Body Electrical Conductivity)      **BIA:** Biyoelektriksel impedans analiz

## **OBEZİTENİN RİSKLERİ VE KOMPLİKASYONLARI**

Obezitenin istatistiksel olarak yaşam süresini kısalttığı gösterilmiştir. Obezite A.B.D' de ölüm nedenleri arasında sigara kullanımına bağlı

ölümlerden sonra ikinci sırada yer almaktadır. Obez olgularda ölümün en önemli iki nedeni kardiyovasküler hastalıklar ve kanserdir. Obeziteye eşlik eden diyabet ve hipertansiyon olmak üzere birçok komorbidite başlıca kardiyovasküler hastalık aracılığı ile erken ölüme neden olabilmektedir (3). Obezitenin risk ve komplikasyonları Tablo-5' te verilmiştir.

**Tablo-5:** Obezitenin risk ve komplikasyonları (16,50)



Obezitenin psikolojik, davranışsal ve tıbbi sonuçları vardır. Psikolojik sonuçlar daha çok toplumun şişmanlığa bakış açısı ile ilgilidir. Obezite batı kültüründe önemli bir kozmetik problemdir ve negatif imaj nedenidir. Psikolojik yanıt kendinden nefret etmeye kadar varabilir. Obezite, ileri

derecede obezlerde anksiyete, depresyon, suçluluk hissi ve somatik yakınmalarla sonuçlanır. Soluk alma zorluğu, eklem ağrıları, ödem ve kas zaafiyeti obezlerde azalmış aktiviteye yol açar. Bu durumda kişi sosyal ilişkilere girmekte zorluk çeker, iş ve okul yaşamında dışlanmışlık hissedebilir

Obezitenin de bir komponenti olduğu metabolik sendrom (MS) son yıllarda gittikçe önem kazanmış olup, gelişmiş ülkelerde kardiyovasküler mortalitede ve morbiditede önemli rol oynayan nedenlerden biri olmuştur. Yapılan çalışmalarda hiperglisemi, hiperlipidemi, hipertansiyon gibi hastalıkların kardiyovasküler risk faktörleri oldukları tespit edilmiştir. 1947 yılında Vague viseral obezitenin tip 2 diyabet ve kardiyovasküler hastalıklarla ilişkili olan metabolik anormalliklerle birlikte görüldüğüne dikkat çekmiştir (48). 1988 yılında Reaven insülin direnci, hiperglisemi, hipertansiyon, düşük HDL kolesterol, yüksek VLDL kolesterol ve trigliseridden oluşan birlikteliği sendrom X olarak tarif etmiştir (49). Kardiyovasküler risk faktörlerinden oluşan bu topluluğa o zamanlar dahil edilmeyen viseral obezite bu sendroma sonraları dahil edilmiştir. Metabolik sendrom olarak tanımlanan bu birlikteliğe, kronik inflamasyon ve protrombotik durum da eklenmiştir. Metabolik sendroma, insülin direnci sendromu, atero-trombojenik sendrom, metabolik kardiyovasküler sendrom, dismetabolik sendrom, kardiyometabolik risk sendromu gibi çeşitli isimler de verilmiştir.

Çeşitli organizasyonlar MS' u klinik pratiğe sokmak için, sendromun tanısı yönünde basit kriterleri formülize etmişlerdir. İlk öneri 1998 yılında WHO'dan gelmiştir (51). WHO insülin direncini major risk olarak almış ve ilave 2 risk faktöründe olmasının MS tanısı için yeterli olduğu görüşünü benimsemiştir. Burada insülin direncinin klinikte tespit edilmesi güç olduğundan, bozulmuş açlık glukozu, bozulmuş glukoz toleransı, tip 2 diyabet varlığı insülin direnci olarak kabul edilmiştir. Tanı için obezite, hipertansiyon, yüksek trigliserid, düşük HDL kolesterol ve mikroalbuminüriyi diğer risk faktörleri olarak önermiştir. WHO' ya göre MS tanı kriterleri tablo 6' da gösterilmiştir.

**Tablo-6:** WHO, ATP III, IDF Metabolik sendrom tanı kriterleri (51,53,55)

<b>KRİTERLER</b>	<b>WHO 1998</b>	<b>ATP III 2001</b>	<b>IDF (2005)</b>
<b>İnsülin direnci</b>	BGT, BAG, tip 2 DM, veya azalmış insülin sensitivitesi buna ek olarak aşağıdaki kriterlerden 2 tanesi	Önemsiz	Önemsiz
<b>Vücut ölçüleri</b>	Erkek : Bel/kalça oranı>0.90; Kadın : Bel/ kalça oranı >0.85 ve/veya VKİ≥30 kg/m <sup>2</sup>	Bel çevresi erkekte ≥ 102 cm kadında ≥ 88cm	Artmış bel çevresi (populasyon spesifik) ek olarak aşağıdaki kriterlerden 2 tanesi
<b>Lipid profili</b>	TG ≥150 mg/dL ve/veya HDL Erkek <35 mg/dL veya Kadın <39 mg/dL	TG ≥150 mg/dl HDL-kolesterol erkekte < 40 mg/dl kadında < 50 mg/dl	TG ≥150 mg/dL veya tedavi alıyor olmak HDL erkek <40 mg/dL veya kadın <50 mg/dL
<b>Kan basıncı</b>	≥140/90 mmHg	≥ 130/85 mmHg	≥ 130 mmHg sistolik ve/veya 85 mmHg diastolik veya HT tedavisi almak
<b>AKŞ</b>	BGT, BAG veya tip 2 DM	≥ 110 mg/dl	≥ 100 mg/dL (tip 2 diyabet dahil)
<b>Mikroalbuminüri</b>	Üriner albümin atılım hızı ≥ 20 µg/dk albümin/kreatinin oranı ≥30mg/g		

**BGT:** Bozulmuş glukoz toleransı, **BAG:** Bozulmuş açlık glukozu, **AKŞ:** Açlık kan şekeri, **TG:** Trigliserid, **HDL:** Yüksek dansiteli lipoprotein, **VKİ:** Vücut kitle indeksi, **HT:** Hipertansiyon

National Cholesterol Education Program (NCEP) Adult Treatment Panel III (ATP III) MS' u tanımlamak için alternatif bir klinik kriter öne sürmüştür (52). ATP III kriterlerine göre tanı için tek bir faktör değil, visceral obezite (insülin direnci ile anlamlı korelasyon var), yüksek trigliserid, düşük HDL kolesterol, yüksek kan basıncı ve açlık glukozundan (bozulmuş açlık glukozu veya tip 2 diyabet) ibaret 5 faktörden tanı için 3'nün varlığının yeterli olduğu kabul edilmiştir.

International Diabetes Federation (IDF) 2005' te daha önceki ATP III kriterlerini modifiye etmiştir (53). Visceral obezitenin insülin direnciyle kuvvetle korele olması nedeniyle insülin direncini ölçmenin gereksiz olduğu, visceral obezite varsa ATP III' ün kriterlerinden 2' sinin daha olmasının tanı için yeterli

olduğu görüşüne varmıştır. Ayrıca IDF visceral obezitede etnik grupların farklılığına önem vermiştir. Bel çevresinde her milletin kendi ortalama değerlerinin göz önüne alınarak değerlendirilmesi konusuna dikkat çekmiştir. MS' u ATP III kriterlerine göre değerlendiren birçok çalışma yapılmıştır. Bozulmuş açlık glukozu düzeyi 110 mg/dl' den 100 mg/dl' ye indirilmiştir. Bu ayarlama American Diabetes Association'ın (ADA) yeni modifiye edilen bozulmuş açlık glukozu kriterlerine uymaktadır (54).

MS ABD'de ortalama popülasyonun % 24' n etkilemektedir. ABD'de 47 milyon bireyde MS bulunmaktadır ve bu kişilerin % 44'  50 yaş ve üzerindedir (55).

Ülkemizde MS' a, erkeklerin % 31' inde, kadınların % 43' nde rastlanmaktadır. Bu oranlara göre 30 yaş ve üzerindeki 9.2 milyon erişkinde MS bulunduğu hesaplanmaktadır. Hipertansiyon, HDL-kolesterol düşüklüğü ve kadınlarda visceral obezite MS' luların büyük çoğunluğunda saptanmıştır (56,57).

Ülkemizde yapılan TEKHARF alışmasında NCEP kriterlerine göre MS sıklığı 1990 yılında % 24.4, 2000 yılında ise % 36.2 bulunmuştur (58). Yine lkemizde, 2004 yılında yapılan Türkiye Metabolik Sendrom Araştırması (METSAR) sonuçlarına göre 20 yaş ve üzerindeki erişkinlerde MS sıklığı % 35 olarak saptanmıştır. Bu araştırmada kadınlarımızda MS sıklığı erkeklere göre daha yüksek bulunmuştur (kadınlarda % 41.1, erkeklerde % 28.8) (59).

MS' daki bozuklukların patogenezi ni açıklayabilecek asıl mekanizmanın insülin direnci olduğu düşünülmektedir. İnsülin direnci dolaşımdaki glukozu normal biyolojik yanıtın oluşması için daha fazla insüline gerek duyulması olarak tanımlanmaktadır (60). İnsülin direnci ölçümü için çeşitli teknikler kullanılmakla birlikte kullanım kolaylığı nedeniyle en çok tercih edileni Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance (HOMA-IR) tekniğidir. HOMA-IR řu formülle hesaplanır: [(açlık glukoz (mg/dL)/18) x açlık insülin ( $\mu$ IU/mL)] /22.5} (61).

Hiperinsülinemi ve insülin direnci yaptığı bilinen diyet (fruktozdan zengin diyet) değerlikleriyle beslenen sıçanlarda, normal diyetle beslenen

sıçanlara göre kan basıncının arttığı gösterilmiştir. Hipertansiyonu olan insanlarda da insülin direnci ile karbonhidrat ve lipid metabolizmasındaki anormallikler arasında ilişki bulunmuştur (62).

İnsülin direncinin diabetes mellitus ile sonuçlanıp sonuçlanmamasında beta hücresi fonksiyon kaybının derecesi rol oynar. İnsülin direncinin varlığında beta hücrelerinin insülin salgılamasındaki erken fazı etkilenmiştir (95). İnsülin direnci oluşturan risk faktörleri düzeltilemez veya düzeltilmezse diabetes mellitus ile sonuçlanmaktadır (62,63).

Obezite, tip 2 diyabet için önemli bir ön belirleyicidir. Tüm obezlerde tip 2 diyabet olmasa da, tip 2 diyabetli hastaların büyük çoğunluğu obezdir. Obezlerde varolan insüline karşı duyarsızlık da kişiden kişiye değişmektedir. Ayrıca insülin direnci ile obezite arasında hangisinin diğerinin sonucu olduğu konusunda da kesin bir görüş birliği yoktur. Bilinen ise özellikle viseral obezite ile insülin direnci arasında sıkı ilişki olduğudur (64).

Obezlerde açlık plazma insülin düzeyi ve oral glukoz tolerans testine insülin yanıtı artmıştır. Portal plazma insülin düzeyleri (insülin sekresyonu indeksi olarak) viseral ve alt beden obeziteyi arasında ayırım olmadığını göstermiştir. Kilo artışı hepatik ve periferik insülin duyarlılığında azalma ile karakterizedir. Özellikle üst beden obezitesinde hepatik ve periferik insülin duyarlılığında azalmayla birlikte periferik glukoz kullanımının maksimum uyarılmasında da belirgin azalma vardır. Paralel olarak bel-kalça oranı arttıkça insülin duyarlılığı azalmaktadır (64).

Hipertrofik yağ hücreleri insüline dirençlidir ve tüm vücut insülin direnciyle ilişkilidir. Kilo kaybıyla birlikte yağ hücrelerinin boyutları küçülür, insülin bağlanması artar, insülin reseptör sinyali düzelir ve postprandial insülin aracılı glukoz tasarrufu artar. Obezlerde bozulmuş olan açlık hepatik glukoz çıkışı düzelir (65).

Obezite ve insülin direncinin Tip 2 diyabete 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. Beta hücrelerinin insülin salgılamasındaki bozukluk

önemlidir, ancak ek faktörler de vardır. Hiperglisemi ortaya çıkınca beta hücrelerini inhibe eder, insülin aktivitesini azaltır ve rölatif insülin yetersizliğine neden olur (65).

Yapılan çalışmalar obezitede insülin sekresyon paterninin değiştiğini göstermiştir. İnsülin pulsasyonundaki değişiklikler yalnızca insülinin metabolik aktivitelerini etkilemekle kalmaz, birlikte hücre proliferasyon ve trombotik süreçle ilişkili mitojenik aktivitelerine de aracılık eder. Obezlerde tip 2 diyabet gelişmeden önce ve tip 2 diyabetli obezlerin akrabalarında hızlı insülin pulsasyonunun bozulduğu gösterilmiştir. Bu durum daha tip 2 diyabet gelişmeden önce beta hücre bozukluğunun var olduğunu destekler.

Obezitede insülin direncinin olası araçlarından biri de artmış serbest yağ asitleridir. Lipid döngüsünün yükselmesine yanıt olarak obezitede serbest yağ asidi (SYA) düzeyleri artmıştır. SYA insülinin uyardığı kaslardaki glukoz kullanımını inhibe eder, hepatik glukoz çıkışını artırır ve insülinin hepatik klirensini inhibe eder. Normal glukoz toleransına sahip obezlerde SYA düzeyinin akut olarak yükselmesi insülin aracılı glukoz tasarrufunu bozmaz ancak hepatik insülin direncine neden olur. İntraabdominal adipositlerde ciltaltı yağ dokusuna göre lipolitik aktivitenin daha belirgin olması İntraabdominal obezite ile insülin direnci arasındaki ilişkinin olası nedeni SYA'dir görüşünü desteklemektedir (12).

İnsülin direncinin obezlerde bir başka nedeni insülin reseptör sayısının ve fonksiyonunun azalması ve postreseptör bozukluklardır. Yağ hücrelerinde GLUT-4 glukoz taşıyıcılarının sayı ve fonksiyonlarındaki bozukluk insülinin uyardığı kastaki glukoz transportunda görülen aksamalardan biridir. Bu taşıyıcılar normalde insüline yanıt olarak intraselüler mesafeden plazma membranına hareket ederler. Glukoz hücreye girdikten sonra glukoz oksidasyonunda küçük bir etki sonucu glukozun glikojen olarak depolanmasındaki blokla direnç açığa çıkar. Bozulmuş glikojen sentezi insülin direncinin glikojen sentezi inhibe etmesine bağlı olabilir (66).

Yukarıdaki çalışmaların tümü viseral obezitenin insülin direnci ve ilişkili risk ve komplikasyonlar yönünden önemini ortaya koymaktadır. Vücut yağının

abdominal bölgede depolanmasında genetik faktörlerden sigara-alkol kullanımına kadar pek çok faktörün etkili olabileceği gösterilmiştir. Hipotalamo-pituiter-adrenal aksın (HPA) ritminin çeşitli genetik ve çevresel faktörler tarafından etkilenmesinin ve diğer bazı hormon akslarındaki değişikliklerin de vücut yağının santralizasyonunda yani viseral obezite gelişiminde etkili olduğu bilinmektedir (67).

## **HİPOTALAMO-PİTÜİTER-ADRENAL AKS VE OBEZİTE**

Kortikotropin-serbestleştirici hormon (CRH), hipotalamusta üretilmektedir ve hipofiz bezini, ACTH salgılaması için uyarmaktadır. ACTH da kortizol sentezlemesi için adrenal bezleri uyarmaktadır. Kortizol, negatif feedback mekanizmayla CRH ve ACTH üretimini inhibe etmektedir. Kortizol ve ACTH diüurnal olarak salgılanmaktadır. Her iki hormonun da salgılatıcı atımları, en yüksek düzeylerinin görüldüğü sabah saatlerinde en sıktır ve amplitüdüleri en fazladır. En düşük düzeyleri ise gece yarısı civarındadır.

Sabah bazal kortizol ve ACTH düzeyleri obezitede genellikle normaldir (68,69). Obezlerde hem artmış kortizol üretimi, hem de artmış metabolik hız söz konusudur. Bu değişikliklerin net sonucu, normal kortizol düzeyleridir (70). Artmış kortizol metabolik hızı, 17-hidroksikortikosteroidler gibi kortizolün metabolik ürünlerinin artmış düzeylerinin gösterilmesi ile kanıtlanabilmektedir. Serbest üriner kortizol de obez olgularda normal olarak bildirilmiştir. Kortizolün sirkadyen ritmi obezitede korunmuştur. Kortizol-bağlayıcı protein (CBG) ise azalmıştır (71).

Stres faktörleri karşısında farklı obezite tiplerinde olan olgularda farklı ACTH ve kortizol yanıtları söz konusudur. Viseral obezitesi olanlarda HPA aksında bozukluk vardır. Viseral obezitesi olan bireylerde, periferal obezitesi olan veya normal kilolu bireylere göre bazal ACTH ve kortizol düzeyleri farklı olmadığı halde, düşük ACTH pulsasyonları ile birlikte artmış ACTH pulsasyon sayısı saptanmıştır (72). Viseral obezitede CRH uyarısına karşı artmış ACTH ve kortizol yanıtları gözlenmiştir. Yapılan bir çalışmada 0.85' ten fazla BKO



olan obez premenapozal kadınlarda, 0.85' ten daha düşük bel-kalça oranına sahip olanlara göre daha fazla üriner serbest kortizol düzeyleri ve CRH' ya karşı daha yüksek ACTH ve kortizol yanıtları gösterilmiştir (71). Bir başka çalışmada obez premenapozal kadınlarda üriner kortizol atılımının BKO ile korele olduğu, VKİ ile olmadığı gösterilmiştir. Yine aynı çalışmada ACTH' ya karşı kortizol cevabının BKO ile pozitif korelasyon gösterdiği saptanmıştır. 0.87' den daha fazla BKO olan obez kadınlarda, 0.87' den daha az BKO olanlara göre, ACTH uygulamasına karşı anlamlı ölçüde daha yüksek serum kortizol yanıtı alınmıştır (73). HPA aksının benzer aşırı-cevaplılığı, arjinin-vazopressin yada insülin ile indüklenmiş hipoglisemi sırasında gözlenmiştir. Yapılan bir çalışmada santral obezitesi olan erkeklerde bir önceki çalışmadaki premenapozal kadınlarda görülene benzer şekilde BKO ile, CRH' ya karşı kortizol/ACTH yanıtı arasında pozitif bir korelasyon bulunmuştur (74). Premenapozal kadınlarda görülenin aksine, santral obezitesi olan postmenapozal kadınlarda CRH' ya karşı kortizol yanıtı ile BKO arasında anlamlı bir korelasyon gösterilememiştir (75). Bunun olası bir açıklaması, menapoz sonrası östrojen eksikliğinin, CRH' ya karşı kortizol ve ACTH yanıtını azaltabileceğidir.

Öğündeki bileşimler de obezitede HPA aksı aktivitesinde rol oynuyor gibi görünmektedir. Yüksek karbonhidratlı bir öğün sonrasında, periferal obeziteli kadınlara göre viseral obeziteli kadınlarda anlamlı oranda daha yüksek ACTH ve kortizol dalgası oluşmaktadır (76).

Kilo kaybı, obezitede HPA aksında gözlenen değişikliklerin bazılarını düzeltebilmektedir. Yapılan bir çalışmada obez kadınlara, kilo kaybından önce ve sonra CRH testi uygulanmıştır. Kilo kaybından önce ve sonra CRH' ya karşı ACTH yanıtları anlamlı farklılık göstermezken kilo kaybı sonrası kortizol yanıtları anlamlı azalmıştır (77).

Özetle, obezitede sabah ölçülen bazal ACTH düzeyleri, kortizol düzeyleri ve üriner serbest kortizol düzeyleri genellikle normal olduğu halde, kortizol üretim hızı ve kortizolün metabolik hızı artmıştır. Değişik tipteki obezitelere uyarıcı testlere karşı alınan kortizol ve ACTH yanıtları

değişkendir. Viseral obezitesi olan obez bireylerin HPA aksında hiperaktivite vardır ve uyarıcı testlere verdikleri yanıtlar da genellikle artmış bulunmuştur.

## **HİPOTALAMO-PİTUİTER-TİROİD AKS VE OBEZİTE**

Hipotalamustan TRH [Tirotropin Releasing (Serbestleştirici) Hormon] ve hipofiz bezinden de TSH salgılanması tiroid bezi fonksiyonlarının düzenlenmesinde ilk basamakları oluştururlar. TSH hipofizin anteromedial bölgesinden pulsatil olarak diurnal varyasyon ile salgılanır. Bu sabahın erken saatleri ve akşamın geç saatlerinde pik, gün ortası ve akşamın erken saatlerinde düşük TSH konsantrasyonlarına yol açan bir durumdur. Bu değişkenlikler TSH ölçümlerinde normal dışı değerlere neden olmazlar (78).Tiroid bezinde hormon üretimi, tiroid bezine iyot alımı ve tiroid bezinin büyümesi, TSH' nın tiroid bezi üzerindeki etkilerine bağlıdır. Dolaşımdaki tiroid hormon düzeylerindeki bir değişikliğe TSH salınımı azalarak veya artarak yanıt verir ve bazal tiroid hormon düzeylerinin korunmasına çalışır. TRH direkt olarak TSH salgılayıcı hücreler üzerine etkilidir ve ötiroid durumun korunmasında önemli bir rol üstlenir. Dopamin ve somatostatin gibi nörotransmitterlerin TSH baskılayıcı etkileri bulunmaktadır. Birçok ilaç da tiroid hormon kaskatını etkileyebilmektedir. Kortikosteroidler TSH salınımını baskılayarak, amiodaron tiroid hormon üretiminde azalma veya artışa neden olabilmektedir. İyot içeren bazı astım preparatları, kontrast ajanlar ve ekspektoranlar da tiroid fonksiyonları üzerinde etki gösterebilirler.

Tiroid bezinde tiroksin ( $T_4$ ) ve triiodotironin ( $T_3$ ) sentezi bezin içinde oluşur.  $T_4$  sekrete edilen ana üründür ve rölatif olarak inaktiftir. Biyolojik olarak aktif olan ürün  $T_3$ 'ün % 85' i,  $T_4$ ' den 5'-monodeiodinaz enzimi ile periferde meydana gelir (79).Tiroid hormonlarının etkileri genelde  $T_3$ ' ün nükleer reseptörlerine bağlanması ve bunların da tiroid hormonuna yanıtılı gen dizilerinin ekspresyonunu düzenlemeleri ile oluşur (80-81).  $T_3$  bu reseptörlere  $T_4$ ' den daha yüksek affinite ile bağlandığından  $T_3$ ' ün biyolojik aktivitesi daha yüksektir (82).

$T_3$  ve  $T_4$  enerji metabolizmasında önemli bir rol oynamaktadır. Obezitenin bir nedeni de tiroid hormon sekresyon bozukluğu olabilir. Hipotiroidizm obez kişilerde kilo alımının en sık nedeni olmamakla birlikte kilo alımı ile ilişkilidir. Obez olgularda yapılan araştırmalarda en az % 10' unda hipotiroidi bulunmuştur (83). Hipotiroidili hastaların hormon replasman tedavisi sonrası yağ dışı kitlelerinde ve vücut yağ oranlarında dansitometre ile yapılan ölçümlerde azalma saptanmıştır (84). Vücut yağ oranlarında azalma bioelektrik direnç yöntemi ile yapılan ölçümlerle de doğrulanmıştır (85).

İstirahatteki enerji tüketimi, tiroid hormonu düzeylerinden etkilenmektedir. Düşük tiroid hormonu düzeyleri, istirahat enerji tüketimini azaltırken, yüksek tiroid hormonu düzeyleri, istirahat enerji tüketimini arttırmaktadır. Tiroid hormonu düzeylerindeki en ufak bir düşme bile, istirahat enerji tüketimini azaltmaktadır. Tiroksin ile tedavi edilmiş hipotiroidi hastaları ile yapılan bir çalışmada, istirahatteki enerji tüketimi ile TSH düzeyleri arasında anlamlı bir negatif korelasyon mevcuttur, üstelik TSH değişiklikleri normal aralıkta olduğu halde, istirahat enerji tüketimindeki bu kronik hafif azalma, klinik veya subklinik hipotiroidizmi olan hastalarda kilo alımına katkıda bulunabilmektedir (86).

Obezitede tiroid hormonlarının düzeyleri genellikle normaldir. Pek çok çalışmada, normal ve aşırı kilolu bireylerde TRH, TSH, tiroglobulin, total  $T_4$  ( $TT_4$ ) ve  $ST_4$  için anlamlı ölçüde fark tespit edilemezken,  $T_3$  için sonuçlar çelişkilidir. Obezitede normal ve artmış  $T_3$  düzeylerini bildiren raporlar bulunmaktadır. Artmış  $T_3$  düzeyleri, artmış vücut ağırlığına değil de, artmış besin tüketimine bağlı gibi görünmektedir, çünkü yapılan çalışmalarda vücut ağırlığı ile  $T_3$  düzeyleri arasında pozitif korelasyon bulunamamıştır. Normal-kilolu olguların aşırı beslenmesi sonrası yapılan ölçümler, artmış  $T_3$  düzeylerini göstermektedir. Çalışmalar total enerji tüketimi ve bazal metabolizma hızının, total ve serbest  $T_3$  düzeyleriyle pozitif korele olduğunu göstermiştir. Buna karşın vücut kitle indeksi, revers  $T_3$  ( $rT_3$ ) düzeyleri ile negatif koreledir (71). Bir çalışmada, günlük 2000 kaloriden 4000 kaloriye olan progresif besin artışının,  $T_3$  düzeylerinde anlamlı artış ve  $rT_3$ ' te azalma

ile birlikte olduğu bildirilmiştir, ancak  $T_4$  düzeylerinde hişbir değişim saptanmamıştır (87). Aşırı miktardaki kalori kaynağına bakmaksızın, (karbonhidrat, protein, yağ gibi)  $T_3$  düzeylerindeki artış dikkat çekicidir (88). Karşıt şekilde, diyet veya obezite cerrahisi ile kilo kaybından sonra  $T_3$  düzeylerinde azalma olmaktadır. Bir çalışmada, açlık süresince obez bireylerde  $T_3$  düzeylerinde önemli bir azalma gösterilmiştir.  $T_4$ '  n  $T_3$ ' e dönüşümünün azalması,  $T_3$  düzeylerindeki azalmadan sorumludur (89).  $rT_3$  düzeyleri açlık sırasında artmaktadır (90).

TRH uyarısına TSH' nin yanıtı konusunda da çelişkili raporlar vardır. Obez bireylerdeki alışmalar, TRH uyarısı sonrası normal veya artmış TSH yanıtları bildirmişlerdir (71).

Hipotalamo-pituiter-adrenal ve tiroid akslarının obezitede nasıl etkilendiği çok açık değildir. Bu aksların farklı obezite evrelerinde etkilenme düzeyleri ile ilgili herhangi bir karşılaştırmalı çalışma da literatürde bulunmamaktadır. Çalışmadaki amacımız farklı obezite evrelerinde hipotalamo-pituiter-adrenal (ACTH, kortizol) ve tiroid (TSH,  $ST_3$ ,  $ST_4$ ) akslarının karşılaştırılması ve VK , B, K, BKO gibi obezite parametreleri ve insülin direnci ile ilişkilerinin değerlendirilmesidir.

## GEREÇ VE YÖNTEM

UÜTF Dekanlığı Etik Kurulu'nun 11 Eylül 2007 tarih ve 14/24 sayılı kararı ile etik kurul onayı alındıktan sonra Eylül 2000 ve Mart 2007 tarihleri arasında, obezite nedeniyle, UÜTF İç Hastalıkları AD Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları BD' i Polikliniğine başvuran olgu dosyaları incelendi.

Çalışmaya aşağıdaki kriterlere uyan olgu dosyaları kabul edildi.

1.  $\geq 18$  yaş olmak
2.  $VKİ \geq 30 \text{ kg/m}^2$
3. Sekonder obezite nedeni olabilecek diyabet, hipotiroidi, Cushing sendromu gibi yandaş hastalıkların ve ilaç kullanımının bulunmaması
4. Dosyada aşağıdaki parametrelerle ilgili verilerin eksiksiz kayıt edilmiş olması.

Çalışmaya alınmaya uygun bulunan olgular için yaş, sigara, alkol ve varsa ilaç kullanımı, diğer yandaş hastalıklar, vücut kitle indeksi, bel çevresi, kalça çevresi, bel-kalça oranı, obezite evresi, vücut yağ oranı, sistolik kan basıncı, diyastolik kan basıncı, açlık kan şekeri, lipid profili, serum insülin, C-peptid, TSH,  $ST_3$ ,  $ST_4$ , ACTH, kortizol düzeyleri ile hesaplanmış olan HOMA-IR:  $[\text{açlık glukoz (mg/dL)/18}] \times \text{açlık insülin } (\mu\text{IU/mL}) / 22.5]$  gibi değerleri kayıt etmek üzere bir form oluşturuldu. Toplam 470 olgunun dosyası tarandı Bunlardan 23' ü erkek, 178'i kadın olmak üzere kriterlere uyan 201 olgu çalışmaya alındı. Bu olgular WHO' nun (Evre I =  $VKİ \geq 30-34.9 \text{ kg/m}^2$ , Evre II =  $VKİ \geq 35-39.9 \text{ kg/m}^2$ , Evre III =  $VKİ \geq 40 \text{ kg/m}^2$ ) obezite için önerdiği şekilde VKİ' ne göre üç obezite evresine ayrıldı (1) (Tablo 1).

Çalışmamızda kullanılan klinik ve laboratuvar parametrelerin normal değer aralık ve birimleri tablo-7' de verilmiştir.

Çalışmamızda istatistiksel analizler için "SPSS 13.0 for Windows" programı kullanıldı. Kategorik veriler sayı ve yüzde kullanılarak frekans

tabloları ile birlikte verildi. Sürekli değişkenler ortalama, standart sapma, median, minimum-maksimum değerleri ile birlikte verildi.

**Tablo-7:** Kullanılan klinik ve laboratuvar parametrelerin birimleri ve normal değer aralıkları

PARAMETRE	NORMAL ARALIK (BİRİM)
VKİ	18.5-25 (kg/m <sup>2</sup> )
BÇ	erkek < 102 cm kadın < 88 cm
BKO	Erkek < 0.90 Kadın < 0.85
VYY	Erkek < %25 Kadın < %30
SKB	< 130 (mmHg)
DKB	< 85 (mmHg)
AKŞ	60-100 (mg/dl)
İnsülin	< 28.1 (µIU/ml)
C-P	0.90-7.1 (ng/ml)
HOMA-IR	< 2.7
T.KOL	< 200 (mg/d)
HDL	erkek > 40 (mg/dl) kadın > 50 mg/dl
LDL	< 130 (mg/dl)
TG	< 150 (mg/d)
ACTH	0-46.00 (pg/ml)
Kortizol	6.0-19.0 (pg/dl)
TSH	0.350-4.94 (µIU/ml)
ST <sub>3</sub>	1.71-3.71 (pg/ml)
ST <sub>4</sub>	0.70-1.48 (ng/dl)

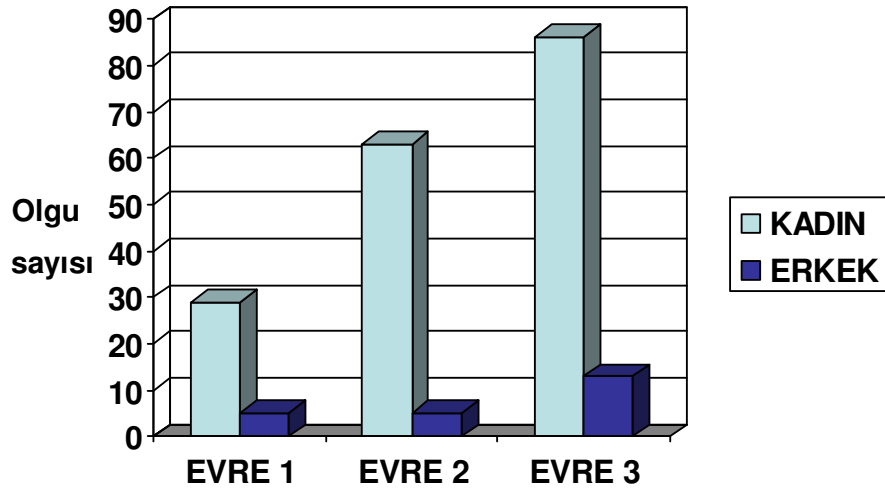
Evre grupları arasında sürekli değişken ortalamaları bakımından yapılan istatistiksel karşılaştırmalarda ANOVA, Kruskal-Wallis, Mann-Whitney U (M-W) testleri, cinsiyet grupları arasında sürekli değişken ortalamaları bakımından yapılan karşılaştırmalarda M-W testi kullanıldı.

Parametrik ve nonparametrik testlerin seçiminde örneklem sayısı, verilerin normal dağılıma uygunluk gösterip göstermediğinin test edilmesine yardımcı olan tek örneklem, Kolmogorov-Smirnov testi ve ikiden fazla grup arasında karşılaştırma yapılırken varyansların homojenliğine ilişkin kullanılan Levene testi kriter olarak alındı.

Kategorik veriler arasındaki ilişki Ki-Kare testi ile incelendi. Sürekli değişkenler arasındaki ilişkinin derecesi ve yönü korelasyon analizi ile incelendi. Pearson korelasyon kat sayısından yararlanıldı. Çalışmamızda  $p \leq 0,05$  istatistiksel anlam düzeyi olarak kabul edildi.

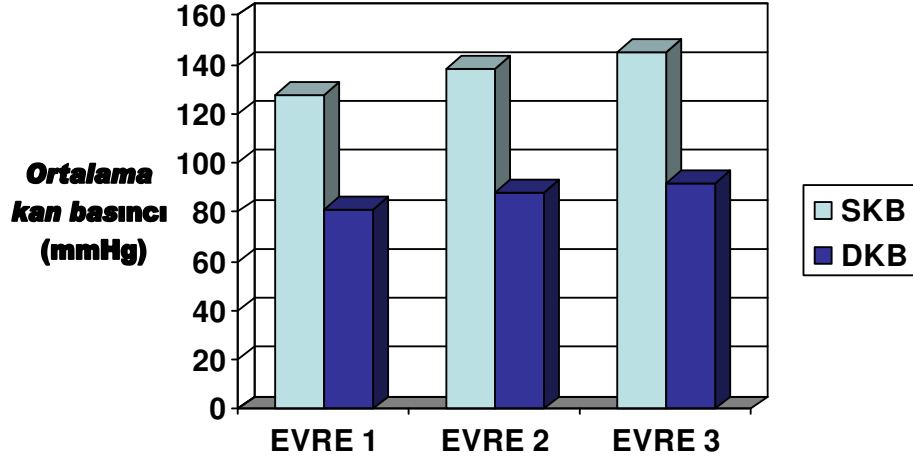
## BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen hastaların 34 (% 16,9) tanesi evre I, 68 (% 33,8) tanesi evre II ve 99 (% 49,3) tanesi evre III grubundaydı. Evre I'de 5 erkek 29 kadın, evre II'de 5 erkek 63 kadın, evre III' te 13 erkek ve 86 kadın vardı (Şekil 1). Evrelere göre gruplarda cinsiyet dağılımı farklılık göstermedi ( $p>0.05$ )



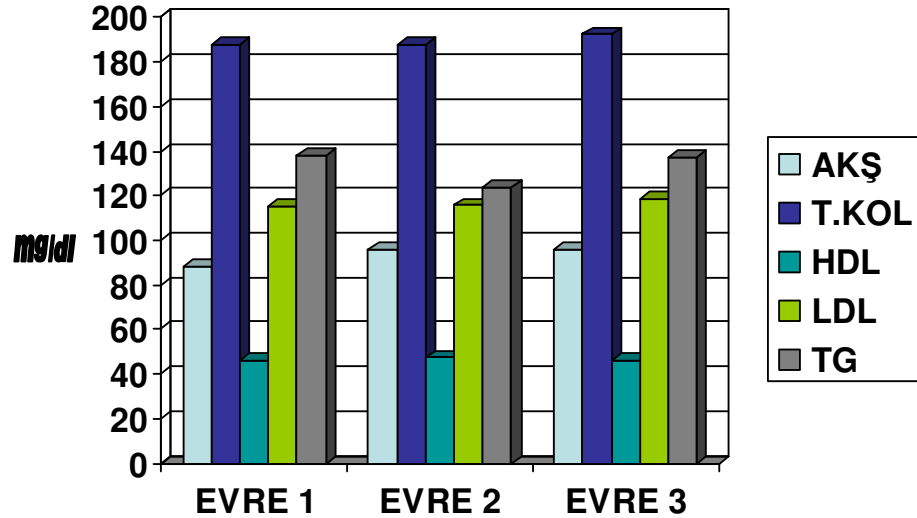
Şekil 1: Olguların obezite evrelerine göre cinsiyet dağılımı

Olgular demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri bakımından incelendiğinde evre I'de ortalama yaş  $36\pm 13$  yıl, evre II' de  $40\pm 12$  yıl ve evre III' te  $41\pm 12$  yıl olarak bulundu. Gruplar arasında ortalama yaşlar arasındaki fark anlamlı bulunmadı. Olguların VKİ, BÇ ve KÇ' leri değerlendirildiğinde evre I' deki olguların evre II ve III' e, evre II' dekilerin evre III' e göre anlamlı düşük olduğu gösterildi ( $p< 0.001$ ). BKO gruplar arasında farklılık göstermiyordu. VYY evre I' de evre II ve evre III' e göre anlamlı düşüktü. (I-II,  $p<0,01$ , I-II-III  $p<0.001$ ) SKB evre I' de evre III' e göre anlamlı düşük ( $p<0.001$ ), DKB evre I' de evre II ( $p<0.05$ ) ve evre III' e göre ( $p<0.001$ ) anlamlı düşük bulundu. Olguların evre gruplarına göre ölçülen arteriyel kan basınçları şekil-2' de gösterilmiştir.



Şekil 2 : Olguların evre gruplarına göre ölçülen arteriyel kan basınçları

AKŞ evre I' de evre III' e göre anlamlı düşüktü ( $p < 0.05$ ). C-P ise evre III' te evre I' e göre anlamlı yüksekti ( $p < 0.05$ ). Evreler arası karşılaştırmada insülin, HOMA-IR, T.KOL, HDL, LDL, TG, ACTH, kortizol, TSH, ST<sub>3</sub> ve ST<sub>4</sub> arasında anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo: 8). Olguların evre gruplarına göre ölçülen açlık glisemisi ve lipid profili değerleri şekil-3' te gösterilmiştir.



Şekil 3 : Olguların evre gruplarına göre ölçülen açlık glisemisi ve lipid profili değerleri



**Tablo 8:** Olguların karakteristik ve bazı klinik özellikleri

	EVRE 1	EVRE 2	EVRE 3	ANOVA P
YAŞ (yıl)	36±13,0	40±12,0	41,1±12,4	AD
VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	32,6±1,4 <sup>a</sup>	36,9±1,3 <sup>a</sup>	48±7,0 <sup>a</sup>	<0.001
BÇ (cm)	100±12,0 <sup>a</sup>	108±8,0 <sup>a</sup>	122±13,0 <sup>a</sup>	<0.001
KÇ (cm)	111±8,0 <sup>a</sup>	122±8,0 <sup>a</sup>	137±16,0 <sup>a</sup>	<0.001
BKO	0,89±0,1	0,88±0,8	0,87±0,8	AD
VYY(%)	37,3±4,7	42,3±5,0 <sup>b</sup>	47,7±3,0 <sup>a</sup>	<0.001
SKB (mmHg)	127±16,5	138±12,6	145±26,1 <sup>c</sup>	<0.001
DKB (mmHg)	81,2±10,9	87,9±13,6 <sup>d</sup>	91,6±11,9 <sup>c</sup>	<0.001
AKŞ (mg/dl)	87,9±10,0 <sup>e</sup>	95,4±14,6	95,6±14,1	<0.01
İnsülin (µU/ml)	15,2±11,6	14,6±8,3	15,6±8,0	AD
C-P (ng/ml)	3,16±1,8	3,22±1,1	3,91±1,7 <sup>e</sup>	<0.01
HOMA-IR	3,28±2,4	3,45±2,1	3,7±2,0	AD
T.KOL (mg/d)	188±35,0	188±39,0	192±97,0	AD
HDL (mg/d)	45±9,6	47,3±10,0	46,4±10,3	AD
LDL (mg/d)	114,8±28,6	115,6±34,4	118,7±30,6	AD
TG (mg/d)	138,2±83,4	123,3±47,8	136,9±54,3	AD
ACTH (pg/ml)	22,8±23,1	19,7±12,8	23,7±18,3	AD
Kortizol (pg/dl)	13,3±8,2	12,4±6,3	14,3±16,2	AD
TSH (µU/ml)	1,74±1,0	1,65±1,0	1,76±1,1	AD
ST <sub>3</sub> (pg/ml)	3,05±0,4	2,89±0,5	2,88±0,6	AD
ST <sub>4</sub> (ng/dl)	1,66±2,6	1,07±0,1	1,76±1,1	AD

**VKI:** Vücut Kitle İndeksi, **BÇ:** Bel çevresi, **KÇ:** Kalça çevresi, **BKO:** Bel kalça oranı, **VYY:** Vücut yağ yüzdesi, **SKB:** Sistolik Kan Basıncı, **DKB:** Diyastolik Kan Basıncı, **AKŞ:** Açlık Kan Şekeri, **T.KOL:** Total kolesterol, **TG:** Trigliserid, **HDL:** Yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol, **LDL:** Düşük dansiteli lipoprotein kolesterol **C-P:** C-Peptid, **TSH:** Tiroid stimulan hormon, **ST<sub>3</sub>:** Serbest T<sub>3</sub>, **ST<sub>4</sub>:** Serbest T<sub>4</sub>, **ACTH:** Adrenokortikotropik hormon, **HOMA-IR.** Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance, **AD:** Anlamalı değil. Değerler ortalama±Standart sapma olarak verilmiştir **a:** p<0.001 diğer evrelerle karşılaştırıldığında, **b:** p<0.01 evre I-II karşılaştırıldığında **c:** p<0.001 evre I-III karşılaştırıldığında, **d:** p<0.05 evre I-II karşılaştırıldığında, **e:** p<0.05 evre I-III ve evre II-III karşılaştırıldığında

Olguların obezite ve insülin direnci parametreleri ile adrenokortikal ve tiroid hormon düzeyleri arasındaki korelasyon incelendiğinde VKİ ile BÇ ( $p<0.001$ ), KÇ ( $p<0.001$ ), HOMA-IR ( $p<0.05$ ), C-P ( $p<0.01$ ) ve ACTH ( $p<0.01$ ) arasında pozitif korelasyon olduğu saptandı. BÇ ile KÇ ( $p<0.001$ ), HOMA-IR ( $p<0.05$ ), insülin ( $p<0.05$ ), C-P ( $p<0.01$ ) ve ACTH arasında pozitif korelasyon vardı. KÇ; C-P ( $p<0.05$ ) ile pozitif korelasyon gösterdi. HOMA-IR; insülin ( $p<0.001$ ), C-P ( $p<0.001$ ), ACTH ( $p<0.001$ ) ve kortizol ( $p<0.05$ ) ile pozitif olarak korele idi.

Obezite ve insülin direnci parametreleri ile TSH,  $ST_3$ ,  $ST_4$  arasında herhangi bir korelasyon saptanmadı. Olguların obezite ve insülin direnci parametreleri ile hipotalamo-pituiter-adrenal ve tiroid aks hormonları arasındaki korelasyon analizi sonuçları tablo-9' da gösterilmiştir.

**Tablo-9:** Olguların obezite ve insülin direnci parametreleri ile hipotalamo-pituiter-adrenal ve tiroid aks hormonları arasındaki korelasyon analizi sonuçları

		ACTH	Kortizol	$ST_3$	$ST_4$	TSH
VKİ	r	0.195**	0.063	-0.101	-0.065	-0.032
	p	<0.01	0.392	0.292	0.471	0.655
BÇ	r	0.202*	0.057	-0.082	-0.073	0.044
	p	0.018	0.495	0.459	0.482	0.588
KÇ	r	0.091	0.054	-0.087	-0.044	0.107
	p	0.300	0.529	0.459	0.682	0.200
İnsülin	r	0.364**	0.137	0.046	-0.044	0.077
	p	0.001	0.064	0.637	0.629	0.286
C-P	r	0.240**	0.114	-0.170	-0.140	-0.010
	p	0.006	0.191	0.147	0.189	0.904
HOMA-IR	r	0.602**	0.167*	-0.008	-0.037	0.078
	p	0.001	0.023	0.937	0.684	0.280

\*Korelasyon anlamlılık düzeyi 0.05

\*\* Korelasyon anlamlılık düzeyi 0.01

## TARTIŞMA VE SONUÇ

Çalışmamızda farklı obezite evrelerinde hipotalamo-pituiter-adrenal (ACTH, kortizol) ve tiroid (TSH, ST<sub>3</sub>, ST<sub>4</sub>) akslarını karşılaştırdık ve VKİ, BÇ, KÇ, BKO gibi obezite parametreleri ve insülin direnci ile ilişkilerini araştırdık.

Yaş ve cinsiyet dağılımı benzer olan gruplar arasında VKİ, BÇ, ve KÇ beklendiği şekilde evre I' de evre II ve III' e evre II' de de evre III' e göre düşüktü, BKO ise tüm gruplarda benzerdi.

VKİ deri kıvrım kalınlığı artışı ile hipertansiyon görülme sıklığı arasında pozitif bir ilişki vardır (91). Kan basıncı ile kilo arasında pozitif korelasyon olduğu gösterilmiş olup 4.5 kg almakla sistolik kan basıncı erkeklerde 4.4, kadınlarda 4.2 mmHg artar. Çocuk ve adölesanlarda da benzer ilişkinin varlığı gösterildi. Kan basıncı yüksek çocuklar üzerinde yapılan bir çalışmada obezite riski 3 kat fazla olarak bulundu (92, 93). Ülkemizde yapılan TEKHARF çalışmasında da kan basıncı ile obezite arasında doğrusal bir ilişki olduğu saptanmıştır (94). Framingham çalışma verileri de hipertansif erkeklerin % 70, kadınların % 60' ından fazlasının obez olduğunu bildirmektedir. Aynı çalışma sonuçlarına göre ideal kilonun % 20 üstünde hipertansiyon gözlenme olasılığı 8 kat kadar artmaktadır (91,95-98). NHANES II 20-75 yaşları arasında VKİ>27 kg/m<sup>2</sup> olan Amerikalılarda hipertansiyonu 3 kez, 20-45 yaş arasında ise 6 kez fazla bulmuştur (99). Yapılan bir diğer çalışmada hipertansiyonun obez olanlarda 5 kat daha fazla görüldüğü belirtilmiştir (100).

Ülkemizde yapılan bir başka obezite tarama çalışması olan TOHTA çalışmasında VKİ ile sistolik ve diyastolik kan basıncı arasında ileri derecede anlamlı bir korelasyon (sırasıyla r: 0.237 ve r: 0.219 p<0.001) gösterilmiştir. (101). METSAR çalışmasında hipertansif hastalarda metabolik sendrom görülme sıklığı % 53,9 oranında saptanmış ve bu oranın hipertansiyonu olmayan bireylerde % 8,7' ye gerilediği görülmüştür (102).

Yapılan başka bir çalışmada kan basıncı yüksekliği, bel çevresi kalınlığı ve HDL kolesterol düşüklüğünün özellikle kadınlarda metabolik

sendrom ve kardiyovasküler hastalık riskini belirgin düzeyde arttırdığı tespit edilmiştir (103).

Çeşitli çalışmalarda hiperinsülineminin, total ve hücre içi sodyumunu artırıp vasküler düz kas hücrelerini anjiotensin II ve norepinefrine duyarlılaştırarak vazokonstriksiyona neden olduğu belirtilmiştir (104). Plazma insülin düzeyi arttığında kas, karaciğer ve yağ dokusunda norepinefrin döngüsü artmakta diyetdeki karbonhidrat kesildiğinde ise azalmaktadır (105). Ayrıca insülinin büyüme faktörlerini uyararak vasküler hipertrofiye ve kan basıncını düzenleyen damarların lümenlerinde daralmaya yol açarak hipertansiyon oluşumunda rol oynadığı düşünülmektedir (105-107). Hipertansiyon oluşumunda, hiperinsülinemi ve insülin direncinin neden olduğu birçok metabolik bozukluğun ortak rol oynadığı düşünülmektedir (104). Öglisemik insülin klemp tekniği ile yapılan bir çalışmada nondiyabetik nonobez hipertansif hastaların en az 1/3' ünde insülin direnci saptanmıştır (96,107).

İnsülin direnci ve hipertansiyon ilişkisi bazı çalışmalarda etnik farklılıklarla açıklanmaya çalışılmışsa da insülin direnci olan her ırkta hipertansiyon olması kural değildir. Pima kızılderililerinde, Meksika kökenli Amerikalılarda insülin direnci olmasına karşın hipertansiyon sıklığı yüksek değildir. Afrika kökenli Amerikalı kadınlarda obezite sık olmasına karşın hipertansiyon riski düşüktür. Mikronezya, Polinezya ve Malezyalılarda ise normotansif ve hipertansiflerde insülin düzeyi benzer bulunmuştur (108). Yapılan bir çalışmada diyabetik olmayan olgularda insülin direnci varlığı, kan basıncı artışı ile bağlantılı bulunmuş ancak bu ilişkinin etnik farklılıklar gösterdiği belirtilmiştir (108). Öte yandan hipertansif kişilerin birinci dereceden akrabalarında da insülin direnci vardır. Ayrıca normal sağlıklı bireylerin en azından % 25' inde insülin direnci söz konusudur. İnsülin direnci olan olguların da tümünde hipertansiyon olmaz ya da her hipertansif hastada insülin direnci söz konusu değildir. Açlık glukoz düzeylerindeki değişim gelişecek olan hipertansiyonun habercisidir. DM olan olgularda ise insülin direnci ile hipertansiyon arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (108).

Olgularımız kan basıncı açısından incelendiğinde evre I-II ve II-III arasında SKB açısından fark anlamlı bulunmadı. Ancak evre I-III arasında fark anlamlıydı ( $p<0,001$ ). DKB açısından gruplar incelendiğinde evre I-II ve I-III arasındaki fark anlamlıydı ( $p<0,05$  ve  $0,001$ ). Evre II-III arasında ise DKB açısından fark anlamlı bulunmadı. İnsülin direnci tüm evrelerde benzer bulundu.

Obez kişilerde insülin direncinin sık görüldüğü bilinmektedir (109). Çocuk ve adölesanlarda yapılan obezite ve metabolik sendrom çalışmasında kilolu, obez ve aşırı obez diye hastalar gruplara ayrıldığında gruplar arasında AKŞ açısından anlamlı fark bulunmamıştır. Yine aynı çalışmada gruplar arasında insülin ve HOMA-IR değerlerinde anlamlı fark olduğu saptanmıştır (110). Yapılan diğer bir çalışmada hem diyabetik hem de diyabetik olmayan kişilerde obezite ile insülin direnci arasında güçlü bir ilişki bulunmuş ve VKİ 20' den 30' a yükseldiğinde diyabet riskinin 11 kat artabileceği gösterilmiştir (111). Buna karşın yapılan bazı çalışmalarda obez kişilerin tümünde insülin direnci olmadığı ve insülin direncinin de sadece obezlerde görüldüğü gösterilmiştir. EGIR' in (European Group for the Study of Insulin Resistance) çalışmasında çalışmaya dahil edilen obez kişilerin yaklaşık % 25' inde insülin direnci olduğu bildirilmiştir (112).

Kişinin bozulmuş açlık glukozu veya diyabetinin olmasının MS olma oranını arttırdığı bilinmektedir. Yapılan bir çalışmada diyabet ve MS birlikteliğinin yüksek oranda olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada MS' u olmayan diyabetik hasta oranı düşük saptanmıştır. Diyabetik olmayan grupta yapılan MS kriterlerinin değerlendirmesinde ise bel çevresi ve kan basıncı yüksekliğinin MS olma oranını daha yüksek oranda arttırdığı tespit edilmiştir (113). İnsülin direnci hipertansiyon, diyabet, hipertrigliseridemi, düşük HDL ve küçük yoğun LDL gelişimi için zemin oluşturur. Diyabet, diyabetik dislipidemi ve hipertansiyon gelişimi MS varlığı için risk oluşturmaktadır. Santral obezite ile hemostatik risk faktörlerinin artışı ve proinflamatuvar süreç MS' da kardiyovasküler hastalık riskinin daha belirgin düzeyde yükselmesine neden olur (114).

Kilo artışının diyabet insidansı üzerindeki etkisi NHANES ABD grubundaki takip çalışmasında kantitatif olarak ölçülmüştür. Ölüm kayıtları, hastane yatış ve bakım evi kayıtları ile belirlenen 9 yıllık diyabet insidansı alınan her kilogram için % 4.5 civarında artmıştır. Bu sonuç baz sınır VKİ' ni içeren bir dizi faktör kontrol edildikten sonra elde edilmiştir fakat tanıdaki VKİ için kontrol yapılmamıştır. Bu sonuçlardan NHANES II ve NHANES III arasındaki 3.6 kg' lık ortalama kilo artışının teorik olarak 1990 ve 2000 yılları arasında diyabet insidansında % 16' lık bir artışa neden olduğu hesaplanmıştır (7).

Olgularımızı glisemik parametreler ve insülin direnci açısından değerlendirdiğimizde; AKŞ evre I' de evre III' e göre anlamlı düşüktü ve C-P evre III' te evre I ve II' ye göre anlamlı yüksekti. HOMA-IR evre I' den evre III' e doğru gidildikçe C-P düzeyi de paralel şekilde artsa da bu artış istatistiksel olarak anlamlı değildi. Serum insülin düzeyinde evreler arasında fark gözlenmiyordu. Değişik evrelere dahil edilen obez olguların insülin direnç düzeyleri değişken olabileceğinden, düşük insülin direnç düzeyinde olgular da bulunabildiğinden HOMA-IR ve serum insülin değerleri yönünden evre ortalamaları alındığında ve karşılaştırıldığında beklendiği şekilde obezite evresi arttıkça bu parametrelerde istatistiksel anlamlı bir artış olmamıştır.

Genel popülasyonda bulunan dislipideminin 1/4' ü insülin direnci sendromunun bir komponentidir (115). Yapılan bir çalışmada hipertrigliseridemili hastaların plazma kolesterol konsantrasyonuna bakılmaksızın insülin direncine sahip oldukları ve normal trigliserid konsantrasyonlu hiperkolesterolemik hastaların glukoz ve insulin metabolizmasında anormallik olmadığı gösterilmiştir (116). Yapılan diğer bir çalışmada insulin direnci ile total ve LDL kolesterol düzeyi arasında ilişki olmadığı bulunmuş ve insülin direnci yaratan diğer nedenlerin yokluğunda ailevi hiperkolesterolemide normal açlık insülin düzeylerinin olduğu ve insülin direncinin olmadığı saptanmıştır (117). Ülkemizde yapılan bir çalışmada hiperkolesterolemi ile hiperinsülinemi ve insülin direnci arasında ilişki saptanmamıştır (118).

MS ve obezitenin önemli bir parametresi de lipid profilidir. Obezite ve artmış yağ dokusu salgıladıkları adipokinler aracılığı ile vücutta insülin rezistansına, postprandiyal hiperglisemiye ve dislipidemiye yol açar. Santral yağ dokusunun artmasıyla artan bel çevresi kalınlığı vücutta trigliserid yükselmesine, küçük yoğun LDL kolesterol oluşumuna ve HDL kolesterol düzeyinde azalmaya neden olmaktadır (119). Obezite ve lipid metabolizması değişikliği arasındaki ilişki çok iyi bilinmektedir. Genel olarak obez kişilerde açlık plazma trigliserid değerleri yükselme ve plazma HDL-kolesterol düzeyleri azalma eğilimindedir (38). Aşırı kilolu veya obezlerde kilonun azaltılmasının sağlık yararları bir çok bilimsel araştırmada gösterilmiştir. İdeal kiloya ulaşamamış olsa bile, % 5 gibi bir kilo kaybı, kan basıncı, serum lipid düzeyleri ve glukoz toleransında önemli düzelmeler sağlamaktadır (120-121). Yapılan bir çalışmada açlık trigliserid düzeyi yüksek, bel çevresi 95 cm' den büyük erkekler ve 88 cm'den büyük kadınlardan oluşan 9183 hastada LDL kolesterol ve bel çevresi ile trigliserid yüksekliği arasında korelasyon saptanmıştır. Özellikle MS' lu hastalarda bu korelasyon göze çarpmaktadır (122). Biz hastalarımızın evre gruplarına göre LDL, HDL, TG ve total kolesterol düzeyleri arasında anlamlı fark bulamadık.

MS' da gözlenen anormalliklerin HPA ile bağlantılı olduğu düşünülmektedir. Çeşitli çalışmalarda MS' daki klinik bulguların artmış HPA aktivitesiyle ilişkili olduğu ve sabah 09:00' da artmış kortizol konsantrasyonu ve ACTH' ya artmış kortizol yanıtının olduğu gösterilmiştir (123).

Obezite her iki cinsten HPA aksında çeşitli değişikliklerle ilişkilidir. Bu değişikliklerin göstergeleri ACTH pulsatil salınımında oluşan bozulma (72), laboratuvar stres testlerine kortizolün artmış sekresyon cevabı (124) ve CRH, AVP, ACTH gibi egzogen değişik nöropeptidlere artmış cevabı söz konusudur (72). Obezitedeki kortizol düzeyleri HPA aksının fonksiyonlarını tam yansıtmamaktadır (125) ve obezitedeki kortizol düzeyleri normal (126), düşük (127) veya artmış (128) şeklinde rapor edilmiştir.

Bazal sabah kortizolu ve ACTH düzeyleri, obezitede genellikle normaldir; ancak artmış kortizol üretim hızı ve artmış metabolik hız söz konusudur. Bu değişikliklerin net sonucu, normal kortizol düzeyleridir. Artmış

kortizol metabolik hızı,17-hidroksikortikosteroidler gibi kortizolün metabolik ürünlerinin artmış düzeyleri ile doğrulanmaktadır. Serbest üriner kortizol de obez olgularda normal olarak bildirilmiştir. Kortizolün sirkadiyen ritmi de obezitede korunmuştur. Kortizol-bağlayıcı protein ise azalmıştır (69). Bazı çalışmalarda plazma kortizol düzeyinin HPA aktivitesini yansıtmadığı belirtilmektedir (128). Bir çalışmada aktif glukokortikoid olan kortizolün inaktif form olan kortizona metabolize olmasını sağlayan 11 $\beta$ -hidroksisteroid dehidrogenaz tip 1 (11 $\beta$ HSD1)' in aktivitesinin viseral obezitesi olanlarda azaldığı belirtilmiştir (129).

MS komponentleri olan hipertansiyon, BGT ve dislipideminin HPA aksında meydana gelen disregülayona ve bunun sonucunda CRH' ya abartılı gelişen ACTH yanıtına bağlı olduğu belirtilmiştir (130). Erkeklerde kortizol ile hipertansiyon arasında güçlü bir ilişki bulunurken, kadınlarda kortizol ile insülin duyarlılığı ve lipid düzeyi arasında daha yakın bir korelasyon bulunmaktadır (131). Yapılan bir çalışmada VKİ ve vucut yağ kitlesi ile sabah ölçülen tükürük kortizölü arasında ilişki bulunmazken, BKO ile sabah tükürük kortizölü arasında ilişki bulunmuştur (132). Viseral obezitesi olan bireylerde, periferal obezitesi olan veya normal kilolu bireylere göre bazal ACTH ve kortizol düzeyleri farklı olmadığı halde, düşük ACTH atımları ile birlikte artmış ACTH sekresyonu atım sayısı mevcuttur (72). Diğer bir çalışmada ise, obez premenapozal kadınlarda üriner kortizol atılımının BKO ile korele olduğu, ancak VKİ ile olmadığı gösterilmiştir (73). Yine yapılan başka bir çalışmada viseral obezitesi olan kişilerde kortizol atılımının arttığı ve insülin duyarlılığının azaldığı ortaya konmuştur (133).

Kilo kaybı, obezitede HPA aksında gözlenen değişikliklerin bazılarını düzeltebilmektedir. Bir çalışmada obez kadınlar, anlamlı kilo kaybından önce ve sonra incelenmiş, kilo kaybından önce ve sonra CRH testi yapılmıştır. Kilo kaybından önce ve sonra CRH' ya karşı ACTH yanıtları anlamlı fark göstermemiştir, ancak kilo kaybından önceki durumla kıyaslandığında, kilo kaybı sonrasındaki kortizol yanıtlarında anlamlı bir azalma saptanmıştır (71).

Serum kortizol konsantrasyonu, Kortizol Bağlayıcı Globulin (CBG) tarafından sağlanmaktadır. CBG düzeyi azaldığında dokulara kortizol geçişi



artmakta ve serum kortizol düzeyi sabit tutulmaktadır. Bunun sonucunda yağ dokusu birikimi ve insülin direnci artmaktadır. Serum CBG düzeyinin VKİ, BKO ve HOMA ile negatif korele olduğu bilinmektedir (132).

Olgularımız değerlendirildiğinde evre grupları arasında serum ACTH ve kortizol açısından anlamlı fark bulamadık. Ancak tüm olgular karşılaştırıldığında serum ACTH ile VKİ, BÇ, serum insülin, C-P ve HOMA-IR arasında güçlü pozitif bir korelasyon bulduk. Diğer taraftan kortizol ile sadece HOMA-IR arasında bir korelasyon bulduk.

Obezite gelişimi ve tedavisinde ilgi çeken faktörlerden biri de tiroid hormonlarıdır. Tiroid hormonlarının termogenez üzerine düzenleyici rollerinin olması obezite gelişimi üzerine potansiyel bir faktördür (134). Son yıllarda obez olgularda tiroid fonksiyonları ve VKİ arasındaki ilişkiyi değerlendirmek amacıyla yapılan bir çalışmada, 4649 olgu incelemiş ve daha önce tiroid açısından tedavi alan, aşikar hipo veya hipertiroidisi bulunmayan, son bir yıl içinde gebelik öyküsü olmayan 4082 olgunun verileri analiz edilmiştir. Olguların verileri incelendiğinde VKİ ve TSH arasında pozitif, VKİ ve ST<sub>4</sub> arasında negatif korelasyon bulunduğu, VKİ ve ST<sub>3</sub> arasında ise korelasyon olmadığı gösterilmiştir. Aynı çalışmada olguların 6 ay içinde aldıkları kilonun TSH ile anlamlı bir ilişki göstermediği fakat 5 yıl içinde alınan kilo ile TSH değerleri arasında pozitif ilişki olduğu vurgulanmıştır. Artan TSH düzeylerinin obezite gelişimine katkısı olduğu ileri sürülmüştür (135). Yine başka bir çalışmada obez ve zayıf çocuklar tiroid fonksiyonları açısından karşılaştırılmış TSH, ST<sub>3</sub> düzeyleri obez katılımcılarda zayıflara göre belirgin yüksek bulunmuş, ancak ST<sub>4</sub> açısından iki grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır (136). Fizik muayene ve metabolik olarak stabil seyirli 87 ötiroid obez kadın üzerinde yapılan bir incelemede, VKİ' ne göre 40 kg/m<sup>2</sup> üzerinde ve altında olan gruplar arasında TSH düzeyleri değerlendirilmiştir. Morbid obez olan grupta TSH düzeylerinin daha yüksek olduğu ve VKİ ile TSH arasında pozitif korelasyon varlığı tespit edilmiştir (137). Diğer bir çalışmada obez olguların % 86' sının klinik ve biyokimyasal olarak ötiroid, % 14' ünün hipotiroidi ile uyumlu hormon değerlerine sahip olduğu vurgulanmıştır (138).

Ülkemizde 98 premenapozal ötiroid obez ve 31 nonobez kadın üzerinde yapılan bir çalışmada, obez kadınların nonobez kadınlara göre TSH düzeyleri ve tiroid volümlerinin daha yüksek, ST<sub>3</sub> ve ST<sub>4</sub> düzeylerinin daha düşük olduğu gösterilmiştir. Ayrıca tiroid volümü ile vücut ağırlığı, VKİ, vücut yağ ağırlığı ve yüzdesi, bel çevresi arasında pozitif korelasyon olduğu belirtilmiştir. Obezite tedavisi ile sağlanan % 10 ve üzerinde kilo kaybı ile tiroid volüm ve fonksiyonlarında önemli bir değişkenlik saptanmadığı vurgulanmıştır (139). Yine ülkemizde 90 obez kadın olgu üzerinde yapılan bir başka çalışmada; VKİ<40 kg/m<sup>2</sup> olan 54 (% 60) obez ve VKİ>40 kg/m<sup>2</sup> olan 36 (% 40) morbid obez olgu incelenmiştir. Gruplar arasında yaş, tiroid fonksiyon testleri, tiroid hacmi, VKİ, vücut yağ kitlesi ve yağ yüzdesi arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmamıştır (140). Bu sonuç bizim çalışma sonuçlarımızla da uyumluluk gösteriyordu. Olgularımızın tiroid fonksiyonları değerlendirildiğinde bütün evre grupları arasında normal sınırlar içindeki serum TSH, ST<sub>3</sub> ve ST<sub>4</sub> düzeyleri arasında anlamlı fark bulamadık. VKİ, BÇ, KÇ, insülin, C-P, HOMA-IR, ACTH ve kortizol ile serum TSH, ST<sub>3</sub> ve ST<sub>4</sub> arasında anlamlı bir korelasyon saptamadık.

## SONUÇLAR

Kompleks ve multifaktöriyel bir hastalık olan obezitenin farklı evrelerinde hipotalamo-pituiter-adrenal (ACTH, kortizol) ve tiroid (TSH, ST<sub>3</sub>, ST<sub>4</sub>) akslarını ve obezite parametreleri ve insülin direnci ile ilişkilerini değerlendirdiğimiz retrospektif çalışmamızın sonuçları kısaca değerlendirildiğinde;

- Evreler arası yaş, cinsiyet dağılımı arasında fark yoktu. VKİ, BÇ, ve KÇ beklendiği şekilde evre I' de evre II ve III' e göre anlamlı düşüktü, BKO gruplar arası benzerdi.
- Kan basıncı düzeyi açısından ardışık gruplar arasında belirgin fark bulunmazken, evre I ve evre III arasında anlamlı fark vardı.
- AKŞ ve C-P açısından evre I-III arasında anlamlı fark vardı. İnsülin direnci açısından evre grupları değerlendirildiğinde, serum insülin ve

HOMA-IR değerleri evreler arası benzerdi. HOMA-IR değerleri, serum ACTH ve kortizol değerleri ile pozitif korelasyon gösteriyordu.

- Bütün evre grupları değerlendirildiğinde, serum T.KOL, LDL, HDL, TG, ACTH, Kortizol ve TSH, ST<sub>3</sub>, ST<sub>4</sub> değerleri, açısından evreler arasında anlamlı fark bulunmadı.
- Bütün olgular karşılaştırıldığında serum ACTH değeri ile VKİ, BÇ, serum insülin, C-P ve HOMA-IR değerleri arasında pozitif korelasyon saptandı. Serum kortizol değeri ile sadece HOMA-IR değeri arasında pozitif korelasyon vardı.
- Bütün evre grupları arasında normal sınırlar içindeki serum TSH, ST<sub>3</sub> ve ST<sub>4</sub> düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmadı. Serum TSH, ST<sub>3</sub> ve ST<sub>4</sub> değerleri ile obezite parametreleri olan VKİ, BÇ, KÇ ve insülin direnci parametreleri olan serum insülin, C-P değerleri ve HOMA-IR değeri arasında anlamlı bir korelasyon saptanmadı.
- Hipotalamopituiter adrenal aks (ACTH kortizol) ve hipotalamopituiter tiroid aksları (TSH, ST<sub>3</sub>, ST<sub>4</sub>) arasında da korelasyon saptanmadı.

## KAYNAKLAR

1. Epidemic. Report of a WHO Consultation on Obesity Geneva, 3-5 June 1997, (Publication No. WHO/NUT/NCD/98.1, 1998)
2. Pi-Sunyer FX. Medical hazards of obesity. *Ann Intern Med* 1993;119:655-660.
3. Kopelman PG, Dunitz M. Obezite ve İlişkili Hastalıkların Tedavisi, 1.Baskı, And yayıncılık, İstanbul, 2003.
4. Keys A, Fidanza F, Karhoven MJ, et al. Incidence of relative weight and obesity. *J Chron Dis* 1972;25:329-343.
5. Stewart AL, Brook RH. Effects of being overweight. *Am J Publ Helth* 1983;73:171-178.
6. Kuczmarski RJ, Flegal KM, Campbell SM, Johnson CL. Increasing prevalence of overweight among US adults. *JAMA* 1994;272:205-211.
7. Björntorp P. International Textbook of Obesity Türkçe, 1.Baskı, And yayıncılık, İstanbul, 2002
8. Whitaker R, Wright J, Pepe M, et al. Predicting adult obesity from childhood and parent obesity. *N Engl J Med* 1997;337:869-873.
9. Rolland-Cachera MF, Dehereger M, Guillaud-Bataille, et al. Tracking the development of adiposity from one month of age to adulthood. *Ann Hum Biol* 1987;14:219-229.
10. Dietz WH. Critical periods in childhood for the development of adiposity. *Am J Clin Nut* 1994;59:955-959.
11. Bray GA. Classification and evaluation of the obesities. *Med Clin North Am* 1989;73:161-184.
12. Wilson DJ, Foster DW, Kronenberg MH, Larsen PR. Williams Textbook of Endocrinology 9th Edition, WB. Saunders Company, Philadelphia, 1998.
13. Jakicic JM, Donnelly JE, Jawad AE, et al. Association between blood lipids and different measures of body fat distributions: Effect of VKİ and age. *Int J Obes* 1993;17:131-137.
14. Wright AR, Cameron HM, Lind T. Magnetic resonance imaging pelvimetry: A useful adjunct in the management of the obese patient. *Br J Obstetr Gynaecol* 1992;99:852-853.
15. Sencer E. Beslenme ve Diyet, Güven matbaası, İstanbul,1991:258-287.
16. Wadden AT, Stunkard JA. Obezite Tedavi El Kitabı Türkçesi, 1.Baskı, And yayıncılık, İstanbul, 2003.
17. Popkin BM. The nutrition transition in low-income countries: An emerging crisis. *Nutrition Review* 1994;52:285-298.
18. Onat A, Sansoy V, Soydan İ, ve ark. Türk erişkinlerinde kalp sağlığı, risk profili ve kalp hastalığı (Tekharf çalışması) 2000:62-70.
19. Satman I, Yılmaz T, Sengül A et al. Population-based study of diyabetes and risk characteristics in Turkey. *Diyabetes Care*: 4: 1551-1556, 2002
20. C. Ersoy et al. Comparison of the factors that influence obesity prevalence in three district municipalities of the same city with different

- socioeconomical status: a survey analysis in an urban Turkish population / Preventive Medicine 40 (2005) 181–188
21. Mahan LK, Arlin M. Krause's food, nutrition and diet therapy, 9th Edition, WB Saunders Company, Philadelphia, 1996.
  22. Sencer E. Endokrinoloji, Metabolizma ve Beslenme Hastalıkları, 1.Baskı, Nobel Tıp kitabevleri, İstanbul, 2001.
  23. Lukaski HC. Methods for the assesment of human body composition: Traditional and new. Am J Clin Nutr 1987;46:537-556.
  24. Van Loan MD, Mayclin PL. Body composition assesment: Dual energy X ray absorptiometry (DEXA) compared to reference methods.Eur J Clin Nutr 1992;46:125-130.
  25. Armellini F, Zamboni M, Rigo L, et al. Sonography detection of small intraabdominal fat variations. Int J Obes 1991;15:847-852.
  26. Armellini F, Zamboni M, Rabbi R, et al. Total and intraabdominal fat measurements by ultrasound and computerized tomography. Int J Med 1993;17:209-214
  27. Van der Kooy K, Seidell JC. Techniques for the measurements of visceral fat. A practical guide. Int J Obesity 1993;17:187-196.
  28. Seidell JC, Bakker CJG, Van der Kooy K. Imaging techniques for measuring adipose tissue distribution. A comparission between computed omography and 1.5 T magnetic resonance. Am J Clin Nutr 1990;51:953- 957.
  29. FoxK, Peters D, Armstrong N, et al. Abdominal fat deposition in 11 year old children. Int J Obes 1993;17:11-16.
  30. Gray DS, Fujika K, Coletti PM, et al. Magnetic resonance imaging used for determining fat distribution in obesity and diyabetes. Am J Clin Nutr 1991;54:623-627.
  31. Dooms GC, Hricak H, Margulis AR, et al. MR imagingof fat. Radiology 1986;158:51-54.
  32. Despre's JP, Prudhomme D, Pouliot MC, et al. Estimation of deep abdominal adipose tissue accumulation from simple anthropometric measurements in men. Am J Clin Nutr 1991;54:471-477.
  33. Baumgartner RN, Chumlea WC, Roche AF. Impedance for body composition. Exerc Sport Sci Rev 1990;18:193-224.
  34. Harsha DW, Bray GA. Body composition and childhood obesity. Endocrinol Metab Clin North Am 1996;25:871-885
  35. Wang ZM, Pierson RN, Heymsfield SB. The five level model. A new approach to organizing body composition research. Am J Clin Nutr 1991;54:970-975.
  36. Lohman TG. Skinfolds and body density and their relation to body fatness: A review. Hum Biol 1981;53:181-225.
  37. Sloan AW, Weir JB. Nomograms for prediction of body density and total body fat from skinfold measurements. J Appl Phsiol 1970;28:221-222.
  38. Despre's JP. Dyslipidemia and obesity. Bailliere's Clin Endocrinol Metab 1994;8:629-660.
  39. Black D, James WPI, Besser GM. Obesity J R Coll Physicians London. 1983;17:5-65.

40. Seidell JC, Deurenberg P, Hautuast JGAJ. Obesity and fat distribution in relation to health. Current insights and recommendations. *World Rev Nutr Diet* 1987;50:57-91.
41. Garrow JS, Webster J. Qutelet's index (W/H<sup>2</sup>) as a measure of fatness. *Int J Obes* 1985;9:147-153.
42. Gray DS. Diagnosis and prevalence of obesity. *Med Clin North Am.* 1989;73:1 3.
43. Waaler HT. Height, weight and mortality: The Norwegian experience. *Acta Med Scand* 1984;679 (Suppl):1-56.
44. Tagliaferi 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.
45. Lapidus L, Bengtson C, Larson B, et al. 12 year follow-up of participants in the population study of women in Gothenberg, Sweden. *BMJ* 1984;289:1261-1263.
46. Kissebah AH, Peiris AN. Biology of regional body fat distribution and relationship to non-insulin dependent diabetes mellitus. *Diyabetes Metab Rev* 1989;5:83-109.
47. Abate N, Garg A, Peshock RM. Relationship of generalized and regional adiposity to insulin sensitivity in men. *J Clin Invest* 1995;96:88- 98.
48. Vague J. La differenciacion sexuelle, facteur determinant des formes de L'Obezite. *Pres Med* 1947;30:339-40.
49. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diyabetes* 1988;37:1595-607.
50. Yilmaz C. Obezite Tanım, Sıklık, Tanı, Sınıflandırma Tipleri, Dereceleri ve Komplikasyonları. Yılmaz C (Ed.) *Obezite, Nobel Tıp Kitabevleri*, 1985;1-20.
51. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and clasfication of diyabetes mellitus and its complication, part 1: Diagnosis and clasfication of diyabetes mellitus provisional report of WHO consultation. *Diyabet Med* 1998;15:539-53.
52. National, Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) Third Report of the National Cholestrol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002; 106:3143-42 i.
53. International Diyabetes Federation worldwide definition of the metabolic syndrome. Available at:[http://www.idf.org/webdata/docs/IDF Metabolic syndrom definition.pdf](http://www.idf.org/webdata/docs/IDF_Metabolic_syndrom_definition.pdf). Accessed August 24 2005.
54. Genuth S, Alberti KG, Bennett P, et al. Expert Committee on the Diagnosis and Clasification of Diyabetes Mellitus. Follow- up report on the diagnosis of diyabetes mellitus. *Diyabetes Care* 2003 ;26:3160-7.
55. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of The Metabolic Syndrom Among US Adults: Findings From The Third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA.* 2002;287:356-359.

56. Koroner Kalp Hastalığı Korunma ve Tedavi Kılavuzu 2002, Türk Kardiyoloji Derneği, Yenilik Basımevi, İstanbul.
57. Onat A, Sansoy V. Halkımızın koroner hastalığın baş suçlusu metabolik sendrom: Sıklığı, unsurları, koroner risk ile ilişkisi ve yüksek risk kriterleri. Türk Kardiyol Dern Arş 2002;30:8-15.
58. Altan Onat. MS: Hekimlerimiz için Odak. In: Altan Onat ,ed. Türk Eriskinlerinde Kalb Sagligi. Halkimiza Iliskin Temel Veri Üretiminden Evrensel Tibba Katkiya İstanbul. Yelken Basım 2005. p.104-10.
59. Metabolik Sendrom Araştırma Grubu. METSAR sonuçları. XX. Ulusal Kardiyoloji Kongresi. Antalya, 2004.
60. Ferrannini E, Haffner SM, Mitchell BD, Stern MP. Hyperinsulinaemia: the key feature of a cardiovascular and metabolic syndrome. *Diabetologia*. 1991;34:416-422.
61. D.R. Matthews, J.P. Hosker, A.S. Rudenski, B.A. Naylor, D.F. Treacher, R.C. Turner, Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man, *Diabetologia* 28 (1985) 412-419.
62. Yılmaz C. Obezite, insulin direnci ve diabetes mellitus. Yılmaz C (Ed.) Obezite, Nobel Tıp Kitabevleri, 1985;65-69.
63. Hatemi H. Obezite ve Metabolik Sendrom, Bayer, İstanbul, 2003.
64. Kopelman PG. Hormones and obesity. *Bailliere's Clinical Endocrinology and metabolism* 1994;8(3):549-560.
65. Smith SR. Obesity: The endocrinology of obesity. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America* 1996;25(4):921-942.
66. Cooney GJ, Storlien LH. Insulin action, thermogenesis and obesity. *Bailliere's Clinical Endocrinology and Metabolism* 1994;8(3):481-491.
67. Y. Sermez Obezite ve Metabolik Sendrom Endokrinoloji Metabolizma ve Diyabet Ed: M. Özata, A. Yöner, Medikal yayıncılık İstanbul 2006; 529-549
68. Copinschi G, De Laet MH, Brion JP, et al. Simultaneous study of cortisol, growth hormone and prolactin nyctohemeral variations in normal and obese subjects. Influence of prolonged fasting in obesity. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1978;9(1):15-26.
69. Glass AR. Endocrine aspects of obesity. *Med Clin North Am* 1989;73(1):139-60.
70. Strain GW, Zumoff B, Kream J, et al. Sex difference in the influence of obesity on the 24 hr mean plasma concentration of cortisol. *Metabolism* 1982;31(3):209-12.
71. P. Kokkoris, F.X. Pi-Sunyer, Obesity and endocrine disease *Endocrinol Metab Clin N Am* 32 (2003) 895-914
72. Pasquali R, Biscotti D, Spinucci G, et al. Pulsatile secretion of ACTH and cortisol in premenopausal women: effect of obesity and body fat distribution. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998;48(5):603-12.
73. Marin P, Darin N, Amemiya T, et al. Cortisol secretion in relation to body fat distribution in obese premenopausal women. *Metabolism* 1992;41(8):882-6.
74. Katz JR, Taylor NF, Perry L, et al. Increased response of cortisol and ACTH to corticotrophin releasing hormone in centrally obese men, but

- not in post-menopausal women. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000;24(Suppl 2):S138–9.
75. Vamvakopoulos NC, Chrousos GP. Evidence of direct estrogenic regulation of human corticotropin-releasing hormone gene expression. Potential implications for the sexual dimorphism of the stress response and immune/inflammatory reaction. *J Clin Invest* 1993; 92(4):1896–902.
  76. Pasquali R, Vicennati V, Gambineri A. Adrenal and gonadal function in obesity. *J Endocrinol Invest* 2002;25(10):893–8.
  77. Yanovski JA, Yanovski SZ, Gold PW, et al. Differences in corticotropin-releasing hormone-stimulated adrenocorticotropin and cortisol before and after weight loss. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82(6):1874–8.
  78. Masters PA, Simons RJ. Clinical Use of Sensitive Assays for Thyroid – stimulating Hormone. *J Gen Intern Med.* 1996;11:115-127
  79. Levey GS, Klein I .Disorders of The Thyroid. In:Stein J, editor. Stei’s textbook of Medicine. 2nd edition. Brown;1994.p.1383-97
  80. Glass CK, Holloway JM. Regulation of Gene Expression by The Thyroid Hormone Receptor. *Biochem Biophys Acta* 1990;1032:157-76.
  81. Brent GA , Moore DD , Larsen PR. Thyroid Hormone Regulation of Gene Expression. *Ann Rev Physiol* 1991;53:17-35
  82. Koerner D , Schwartz H , Surks MI , Oppenheimer JH , Jorgensen EC. Binding of Selected Iodothyronin Analogues to Receptor Sites of Isolated Rat Hepatic Nuclei: High Correlation Between Structural Requirements for Nuclear Binding nad Biological Activity. *J Biol Chem* 1975;250:6417-23.
  83. L. Douyon, D.E. Schteingart /Effect of obesity and starvation on thyroid hormone, growth hormone,and cortisol secretion *Endocrinol Metab Clin N Am* 31 (2002) 173–189
  84. Kyle LH, Ball MF , Doolan PD. 1966 Effect of Thyroid Hormone on Body Composition in Myxedema nad Obesity. *N Engl J Med.* 275:12-17
  85. Wolf M, Weigert A, Kreymann G. 1996 Body Composition and Energy Expenditure in Thyroidectomized Patients During Short-term Hypothyroidism and Thyrotropin-suppressive Thyroxine Therapy. *Eur J Endocrinol.* 134:168-173
  86. al-Adsani H, Hoffer LJ, Silva JE. Resting energy expenditure is sensitive to small dose changes in patients on chronic thyroid hormone replacement. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82(4):1118–25.
  87. Davidson MB, Chopra IJ. Effect of carbohydrate and noncarbohydrate sources of calories on plasma 3,5,39-triiodothyronine concentrations in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1979;48(4):577–81
  88. Danforth E Jr, Horton ES, O’Connell M, et al. Dietary-induced alterations in thyroid hormone metabolism during overnutrition. *J Clin Invest* 1979;64(5):1336–47



89. Vagenakis AG, Portnay GI, O'Brian JT, et al. Effect of starvation on the production and metabolism of thyroxine and triiodothyronine in euthyroid obese patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1977;45(6):1305-9
90. Eisenstein Z, Hagg S, Vagenakis AG, et al. Effect of starvation on the production and peripheral metabolism of 3,39,59-triiodothyronine in euthyroid obese subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1978;47(4):889-93
91. Kaplan NM. *Clinical Hypertension*. Williams and Wilkins, Baltimore 1998: 41-99, 133-179, 246.
92. Bray AG. Health hazard of obesity. *Endocrinol Metab Clin North Am* 25: 907-918, 1996.
93. Davidson RC, Ahmad S. Hypertension in Special Groups: Renal failure the elderly, obesity, and scleroderma crisis. In: *Comprehensive Clinical Nephrology*. Johnson RJ, Feehally J, eds. Mosby, London 2000; 4407 9.
94. Onat A., Avcı G. Ş., Soydan İ., Koylan N., Sansoy V., Tokgözoğlu L., Türk Erişkinlerinde Kalp Sağlığının Dünü ve Bugünü-TEKHARF Çalışmasının Sağladığı Üç Boyutlu Harita, Eylül 1996.
95. Swales JD. *Manual of Hypertension*. Blackwell Science, Oxford, 1995: 1-3, 119-123, 153-160.
96. Hall JE, Hildebrandt DA, Kuo J. Obesity Hypertension: Role of leptin and sympathetic nervous system. *Am J Hypertens* 14: 103S-115S, 2001.
97. Narkiewicz K. Obesity-related hypertension: relevance of vascular responses to mental stress. *J Hypertens* 20(7): 1277-1278, 2002.
98. Sharma AM, Engeli S. Managing big issues on lean evidence: treating obesity hypertension. *Nephrol Dial Transplant* 17: 353-355, 2002.
99. Van Itallie TB. Health implications of overweight and obesity in the United States. *Ann Intern Med* 1985;103:983-988.
100. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004;27:1047-53.
101. Hatemi H, Turan N, Arık N, Yumuk V. Türkiye Obezite ve hipertansiyon taraması sonuçları (TOHTA). *Endokrinolojide Yönelişler Dergisi* 2002;11(1)
102. Kozan Ö, Oğuz A, Abacı A, ve ark. Türkiye Metabolik Sendrom Prevalans Çalışması (METSAR) Sonuçları. II. Metabolik Sendrom Sempozyumu. İstanbul Mart 2005
103. McNell AM, Rosamond WD, Gorman CJ, et al. The Metabolic Syndrome and 11 Year Risk of Incident Cardiovascular Disease in the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Diabetes Care* 2005;28:385-90.
104. Considine, R.V., Sinha, M.K., Heiman, M.L., Kriauciunas, A., Stephens, T.W., Nyce, M.R., Ohannesian, J. P., Marco, C.C., McKee, L.J., Bauer, T.L.: Serum Immunoreactive Leptin Concentrations in Normal Weight and Obese Humans. *N. Eng. J. Med.*, 334: 292-295, 1995

105. Hall, J. E. Brads. M. W., Henegar, J. R., Shek, E. W.: Abnormal Kidney Function as a Cause and a Consequence of Obesity Hypertension. *Clin. Exp.Pharmacol.Physiol* .25:58- 64,1998
106. Beck B. Neuropeptides and obesity. *Nutrition*. 2000; 16: 916-923
107. Ferrannini E, Buzzigoli G, Bonadonna R, et al. Insulin resistance in essential hypertension. *N Engl J Med* 317: 350-357, 1987.
108. Saad FM, Insulin resistance and Hypertension. *Circ*. 2004;43:1324-1331
109. Lim SC, Tan BY, Chew SK, Tan CE: The relationship between insulin resistance and cardiovascular risk factors in overweight/ obese non-diyabetic Asian adults.The 1992 Singapore national health survey. *Int J. Obes Relat Metab Disord* 2002; 26: 1511- 1516.
110. Ram Weiss, M.D., James Dziura, Obesity and the Metabolic Syndrome in Children and Adolescents, *N Engl J Med* 2004;350:2362-74
111. Kern PA, Subramanian R, Chunling LI, Linda W, and Gouri R. Adipose tissue tumor necrosis factor and interleukin-6 expression in human obesity and insulin resistance. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 280: E745-E751, 2001.
112. Ferrannini E, Natali A, Bell P, et al. Insulin resistance and hypersecretion in obesity. *J Clin Invest.*;100:1166–1173, 1997
113. Alexander CM, Landsman PB, Teutsch SM, Haffner SM. NCEP-Defined Metabolic Syndrome, Diyabetes, and Prevalence of Coronary Heart Disease Among NHANES III Participants Age 50 Years and Older. *Diyabetes* 2003;52:1210-14.
114. Godsland IF, Crook D, Proudler AJ, Stevenson JC. Hemostatic Risk Factors and Insulin Sensitivity, Regional Body Fat Distribution, and the Metabolic Syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2005;90(1):190-97.
115. Kannel WB, Wilson PWF. Lipid control in the pre-statin era. *Statins: The HMG CoA reductase inhibitors in perspective*. Eds: Gaw A, Packard CJ, Shepherd J. London Martin Dunitz Ltd, 2000, 21-24
116. Sheu WH, Shieh SM, Fuh MM, Shen DD, Jeng CY, Chen YD, Reaven GM. Insulin resistance, glucose intolerance, and hyperinsulinemia. Hypertriglyceridemia versus hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb* 13(3): 367-370, 1993.
117. Raal FJ, Panz VR, Pilcher GJ, Joffe BI. Atherosclerosis seems not to be associated with hyperinsulinaemia in patients with familial hypercholesterolaemia. *J Intern Med* 246(1): 75-80, 1999
118. Haksever N, Vardar A, Demirci M: Simvastatin tedavisi ve Obezite non-diyabetik hiperkolesterolemil hastalarda HOMA ile değerlendirilen insülin direnci ve beta hücre fonksiyonunu etkiler. 2002 Türk Obezite Kongresi 24-27 Nisan 2002 Kemer-Antalya. PS 6/35. S: 112
119. Ruotolo G, Howard BV,Robbins DC.Dyslipidemia of Obesity. [www.endotext.org](http://www.endotext.org) April 17, 2003.
120. Colditz GA, Willett WC, Rotnitzky A, Manson JE. Weight gain as a risk factor for clinical diyabetes mellitus in women. *Ann Int Med* 122: 481-486, 1995.

121. Goldstein DJ. Beneficial health effects of modest weight loss. *Int J Obes* 6: 397-415, 1992.
122. Kahn HS, Valdez R. Metabolic risks identified by the combination of enlarged waist and elevated triacylglycerol concentrations. *Am J Clin Nutr* 2003;78:928-34
123. Góth M, Hubina E, Korbonits M. Correlations between the hypothalamo-pituitary-adrenal axis and the metabolic syndrome, *Orv Hetil.* 2005 Jan 9;146(2):51-5
124. Moyer AE, Rodin J, Grilo CM, Cummings N, Larson LM, Rebuffe´-Scrive M 1994 Stress-induced cortisol response and fat distribution in women. *Obes Res* 2:255–261
125. le Roux CW, Sivakumaran S, Alaghband-Zadeh J, Dhillo W, Kong WM, Wheeler MJ: Free cortisol index as a surrogate marker for serum free cortisol. *Ann Clin Biochem* 39:406–408, 2002
126. Andrew R, Phillips DI, Walker BR: Obesity and gender influence cortisol secretion and metabolism in man. *J Clin Endocrinol Metab* 83:1806 –1809, 1998
127. Rask E, Olsson T, Soderberg S, Andrew R, Livingstone DE, Johnson O, Walker BR: Tissue-specific dysregulation of cortisol metabolism in human obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 86:1418–1421, 2001
128. Melania Manco, Md, Phd Jos´E M. Fern´andez-Real Maria E. Valera-Mora Henri D´Echaud Giuseppe Nanni, Massive Weight Loss Decreases Corticosteroid-Binding Globulin Levels and Increases Free Cortisol in Healthy Obese Patients, *Diabetes Care* 30:1494–1500, 2007
129. Paul M. Stewart, Abigail Boulton, Sudhesh Kumar, Penny M. S. Clark, And Cedric H. L. Shackletoncortisol Metabolism In Human Obesity, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* Printed in U.S.A. Copyright © 1999 by The Endocrine Society Vol. 84, No. 3
130. Ward AMV, Fall CHD, Stein CE, et al: Cortisol and the metabolic syndrome in South Asians. *Clin Endocrinol (Oxf)* 58:500-505, 2003
131. Phillips DIW, Barker DJP, Fall CHD, et al: Elevated plasma cortisol concentrations: A link between low birthweight and the insulin resistance syndrome? *J Clin Endocrinol Metab* 83:757-760, 1998
132. Duclos et al. Cortisol and Obesity, *Obesity Research* Vol. 13 No. 7 July 2005
133. H. B. Holt & S. H. Wild & A. D. Postle & J. Zhang, Cortisol clearance and associations with insulin sensitivity, body fat and fatty liver in middle-aged men, *Diabetologia* (2007) 50:1024–1032
134. Krotkiewski M. Thyroid hormones in the pathogenesis and treatment of obesity. *Eur J Pharmacol.* 2002; 440(2-3): 85-98.
135. Knudsen N; Laurberg P; Rasmussen LB; Bulow I; Perrild H; Ovesen L; Jorgensen Small Differences In Thyroid Function May Be Important For Body Mass Index And The Occurrence Of Obesity In The Population *J Clin Endocrinol Metab* 2005 Jul;90(7):4019-24. Epub 2005 May 3.

136. Reinehr T; de Sousa G; Andler W Hyperthyrotropinemia İn Obese Children İs Reversible After Weight Loss And İs Not Related To Lipids J Clin Endocrinol Metab. 2006 Aug;91(8):3088-91. Epub 2006 May 9.
137. Lacobellis G, Ribaudo MC, Zappaterreno A, Lannucci CV, Leonetti F. Relation of thyroid function with body mass index, leptin, insulin sensitivity and adiponectin in euthyroid obese women. Clin Endocrinol: 2005; 62: 487-91
138. Mehta S, Mathur D, Chatur Verdi M. Thyroid hormone profile in obese subjects-a clinical study. J Indian Med Assoc: 2001; 99(5): 260-1, 272.
139. Sarı R, Balcı MK, Altunbaş A, Karayalçın Ü. The effect of body weight and weight loss on thyroid volume and function in obese women. Clin Endocrinol: 2003; 59(2): 258-62.
140. S. Görar, C. Çulha, S. Demir, B. Demirbaş, Y. Aral, Obezite ve tiroid fonksiyonları, Endokrinolojide Diyalog, Cilt 3, Sayı 1, 2006

## KISALTMALAR

- DM: Diabetes Mellitus  
AKŞ: Açlık Kan Şekeri  
HOMA-IR: Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance  
LDL-K: Düşük Dansiteli Kolesterol  
HDL-K: Yüksek Dansiteli Kolesterol  
VLDL-K: Çok Düşük Dansiteli Kolesterol  
TG: Trigliserid  
VKİ: Vücut Kitle İndeksi  
BÇ: Bel çevresi  
KÇ: Kalça çevresi  
BKO: Bel kalça oranı  
VYY: Vücut yağ yüzdesi  
KB: Kan basıncı  
SKB: Sistolik Kan Basıncı  
DKB: Diyastolik Kan Basıncı  
MS: Metabolik sendrom  
WHO: World Health Organization (Dünya Sağlık Örgütü)  
PCOS: Polikistik over sendromu  
HPA: Hipotalamo-pituiter-adrenal aks  
ACTH: Adrenokortikotropik hormon  
TSH: Tiroid stimülan hormon  
ST<sub>3</sub>: Serbest triiodotironin  
ST<sub>4</sub>: Serbest tiroksin

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimimde katkıları olan değerli hocalarım; baŐta tez danıŐmanım Doç. Dr. C. ERSOY olmak üzere, bölüm başkanımız Prof. Dr. Ő. İMAMOğLU ve tüm İç hastalıkları AD öğretim üyelerine, ayrıca Kardiyoloji AD, Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz AD, Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları AD öğretim üyelerine, tüm asistan arkadaşlarıma ve uzmanlık eğitimim boyunca birçok paylaşımda bulunduğum İç Hastalıkları AD. HemŐire ve personeline teŐekkürlerimi sunarım. Ayrıca bu çalıŐmamı, eğitim hayatım boyunca yanımda olan aileme ve desteğini hep hissettiğim değerli eŐim A.YAğBASAN'a ithaf ederim.

## **ÖZGEÇMİŞ:**

04.03.1978' de Şırnak'ın İdil İlçesi Sulak köyünde doğmuşum. İlkokula İdil'de başlayıp Kayseri İstiklal İlköğretim okulundan 1991 yılında mezun oldum. Ortaokul ve Lise eğitimimi İdil Lisesi' nde tamamladım.1997 yılında İdil Lisesini birincilikle bitirerek 100.Yıl Üniv. Tıp Fakültesi' ni kazandım. 2003 yılında tıp fakültesini birincilikle bitirerek aynı yıl girdiğim TUS sınavında UÜTF İç Hastalıkları bölümünü kazanarak araştırma görevlisi olarak çalışmaya başladım, halen aynı bölümde çalışmaya devam etmekteyim. 14.12 2003 tarihinden beri evli olup, Baran (3 yaş) ve Ayşenur (2 yaş) olmak üzere iki çocuğum var.