



**BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
ENDOKRİNOLOJİ VE METABOLİZMA HASTALIKLARI BİLİM DALI**

**DİYET YAPAN HASTALARDA VÜCUT KOMPOZİSYONUNDAKİ
DEĞİŞİM İLE METABOLİK PARAMETRELERDEKİ DEĞİŞİM
ARASINDAKİ İLİŞKİ; ABDOMİNAL BİYOİMPEDANS YÖNTEMİN
DİĞER ÖLÇÜM YÖNTEMLERİ İLE KARŞILAŞTIRILMASI**

YAN DAL UZMANLIK TEZİ

Dr. Yusuf Bozkuş

Ankara, 2014



**BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
ENDOKRİNOLOJİ VE METABOLİZMA HASTALIKLARI BİLİM DALI**

**DİYET YAPAN HASTALARDA VÜCUT KOMPOZİSYONUNDAKİ
DEĞİŞİM İLE METABOLİK PARAMETRELERDEKİ DEĞİŞİM
ARASINDAKİ İLİŞKİ; ABDOMİNAL BİYOİMPEDANS YÖNTEMİN
DİĞER ÖLÇÜM YÖNTEMLERİ İLE KARŞILAŞTIRILMASI**

YAN DAL UZMANLIK TEZİ

Dr. Yusuf Bozkuş

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Neslihan Başçıl Tütüncü

**Bu çalışma (Proje no: KA 12/192) Başkent Üniversitesi Araştırma Fonunca
desteklenmiştir.**

Ankara, 2014

TEŞEKKÜR

Yan dal eğitimim boyunca görüő ve nerileri ile çalışmanın planlanması ve yürütülmesinde destekleyici katkılarda bulunan Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı Baőkanı ve tez danıőmanım sayın Prof. Dr. Neslihan Başçıl TÜTÜNCÜ'ye, araştırma boyunca destekleyici katkılarda bulunan ğretim yeleri sayın Doç. Dr. Aslı NAR, Doç Dr Altuğ KUT, Doç Dr. Ayşe Canan Yazıcı, Yrd. Doç Dr. Cüneyd ANIL, Uzm. Dr. Mehlika IŐILDAK'a, tezin her aşamasında yardımlarını esirgemeyen arkadaőlarım sayın Dr.Umut Maraőuna, Dr Canan ıçek DEMİR, Dr. Sevde Nur FIRAT ve Dr Nazlı Kırnap'a, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalında görevli bütün personel, hemőire ve uzman diyetisyenlere ve de yan dal eğitimim boyunca bana manevi desteğini esirgemeyen eőim Oytun'a teşekkür ederim.

Dr. Yusuf Bozkuş

ÖZET

Visseral adipoz doku (VAD) artışı, tip 2 diyabet ve koroner kalp hastalığı başta olmak üzere pek çok morbidite ile ilişkili bulunmuştur. İyi bilinen VAD göstergelerinden olan bel çevresi (BÇ) ve vücut kitle indeksi (VKİ) gibi basit antropometrik ölçümler, VAD düzeyini yansıtmada yetersiz kalmaktadır. VAD'yu ölçen en hassas yöntemler olan bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ise pahalı ve uygulaması zor yöntemlerdir. Ancak son yıllarda VAD değerlendirmesi için basit, non-invaziv ve biyoelektrik impedans analiz (BİA) yöntemi esasına dayanan cihazlar geliştirilmiştir. Abdominal BİA olarak bilinen bu cihaz ile yapılmış çalışmalar, daha çok gelişmiş yöntemler olan BT ve MRG ile karşılaştırıldığı çalışmalardır ve takip çalışmaları çok azdır. Bu çalışmanın temel amacı, diyet ve/veya egzersiz sonucu abdominal BİA cihazı olan AB-140 ViScan ile ölçülen parametrelerdeki değişimin, açlık kan glukozu, açlık insülin düzeyi, HOMA-IR skoru ve lipid profili gibi metabolik parametrelerdeki değişimlerle korelasyonu olup olmadığını saptamak ve abdominal BİA cihazının metabolik parametrelerdeki değişimi göstermede, basit antropometrik ölçümlere ve konvansiyonel BİA yöntemine üstün olup olmadığını saptamaktır.

Çalışmaya, Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalına kilo vermek için başvuran ve en az son bir yıldır diyet veya egzersiz yapmadığını bildiren toplam 274 birey alındı. Gönüllülerin bazal değerlendirmesinin ardından diyet tedavisi verildi ve kontrole gelen yalnızca 103 kişide ikinci değerlendirmeler yapıldı. Bireylerin vücut kompozisyon parametrelerindeki değişim ve laboratuvar parametrelerindeki değişim arasındaki korelasyonlar, analiz edildi.

Gönüllülerin %81,6'sı kadın (84 kişi), %18,4'ü erkek (19 kişi) bireylerden oluşmaktaydı ve hastaların ortalama yaşı, 41,8 ($\pm 10,5$), ortalama VKİ, 29,9 ($\pm 5,0$) kg/m^2 saptandı. Gönüllülerin, ortalama 3,2 (1,9-4,4) ay diyet sonrası, ortalama 3,4 ($\pm 2,8$) kg kaybettikleri gözlemlendi. Diyetle VKİ, BÇ, kalça çevresi, boyun çevresi, abdominal BİA ve konvansiyonel BİA ile ölçülen parametreler belirgin azalırken ($p < 0,001$), bel/kalça oranında azalma olmadı ($p = 0,462$). Açlık glukoz, açlık insülin, trigliserit düzeyleri ve HOMA-IR skoru belirgin azalırken ($\leq 0,001$), LDL-K düzeyinde anlamlı azalma ($p = 0,244$) ve HDL-K düzeyinde anlamlı artış ($p = 0,085$) olmadı. Vücut ağırlığı, VKİ ve VAD düzeyindeki

azalmalar ile açlık kan glukozu, açlık insülin düzeyleri ve HOMAIR skorundaki azalmalar arasında pozitif korelasyonlar saptandı ($r=0,230-0,371$). Bel çevresindeki azalma ile yalnızca açlık kan glukozundaki azalma arasında ($r=0,212$) ilişki saptanırken; bel çevresindeki azalma ile HOMA-IR skorundaki azalma arasında yalnızca 40 yaş üstü erkeklerde ($0,695$) korelasyon saptandı. Ayrıca VAD düzeyindeki azalma ve ATPIII kriter sayısındaki azalma arasında anlamlı ilişki ($r=0,265$) saptanmış olup bu ilişki VA ve VKİ ile kurulamamıştır. Korelasyonların gücünün postmenopozal kadınlarda ($r=0,441-0,542$) ve 40 yaş üstü erkeklerde ($r=0,695-0,876$) arttığı saptanmıştır

VA, VKİ, AB-140 ile ölçülen VAD düzeyi ve kısmen bel çevresindeki azalmalar metabolik laboratuvar parametrelerindeki değişimi göstermede öne çıkan parametreler olarak izlenmektedir. VA, VKİ ve VAD düzeyi, bel çevresine üstün görünmekle birlikte, birbirlerine belirgin üstünlükleri saptanmamıştır. Ancak VAD düzeyindeki değişimin diğerlerinden farklı olarak, ATPIII kriter sayısındaki azalmayla ilişkili bulunması bu ölçüm yönteminin avantajıdır. Kullanım kolaylığı, operatörden bağımsız olması, zararsız olması, VAD düzeyi hakkında direk fikir vermesi, HOMA-IR skoru, ATPIII kriter sayısı ve diğer metabolik parametrelerdeki değişikliklerle ilişkili olması nedenleri ile abdominal BİA cihazının diyet ve/veya egzersiz yapan hastaların takibinde diğer ölçüm parametreleri ile birlikte kullanılmasını önermekteyiz. Ancak bu durumun daha çok vaka sayısı olan, daha homojen grupların değerlendirildiği prospektif takip çalışmaları ile doğrulanması gerekmektedir.

Anahtar kelimeler: Abdominal biyoelektrik impedans analizi, Visseral adipoz doku, Antropometri, İnsülin direnci, Metabolik sendrom

İNGİLİZCE ÖZET (ABSTRACT)

An increase in visceral adipose tissue (VAT) was correlated with type 2 diabetes mellitus, coronary heart disease and many other morbidities. Waist circumference (WC) and body mass index (BMI) which are well known simple indices of VAT, are unsatisfactory for predicting VAT level. Computer tomography (CT) and magnetic resonance imaging (MRI) which are the most sensitive methods for measuring VAT, are expensive and unwieldy. However a simple, non-invasive medical device, using bioelectrical impedance analysis (BIA) for the evaluation of VAT was developed in recent years. Studies, conducted with this device known as abdominal BIA, are generally correlation studies with CT and MRI and follow-up studies are very few. The basic aim of the current study was to investigate whether reduction of VAT measured by an abdominal BIA device AB-140 ViScan, is associated with the reduction of metabolic parameters such as fasting plasma glucose (FPG) level, fasting insulin level, HOMA-IR score and lipid levels after diet or/and exercise. And to investigate whether abdominal BIA device is superior to simple anthropometric measures and conventional BIA methods for indicating the change in metabolic parameters.

Totally 274 individuals who didn't have diet or exercise at least for one year, and admitted to Başkent University Ankara Hospital, Endocrinology and Metabolism Department with desire of losing weight were enrolled in the study. After the baseline assessment of the participants, they were treated with diet and just 103 participants who admitted for control visit, enrolled in the second assessment. The correlations between the change in body composition parameters and the change in laboratory parameters were analyzed.

The participants in whom 81.6% of subjects were female (n=84) and 18.4% were men (n=19). The mean age of the participants was 41.8 (\pm 10.5) years and mean BMI was found to be 29.9 (\pm 5.0) kg/m². After a mean period of 3.2 (1.9-4.4) months passed with diet, participants was found to be lost a mean of 3.4 (\pm 2.8) kg. BMI, WC, hip circumference and neck circumference and all parameters which are measured with abdominal BIA and conventional BIA decreased significantly with diet (p<0.001), but waist-to-hip ratio didn't change (p=0.462). Fasting glucose, insulin and triglyceride levels and HOMA-IR score were significantly decreased (\leq 0.001), but significant decrease in LDL-C levels (p = 0.244) and significant increase in HDL-C levels (p=0.085) were not observed. Significant positive correlations were observed between a decrease in body weight, BMI, VAT level

and a decrease in FPG levels, fasting insulin levels, HOMA-IR score ($r=0.230-0.371$). Furthermore decrease in VAT level was found to be significantly correlated with the decrease in the number of ATPIII criteria, but this correlation was not seen for decrease in body weight and BMI. Reduction in WC was only found to be correlated with the reduction in fasting blood glucose ($r = 0.212$), but the correlation between the reduction in WC and the decrease in HOMA-IR score (0.695) was only seen in men older than 40 years old. Beside that the correlations was found to be more strong for postmenopausal women ($r=0.441-0.542$) and for men older than 40 years old ($r=0.695-0.876$).

The decreases in body weight, BMI, AB-140 measured VAT level and partially WC were found to be better parameters for predicting the change in metabolic laboratory parameters. Body weight, BMI and VAT level seems to be superior to the WC, but did not markedly superior to each other. However, unlike the others, the change in the level of VAD was found to be associated with a decrease in the number of ATPIII criteria, which makes this method more advantageous. We recommend the use of abdominal BIA device along with other measurement parameters for the follow-up of patients who are under diet and/or exercise, because of ease of use, operator independent feature, being harmless, feature of directly measuring VAT level, and the association with the change in especially HOMA-IR score and the number of ATPIII criteria and with the change in other metabolic parameters. However, this needs to be confirmed with prospectively evaluated follow-up studies in a more homogeneous group and with more cases.

Key words: Abdominal bioelectrical impedance analysis, visceral adipose tissue, anthropometry, insulin resistance, metabolic syndrome

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No:
TEŞEKKÜR	i
ÖZET	ii
İNGİLİZCE ÖZET (ABSTRACT).....	iv
İÇİNDEKİLER.....	vi
KISALTMALAR ve SİMGELER DİZİNİ	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xi
TABLolar VE GRAFİKLER DİZİNİ.....	xiii
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. OBEZİTE	4
2.2. ADİPOZ DOKU	5
2.2.1. Adipoz Doku Depo Fonksiyonu ve Anjiojenez.....	7
2.2.2. SAD ve VAD Arasındaki Farklılıklar	9
2.3. ADİPOZ DOKU VE SİSTEMİK İNSÜLİN DİRENCİ.....	11
2.4. İNSÜLİN DİRENCİ ÖLÇÜM YÖNTEMLERİ VE HOMA MODELİ	14
2.5. METABOLİK SENDROM.....	18
2.6. OBEZİTE/ADİPOZİTEDE KULLANILAN ANTROPOMETRİK ÖLÇÜMLER	19
2.6.1. Vücut Kütle İndeksi (VKİ)	19
2.6.2. Bel çevresi (BÇ)	19
2.6.3. Kalça Çevresi.....	21
2.6.4. Bel – Kalça Oranı	22
2.6.5. Boyun Çevresi	22
2.7. OBEZİTE/ADİPOZİTEDE BİYOİMPEDANS ANALİZ (BİA) YÖNTEMLERİ	23
2.7.1. Biyoelektrik İmpedans Analizi ile VAD ölçümü (Abdominal BİA).....	24
2.8. OBEZİTE/ADİPOZİTE İÇİN KULLANILAN GELİŞMİŞ YÖNTEMLER.....	30
2.8.1. Bilgisayarlı Tomografi ve Manyetik Rezonans Görüntüleme.....	30
3. HASTALAR ve YÖNTEM.....	32
3.1. İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	36

4. BULGULAR	37
5. TARTIŞMA.....	62
6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER	72
7. KAYNAKLAR.....	74

KISALTMALAR ve SİMGELER DİZİNİ

AACE	the American Association of Clinical Endocrinologists
ABD	Amerika Birleşik Devletleri
ADA	American Diabetes Association (Amerikan Diyabet Cemiyeti)
AHA/NHLBI	American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute
AKŞ	Açlık kan şekeri
ALT	Alanin amino transferaz
BAG	Bozulmuş açlık glukozu
BÇ	Bel çevresi
BGT	Bozulmuş glukoz toleransı
BİA	Biyoelektrik İmpedans Analizi
BKO	Bel-kalça oranı
BoÇ	Boyun çevresi
BT	Bilgisayarlı Tomografi
CIGMA	Continuous infusion glucose model assessment (Devamlı glukoz infüzyonu modeli)
DEXA	Dual X-ray absorptiyometre
DM	Diabetes Mellitus
EGIR	the European Group for the Study of Insulin Resistance
FSIVGTT	Frequently sampled intravenous glucose tolerance (sık örnekleme intravenöz glukoz tolerans testi)
GAD%	Gövde adipoz doku yüzdesi
GDM	Gestasyonel diabetes mellitus
GİS	Gastrointestinal sistem
HDL	High density lipoprotein; Yüksek dansiteli lipoprotein
HEC	Hyperinsulinaemic euglycaemic clamp (Hiperinsülinemik öglisemik klemp)
HL	Hiperlipidemi
HOMA-IR	Homeostasis Model Assesment for İnsulin Resistance; İnsulin rezistansı için homeostaz modeli değerlendirme

HT	Hipertansiyon
HU	Hounsfield unit
IDF	International Diabetes Federation
IL	İnterlökin
IRAS	Insulin Resistance Atherosclerosis Study
İR	İnsülin rezistansı
KAH	Koroner arter hastalığı
KB	Kan basıncı
KBH	Kronik böbrek hastalığı
KÇ	Kalça çevresi
KKY	Konjestif kalp yetmezliği
KVH	Kardiyovasküler hastalıklar
LDL	Low density lipoprotein; Düşük dansiteli lipoprotein
MetS	Metabolik Sendrom
MRG	Manyetik rezonans görüntüleme
NCEP ATP III	National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III
NGT	Normal glukoz toleransı
NHANES	National Health and Nutrition Examination Survey
NKO	Normal kilolu obez
OGTT	Oral glukoz tolerans testi
QUICKI	Quantitative Insulin Sensitivity Index
ROC	Receiver Operating Characteristic
SAD	Subkütan adipoz doku
SVO	Serebrovasküler olay
SYA	Serbest yağ asiti
TAAD	Total abdominal adipoz doku
TG	Trigliserit
TNF α	Tümör nekroz faktör- α
TSH	Tiroid stimüle edici hormon
TURDEP	Türkiye Diyabet Prevalansı Çalışması
TVAD	Tüm vücut adipoz doku kütlesi (Toplam yağ kitlesi)
TVAD%	Tüm vücut adipoz doku yüzdesi (Toplam yağ yüzdesi)

UKPDS	United Kingdom Prospective Diabetes Study
USG	Ultrasonografi
VA	Vücut ağırlığı
VAD	Visseral adipoz doku
VKI	Vücut kütle indeksi
WHO	World Health Organization; Dünya Sağlık Örgütü

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No:

Şekil 2.1.	Ektopik yağ depoları ve potansiyel sistemik ve lokal etkileri	6
Şekil.2.2.	Visseral adipozitenin insülin direnci ile ilişkili olabileceği mekanizmalar	12
Şekil 2.3.	Portal teori.....	13
Şekil 2.4.	Visseral adipoz dokuda aşırı lipid depolanması, inflamasyon ve insülin direnci gelişimi.....	13
Şekil 2.5.	Tanita TBF-300 Vücut kompozisyon analizeri ve analiz raporu.....	23
Şekil 2.6.	Tanita AB-140 ViScan cihazı	25
Şekil 2.7.	Abdominal biyoelektrik impedans analizi (BİA) metodu.....	26
Şekil 4.1.	Vizitlerdeki insülin direnci olanların oranları ve ATPIII kriterlerine göre metabolik sendrom tanısı konulan hasta oranları.....	44
Şekil 4.2.	Vizitlerdeki vücut ağırlığı (VA), vücut kütle indeksi (VKI), bel çevresi (BÇ) ölçümleri	45
Şekil 4.3.	Vizitlerdeki Tanita AB-140 ile ölçülen visseral adipoz doku düzeyi (VAD), Gövde adipoz doku yüzdesi (GAD%), bel çevresi (ViScan BÇ) ortalamaları.....	45
Şekil 4.4.	Vizitlerdeki açlık kan şekeri (AKŞ), LDL kolesterol (LDL), trigliserit (TG) ve HDL kolesterol (HDL) ortalamaları.....	46
Şekil 4.5.	Vizitlerdeki insülin düzeyi, HOMAIR skoru ortalamaları ve ATPIII kriter sayısı ortanca değerleri (*ATPIII kriter sayısı için ortanca değer verilmiştir).....	46
Şekil 4.6.	Tüm hasta popülasyonunda vücut ağırlığı (VA) ve vücut kütle indeksindeki (VKİ) değişim ile laboratuvar parametrelerindeki değişim arasındaki korelasyon analizi grafikleri (n=102)	53
Şekil 4.7.	Tüm hasta popülasyonunda abdominal BİA ölçüm parametreleri ve bel çevresindeki değişim ile laboratuvar parametrelerindeki değişim arasındaki korelasyon analizi grafikleri (n=102)	54
Şekil 4.8.	Yalnızca kadın hastalarda (n=84) ölçüm parametrelerindeki değişimler ile HOMAIR skorundaki değişim arasındaki korelasyon analizi grafikleri.....	55

Şekil 4.9.	Yalnızca erkek hastalarda (n=18) ölçüm parametrelerindeki değişimler ile HOMAIR skorundaki değişim arasındaki korelasyon analizi grafikleri.....	55
Şekil 4.10.	Yalnızca premenopozal kadın hastalarda (n=57) ölçüm parametrelerindeki değişimler ile HOMAIR skorundaki değişim arasındaki korelasyon analizi grafikleri	56
Şekil 4.11.	Yalnızca postmenopozal kadın hastalarda (n=27) visseral adipoz doku düzeyindeki değişim ile HOMAIR skorundaki değişim arasındaki korelasyon analizi grafiği.....	56
Şekil 4.12.	Yalnızca 40 yaş altı erkek hastalarda (n=9) visseral adipoz doku düzeyindeki değişim ile AKŞ düzeyindeki değişim arasındaki korelasyon analizi grafiği.....	57
Şekil 4.13.	Yalnızca 40 yaş üstü erkek hastalarda (n=9) ölçüm parametrelerindeki değişim ile laboratuvar parametrelerindeki değişim arasındaki korelasyon analizi grafikleri.....	57
Şekil.4.14.	Metabolik sendromu olan ve olmayan hastalarda ölçüm parametreleri	60
Şekil.4.15.	Metabolik sendromu olan ve olmayan hastalarda abdominal BİA parametreleri	60
Şekil 4.16.	Metabolik sendromu olan ve olmayan hastalarda bel/kalça oranı	61
Şekil 4.17.	Metabolik sendromu olan ve olmayan hastalarda laboratuvar parametreleri	61

TABLolar VE GRAFİKLER DİZİNİ

Sayfa No:

Tablo 2.1.	HOMA%S (HOMA-IR) modelinin diğer modellerle karşılaştırılması.....	16
Tablo 2.2.	HOMA%B (HOMABeta) modelinin diğer modellerle karşılaştırılması	16
Tablo 2.3.	Açlık değerlerinden hesaplanan basit indeksler	16
Tablo 2.4.	Farklı popülasyonlarda yapılan çalışmalara göre saptanan HOMA-IR eşik değerleri	17
Tablo 2.5.	Metabolik sendrom kriterleri	18
Tablo 2.6.	IDF'in önerdiği etnik yapıya göre spesifik bel çevresi oranları (IDF, 2006)	21
Tablo 2.7.	AB-140 ile ölçülen VAD düzeyi ve GAD%'sinin MRG ile ölçülen parametrelerle olan ilişkisine göre diğer ölçüm yöntemleriyle karşılaştırılması	29
Tablo 3.1.	Çalışmaya dahil etme ve dışlama kriterleri	33
Tablo 3.2.	Egzersiz türlerine göre vücut ağırlığı 68kg (150 lb)* ve 86 kg (190 lb)** arası olan bireyler için 30 dakikada ortalama yakılan kalori miktarları ve bu egzersize eşdeğer yaklaşık tempolu yürüyüş süreleri.....	36
Tablo 4.1.	Kontrole gelen 103 kadın ve erkek hastanın bazal özelliklerinin karşılaştırması	38
Tablo 4.2.	Kontrole gelen 103 kadın ve erkek hastanın bazal özelliklerinin karşılaştırması	39
Tablo 4.3.	Kontrole gelen 103 kadın ve erkek hastanın bazal özelliklerinin karşılaştırması	41
Tablo 4.4.	Diyet sonrası vücut kompozisyonu ve metabolik parametrelerdeki değişiklikler.....	42
Tablo 4.5.	Kontrole gelen 103 kadın ve erkek hastanın diyet ve/veya egzersiz sonrası antropometrik ölçümler ve laboratuvar parametrelerindeki değişimin karşılaştırılması	43
Tablo 4.6.	Hastaların bazal ve diyet sonrası ikinci vizitteki antropometrik ölçümleri, vücut kompozisyonunu ve metabolik parametre ortalamaları	47

Tablo 4.7.	Ölçüm metotları arasındaki korelasyon analizi tablosu	49
Tablo 4.8.	Antropometrik ölçümler ile laboratuvar parametreleri arasındaki korelasyon analizi	50
Tablo 4.9.	Farklı hasta gruplarında ölçüm parametreleri ile AKŞ, insülin düzeyleri ve HOMAIR skorundaki değişimler arasındaki korelasyon analizleri.....	51
Tablo 4.10.	Kontrole gelen 102 vakadan ATPIII kriterine göre MetS olan hastalar ile olmayanların epidemiyolojik ve bazal metabolik özelliklerin karşılaştırması	58

1. GİRİŞ

Son 20 yılda obezite ile ilgili yapılan çalışmalar, obezite ile bazı morbidite ve mortaliteler arasındaki ilişkinin daha iyi ortaya konmasını sağlamıştır (1). Bu çalışmalarda abdominal obezite ile bozulmuş glukoz ve lipid metabolizması, insülin direnci (2), kardiyovasküler hastalık (3) ve kanser (4-6) dahil pek çok klinik sorun arasında ilişki bulunmuştur. Ancak son dekatlarda aynı vücut kütle indeksi (VKİ) veya bel çevresi değerine sahip olan bireylerin çok farklı metabolik ve kardiyovasküler risklere sahip olabileceği gösterilmiştir (7). Normal kilolu obez (NKO) olarak bilinen, VKİ normal ancak metabolik olarak obez bireyler tanımlanmıştır. Bu bireylerde, hiperinsülinemi, insülin direnci, tip 2 diyabet ve kardiyovasküler hastalık riskinin (8) ve kardiyovasküler mortalite riskinin arttığı saptanmıştır (9,10). NKO olan bireylerin total adipoz doku miktarının daha fazla olduğu gösterilmiştir (11). Adipoz doku dağılımı ve miktarı, cinsiyet, yaş, ırk gibi pek çok fizyolojik, psiko-sosyal ve klinik faktörden etkilenmektedir (12). Adipoz dokuyu oluşturan subkütan adipoz doku (SAD) ve visseral adipoz doku (VAD) ile ilgili mevcut çalışmalara göre; artmış SAD ve VAD'nun, bozulmuş açlık glukozu (BAG) (13,14), diabetes mellitus (DM) (13,15), insülin rezistansı (İR) (13,16,17), hipertansiyon (18-20), hiperlipidemi (HL) (21-25) ve metabolik sendrom (MetS) (26-28) prevalanslarında artışa yol açtığı gösterilmiştir. Ancak bu çalışmalarda kullanılan yağ ölçüm yöntemlerinden, çalışma dizaynlarına ve seçilen hasta gruplarına kadar çalışmaların birtakım eksik yönler mevcuttur. Artık farklı yağ kompartımanlarının, değişik metabolik risklerle birlikte olabileceği bilinmektedir (29). Özellikle de VAD'nun, belki de tek patojenik yağ dokusu olabileceği, periferik tip yağlanma ile bu metabolik bozukluklar arasında ilişkinin ise daha az olduğu ileri sürülmektedir (30). Öte yandan derin SAD tabakasının insülin duyarlılığı üzerine majör etkisinin olduğunu ileri süren araştırmacılar da vardır (31). Ancak çoğu bilim adamının genel kanısı ise, metabolik sorunların temelinde her ikisinin de olduğu ve özellikle artmış VAD'nun, metabolik bozukluklarla ilişkili en güçlü risk faktörü olduğu yönündedir (32). Ancak adipozitenin ve obezitenin göstergeleri olan bel çevresi ve vücut kütle indeksi gibi basit antropometrik ölçümler, klinikte ve epidemiyolojik çalışmalarda faydalı olsa da, aşırı adipositenin kompleks biyolojisini tanımlamada yetersiz görünmektedir. Öte yandan adipoz doku ölçümünde, özellikle de VAD ve SAD doku ayırımında altın standart olan bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans

görüntüleme (MRG) gibi yöntemler radyasyon maruziyeti, vakit alması, taşınmaz olmaları ve pahalı olmaları nedeniyle klinik pratikte uygulanması zordur (12,33,34). Bu nedenle visseral yağ dokusunu ölçen, klinikte kullanılabilir, fazla vakit almayan, tekrarlayan ölçümlerde aynı sonuçları veren ve yatak başı geniş teknik olanaklar gerekmeden uygulanabilir olan, yan etkisi olmayan ve invaziv olmayan yöntemler geliştirilmeye çalışılmaktadır. Abdominal biyoimpedans analiz (BİA) yöntemleri de bu vasıflara uyma potansiyeli olan ve gelişme aşamasında olan yöntemlerden birisidir. Literatürde abdominal BİA yöntemleri ile yapılmış çalışmalar giderek artmaktadır. Ancak mevcut çalışmalar, daha çok abdominal BİA yönteminin, gelişmiş yöntemler olan BT, MRG ile karşılaştırıldığı çalışmalardır ve bu çalışmalarda abdominal BİA ile bu yöntemler arasında güçlü ilişki gösterilmiştir (33-39). Ancak bu çalışmalar korelasyon çalışması olup takip çalışması değildir. Öte yandan BT ve MRG gibi kesin ama komplike metotlarla takip çalışması yapmaksa oldukça güç ve pahalıdır. Literatürde farklı yöntemler kullanılarak yapılan çalışmalarda, obez bireylerde visseral yağ miktarında azalma ile glukoz ve lipid metabolizmasında düzelme arasında ilişkiler saptanmıştır (40-44). Ancak diyet ve/veya egzersiz sonucu vücut kompozisyonunda gerçekleşen değişikliğin, abdominal BİA cihazlarıyla takip edildiği ve metabolik risk faktörlerindeki azalmayla ilişkisine bakılan "longitudinal veya takip" çalışmaları oldukça azdır. Çalışmamız da bu alanda literatüre katkı sunma potansiyeli taşımaktadır.

Bu çalışmanın amaçları: 1) Diyet ve/veya egzersiz sonucu abdominal BİA cihazı ile ölçülen parametrelerdeki değişim ile açlık kan glukozu, açlık insülin düzeyi, HOMA-IR skoru, lipid profili gibi metabolik parametrelerdeki değişim arasında korelasyon olup olmadığını saptamak ve metabolik parametrelerdeki değişimi gösterme gücünü ortaya koymak, 2) Diyet ve/veya egzersiz sonucu abdominal BİA cihazı ile ölçülen parametrelerdeki değişim ile klasik BİA ile ölçülen tüm vücut adipoz doku (TVAD) miktarı ve TVAD yüzdesindeki değişim, basit antropometrik ölçümlerden bel çevresi, kalça çevresi ve boyun çevresindeki değişim arasındaki ilişkileri incelemek, 3) Abdominal BİA cihazının metabolik parametrelerdeki değişimi gösterme gücünün, basit antropometrik ölçümlere ve klasik BİA yöntemine üstün olup olmadığını saptamak, 4) Abdominal BİA cihazının ve diğer ölçüm yöntemlerinin cinsiyete ve menopoz durumuna göre metabolik parametrelerdeki değişimi gösterme gücünü ortaya koymak, 5) Diyet ve/veya egzersiz sonucu abdominal BİA ve diğer ölçüm yöntem parametrelerindeki değişimleri kadın ve erkekte karşılaştırıp farklılıkları saptamak, 6) Metabolik sendromu olanlarda, bel çevresi

gibi metabolik sendrom tanı kriterleri dışındaki ölçüm yöntemlerinden, farklılık gösteren parametreleri ortaya koymak ve metabolik sendromu olan ve olmayanları bu ölçüm yöntemleri açısından karşılaştırmak, 7) Bazal değerlendirilmede MetS, insülin direnci ve glukoz metabolizma bozukluğu tanısı alan bireylerde kısa süreli diyet ve/veya egzersiz ile bu tanılarda azalma olup olmayacağını ortaya koymaktır.

2. GENEL BİLGİLER

Kardiyovasküler hastalıklar (KVH), tüm dünyada başta gelen ölüm sebebi olup, Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre küresel ölümlerin %30'unu oluşturmaktadır (45). Küresel açıdan önemli bir sağlık sorunu oluşturan KVH'lardan korunmada, sigara, sağlıksız beslenme, obezite, fiziksel inaktivite, yüksek kan basıncı, diyabet ve hiperlipidemi gibi çok iyi tanımlanmış risk faktörlerini saptama ve bu faktörlerle mücadele edilmesi önemlidir (46). Son 50 yılda KVH risk faktörü profillerinde yapılan düzeltmelerin, KVH sebepli ölümleri azalttığı gösterilmiştir (47). Dünyada olduğu gibi Türkiye'de de KVH bağlı mortalite giderek azalsa da, dünyada ve ülkemizde halen daha en sık ölüm nedenidir ve son bulgulara göre obezitenin artan prevalansının, 2000'li yıllardan itibaren KVH nedenli mortalite oranlarındaki azalmayı yavaşlattığı düşünülmektedir (3).

2.1. OBEZİTE

Evrimsel olarak insanlık önceleri açlık, enfeksiyonlar ve savaşlar gibi nedenlerle ölümler artık modern tarımın gelişmesi, hijyen ve büyük savaşların olmaması nedeniyle, bu ölüm nedenleri yerini kardiyovasküler hastalıklar, diyabet ve kansere bırakmış durumdadır. Bu durumların arkasında yer alan itici gücün ise sıklığı artan obezite olduğu düşünülmektedir (1). NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey) sonuçlarına göre ABD'nin üçte ikisi ya hafif kilolu ya da obez saptanmıştır (29). Avrupa'da da pek çok ülkede popülasyonun %50'den fazlası ya obez ya da hafif kiloludur (48). Tüm dünyada olduğu gibi Türkiye'de de obezite prevalansı artmaktadır (49-52). Türkiye'de 1998-2010 yılı arasında obezite prevalansının %40 arttığı saptanmıştır (52). Bu çalışmada Türkiye popülasyonunun %36'sı obez, %37 hafif kilolu bulunmuştur (52). Aslında obezite ile iyi tanımlanmış patolojiler arasındaki ilişki, son 2 dekattır oldukça hararetli bir şekilde araştırılmaktadır (1). Bu süreçte obezite ile metabolik bozukluklar arasındaki ilişki artık iyi biliniyor olsa da, altta yatan mekanizmalar çok iyi anlaşılmış değildir (7).

Obezite, en basit tanımı ile kalori alımı ve harcanan enerji arasındaki dengesizlik sonucu fazla kalorinin beyaz adipoz dokuda birikmesiyle ortaya çıkan kronik bir hastalıktır (1). Klinik pratikte vücut yağ dokusundaki artış, vücut kütle indeksi (VKİ) ile değerlendirilir.

VKİ, vücut ağırlığının (kg) boyun karesine (m²) bölünmesi ile elde edilir. Erişkinlerde VKİ ≥ 30 kg/m² olması obeziteyi, VKİ'nin 25-29,9 kg/m² olması hafif kiloluğu (overweight) tanımlar (48). Ayrıca hafif kilolu sınıfta olanların büyük çoğunluğunun yaşamlarının ileri dönemlerinde obez oldukları görülmüştür (53).

Obezite, artmış morbidite ve mortalite ile ilişkili olup, yaşam kalitesini belirgin olarak azaltmaktadır. Dislipidemi, hipertansiyon, diyabet ve metabolik sendrom (MetS) gibi morbiditeler dışında özellikle kardiyovasküler hastalıklar ve kansere bağlı artmış mortalite riski ile beraberdir ve bu risk, obezite derecesi ile artmaktadır (48). Morbidite ve mortalite yanında, obezitenin artan sıklığı, obezite için yapılan sağlık harcamalarını da artırmaktadır. Avrupa'da obeziteye bağlı direk sağlık harcamaları, tüm sağlık harcamalarının %7'sini oluşturmaktadır ve bu oran neredeyse kansere ayrılan paya eşittir (54).

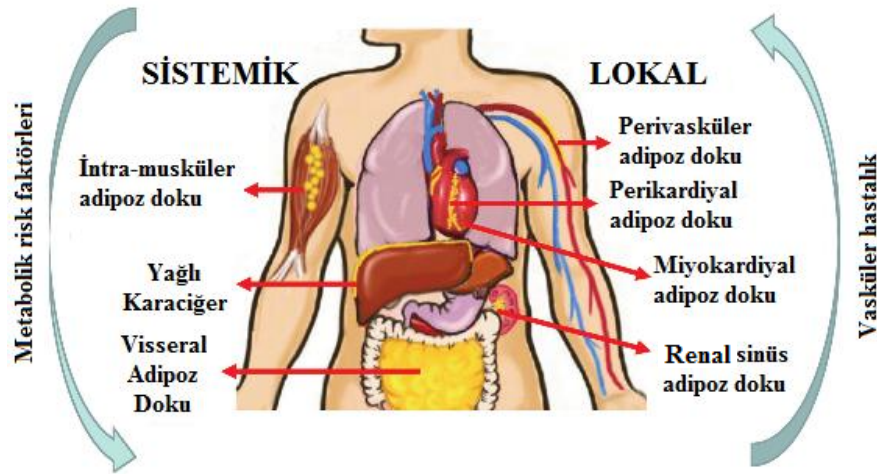
VKİ kullanılarak obeziteyi sınıflandırmak, klinikte ve epidemiyolojik çalışmalarda faydalı olsa da aşırı adipositenin kompleks biyolojisini tanımlamada yetersizdir. Fazla vücut yağı, oldukça heterojen bir durum olarak tanımlanmaktadır. Çünkü aynı VKİ değerine sahip olan bireyler çok farklı metabolik ve kardiyovasküler risklere sahip olabilmektedir (7). VKİ, yağsız vücut kütlesi ile yağlı vücut kütlelerini ayırt edemediği gibi, SAD ve VAD ayrımını da yapamaz (12).

2.2. ADİPOZ DOKU

Adipoz doku lipoblastlardan köken alan adipositlerin oluşturduğu gevşek bağ dokusudur. Önceleri yalnızca vücudun izolasyonunu sağlayan bir doku komponenti olarak düşünülürken artık bir enerji deposu ve pek çok medyatör salgılayan endokrin bir organ olduğu bilinmektedir (12). İnsanlarda tüm vücut adipoz doku (TVAD) oranının, normal kilolu erkeklerde \sim %25, kadınlarda \sim %32 olduğu kabul edilmektedir (1). Adipoz doku, temel olarak metabolik karakteristikleri farklı 2 kompartımandan oluşur: subkütan adipoz doku ve visseral adipoz doku. Abdominal kavitede yer alan, omentumu da içine alan ve karın içi organları çevreleyen VAD, TVAD miktarının erkeklerde %20'sini, kadınlarda %6'sını oluşturmaktadır (55). SAD ise cilt altında yer alan yağ dokusu olup, süperfisyal fasya ile derin ve yüzeysel olarak iki tabakaya ayrılır. Derin SAD tabakası, hem total SAD miktarının hem de TVAD miktarının büyük kısmını oluşturur (31). Yüzeysel ve derin

SAD'nun metabolik etkilerinin farklı olduğu düşünülmektedir, ancak bu konuda net bir bilgi henüz yoktur (29). Adipoz doku dağılımını ve miktarını etkileyen pek çok fizyolojik, psiko-sosyal ve klinik faktör (cinsiyet, yaş, ırk, etnisite, genotip, beslenme, fiziksel aktivite, hormon düzeyleri ve ilaçlar) mevcuttur (12). Örneğin kadınlarda, yaşlılarda ve kilolularda adipoz doku yüzdesi daha fazladır (56-58).

Obezite ya da yağlanma, ortaya çıkardığı etkiler ve anatomik yerleşimi açısından iki şekilde sınıflandırılabilir. Birincisi abdominal obezitedir ve intraabdominal organları saran adipoz dokudaki artış olarak tanımlanır. Abdominal obezite, SAD ve VAD artışını yansıtır ve visseral veya santral obezite olarak da adlandırılır (2). İkincisi ise gluteal obezitedir ve gluteal-femoral veya periferel tip yağlanma durumunda görülür ve periferel obezite olarak da adlandırılabilir. Alt vücut bölgesinde yer alan yağ dokusunun büyük kısmı gluteal ve femoral bölgede yerleşimlidir ve tamamı SAD'dan oluşmaktadır. Ektopik yağ dokusu tanımı ise son yıllarda geliştirilmiş bir tanım olup, yağ dokusunun klasik olarak bulunduğu yerlerin dışında fazlaca bulunmasıdır (7). Ektopik yağ depoları, etkilerine göre sistemik ve lokal etkili olarak iki kısımda incelenebilir. Sistemik etkili yağ depoları VAD, intrahepatik adipoz doku ve intramusküler adipoz doku olarak sayılabilir. Potansiyel lokal etkileri olanlar arasında ise perikardiyal, miyokardiyal, perivasküler ve renal sinüs adipoz dokuları sayılabilir (7) (Şekil 2.1.).



Şekil 2.1. Ektopik yağ depoları ve potansiyel sistemik ve lokal etkileri

Kalp ve damarları çevreleyen ve renal sinüste yer alan yağ depoları lokal etkilidir. Fazla yağ dokusunun lokal toksik etkileri olduğu teorisi pek çok bilimsel kanıt ile desteklenmektedir (59-66). Normal kilolu bireylerde perivasküler adipoz dokunun

antikontraktil aktiviteye sebep olduğu ve adiponektin ve adiposit kökenli gevşetici faktör gibi vazoaktif maddeler sekrete ettiği gösterilmiştir (67,68). Ancak perivasküler adipoz dokunun antikontraktil özelliğinin, obezite gelişimi ile bozulduğu gösterilmiştir (67). Framingham Kalp Çalışmasında perikardiyal yağ dokusu hacmi ile koroner arter kalsiyumu ilişkili bulunmuştur (VAD'ya göre düzeltildikten sonra) (61). Ayrıca renal sinüs yağının, VAD dahil kardiyovasküler risk faktörlerine göre düzeltildiğinde bile hem hipertansiyon ile hem de kronik böbrek hastalığı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (69).

Sistemik etkili olan intrahepatik ve intramusküler adipoz doku, hacim olarak visseral adipoz dokuya göre çok küçük olsa da, önemli sistemik etkileri olduğu düşünülmektedir (7). Sistemik etkili yağ depolarından VAD'nun ise belki de en önemli patojenik yağ dokusu olabileceği ileri sürülmektedir (30). Adipoz dokudaki immün sistem hücreleri tarafından eksprese edilen kemokin ve sitokinlerin yol açtığı inflamasyon, insülin uyarısını bozarak sistemik insülin direncine yol açmaktadır (1). Yapılan çok sayıda çalışma, hafif kronik inflamasyonun insülin direncine yol açtığını desteklemektedir (70). SAD ve özellikle VAD, metabolik etkileri olan adipokinler, hormonlar ve diğer vazoaktif maddeleri salgıladığı için bir endokrin organ olarak tanımlanmaktadır. Adiponektin, leptin, tümör nekroz faktör- α (TNF α), rezistin, interlökin-6 (IL-6), bunlardan bazılarıdır (29). Bu hormon ve sitokinlerin çoğu subkütan ve visseral adipoz dokudan farklı oranlarda salgılanmaktadır. İnsülin direncine ek olarak farklı adipoz dokular ve adipositokinler arasındaki ilişkinin, insülin direncinden bağımsız olarak kardiyometabolik risk faktörlerine neden olabileceği düşünülmektedir (29).

2.2.1. Adipoz Doku Depo Fonksiyonu ve Anjiojenez

Kalorinin depolanabilmesi, acil enerji ihtiyacı durumunda kullanılabilir olması bakımından avantaj sağlayan bir biyolojik adaptasyondur. Solucanlardan memelilere kadar pek çok organizma, fazla kaloriyi trigliserit damlacıkları şeklinde karaciğer veya yağ dokusu gibi farklı hücre ve dokularda depolar (71). Evrimsel olarak adipoz doku, ilk önce gut ve iç organlar etrafında, muhtemelen ısı sağlamak için bulunmaktaydı. Bu bulgular adipoz dokunun, koruyucu ve biyomekanik rollerinin de olduğunu göstermektedir. Büyük subkütan adipoz doku depolarının ise evrimsel olarak daha geç ortaya çıktığı ve fazla kalori alımı durumunda büyük miktarlarda yağ depolaması açısından kritik öneme sahip olduğu bilinmektedir (70).

İnsanlarda adipoz depoların artması, adiposit sayısındaki artış (hiperplazi) ve adiposit büyümesi (hipertrofi) sonucu olmaktadır (72). Her ne kadar tek bir adipositin oldukça yüksek yağ depolama kabiliyeti olsa da, bu kapasite sınırlıdır (73). İnsanlarda değişik adipoz doku depolarında boyut ve büyüme kapasitesi açısından büyük bireysel varyasyonlar olduğu da görülmektedir (70). Subkütan adipoz dokudaki hiperplazi, diğer bir deyişle adiposit oluşumu için artmış kapasite, glukoz ve insülin metabolizma bozukluklarındaki risk azalması ile ilişkili bulunmuştur (74). Subkütan adipoz hücrelerin bozulmuş depolama kapasitesi, visseral adipoz doku, karaciğer ve kas dokusu gibi bazı kritik dokularda ektopik yağ depolanmasına neden olmaktadır. İnsülin direncine karşı korunmak için kritik faktörün, adipoz doku genişleme kapasitesi olduğu düşünülmektedir. Adipoz doku genişleme kapasitesi, adipoz hipertrofisine ve ektopik yağ depolanmasına gerek kalmayacak şekilde yeni adiposit oluşturabilme ve fazla enerjiyi depolayabilme durumudur (70). Bir çalışmada 40 obez kadının VAD'sunda sadece adiposit hipertrofisi, SAD'da ise hem hipertrofi hem de hiperplazi gözlenmiştir (75). Yapılan çalışmada subkütan abdominal adipoz hücre hipertrofi derecesinin, tip 2 DM gelişimini predikte ettiği gösterilmiştir (76). Ayrıca insülin duyarlılığını artıran ilaçlardan olan tiazolidinedionların, VAD'yu artırmadan SAD'da yeni yağ hücrelerinin diferansiyasyonunu uyardığı gösterilmiştir (77). Tüm bu bilgiler, SAD'nun fazla yağ asidi depolayamaması sonucu ektopik yağ depolanmasının gerçekleştiğini düşündürmektedir (78).

Adipoz doku genişleme kapasitesini belirleyen mekanizmalar tam olarak bilinmemektedir, ancak diğer büyüyen tüm dokular için gerekli olan ekstraselüler matriks remodeling kapasitesi ve yeterli oksijen ve besin desteğini sağlamak için uygun kapiller vaskülarizasyon, temel olarak olmalıdır (70). Bazı çalışmalarda obez bireylerin adipoz dokusunda hipoksi olduğu gösterilmiştir (79). Ayrıca obezite ile adipoz doku kan akımındaki azalma arasında ilişki saptanmıştır (80). Öte yandan adipoz doku üzerindeki hipoksik stresin, adipoz doku üzerinde aberan ekstraselüler matriks remodelingine yol açtığı, bunun da fibrozis ve inflamasyonu uyardığı bilinmektedir (81). Bu sonuçlar, gelişen hipoksi, fibrozis ve inflamasyonu önlemek için, genişleyen adipoz doku ile paralel genişleme gösteren bir kapiller ağın da gerekli olabileceğini düşündürmektedir. Morbid obez bireylerde yapılan bir çalışmada, subkütan adipoz dokunun anjiojenik kapasitesi ile insülin duyarlılığı arasında güçlü korelasyon saptanmıştır. Bu da, subkütan adipoz dokunun yetersiz anjiojenik büyümesinin, metabolik hastalık patogenezinde rol oynayabileceğini düşündürmektedir (82). Ayrıca adipositlerin progenitör hücrelerden diferansiyasyonu için

de anjiojenezisin gerekli olduğu saptanmıştır (83). Genellikle SAD'nun kapiller ağını genişletme kapasitesi, VAD'ya göre daha fazla bulunmuştur (84). Kültürlerde SAD eksplantlarının, VAD eksplantlarına göre daha fazla kapiller dallanma yaptıkları ve daha fazla büyüdükleri gösterilmiştir. Ayrıca insülin duyarlı bireylerden alınan SAD örneklerinde, anjiojenez ile ilişkili olduğu bilinen genlerde daha fazla ekspresyon gösterilmiştir. Ancak SAD'nun bu yüksek anjiojenik kapasitesi, hafif kilolu sınıftan obezite sınıfına doğru gittikçe azalmıştır ve bu azalma olumsuz metabolik özellikler ile ilişkili bulunmuştur (80).

2.2.2. SAD ve VAD Arasındaki Farklılıklar

Vücut yağ dağılımı iki cinsiyet arasında farklılık göstermektedir. Hem erkekte, hem de kadında TVAD'nun büyük kısmını SAD oluşturmaktadır. Ancak erkeklerde VAD'unun, TVAD'ya oranı çok daha fazladır. Öte yandan VAD'nun kadınlarda, erkeklere göre metabolik risklerle daha güçlü ilişkili olduğu bulgusu, literatürdeki tutarlılık gösteren bulgulardan birisidir (7). Cinsiyet farklılığının sebebi bilinmemektedir. Ancak bu farklılığın sebebi, kadınlarda VAD'nun lipolizi sonucu daha yüksek miktarda serbest yağ asitlerinin açığa çıkması olabilir (85). Ayrıca yağ depolarının etkilerinin, değişik etnik gruplarda farklı olabileceğini gösteren çalışmalar vardır (86). Örneğin VKİ değerine göre beklenen visseral yağ dokusu Amerikalı Japon ve güneydoğu Asya'lılarda daha fazla (86) iken, zencilerde daha az bulunmuştur (87).

VAD ve SAD fonksiyonel olarak da farklıdırlar. Örneğin, yağ asiti döngüsü ve lipoliz, visseral adipositlerde subkütan adipositlere göre daha fazladır ve visseral adipositler, insülinin antilipolitik etkisine daha az duyarlıdır (88). Sonuçta VAD'da, SAD'ya göre artmış serbest yağ asiti ve trigliserit döngüsü, VAD'dan serbest yağ asiti salınımının artmasına ve bunun da karaciğerde yaptığı etki sonucu insülin direncine yol açtığı düşünülmektedir (30). İnsülin direncinin SAD'dan çok VAD ile ilişkili olduğunu bildiren longitudinal çalışmalar (89), müdahale çalışmaları (90) ve tek yumurta ikiz çalışmaları (91) mevcuttur. Ayrıca yapılan popülasyon çalışmalarında her ne kadar hem SAD hem de VAD, olumsuz metabolik faktörlerle ilişkili bulunsa da özellikle yalnızca VAD'nun, jeneralize adipositenin göstergeleri olan ölçümlere (VKİ, BÇ) göre çok daha fazla bilgi verdiği saptanmıştır (29).

Vücut yağ dağılımının genetiği üzerine çalışmalar da önem arz etmektedir. Daha önce yapılan iki çalışmada (92,93), intraabdominal yağ depolarının genetik aktarımı araştırılmış ve bu çalışmaların sonuçlarına göre; VAD dağılımının %42-56, SAD dağılımının ise %42 oranında genetik olarak belirlendiği bildirilmiştir. Bu bulgular, VAD ve SAD'da açıklanamayan variabilitenin genetik nedenlere bağlanabileceğini düşündürmektedir.

Öte yandan literatürde SAD'nun, VAD'ya göre insülin direnci ile daha fazla ilişkili olduğu sonucu saptanan çalışmalar da az değildir ve bu sonuçlar Garg A. tarafından derlenmiştir (94). Bazı çalışmalarda da SAD ile insülin direnci arasındaki ilişki VAD'ya göre kadınlarda çok daha güçlü bulunmuştur (16). Öglisemik klemp testinin kullanıldığı bir çalışmada, SAD'nun insülin direnci ile olan ilişkisinin, VAD'dan daha fazla olduğu bulunmuştur (95). "Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS)" ise hem SAD'nin hem de VAD'nun insülin direnci ile benzer düzeyde ilişkili olduğunu bildirmiştir (17). Ayrıca SAD'nun olumlu metabolik etkileri olduğunu ileri süren araştırmalar da vardır. Örneğin farelerde yapılan çalışmada, SAD'nun intraabdominal bölgeye transplantasyonu ile olumlu metabolik etkilere yol açtığı saptanmıştır (96). VAD ve SAD'nun, MRG (Manyetik rezonans görüntüleme) ile değerlendirildiği "Dallas Heart Study" sonuçlarına göre de VAD ile metabolik risklerde artış daha belirgin bulunmuştur (97). Yapılan klinik çalışmalarda artmış SAD ve VAD'nun, kanser dahil pek çok morbiditenin ve metabolik sorunun prevalanslarında artışa yol açtığı gösterilmiştir (2,4-6,13-28,98). VAD birikiminin, ayrıca iskemik kalp hastalığı ve arteriyel hipertansiyona yatkınlığı artırdığı saptanmıştır (99). Ancak bu çalışmalarda kullanılan yağ ölçüm yöntemlerinden, çalışma dizaynlarına ve seçilen hasta gruplarına kadar çalışmaların, birtakım eksik yönler mevcuttur.

Ayrıca subkütan ve visseral yağ dokularının parsiyel rezeksiyonunun (omentektomi), insülin duyarlılığını artırmadığı gösterilmiştir (100). Başka bir çalışmada ise 15 hastaya büyük hacimde "liposuction" yapılmış ve bu hastalarda ortalama 10 kg subkütan yağ doku kaybı olmasına rağmen, kardiyometabolik risk faktörlerinde azalma gözlenmemiştir (101). Kalori kısıtlamasına bağlı kilo kaybı, iskelet kası ve visseral adipoz dokudaki adipoz hücre miktarında azalmaya yol açmaktadır ve bu etkinin egzersiz yapan sedanter bireylerde ikiye katlandığı gösterilmiştir (102). Ayrıca fazla VAD'su olan bireyler tedavi şekline bağımsız (diyet, egzersiz, farmakolojik) olarak tüm vücut adipoz dokusuna oranla, çok daha fazla VAD kaybetmektedirler (103).

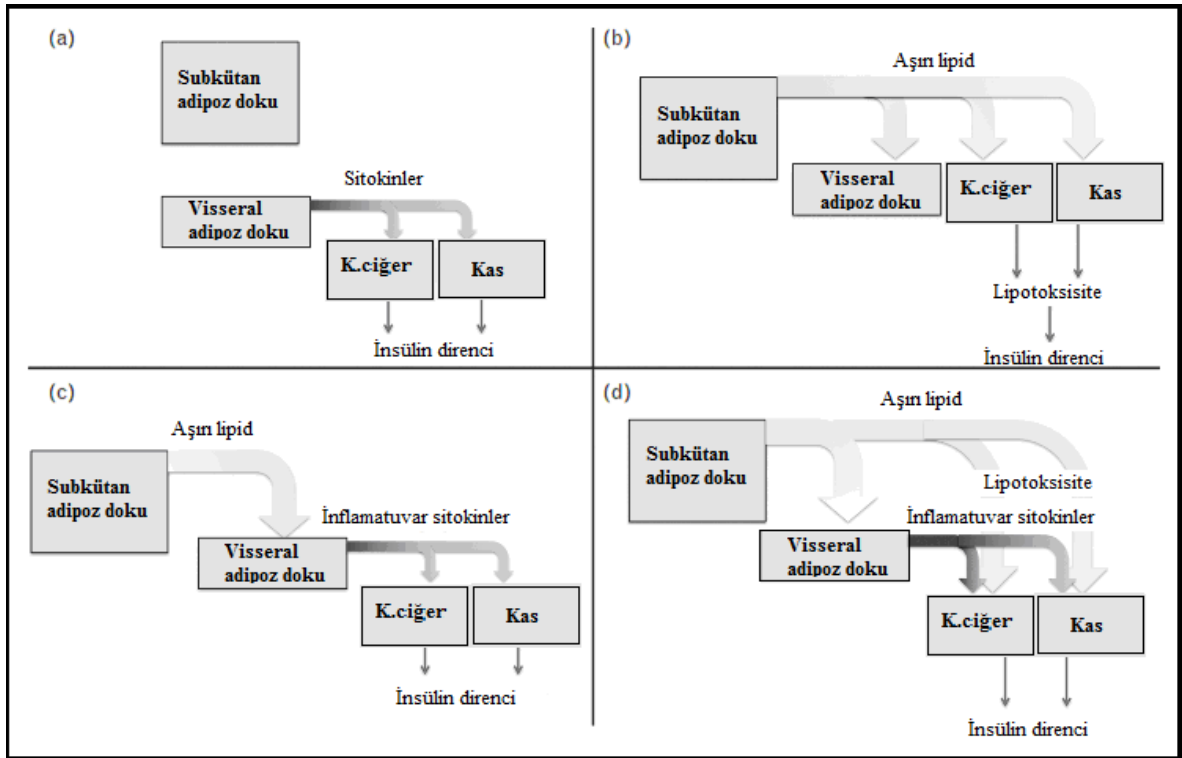
2.3. ADİPOZ DOKU VE SİSTEMİK İNSÜLİN DİRENCİ

Sistemik insülin direnci, adipoz doku, karaciğer ve iskelet kası gibi metabolik olarak aktif olan doku ve organlarda insülin etkisindeki bozulmayı tanımlamaktadır ve sonuçta metabolik sendrom olarak bilinen metabolik ve hemodinamik bozukluklara yol açmaktadır (104). İnsülin direncine artan ilginin sebepleri arasında, prevalansının yüksek olması ve insülin direncinin yol açtığı koroner arter hastalığı ilişkili ölüm oranlarının hem diyabetik hem de non-diyabetik bireylerde yüksek olması sayılabilir (105). Literatürde, glukoz tolerans bozukluğu olmayan bireylerin yaklaşık %30'unda insülin direnci olduğu saptanmıştır (106,107). Ayrıca insülin direnci ve hiperinsülinemi ile koroner arter hastalığı arasındaki ilişki transvers, prospektif, ve deneysel çok sayıda çalışmada gösterilmiştir (104,108,109). Ayrıca yapılan çalışmalarda insülin direnci geliştikten sonraki 10-20 yıl içinde diyabetin ortaya çıktığı bildirilmektedir (110). Bu nedenle henüz glukoz tolerans bozukluğu veya diyabet gelişmemiş kişilerde insülin direncinin kantitatif ölçümü, bu hastalıkların riskini saptamak açısından faydalı olabilir.

Bir derlemede insülin direnci gelişimi ile ilgili dört farklı hipotez tartışılmıştır (70) (Şekil 2.2.). Birinci hipoteze göre, VAD'dan salınan ve VAD artışı ile paralel olarak artan adipokinler, karaciğer ve iskelet kasında insülin duyarlılığında azalmaya yol açıyor olabilir (Şekil 2.2.a). İkinci hipotezde ise visseral yağ birikiminin, SAD'nun depolayamadığı ektopik lipid birikiminin ve lipotoksisitenin bir belirteci olabileceği ileri sürülmektedir. Yani VAD, metabolik hastalıkların gelişiminde direk etiyolojik bir rol oynamıyor olabilir. Esas olarak karaciğer ve kas dokusunda biriken adipoz dokunun metabolik sorunların gelişimine direk katkı sağladığı ve VAD'nun ise belki de sadece bu ektopik bölgelerde yağ depolanmasının bir göstergesi olabileceği düşünülmektedir (70,111,112). (Şekil 2.2.b). Üçüncü hipotezde ise VAD'da fazla lipid birikiminin, VAD'ya sonradan edinilen diyabetojenik özellikler kazandırıyor olabileceği düşünülmektedir (Şekil 2.2.c). Örneğin aşırı lipid birikimi inflamatuvar makrofajların artmasına sebep oluyor ve bu makrofajlar da inflamatuvar sitokinler salgılayarak insülin duyarlılığında azalmaya yol açıyor olabilir. Dördüncü hipotezde ise hem visseral doku, hem de periferel dokulardaki lipotoksisitenin, sitokin salınımına yol açtığı ve her ikisinin birlikte sistemik insülin direncine yol açtığı düşünülmektedir (Şekil 2.2.d) (70). Bazı kanıtlara göre, adipoz dokunun portal vene drenajında artışı, karaciğer ve sistemik insülin direncine yol açabilmektedir (113). Portal teoriye göre yağ asitlerinin portal venöz sistem yoluyla karaciğere ulaşması, insülin

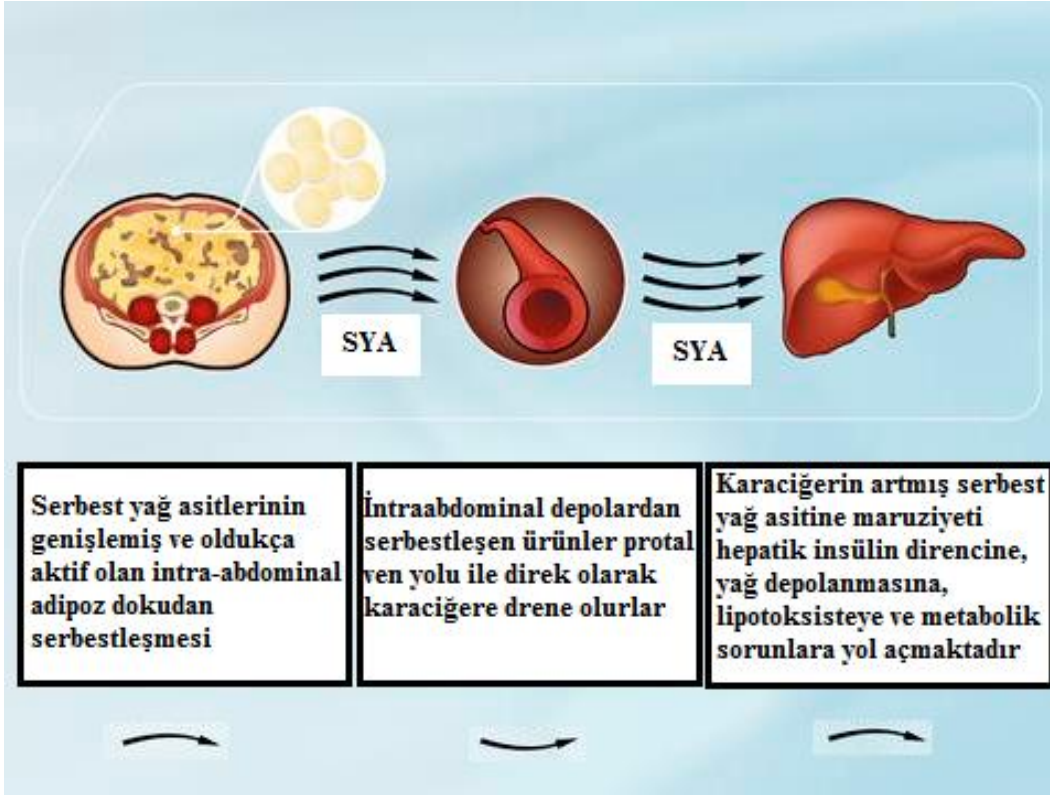
sinyalizasyonundaki değişiklikleri indüklemekte, bu da hepatik insülin direncine ve insülin ekstraksiyonunun azalmasına neden olmaktadır. Bu etki de hiperinsülinemiye yol açmaktadır (32) (Şekil 2.3).

En çok kabul gören model: SAD depo kapasitesi aşıldığında veya depolama özelliği genetik olarak veya sonradan kazanılmış biçimde yetersiz kaldığında, fazla nütrientler VAD'da depolanmaktadır. Aşırı lipid depolanması, VAD'nun patojen makrofajlarla infiltre olması ve değişik adipokinlerin "upregülasyonu" ile sonuçlanmaktadır ve bu adipokinlerin, inflamasyon ve insülin direnci gelişiminde rol oynadıkları düşünölmektedir (1) (Şekil 2.4).

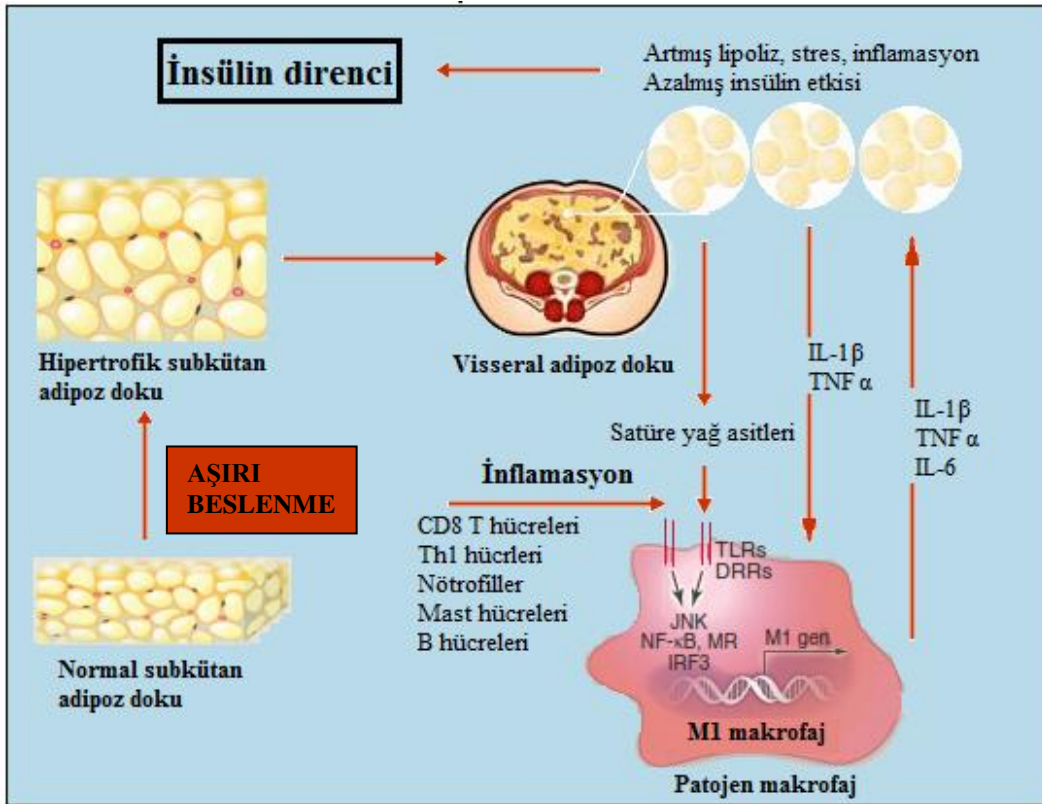


Şekil.2.2. Visseral adipozitenin insülin direnci ile ilişkili olabileceği mekanizmalar

Popölasyon çalışmaları, insülin direnci ve metabolik sendrom gelişiminde yağlı karaciğerin potansiyel rolü olduğunu desteklemektedir (114,115). Erişkinlerde yapılan çalışmada multidetektör BT (bilgisayarlı tomografi) ile saptanan yağlı karaciğerin, insülin direnci de dahil olmak üzere lipid ve glukoz metabolizması belirteçleri ile ilişkili olduğu ve bu ilişkinin VAD'ya göre düzeltme yapıldıktan sonra da devam ettiği bildirilmiştir (114). Karaciğerde de selektif bir insülin direnci durumu söz konusudur.



Şekil 2.3. Portal teori



Şekil 2.4. Visseral adipoz dokuda aşırı lipid depolanması, inflamasyon ve insülin direnci gelişimi

İnsülinin, glukoneogenezi süprese edici etkisine direnç vardır; ancak yağ asiti sentezini uyardırmaya devam eder. Bu bulgu, bozulan insülin uyarısının insülin reseptör aktivasyonunun alt üyelerinde (mTORC vb.) olduğunu düşündürmektedir. Alt üyelerdeki değişiklikler ile insülinin glukoz ve lipid metabolizmasındaki farklı etkisi sonucu, hiperglisemi ve hipertrigliseritemi gelişiyor olabilir (70). İskelet kasında insülin direnci, kas glikojen sentezinde ve glukoz transportunda azalma ile kendini gösterir. Lipid ve metabolik derivelerinin aşırı birikmesinin, iskelet kasında insülin duyarlılığını azalttığı düşünülmektedir (70,116). Kas dokusundaki mitokondriyal solunum zincirindeki eksiklik ile insülin direnci arasında da ilişki bulunmuştur, ancak bu durumun insülin direnci sebebi olmaktan çok, bir sonuç olabileceği de ileri sürülmüştür (117).

2.4. İNSÜLİN DİRENCİ ÖLÇÜM YÖNTEMLERİ VE HOMA MODELİ

İnsülin direncinin varlığı radyoimmünassay yöntemi ile insülinin ölçülmeye başlanmasından beri, yani 40 yıldan fazladır bilinmektedir. İlk kez Yalow ve Berson 1960 yılında insülin duyarlı dokularda direnç gelişebileceğini düşünmüşlerdir (118). Ardından 1970 yıllarında insülin direnci veya duyarlılığını ölçmeye yarayan yöntemler, fizyolojik çalışmalarda ilgi odağı olmuştur. İnsülin direnci, tanımlanmış insülin konsantrasyonlarına yanıt olarak azalmış glukoz kullanım oranları ile ölçülebilir (119). İnsülin direncini ölçen yöntemler, dinamik testler, basit indeksler, biyokimyasal belirteçler olarak üç sınıfta toplanabilir. Dinamik testler arasında hiperinsülinemik öglisemik klemp (hyperinsulinaemic euglycaemic clamp-HEC) ve bunun alternatif yöntemi olan sık örneklemeli intravenöz glukoz tolerans testi (frequently sampled intravenous glucose tolerance-FSIVGTT) sayılabilir. Bu testler referans yöntem olarak kabul edilirler. Basit indeksler genellikle açlık insülin ve glukoz düzeylerine dayanan yöntemlerdir. HOMA (homeostasis model assessment), QUICKI (Quantitative Insulin Sensitivity Index), McAuley ve resiprokal insülin yöntemleri en çok bilinenlerdir (104,120). HOMA indeksi, rölatif olarak basit, non-invaziv ve klemp tekniğine alternatif bir yöntemdir. İnsülin benzeri büyüme faktörü bağlayan protein-1 (IGFBP-1) gibi biyokimyasal belirteçlerin de insülin direncini yansıtmada faydalı olabileceği gösterilmiştir (121). Basit indeksler periferik insülin direncinden çok, esas olarak hepatik insülin direncini yansıtmaktadırlar. Açlık hiperglisemisinin majör belirleyicisi de hepatik insülin direnci olarak kabul edilmektedir ve bozulmuş açlık glukozuna en fazla katkısı olan faktör olarak bilinmektedir. Ayrıca pek çok

durumda periferik insülin direncinin, hepatik insülin direncinden sonra geliştiği bilinmektedir (122). Bu nedenle hepatik insülin direncini, periferik insülin direncinden daha iyi gösteren bu basit indeksler, erken dönemde riski saptamada yol gösterici olabilir.

Beta hücre fonksiyonunun ve insülin direncinin homeostatik model değerlendirmesi (HOMA) ilk kez Matthews ve arkadaşları tarafından 1985 yılında tanımlanmıştır (123). Orjinal HOMA modeli, basit matematiksel bir tahmindir. Bu yöntemde açlık glukoz ve açlık insülin konsantrasyonlarından, beta hücre fonksiyonunu gösteren HOMABeta ve insülin direncini gösteren HOMA-IR saptanmaktadır. HOMA modeli, sabit bir glukoz ve insülin konsantrasyonundan hesaplanılarak idealleştirilmiş bir modelde, beta hücresi fonksiyonu ve insülin direnci arasındaki ilişkinin matematiksel değerlendirmesinden türetilir. Bu modelde normal beta hücre fonksiyonu %100 ve normal insülin direnci 1 çıkacak şekilde kalibre edilmiştir (120).

HOMA-IR modeli, insülin direnci ve beta hücre fonksiyonunu ölçen doğruluğu kanıtlanmış bazı yöntemler ile karşılaştırılmıştır (Tablo 2.1.). HOMA-IR ile insülin duyarlılığı için altın standart yöntem olan öglisemik klemp tekniği arasında güçlü korelasyonlar ($r=0,58-0,88$) saptanmıştır (120). Bu nedenle HOMA'nın epidemiyolojik çalışmalarda periferik insülin duyarlılığını saptamak açısından geçerli bir yöntem olduğu kabul edilmektedir. HOMABeta skoru da, normal glukoz toleransı olan bireylerden diyabeti olan bireylere kadar tüm hasta gruplarında dinamik testlere (hiperglisemik klemp yöntemi ve CIGMA yöntemi) benzer şekilde beta hücre sekresyon kapasitesini yansıtabilmektedir (Tablo 2.2.). HOMABeta denklemi ile hiperglisemik klemp tekniği arasında %70'lere varan ve CIGMA metodu ile %85'lerin üzerinde korelasyonlar gösterilmiştir. (120,123). HOMA-IR, HOMABeta ve bazı basit indekslerin formülleri tablo 2.3'de verilmiştir.

HOMA-IR'ın eşik değeri ile ilgili henüz kesin bir veri yoktur ve bu konu tartışmaya açıktır. Ascaso ve arkadaşlarının çalışmasında açlık insülin düzeyi için eşik değeri 12 mU/L, HOMA-IR için eşik değeri 2,6 bulunmuştur ve tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de genellikle bu değer üstü insülin direnci olarak kabul görmektedir (104,123). Başka araştırmacılar da açlık insülin düzeyi için eşik değerinin 12 mU/L olmasını önermektedirler (124). Her ne kadar HOMAIR için 2,6 eşik değeri yaygın olarak kullanılmakta olsa da insülin direnci için standardize edilmiş bir eşik değer saptanmış değildir.

Tablo 2.1. HOMA%S (HOMA-IR) modelinin diğer modellerle karşılaştırılması

<i>İnsülin duyarlılık yöntemi</i>	<i>HOMA-%S ile korelasyonlar</i>	<i>Metabolik bozukluk (Vaka sayıları)</i>	<i>Ref.</i>	<i>p</i>
Öglisemik klemp	Rs = 0,88	NGT (12), DM (11)	123	0,0001
Öglisemik klemp	Rs = 0,85	NGT (62), DM (53)	125	0,0001
Öglisemik klemp	R = 0,73	DM (80)	126	0,0001
Öglisemik klemp	R = 0,73	DM (55)	128	0,0001
Öglisemik klemp	R = 0,58	NGT (104)	129	0,0005
Minimal model	R = 0,70	NGT (87)	127	0,001

NGT: Normal glukoz toleransı, BGT: bozulmuş glukoz toleransı, DM: Diabetes Mellitus

Tablo 2.2. HOMA%B (HOMABeta) modelinin diğer modellerle karşılaştırılması

<i>Beta hücresi fonksiyon metodu</i>	<i>HOMA-%B ile korelasyonlar</i>	<i>Metabolik bozukluk (Vaka sayıları)</i>	<i>Ref.</i>	<i>p</i>
Hiperglisemik klemp	Rs = 0,69	NGT (10), DM (11)	123	0,001
Hiperglisemik klemp	R = 0,62	NGT (104)	129	0,0005
CIGMA	Rs = 0,87	NGT (11), DM (12)	123	0,0001

NGT: Normal glukoz toleransı, BGT: bozulmuş glukoz toleransı, CIGMA: Devamlı glukoz infüzyonu modeli (continuous infusion glucose model assessment).

Tablo 2.3. Açlık değerlerinden hesaplanan basit indeksler

<i>İndeks</i>	<i>Formül</i>	<i>Ref.</i>
HOMA-IR	$(\text{açlık glukozu} \times \text{açlık insülini}) / 405$ (mg/dL) (μU/mL)	120
QUICKI	$1/(\log \text{açlık insülini} + \log \text{açlık glukozu})$ (mU/L) (mg/dL)	130
McAuley	$\exp [2,63 - 0,28 \ln(\text{açlık insülini}) - 0,31 \ln(\text{açlık trigliserit})]$ (mU/L) (mmol/L)	124
Resiprokal insülin	$1/\text{açlık insülini}$ (mU/L)	131
HOMA-B% (HOMABeta)	$(20 \times \text{açlık insülini}) / ([\text{açlık glukoz}/18] - 3,5)$ (μU/mL) (mg/dL)	120

HOMA-IR: Homeostasis model assessment insulin resistance, QUICKI: Quantitative insulin sensitivity check index

Ayrıca ırksal farklılıklar da olabileceği için 2,6 eşik değerinin tüm popülasyonlara ne kadar uygulanabileceği tartışmalıdır. Yaşa ve VKİ'ne göre de bir değişim söz konusudur ve tüm erişkinlerde aynı eşik değerini almak yanlış değerlendirmelere neden olabilir. Bugüne kadar değişik popülasyonlarda yapılmış pek çok çalışmada farklı yöntemlerle, farklı HOMA-IR eşik değerleri bildirilmiştir (Tablo 2.4). Türkiye'den yapılan bir çalışmada (132) 1534 NGT (Normal glukoz toleransı) olan bireyde HOMA-IR'ın 75. percentili olan 2,245, eşik değer olarak saptanmıştır. Tüm bu farklı çalışmalarda önerilen farklı eşik değerlerinden dolayı yazarlar, insülin direncini saptamak için popülasyonlara spesifik HOMA-IR eşik değerleri saptanması gerektiğini vurgulamışlardır.

Tablo 2.4. Farklı popülasyonlarda yapılan çalışmalara göre saptanan HOMA-IR eşik değerleri

<i>Çalışma popülasyonlarının özellikleri</i>	<i>Eşik değer</i>	<i>Ref.</i>
65 kişi, İspanyol popülasyonu, yaş: 30-60	>2,6 (75. percentil)	104
Metabolik bozukluğu olmayan, sigara kullanmayanlar		
1534 kişi, Türkiye popülasyonu	>2,24 (75. percentil)	132
Normal glukoz toleransı olan bireyler		
4816 kişi, İsveç popülasyonunda	≥ 2,0 (75. percentil)	133
1317 kişi, Brezilya popülasyonunda, yaş: 40 ± 12, VKİ: 34 ± 10 kg/m ²	≥ 2,77 (90. percentil)	134
225 kişi, İtalyan popülasyonu, yaş: 40 - 79	≥ 2,77 (80. percentil)	135
Metabolik bozukluğu olmayan, sağlıklı bireyler		
161 kişi, Japon popülasyonu, yaş: 41,6 ± 0,4, Metabolik bozukluğu olmayan, sağlıklı bireyler	≥ 1,7 (90. percentil)	136
976 kişi, Kore popülasyonu, yaş: 30 – 79	ATPIII kriterlerine göre MetS'u predikte eden eşik değer: ≥ 2,34 (ROC)	137
Non-diyabetik bireyler		
1854 Meksikalı Amerikalılarda, yaş: >18	>3,8 (ROC)	138
3071 kişi, İran popülasyonu, yaş: 25-64	ATPIII kriterlerine göre MetS'u predikte eden eşik değer: >1,775 (ROC)	139
Non-diyabetiklerde		
1276 İran popülasyonu, yaş: 38 ± 12, Non-diyabetik, normotansif bireyler	ATPIII kriterlerine göre MetS'u predikte eden eşik değer: ≥1,95 (ROC)	140
253 kişi, Türkiye popülasyonu, yaş: 28,7 ± 4,9	GDM'u predikte eden eşik değer: ≥ 2,6	141
Metabolik bozukluğu olmayan (AKŞ≤95) gebelerde	(ROC) (% 100 sensitivite ve %94 spesifite)	

Ref.: Referanslar, VKİ: Vücut kütle indeksi, AKŞ: Açlık kan glukozu, GDM: Gestasyonel diabetes mellitus.

UKPDS çalışmasında olduğu gibi (142) HOMA indekslerinin uzun dönemde beta hücre fonksiyonu ve insülin direncini değerlendirmede, diyabetin doğal seyrini saptamada ve tedavinin etkisini ortaya koymada faydalı olabileceği bildirilmektedir (120). Ancak HOMA indeksi için %7,8-%11,7 arasında değişen varyasyon katsayısı halen daha önemli bir sorun gibi görünmektedir (120).

2.5. METABOLİK SENDROM

Metabolik sendrom (MetS) abdominal obezite ile ilişkili olan birtakım metabolik sorunlar kümesi olup kardiyovasküler hastalık riskinde önemli artışa yol açmaktadır. Farklı MetS tanımları vardır. WHO (World Health Organization) (143), EGIR (the European Group for the Study of Insulin Resistance) (144), NCEP ATPIII (the National Cholesterol Education Programme Adult Treatment Panel III) (145,146), AACE (the American Association of Clinical Endocrinologists) (147), IDF (the International Diabetes Federation) (148) bunlardan en çok bilinenleridir. Revize edilmiş ATPIII kriterleri tablo 2.5'de verilmiştir. En yaygın kullanılan ATPIII kriterleri, 2001 yılında NCEP ATPIII tarafından tanımlanmıştır (145) ve 2005 yılında AHA/NHLBI (American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute) tarafından revize edilmiştir (146). Bu revizyonda, 110 mg/dL olan açlık kan glukozu sınırı ADA'nın BAG için önerdiği 100 mg/dL sınırına çekilmiştir. Ayrıca hiperlipidemi ve hipertansiyon için ilaç kullanımlarının da kriterlere dahil edilmesi sağlanmıştır.

Tablo 2.5. Metabolik sendrom kriterleri

Revize edilmiş ATPIII kriterleri (2005)

Aşağıdakilerden 3 veya daha fazlası:

- BÇ \geq 102 cm (E), \geq 88 cm (K)
- AKŞ \geq 100 mg/dL veya ilaç tedavisi alıyor olmak
- TG \geq 150 mg/dL veya ilaç tedavisi alıyor olmak
- HDL-K $<$ 40 mg/dL (E), $<$ 50 mg/dL (K) veya ilaç tedavisi alıyor olmak
- KB \geq 130/85 mmHg veya antihipertansif tedavi alıyor olması

K: Kadın, E:Erkek, TG: Trigliserit, HDL-K: Yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol, KB: Kan basıncı, AKŞ: Açlık kan şekeri, BÇ: Bel çevresi

2005 yılında yapılan araştırmada, NCEP parametrelerine göre MetS prevalansı %35 bulunmuştur. Aynı popülasyona IDF kriterleri uygulandığında MetS prevalansı %39 saptanmıştır (149). Bu çalışmalardan 11 yıl önce yapılan çalışmada ise NCEP kriterlerine göre MetS prevalansının %21,8 bulunmuş olması (150), MetS'un giderek arttığını göstermektedir. MetS prevalansı değişik coğrafik popülasyonlarda farklılıklar göstermektedir. DECODE alışması, Avrupa'da farklı merkezlerin datalarını birleştirerek elde edilmiştir ve MetS hastalarında tüm nedenlere bağlı ve KV mortalitede belirgin bir artış izlenmiştir. Benzer sonuçlar İngiliz, İşkandinav ve Amerikan toplumlarında da gözlenmiştir (2).

2.6. OBEZİTE/ADİPOZİTEDE KULLANILAN ANTROPOMETRİK ÖLÇÜMLER

2.6.1. Vücut Kütle İndeksi (VKİ)

Jeneralize obeziteyi tanımlamak için en sık kullanılan yöntemlerden birisidir. VKİ, etnik kökenler arasındaki iskelet ve kas yapısındaki farklılıkları dikkate almadığı için, bu sınıflama ırklara göre değişebilmektedir. Örneğin güney ve doğu Asyalı erişkinlerde dünya sağlık rgt tarafından, fazla kiloluluk sınırı 23 kg/m^2 , obezite sınırı ise 25 kg/m^2 olarak belirlenmiştir (151). Türkiyede 2010 yılında, >26.000 kişinin incelendiği TURDEP-2 verilerine göre ortalama VKİ, kadınlarda 29,2, erkeklerde $27,4 \text{ kg/m}^2$ saptanmıştır. Ayrıca 12 yıl içinde (1998-2010) yaşa göre standardize edilmiş ortalama VKİ değerleri, $26,6$ 'dan $28,6 \text{ kg/m}^2$ 'ye çıkmıştır. Diyabet prevalansındaki değişim ile ortalama VKİ'deki değişim arasında güçlü korelasyonlar saptanmıştır ($r=0,709$). Diyabet prevalansındaki değişim ile ortalama VKİ'deki değişim arasındaki korelasyon, diyabet prevalansındaki değişim ile ortalama bel çevresindeki değişim arasındaki korelasyona göre daha güçlü görünmektedir ($r=0,709$ vs $r=0,651$) (52). Ayrıca yapılan çalışmalarda VKİ ile gelişmiş yöntemlerle llen VAD arasında güçlü korelasyonlar saptanmıştır ($r=0,813$, $r=0,849$) (152-154).

2.6.2. Bel evresi (B)

Bç, abdominal obezitenin kolayca ölçülebilir fakat kesin olmayan bir ölçütüdür (155). Hem visseral adipoz dokuyu hem de subkütan adipoz dokuyu yansıtılmaktadır. Ayrıca karın duvarındaki kas yapısı, iç organların durumu bel çevresini etkilemektedir. Bel evresi ölçümünde kullanılan bölge de, ölçümün mutlak değerini etkileyebilmektedir. Bel evresi

ölçümünde kullanılan bölgeler: umblikus bölgesi, en dar karın çevresi bölgesi ve orta nokta bölgesidir (en alt kaburga ile krista iliaka arasındaki orta nokta) (156). IDF kılavuzları, orta noktadan ölçülmesini önermektedir (148). Üst vücut yağ dağılımı fazla olan obez kadınlarda, bel çevresinin en dar olduğu yeri saptamak güçtür ve bu hastalarda umblikus seviyesinden ölçmek pratik olabilir ancak bu seviye, genelde bel seviyesinin altında kalmakta ve ölçüm olduğundan büyük çıkmaktadır (157). Bu uyumsuzluklar, obez kadınlarda bel çevresinin değerini azaltabilmektedir.

BÇ, VAD göstergelerinden birisi olup ATPIII'e göre MetS tanı kriterleri arasında yer almaktadır (145). Türkiye'den yapılan bir çalışmada BÇ, visseral adipoziteyi göstermede en güvenilir yöntem bulunmuştur (158). İnsülin duyarlılığını saptamada altın standart yöntemlerden birinin kullanıldığı bir çalışmada ise insülin duyarlılığı ile bel çevresi arasında belirgin negatif ilişki saptanmıştır ($r=-0,640$) (104). Diğer çalışmalarda, BÇ ile BT ile ölçülen VAD alanı ve MRG ile ölçülen VAD hacmi arasında belirgin korelasyonlar saptanmıştır(12). Ancak varyasyonlar önemli bir sorunu teşkil etmektedir. Japon erkeklerde yapılan bir çalışmada 85 ve 86 cm arasında bel çevresi ölçümleri olanların VAD alanı 67-137 cm² arasında değişmektedir (159). Ayrıca BÇ, etnisiteye ve cinsiyete göre farklılık göstermektedir. Örneğin Japonlarda visseral obeziteyi tanımlayan BÇ eşik değeri, kadınlarda erkeklere göre daha yüksektir (160). Öte yandan bazı çalışmalarda, BÇ'nin tekrarlanabilirliğinin düşük olduğu ve ölçüm hatalarının sık olduğu (154) ve "interobserver" farklılıkların, "intraobserver" farklılıklara göre daha fazla olduğu bulunmuştur (161,162). Nadas ve arkadaşlarının çalışmasında (161) "intraobserver" ölçümlerin ortalaması birbirine çok yakın bulunurken (96,7 cm vs 96,6 cm, $p>0,05$), interobserver ölçümlerin ortalaması farklı bulunmuştur (96,2 cm vs 97,1 cm, $p<0,0001$). Ayrıca bu çalışmalarda ölçümleri yapan kişiler oldukça eğitilmiş olup, çalışmada veri olarak kullanılacağını bildiği için titizlikle ölçüm yapmıştır. Ona rağmen interobserver ölçüm ortalamaları farklı çıkmıştır. Klinik pratikte gözlemsel olarak edinilen kanı, tekrarlayan ölçümler özellikle de farklı kişiler ölçüyorsa bu kadar bile güvenilir olmadığı yönündedir (34).

BÇ eşik değeri ile ilgili henüz net bir fikir birliği yoktur. NCEP ATP III kriterlerine göre bel çevresinin erkekte > 102 cm, kadında >88 cm olması visseral obeziteyi göstermektedir (145). Ancak ATPIII kılavuzlarında daha düşük bel çevresinin, örneğin erkeklerde 94-102 cm arasında olmasının da MetS ile birlikte olabileceğini ve bu insanların da bel çevresi

fazla olanlar gibi tedavi edilmesi gerektiği vurgulanmıştır (148). Türkiyede TURDEP-2 verilerine göre ortalama bel çevresi kadınlarda 92,8 cm, erkeklerde 97,1 cm saptanmıştır. Ayrıca 1998'den 2010 yılına kadar yaşa göre standardize ortalama bel çevresi 87,2 cm'den 94,5 cm'e çıkmıştır. Diyabet prevalansındaki değişim ile bel çevresindeki değişim arasında da yakın ilişki ($r=0,651$) saptanmıştır (52). Ayrıca IDF, MetS tanısında santral obezite kriteri için etnik spesifik bel çevresi eşik değerlerinin alınmasını önermektedir (Tablo 2.6.). IDF, Avrupalı kadınlar için ≥ 80 cm, Avrupalı erkekler için ≥ 94 cm eşik değerini, Amerikalı kadınlar ve erkekler içinse ATPIII kriterlerindeki değerlerin kullanılmasını önermektedir (148). Türkiyede yapılan takip süresi 6 yıl olan iki çalışmada, 1682 kadın, 1638 erkek incelenmiş ve MetS tanısında Türkiye için erkekte ≥ 95 cm, kadında ≥ 91 cm sınırlarının kullanılması önerilmiştir (163,164).

BÇ, VKİ'ne göre düzeltildiğinde tüm nedenlere bağlı mortalite ile direk olarak ilişkili bulunmuştur (165). Pek çok prospektif çalışmada bel çevresi, diyabet, koroner arter hastalığı ve buna bağlı mortalite, bazı kanserler ile ilişkili bulunduğu gösterilmiştir. Aynı zamanda glukoz intoleransı, hiperinsülinemi, hipertrigliseritemi, azalmış HDL, hipertansiyon ve MetS ile ilişkili bulunmuştur (30,148). Her ne kadar BÇ genellikle VAD'nun en uygun antropometrik göstergesi olarak kabul edilse de bu düşünce tam olarak oturmuş değildir.

Tablo 2.6. IDF'in önerdiği etnik yapıya göre spesifik bel çevresi oranları (IDF, 2006)

<i>Ülke/Etnik grup</i>	<i>Erkek</i>	<i>Kadın</i>
ABD (ATPIII değerleri)	≥ 102 cm	≥ 88 cm
Avrupa	≥ 94 cm	≥ 80 cm
Güney Asya ve Çin	≥ 90 cm	≥ 80 cm
Japonya	≥ 85 cm	≥ 90 cm
Doğu Akdeniz ve Orta Doğu	*Avrupa değerleri	*Avrupa değerleri
Etnik Güney ve Merkez Amerika	*Güney Asya değerleri	*Güney Asya değerleri

* IDF, daha spesifik veriler elde edilene kadar Doğu Akdeniz ve Orta Doğu için Avrupa verilerinin, Etnik Güney ve Merkez Amerika için ise Güney Asya verilerinin kullanılmasını önermektedir.

2.6.3. Kalça Çevresi

Alt vücut bölgesinde yer alan yağ dokusunun büyük kısmı gluteal ve femoral bölgede yerleşimlidir ve tamamı SAD'dan oluşmaktadır (166). Bu nedenle kalça çevresi ölçümünün

yalnızca subkütan yağ dokusunu yansıttığı düşünülmektedir (167). Kalça çevresi ölçümünün, klinik pratikte ve klinik araştırmalarda özellikle bel/kalça oranını hesaplarken klinik önemi vardır. Bunu sebebi santral yağlanmanın aksine, gluteal-femoral tip yağlanma ile metabolik bozukluklar arasında ilişki ya bulunamamış ya da çok daha az bulunmuştur (30). TURDEP-2 verilerine göre ortalama kalça çevresi kadınlarda 109,6, erkeklerde 105,5 cm bulunmuştur (52).

2.6.4. Bel – Kalça Oranı

Bel – kalça oranı (BKO), bel çevresi ölçümünün kalça çevresi ölçümüne bölünmesi ile elde edilen bir orandır. Yapılan çalışmalar, BKO ile MetS arasında yakın korelasyon olduğunu ve BKO arttıkça, MetS riskinin de arttığını göstermiştir. BKO'nun cinsiyete göre, metabolik komplikasyon için risk oluşturan sınır değerleri, kadınlarda $\geq 0,85$, erkeklerde $\geq 0,90$ olarak belirlenmiştir (168). Daha sonraki yıllarda 2183 erkek ve 2698 kadın bireyin incelendiği, Hollanda'da yapılan çalışmada bu eşik değerlerinin, olumsuz kardiyovasküler risk profili ile ilişkili olduğu saptanmış ve WHO ve EGIR tarafından kabul görmüştür (148,169). Türkiyede TURDEP verilerine göre ortalama bel-kalça oranı 1998 yılında kadınlarda 0,81, erkeklerde 0,88 (170); 2010 yılında ise kadınlarda 0,85, erkeklerde 0,92 saptanmıştır (52). Ashwell ve ark. yaptığı çalışmada BKO ile abdominal BT ile ölçülen VAD/SAD kesitsel alanlarının oranı arasında korelasyon saptanmıştır (167). Her ne kadar BKO, visseral yağ birikiminin basit ve hızlı göstergelerinden biri olsa da, bu parametrelerin VAD'yu tahmin etmede yeterli doğruluk oranlarına sahip olmadıklarını gösteren çalışmalar da vardır (152,153,167).

2.6.5. Boyun Çevresi

Literatürde boyun çevresi ile metabolik sendrom ve insülin direnci arasında ilişki olduğunu gösteren çok sayıda çalışma mevcuttur. "Brezilya Metabolik Sendrom" çalışmasında her iki cinsiyette de boyun çevresi ile HOMAIR, açlık insülin, trigliserit ve USG ile ölçülen visseral yağ dokusu arasında pozitif korelasyon ve HDL arasında negatif korelasyon saptanmıştır (171). Türkiye'de yapılmış bir çalışmada ise (172) ortalama yaşı 55 olan 1912 normal glukoz toleransı olan kişide ortalama boyun çevresi, erkeklerde 38,8 cm, kadınlarda 34,8 cm bulunmuştur. MetS'u en iyi predikte eden boyun çevresi eşik değerleri için erkekte ≥ 39 cm (%70 sensitivite, %64 spesifite), kadında ≥ 35 cm (%65 sensitivite, %67 spesifite) saptanmıştır. Ayrıca boyun çevresi çok sayıda risk faktörüyle, özellikle beden kütle

indeksi, bel çevresi, HOMAIR skoru ve kan basıncıyla ilişkili bulunmuştur. Boyun çevresinin, MetS olasılığında bel çevresine ek katkıda bulunduğu sonucuna varılmıştır.

2.7. OBEZİTE/ADİPOZİTEDE BİYOİMPEDANS ANALİZ (BİA) YÖNTEMLERİ

BİA, vücut kompozisyonunu belirlemek için sık kullanılan yöntemlerden biridir. BİA yöntemi, elektrik akımının geçtiği farklı vücut bölgelerinin yapısına bağlı olarak (kemik, kas, kıkırdak vb.) karşılaştığı direnç derecesine göre, farklı oranlarda iletilmesi esasına dayanmaktadır. İnsan vücudunun büyük kısmı, elektrik akımının kolayca geçebildiği su ve iyonlardan oluşmaktadır. Genellikle BİA cihazlarında, bireye iki adet elektrot bağlanıp düşük düzeyde bir elektrik akımı verilmektedir. Yağ, kas ve iskelet dokusunun elektrige karşı olan dirençleri farklı olduğu için elektrik akımını farklı oranlarda iletmektedirler. Kas dokusu gibi yağsız vücut kütlesi, yüksek miktarda su (yaklaşık %73) ve elektrolit içerdiğinden iyi bir iletkenidir. Yağ dokusu ise su içermez ve elektrik akımını iletmez. BİA cihazına göre değişmekle birlikte tipik olarak iletkenler ayaklara yerleştirilir (Şekil 2.5.A). Akım bir bacadan yukarıya doğru iletilip abdomenden geçerek diğer bacadan aşağıya doğru inmektedir. Dokulardan dirençlerine göre geri dönen elektrik akımı ölçülerek total vücut suyu ve kas kütlesi gibi yağsız vücut kütlesi belirlenir. Vücut ağırlığından yağsız vücut kütlesi çıkarılarak yağ kütlesi elde edilir (173). Elde edilen tüm sonuçların kaydı, otomatik olarak cihaz tarafında çıktı olarak verilmektedir (Şekil 2.5.B).



Şekil 2.5. Tanita TBF-300 Vücut kompozisyon analizeri ve analiz raporu

Vücut yağ dağılımı, cinsiyet ve yaşa göre değişmektedir. Bu nedenle BİA cihazlarında ölçülen kişinin cinsiyetinin ve yaşının kaydedildiği bir yazılım vardır. Test öncesi içilen su, kafeinli ve alkollü içecekler veya kullanılan sigara gibi faktörler sonuçları etkileyebilmektedir (173). BİA yönteminin, taşınabilir olması, maliyet-etkin olması, uzmanlık veya deneyim gerektirmeyen basit kullanım şekli olması, zaman almayan pratik ölçüm yapabilmeye imkanı sağlaması, tekrar edilebilir olması ve ayrıca toplam vücut ağırlığı, vücut sıvısı ve iskelet kası kütlesi gibi yağ dışındaki bileşenlerin hesaplanabilmesi gibi avantajları vardır (12,173). Ancak konvansiyonel BİA yöntemleri, tüm vücut yağ içeriğini tahmin ederken, bölgesel yağ dokuları hakkında bilgi vermemektedir (39). Öte yandan visseral yağ doku miktarının BİA ile değerlendirilmesine yönelik yeni cihazlar geliştirilmektedir ve son yıllarda gelişmiş BİA cihazları ile yapılan çalışmalarda bu yöntemlerin daha kesin yöntemler olan BT ve MRG ile anlamlı korelasyonlar gösterdiği bildirilmiştir (174).

2.7.1. Biyoelektrik İmpedans Analizi ile VAD ölçümü (Abdominal BİA)

Abdominal BİA, visseral yağ dokusunun ölçülmesinde kullanılan yeni bir yöntemdir. Bu yöntem, diğer konvansiyonel BİA yöntemlerinde olduğu gibi noninvaziv olup, DEXA, BT ve MRG gibi bölgesel yağ ölçüm yöntemlerine göre ucuz bir yöntemdir. MRG yönteminde olduğu gibi ölçüm zaman almamaktadır; ultrasonografide olduğu gibi, ölçüm yapan kişinin eğitilmiş olması gerekmemektedir ve tomografide olduğu gibi radyasyon içermemektedir. Bu avantajların yanı sıra tekrarlanabilir olması, bu cihazların obezite polikliniklerinde kullanımını cazip kılmaktadır. Bu cihazlar bireysel sağlık risklerinin değerlendirilmesi ve tedavinin etkisinin gözlenmesi açısından değerli bilgiler verme potansiyeline sahiptir.

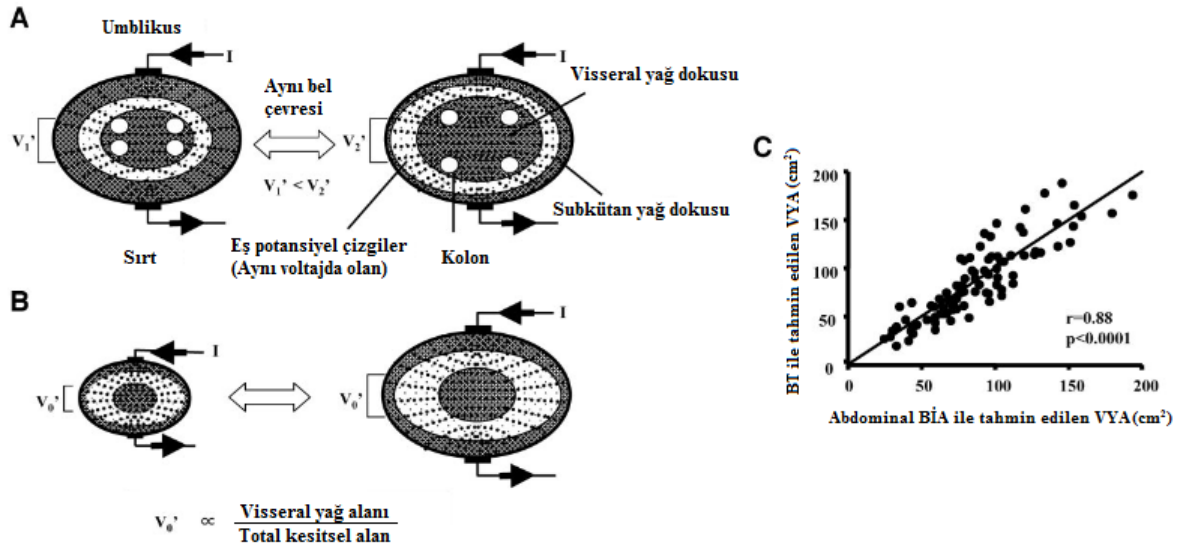
AB-140 ViScan (Tanita corp, Tokyo, Japonya) bu cihazlardan birisidir ve AB-140 ile VAD miktarı, gövde adipoz doku yüzdesi (GAD%) ve bel çevresi ölçülebilmektedir. Ölçüm hasta aç karnına ve sırt üstü yatarken gerçekleştirilir. Hastanın sadece karın bölgesi açılır ve cihaz ile hasta arasında kıyafet dahil herhangi bir obje olmamasına dikkat edilir (Şekil 2.6.A). Hastanın cinsiyeti, cihazın üzerinde yer alan ekranın altındaki kumandadan seçilir (Şekil 2.6.B) ve ardından beliren kızılötesi (infrared) ışın, umblikus üzerine gelecek şekilde ayarlanır. Karın üzerine (umblikus) sagittal düzlemde yansıtılan kızılötesi ışın, cihazın her iki tarafındaki kızılötesi algılayıcıları (infrared sensörler) tarafından algılanır ve bu şekilde bireyin bel çevresi ölçülür. Ardından dört elektrodu olan kemer (Şekil 2.6.C) üzerindeki elektrotlar alkol ile silindikten sonra sagittal düzlemde umblikus hizasında karın

cildi üzerine yerleştirilir. Cihazın ölçümü yapmaya hazır olduğunu gösteren sesli uyarısı duyulduktan sonra, başlama düğmesine basılarak ölçüm başlatılır. Kemer üzerinde iki akım veren (injecting) ve iki de algılayan (sensing) toplam dört elektrot bulunmaktadır. Akım veren elektrotlardan 6,25 ile 50 KHz hızında iki farklı elektrik akımı umblikus bölgesinden verilir ve algılayıcı elektrotlara ulaşan akım kaydedilir (Şekil 2.7). Cihazda bulunan kablosuz bir sistem ile empadans (özdirenç) ölçülür ve cihazda bulunan bir yazılım ile bilinene dayalı tahmin yöntemi (ekstrapolasyon) ile yağ doku kompartmanlarının ölçüm değerleri elde edilir. Cihaz ile elde edilen ölçümlerden, üretici firmanın gövde yağı yüzdesi (trunk fat%) olarak belirttiği ölçüm, GAD% ve visseral yağ (visceral fat) olarak belirttiği ölçüm ise VAD düzeyini yansıtmaktadır. Gövde yağı yüzdesi %5-%75 aralığında belirtilirken; visseral yağ oranı ise 1-59 arası göreceli birimler ile ifade edilmektedir. Ölçüm değerleri cihazın üzerindeki ekranda görülebilmektedir. Toplam ölçüm 30 saniye sürmektedir ve herhangi bir sağlık personeli kısa bir eğitimden sonra kolayca ölçebilmektedir. AB-140 klasik impedans aygıtları gibi yaş, boy, VA'na ihtiyaç duymadan, yalnızca cinsiyet seçilmesi ile visseral ve abdominal adipoz doku gibi bölgesel yağ dokuları hakkında veri sağlayabilmektedir. Tüm vücut BIA ile tahmin edilen abdominal yağ doku düzeylerinin aksine AB-140, direk olarak abdominal transimpedansı ölçmekte ve dolayısıyla doku kompartmanlarının lokal iletimini daha iyi yansıtmaları beklenmektedir. Abdomenden, çoğu ekstraselüler (6,25 kHz) ve intraselüler (50 kHz) sıvıdan gelen iki farklı akım gövdenin yağsız kısmını yansıtmaktadır. Bu nedenle yağsız kısım daha hassas olarak seçilebilmekte ve buradan da gövdenin yağ kütlesi hesaplanabilmektedir. AB-140 cihazı ile kendi kliniğimizde yapılan bir araştırmada, kadınlarda visseral yağ dokusunun 9,75 ve üzerinde olmasının, erkeklerde ise 16,00 ve üzerinde olmasının, MetS varlığını %90 sensitivite ile predikte ettiği gösterilmiştir (175).



A. Ölçüm sırasında hastanın pozisyonu. B. Cihazın ekranı C. Dört elektrotlu kemer.

Şekil 2.6. Tanita AB-140 ViScan cihazı



Abdominal biyoelektrik impedans analizi (BİA) metodu. (A) Elektrik akımı (I) umblikus ve sırt arasında abdomen boyunca yayılır. İçten peritoneal kaviteye doğru visseral yağ dokusuna penetre olan aynı voltajda olan eş potansiyel çizgileri flank bölgesinde vücut yüzeyine kadar ulaşır. Flank bölgesinde ölçülen voltaj (V_1' , V_2'), visseral yağ dokusunun artmasıyla büyür. (B) Flank bölgesinde ölçülen voltaj (V_0'), visseral yağ alanının (VYA) abdomenin total kesitsel yağ alanına oranıyla korelasyon göstermektedir. (C) Abdominal BİA ile tahmin edilen VYA ve bilgisayarlı tomografi (BT) ile ölçülen VYA alanı arasındaki korelasyon (n=91) (39).

Şekil 2.7. Abdominal biyoelektrik impedans analizi (BİA) metodu

Transimpedans yöntem ile abdomendeki total yağı veya spesifik adipoz doku kompartımanlarını ayırabilmek için, abdomendeki değişik yapıları, bu yapıların yüzeyden ne kadar derinde olduğunu, kompozisyonunu ve rölatif iletkenliğini bilmek gerekir. AB-140 kemerinde olduğu gibi, birbirine yakın elektrotlar arasındaki impedans daha çok yüzeysel yapıları yansıtmaktadır (33). Abdomende SAD yüzeye en yakın yapı olup, diğer yapılara (kas gibi) göre 5-10 kat daha az iletkenidir (176). Bireyler arasındaki transimpedansa görülen farklılık, SAD'nun bireyler arasında değişik volüm ve derinliklerde olması nedeniyle olabilir. Transimpedans yöntem ile VAD'nun güvenilir olarak predikte edilmesi, VAD'nun derinliği kadar abdomendeki diğer yapılar olan kas, mezenter, omurga, karaciğer ve diğer iç organların hacimleri, derinlikleri ve iletkenlikleriyle değişmektedir. Örneğin karaciğer yağ içeriğinin yüksek olduğu durumlarda karaciğer volümü de artmaktadır ve bu hastalarda MR ile AB-140 VAD ölçümleri arasındaki ilişkinin gücü düşmektedir (177). Ayrıca çalışmalarda VKİ arttıkça, özellikle 25 kg/m² üzerinde, MRG ve AB-140 ile ölçülen VAD düzeyleri arasındaki korelasyon gücünün azaldığı gözlenmiştir (33). Bu sonuç, bizzat abdominal yağ dokusunun miktarının da ölçümleri etkileyebileceğini göstermektedir. Obez bireylerde VAD derinliği

ya da yüzeye uzaklığı artmaktadır. Elektrotlar arasındaki mesafe ne kadar yakınsa, o kadar yüzeysel yapılardaki impedans daha iyi ölçülür. Daha derin yapıları ölçmek için akımı başlatan ve algılayan elektrotlar arası daha fazla mesafe olması gerekir. Bu cihazdaki ileten ve algılayan elektrotlar arası mesafe sabit ve kısa olduğu için, obezlerde daha derin bölgelere akım ulaşmıyor olabilir. Ölçüm doğruluğu bu yüzden azalıyor olabilir (33).

"Pubmed" veritabanında yaptığımız literatür taramasında görebildiğimiz kadarı ile bu cihaz ile yapılmış sekiz araştırma yayınlanmıştır. Bir çalışmada, MRG ile AB-140, obez ve normal kilolu bireylerde karşılaştırılmıştır (33). Bu çalışmada Abdominal BİA ile ölçülen VAD ve GAD% ile MRG ile ölçülen VAD miktarı, SAD miktarı, total abdominal adipoz doku kütlesi ve yüzdesi arasında güçlü korelasyonlar saptanmıştır ($r=0,622-0,938$). Ayrıca abdominal BİA ile ölçülen VAD ve GAD% ile ^1H MR Spektra ile ölçülen karaciğer yağ içeriği arasında ($r=0,567, 0,447$) da orta düzeyde ilişki saptanmıştır. MRG ile ölçülen VAD miktarı en yüksek düzeyde bel çevresi (orta nokta bel çevresi) ile ilişkili bulunurken ($r=0,844$); MRG ile ölçülen SAD miktarı, en çok BİA ile ölçülen GAD yüzdesi ile ilişkili bulunmuştur ($r=0,884$). Cinsiyetlere göre ayrıldığında ise abdominal BİA ile ölçülen VAD düzeyi ile MRG ile ölçülen VAD düzeyi arasındaki ilişkinin gücünün arttığı saptanmıştır (toplamda $r=0,731$, kadınlarda $r=0,889$, erkeklerde $r=0,794$). Ancak cinsiyetlere göre ayrıldığında da MRG ile ölçülen VAD düzeyi yine en güçlü bel çevresi ile ilişkili bulunmuştur. Aynı çalışmada VKİ'ne göre hastalar ikiye ayrıldığında, $\text{VKİ}<25 \text{ kg/m}^2$ olanlarda MRG ile ölçülen VAD en güçlü olarak AB-140 ile ölçülen VAD ile korele bulunmuş ($r=0,786$); ancak $\text{VKİ}\geq 25 \text{ kg/m}^2$ olan grupta MRG ile ölçülen VAD düzeyi, en güçlü olarak bel çevresi ile korele bulunmuştur ($r=0,774$). Kilolularda AB-140 ile ölçülen VAD ile MRG ile ölçülen VAD arasındaki korelasyonun gücü düşmüştür ($r=0,523$). Bu çalışmanın sonucuna göre AB-140 cihazının, total abdominal adipoziteyi predikte edebildiği, ancak VAD'yu predikte etmede etkisinin özellikle kilolu bireylerde sınırlı olduğu saptanmıştır. Yazarlar, yine de bu cihazı abdominal obeziteyi taramada diğer parametrelerin yanında nispeten ucuz, taşınabilir, pratik, operatörden bağımsız olması özellikleri nedeni ile kullanılabilir bir araç olabileceğini vurgulamışlardır.

Başka bir çalışmada da hastaların abdominal BİA ölçümlerinin BÇ'si ve MRG ölçümleri ile korelasyonuna bakılmıştır (34). Bu çalışmada hastalar, $\text{VKİ}<25, 25-29,9, 30-35 \text{ kg/m}^2$ olarak 3 gruba ayrılmış; gruplar da cinsiyete göre 2 gruba ayrılmış ve her grupta 20 hasta olacak şekilde 6 grup oluşturulmuştur. Bu sonuçlara göre de toplamda ve tüm VKİ

gruplarında erkeklerde VAD düzeyi daha fazla saptanmıştır. Ayrıca cihazın ölçtüğü parametrelerin, MRG ile korelasyon analizleri sonucu, AB-140 cihazının total abdominal adipoz doku alanını çok iyi ($r=0,89-0,94$); SAD alanını iyi ($r=0,83-0,87$) ve VAD alanını orta düzeyde ($r=0,61-0,65$) yansıttığı bildirilmiştir. Öte yandan AB-140 cihazının, MRG ile ölçülen total abdominal adipoz doku ve SAD düzeyini göstermedeki gücünün, manüel BÇ'ne üstünlüğü saptanmamış ama manüel BÇ kadar değerli bulunmuştur. Ancak MRG ile ölçülen VAD alanını en iyi bel çevresi predikte etmiştir. Ayrıca manüel ölçülen umbilikal bel çevresi ile AB-140 ile ölçülen bel çevresi arasında erkekte ve kadında güçlü korelasyonlar saptanmıştır (Sırasıyla $r=0,95$ $r=0,90$). Sonuç olarak bu çalışmada AB-140 cihazı ile ölçülen parametrelerin, manüel BÇ'ne üstünlüğü saptanmamış olsa da manüel BÇ kadar değerli bulunmuştur. Yazarlar, manüel BÇ ölçerken çalışmalarda gösterilen hassasiyetin klinik pratikte her zaman uygulanamadığını; "interobserver" ve özellikle de "intraobserver" farklılıkların mevcudiyeti düşünüldüğünde bu aletin gelecek vaat ettiğini vurgulamışlardır.

Aynı grubun yaptığı, 120 bireyin dahil edildiği başka bir çalışmada, bel çevresi, VKİ, klasik BİA, abdominal BİA ve DEXA ölçümleri ile MRG ile ölçülen VAD, SAD ve total abdominal adipoz doku arasında korelasyonlar incelenmiştir (37). Her iki cinsiyette de DEXA da dahil, tüm bu ölçüm yöntemleri, total abdominal adipoz doku ile oldukça güçlü ilişkili bulunmuş ancak VAD ile belli seviyede ilişkili bulunmuştur. Bu ilişkinin gücü total abdominal adipoz doku ile olan ilişkiye göre çok daha düşük bulunmuştur. Aşağıdaki tablolarda bu çalışmada AB-140 ile ölçülen VAD düzeyi ve GAD%'nin diğer ölçüm parametreleri ile karşılaştırılma sonuçları yer almaktadır. Tabloda da görüldüğü gibi AB-140 cihazı, MRG ile ölçülen SAD ve TAAD (Total abdominal adipoz doku) miktarını yansıtmaya açısından bel çevresi ile benzer ve diğer yöntemlere üstün; ancak MRG ile ölçülen VAD miktarını yansıtmaya açısından diğer yöntemlerden aşağıda görünmektedir (Tablo 2.7.). Ancak ne DEXA, ne abdominal BİA ile ölçülen VAD ve GAD%, MRG ile ölçülen VAD'yu yansıtmaya açısından hem erkekte hem de kadında VKİ ve BÇ'ne üstün bulunmamıştır. Ayrıca bu çalışmada yalnızca erkeklerde, klasik tüm vücut BİA (BC-420, MC-180) ile tahmin edilen VAD düzeyi, MRG ile ölçülen VAD alanını yansıtmaya açısından BÇ, VKİ ve DEXA'ya üstün görünmektedir. Sonuç olarak bu çalışmada tüm vücut BİA, BÇ, VKİ, abdominal BİA ve DEXA ile ölçülen veya hesaplanan adipoz doku düzeylerinin, SAD ve TAAD için uygun prediktörler olduğu ancak şimdilik bu basit tekniklerin VAD miktarını belli düzeyde yansıtsa da, VAD için uygun prediktör gibi görünmediği

bildirilmiştir. Bu nedenle, VAD düzeyi doğru olarak ölçülmek isteniyorsa MRG gibi sofistike görüntüleme yöntemlerine ihtiyaç olduğu vurgulanmıştır (37).

Tablo 2.7. AB-140 ile ölçülen VAD düzeyi ve GAD%'sinin MRG ile ölçülen parametrelerle olan ilişkisine göre diğer ölçüm yöntemleriyle karşılaştırılması

	<i>Kadın</i>			<i>Erkek</i>		
	<i>MRG VAD</i>	<i>MRG SAD</i>	<i>MRG TAAD</i>	<i>MRG VAD</i>	<i>MRG SAD</i>	<i>MRG TAAD</i>
<i>AB-140 ile ölçülen VAD düzeyi ile ilgili karşılaştırmalar</i>						
BÇ	Bir miktar aşağı	Bir miktar üstün	Bir miktar üstün	Bir miktar aşağı	Benzer	Benzer
DEXA	Benzer	Benzer	Benzer	Bir miktar aşağı	Bir miktar üstün	Bir miktar üstün
BC-420	Benzer	Belirgin üstün	Belirgin üstün	Belirgin aşağıda	Belirgin üstün	Bir miktar üstün
MC-180	Benzer	Belirgin üstün	Belirgin üstün	Belirgin aşağıda	Belirgin üstün	Bir miktar üstün
<i>AB-140 ile ölçülen GAD% ile ilgili karşılaştırmalar.</i>						
BÇ	Bir miktar aşağı	Bir miktar üstün	Benzer	Bir miktar aşağı	Benzer	Benzer
DEXA	Benzer	Benzer	Benzer	Bir miktar aşağı	Bir miktar üstün	Bir miktar üstün
MC-180	Belirgin aşağı	Belirgin üstün	Belirgin üstün	Benzer	Bir miktar üstün	Bir miktar üstün

AB-140: Abdominal biyoimpedans analiz cihazı, BÇ: Bel çevresi, DEXA: Dual enerji X-ray absorpsiyometri, BC-420 ve MC-180: Tüm vücut abdominal biyoimpedans analiz cihazları, MRG: Manyetik rezonans görüntüleme, VAD: Visseral adipoz doku, SAD: Subkütan adipoz doku, TAAD: Total abdominal adipoz doku.

Başka bir çalışmada (39) 59 sağlıklı ve 32 KVH şüphesi nedeniyle yatırılan bireyler incelenmiştir. Bu çalışmada kullanılan abdominal BİA cihazı ile (cihazın ticari ismi belirtilmemiştir) hesaplanan VAD alanı ile BT ile saptanmış VAD alanını arasında güçlü korelasyon saptanmıştır ($r=0,88$, $p<0,0001$). Bu çalışmada cihaz ile ölçülen VAD alanı, MRG ile ölçülen VAD alanını yansıtmaya açısından, BÇ, VKİ ve konvansiyonel BİA ile ölçülen TVAD kütlelerine göre üstün bulunmuştur. Ayrıca bu cihaz ile tekrarlanabilirlik açısından en iyi ölçüm şekli ayakta pozisyonda ve ekspiryum sonunda alınan ölçüm olarak belirtilmiştir (39). Aynı grubun (44) aynı abdominal BİA cihazı ile yaptığı ve önceki çalışmadan 2 yıl sonra yayınladıkları çalışmalarında, bu cihaz kullanılarak ölçülen visseral yağdaki azalmanın metabolik risk faktörlerindeki azalma ile ilişkili olup olmadığına bakılmıştır. Çalışmaya ortalama yaşı 48 ve ortalama VKİ, $24,2 \text{ kg/m}^2$ olan 2336 Japon erkek alınmıştır. Bu çalışmada metabolik risk faktörlerinden KB yüksekliği, dislipidemi ve disglisemi incelenmiştir. Metabolik risk faktör sayısı, BİA ile tahmin edilen VAD alanına

göre yağlı olanlarda, obeziteden bağımsız olarak daha fazla bulunmuştur. Ayrıca bu çalışmada ilginç olarak ortalama metabolik risk faktörü sayısı, visseral yağlı olup $VKİ < 25 \text{ kg/m}^2$ olanlarda, visseral yağsız olup $VKİ \geq 25 \text{ kg/m}^2$ olanlara göre fazla bulunmuştur ($p < 0,0001$). Visseral yağlı olup, $VKİ \geq 25 \text{ kg/m}^2$ olanlarda ise risk faktörü sayı ortalaması en yüksek bulunmuştur. Ayrıca ortalama bir yılın sonundaki ölçülen değerlere göre, VAD alanındaki azalma veya artma ile risk faktörü sayısındaki azalma veya artma arasında korelasyon olduğu saptanmıştır ($p < 0,0001$) (44). Bu çalışma sonuçlarına göre VAD azalmasıyla, risk faktörü sayısının da belirgin azaldığı ve VKİ'den bağımsız olarak VAD fazlalığının risk faktörü sayısını artırdığı gösterilmiştir. Sonuç olarak bu çalışmada da (44), diğer bazı çalışmalarda olduğu gibi obez bireylerde visseral yağ miktarında azalma ile glukoz ve lipid metabolizmasında düzelmeye arasında ilişki saptanmıştır (40-43) ve bu cihazın ölçtüğü VAD düzeyindeki azalmanın, metabolik risk faktörlerindeki azalmayı yansıttığı gösterilmiştir (44).

Abdominal BİA cihazları, son yıllarda yapılan çalışmalar sonucunda, abdominal adipoz doku kompartımanlarını tahminde, bazı araştırmacılar tarafından önerilmektedir (178-180). Ancak AB-140, diğer abdominal ve tüm vücut BİA cihazları, adipoziteyi volüm ya da kütle olarak ölçmemektedir. Bu nedenle tüm bu çalışmalar, sadece BİA yöntemlerinin abdominal adipositenin geçerli bir prediktörü olup olmadığı konusunda fikir verebilir ve direkt bir karşılaştırma yapamazlar.

2.8. OBEZİTE/ADİPOZİTE İÇİN KULLANILAN GELİŞMİŞ YÖNTEMLER

MRG ve BT gibi görüntüleme teknikleri vücut kompozisyon analizinde altın standart yöntemler olup DEXA ve USG da diğer gelişmiş yöntemlerdir (12).

2.8.1. Bilgisayarlı Tomografi ve Manyetik Rezonans Görüntüleme

Bilgisayarlı tomografi (BT) ve Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) intraabdominal adipoz doku kantitatif değerlendirmesinde altın standart yöntemlerdir (12). BT için spesifik aralıkta Hounsfield ünitesi (HU) değerleri, değişik dokular arasında ayırım yapmada temel radyolojik ölçütlerdir. Yağ dokuyu tanımlayan pencere genişliği -250 HU ile -30 HU arasında değişmektedir (12). Tek kesit görüntülemelerin, volümetrik analizlere göre kesinliği daha azdır. Türkiyede yapılan bir çalışmada ise (158) KAH'na göre optimal spesifikite ve sensitiviteyi veren VAD alanı kesim noktaları, erkekler için $>140 \text{ cm}^2$ kadınlar

için $>120 \text{ cm}^2$ bulunmuştur. Dünyadan benzer çalışmalara bakıldığı zaman, VAD $>130 \text{ cm}^2$ olmasının her iki cinsiyette de riski artırdığı vurgulanmıştır (181). Çok kesitli MRG, hacim hesabında tercih edilen yöntemlerden birisidir, ancak maliyeti ve ulaşılabilirliği yöntemin kullanımını sınırlayan faktörlerdir. MRG ile ölçüm kesinliği oldukça yüksektir (12), ancak BT ölçümlerindeki sorunlar MRG ölçümlerinde de görülebilmektedir. Hem BT, hem de MRG tekniğinin diğer bir sınırlayıcı tarafı aşırı obez bireylerde uygulanamamasıdır. Bunun sebebi ise MRG ve BT tarayıcılarına bağlanan masaların ağırlık sınırları vardır ve aşırı obez bireylerin karın çevrelerinin MRG veya BT tarayıcısı alanına uygun olmamasıdır (12).

3. HASTALAR ve YÖNTEM

Bu çalışma Başkent Üniversitesi Tıp ve Sağlık Bilimleri Araştırma Kurulu tarafından onaylanmış (Proje no: KA12/192) ve Başkent Üniversitesi Araştırma Fonunca desteklenmiştir. Çalışmaya, Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı Merkez ve Ümitköy polikliniklerine 1 Ekim 2011 ile 1 Haziran 2013 tarihleri arasında kilo vermek için başvuran ve son bir yıldır diyet veya egzersiz yapmadığını bildiren 275 birey alındı.

Bazal değerlendirmede bilinen glukoz tolerans bozukluğu olup oral antidiyabetik, insülin, anti-obezite tedavi alanlar; anti-depresan ya da anti-psikotik ilaç kullananlar; steroid veya hormon replasman tedavisi alanlar; reçetesiz satılan kilo verdirici ilaçları kullananlar veya herhangi bir hastalık için bitkisel karışım ilaç kullanan hastalar gibi kilo ve glukoz metabolizmasına etkili ilaçları almakta olanlar çalışmaya alınmadı. Yalnızca bazal değerlendirmeden en az 3 ay önce L-tiroksin başlanıp, ötiroid durumda olup, L-tiroksin dozu değişmeyecek hastalar çalışmaya alındı. Bazal değerlendirmede diyabet tanısı konulan ve ilaç başlananlar da çalışma dışı bırakılırken, diyabet tanısı konulup ilaç başlanmayan bireyler çalışmaya dahil edildi. Bazal değerlendirmeden sonra vücut ağırlığını ve metabolik parametreleri değiştirme potansiyeli olan ilaç (anti-lipidemikler, anti-hipertansif ilaçlar, oral anti-diyabetik ilaçlar, insülinler, anti-depresan veya anti-psikotik ilaçlar, vb.) başlanan bireyler çalışma dışı bırakıldı. Ayrıca yaşı >70 ve <18 olanlar, KKY, KBH, SVO, kanser öyküsü olanlar, kalp pili olanlar, kalp kapak replasmanı yapılmış hastalar, GİS cerrahisi geçirenler, inflamatuvar barsak hastalığı ve diğer malabsorbsiyon sendromları olanlar, kronik karaciğer hastalığı olanlar, ötiroid olmayanlar, 3 ay süre zarfında herhangi bir girişimsel işlem veya cerrahi işlem yapılan veya planlanan hastalar, gebeler ve çalışma periyodunda herhangi bir nedenle hastanede yatan hastalar çalışmaya alınmadı (Tablo 3.1).

Tablo 3.1. Çalışmaya dahil etme ve dışlama kriterleri

Dışlama kriterleri

- Bilinen glukoz tolerans bozukluğu olup oral antidiyabetik, insülin, anti-obezite tedavi alanlar,
- Anti-depresan ya da anti-psikotik ilaç kullananlar, steroid veya hormon replasman tedavisi alanlar,
- Kilo ve glukoz metabolizmasına etkili ilaçları almakta olanlar, reçetesiz satılan kilo verdirici ilaçları veya herhangi bir hastalık için bitkisel karışım ilaç kullanan hastalar,
- Bazal değerlendirmede diyabet tanısı konulan ve ilaç başlananlar,
- Bazal değerlendirmeden sonra vücut ağırlığını ve metabolik parametreleri değiştirme potansiyeli olan ilaç (anti-lipidemikler, anti-hipertansif ilaçlar, oral anti-diyabetik ilaçlar, insülinler, anti-depresan veya anti-psikotik ilaçlar, vb.) başlanan bireyler
- Yaşı >70 ve <18 olanlar,
- KKY, KBH, SVO, kronik karaciğer hastalığı olanlar, kanser öyküsü olanlar, kalp pili olanlar, kalp kapak replasmanı yapılmış hastalar,
- GİS cerrahisi geçirenler, inflamatuvar barsak hastalığı ve diğer malabsorbsiyon sendromları olanlar,
- Ötiroid olmayanlar,
- Üç ay süre zarfında herhangi bir girişimsel işlem veya cerrahi işlem yapılan veya planlanan hastalar,
- Gebeler,
- Çalışmada periyodunda herhangi bir nedenle hastanede yatan hastalar çalışmaya alınmadı.
- İkinci kontrole gelmeyen hastalar

Dahil etme kriterleri

- Diyet yapmak için başvuran, dışlama kriterlerini taşımayan tüm hastalar
- Yalnızca bazal değerlendirmeden en az 3 ay önce L-tiroksin başlanıp, ötiroid durumda olup, L-tiroksin dozu değişmeyecek hastalar.
- Diyabet tanısı konulup ilaç başlanmayan bireyler

KKY: Konjestif kalp yetmezliği, KBH: Kronik böbrek hastalığı, SVO: Serebrovasküler olay, GİS: Gastro-intestinal sistem

Bazal değerlendirmede bireyler, sigara alışkanlığı (paket/yıl), alkol alışkanlığı (cc/hafta), kadınlarda menopoz durumu, kullanılan ilaçlar ve ailede diyabet öyküsü açısından sorgulandı. Haftalık alkol alım miktarları, her 100 cc rakı, viski ve votka içinde 45 cc; cin içinde 35 cc; bira içinde 5 cc ve şarap içinde 12 cc alkol olduğu kabul edilerek hesaplandı

(182). Bireylerin vücut ağırlığı (VA), kilogram (kg) cinsinden; boy, santimetre (cm) cinsinden ölçüldü. Vücut kütle indeksi (VKİ), hastanın kilogram cinsinden vücut ağırlığının, metre cinsinden boyunun karesine bölünmesiyle elde edildi (kg/m^2). Bel çevresi (BÇ) ölçümü umblikus bölgesinden hasta ayakta iken bir mezura yardımı ile ölçüldü.

Bel çevresi ölçümü aynı zamanda yatarak AB-140 ViScan cihazı ile (Tanita corp, Tokyo, Japonya) de ölçüldü. Kalça çevresi (KÇ), en geniş kalça bölgesinden hasta ayakta iken bir mezura yardımı ile ölçüldü. Boyun çevresi, hasta ayakta iken laringeal çıkıntının hemen üzerinden yere paralel olarak bir mezura yardımı ile ölçüldü. Bel/kalça oranı, manüel ölçülen bel çevresinin, kalça çevresine oranı ile hesaplandı. Ölçümler, en az 8-10 saatlik açlıktan sonra alındı. Visseral adipoz doku (VAD) düzeyi ve gövde adipoz doku (GAD) yüzdesi "AB-140 ViScan cihazı (Tanita, Tokyo, Japonya)" ile ölçüldü. Tüm vücut adipoz doku (TVAD) kütlesi ve yüzdesi "TBF-300 body composition analyzer" (Tanita corp, Tokyo, Japonya) ile ölçüldü. Ölçüm, her hasta için yaklaşık 60 saniye sürdü. Gönüllüler, ölçümden 24 saat öncesinden alkol almamaları, ölçümden 4 saat öncesinden kafein içeren içecek tüketmemeleri konusunda uyarıldılar. Sonuçları etkileme potansiyeli olan ağır kıyafetler, küpe, yüzük ve benzeri takıların ölçüm öncesi çıkartılması istendi.

Bütün gönüllülerden venöz kan örneği ile açlık kan şekeri (AKŞ-mg/dL), açlık insülin ($\mu\text{U/mL}$), trigliserit (mg/dL), HDL-K (Yüksek dansiteli lipoprotein kolesterolü, mg/dL), LDL-K (Düşük dansiteli lipoprotein kolesterolü, mg/dL), TSH (Tiroid stimüle edici hormon, IU/mL) düzeyleri çalışıldı. TSH ve insülin ölçümleri "imunokemiluminasan assay" yöntemi ile çalışıldı (Architect c8200, Abbott). AKŞ "Hexokinase/G-6-PDH" yöntemi (Architect c8200, Abbott), LDL-K "Measured, Liquid Selective Detergent" direk yöntemi (Architect c8200, Abbott), HDL-K "Accelerator Selective Detergent" direk yöntemi (Architect c8200, Abbott) ve trigliserit düzeyi "Glycerol Phosphate Oxidase" yöntemi ile (Architect c8200, Abbott) çalışıldı. Risk faktörleri olanlarda ve AKŞ ≥ 100 olanlarda, 75 gr oral glukoz tolerans testi (OGTT) yapıldı ve hastaların 120. dakikadaki kan şekeri düzeyleri belirlendi. Ayrıca bir sfingomanometre ile hasta en az 15 dakika istirahat ettikten sonra kan basıncı ölçümü yapıldı.

Prediyabet ve diyabet tanıları, Amerikan Diyabet Cemiyeti (ADA) kriterlerine göre konuldu (183). Buna göre AKŞ, 100-125 mg/dL ve/veya tokluk kan şekeri (TKŞ), 140-199 mg/dL olan bireylerin, prediyabet; 2 farklı ölçümde AKŞ ≥ 126 mg/dL ve/veya TKŞ ≥ 200

mg/dL olan bireylerin, diyabet tanısı olduğu kabul edildi. Tekrarlayan ölçümlerde sistolik kan basıncı ≥ 140 mmHg ve/veya diastolik kan basıncı ≥ 90 mmHg olanlar veya anti-hipertansif ilaç kullanan bireylerde hipertansiyon olduğu kabul edildi (184). LDL düzeyi ≥ 130 mg/dL olanlar veya statin grubu ilaç alan bireylerde hiperlipidemi olduğu kabul edildi (145). HOMA-IR (Homeostasis model assessment of insulin resistance) skoru, "açlık kan şekeri x açlık insülin / 405" formülü ile hesaplandı (Açlık insülin için " μ IU/ml", açlık glukozu için "mg/dL" birimleri kullanıldı) (120). İnsülin direnci olan hastaları belirlemek için Ascaso ve arkadaşlarının (104) belirlediği HOMA-IR eşik değeri olan "2.6" değeri kullanıldı. Bu değer ve üzerinin insülin direnci olduğu kabul edildi.

Gönüllülerdeki MetS varlığı için "National Cholesterol Education Program (NCEP) Adult Treatment Panel III" (ATP III) kriterleri (*Erkeklerde BÇ ≥ 102 cm, Kadınlarda BÇ ≥ 88 cm olması; AKŞ ≥ 100 mg/dL veya ilaç tedavisi alıyor olmak; TG ≥ 150 mg/dL veya ilaç tedavisi alıyor olmak; HDL < 40 mg/dL (Erkek), < 50 mg/dL (Kadın) veya ilaç tedavisi alıyor olmak; KB $\geq 130/85$ mmHg veya antihipertansif tedavi alıyor olması*) (145) kullanıldı. Beş kriterden en az üç tanesi pozitif olan bireylere MetS tanısı konuldu.

Bazal değerlendirme sonrası bireylere uygun diyet ve egzersiz önerilerinde bulunulduktan 3 ± 1 ay sonra gönüllüler kontrole çağrıldı. Kontrol için başvuran bireylerden, diyet yapmadığını beyan edenler ve dışlama kriterlerini karşılayanlar çalışma dışı bırakıldıktan sonra, diyet yaptığını söyleyen ve çalışma kriterlerini taşıyan 103 birey çalışmaya dahil edildi. İkinci kontrol için başvuran hastalar, yukarıda bahsedilen antropometrik ölçümler, yağ ölçümleri ve laboratuvar ölçümleri ile tekrar değerlendirildi. Ayrıca diyete uyanların, diyete uyum derecesi sorgulandı. Diyete uyum derecesi: kötü (1), orta (2), iyi (3), çok iyi (4) olarak gruplandı. Hastalara egzersiz yapıp yapmadıkları ve egzersiz yapanlarda egzersiz düzeyi sorgulandı. Yapılan haftalık egzersiz süresi ve tipi kaydedildi. Ancak standardize etmek için tablo 3.2'de verilen bilgiler kullanılarak yapılan egzersiz eşdeğeri olan yaklaşık tempolu yürüyüş miktarı hesaplandı (185,186) ve bu veriler, tamamen gönüllülerin beyanlarına göre kaydedildi.

Tablo 3.2. Egzersiz türlerine göre vücut ağırlığı 68kg (150 lb)* ve 86 kg (190 lb)** arası olan bireyler için 30 dakikada ortalama yakılan kalori miktarları ve bu egzersize eşdeğer yaklaşık tempolu yürüyüş süreleri (185,186)

<i>Egzersiz türü</i>	<i>Yakılan kalori (kcal/30 dk)*</i>	<i>Yakılan kalori (kcal/30 dk) **</i>	<i>Eşdeğer tempolu yürüyüş süresi</i>
Yürüyüş	132-168	102-127	≈ 15 dk
Tempolu yürüyüş	213-270	219-273	30 dk
Koşu	276-351	303-377	≈ 40 dk
Bisiklet (<10 km/saat)	132-165	146-182	≈ 30 dk
Yüzme	261-330	211-264	≈ 40 dk

Hastaların iki ardışık vizitte bakılan TVAD miktarı, TVAD yüzdeleri, VAD miktarı, GAD yüzdesi, boyun çevresi, kalça çevresi ve bel çevresi değerleri arasındaki değişim ($\Delta_{\text{vizit1-vizit2}}$ Risk Faktörü) ve açlık kan şekeri, açlık insülin, trigliserit, LDL-K, HDL-K düzeyleri ve HOMA-IR skorları arasındaki değişimler ($\Delta_{\text{vizit1-vizit2}}$ metabolik parametre) hesaplandı. Elde edilen değerler, iki ziyaret arası metabolik parametrelerdeki "fark"lar olarak kaydedildi (VAD fark, BÇ fark vb.).

3.1. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Araştırmanın istatistikleri SPSS for Windows v16.0 (Statistical Package for Social Sciences; Chicago, IL) paket programı kullanılarak yapılmıştır. Gruplar arasındaki oranların karşılaştırılmalarında χ^2 testi kullanıldı. İlk vizitte elde edilen bazal metabolik parametrelerin ve iki ziyaret arası farkların korelasyon analizleri için Pearson ve Spearman korelasyon analizi yöntemleri kullanıldı. Gruplar arası ortalama değerlerin karşılaştırılmalarında independent samples t-testi, non parametrik verilerin ortalamalarının karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı. İki ziyaret arasında bağımlı değişkenlerin analizi için paired sample T-test, Wilcoxon ve McNemar testleri kullanıldı. P değerinin <0,05 olması istatistiksel açıdan anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Kilo vermek için başvuran 274 hastanın, %75,5'i (207 kişi) kadın, %24,5'i (67 kişi) erkek hastalardan oluşmaktaydı. Hastaların bazal değerlendirmesi yapıldıktan ve hastalara uygun diyet ve egzersiz önerilerinde bulunulduktan 3±1 ay sonra kontrole çağrıldı. İkinci kontrol için başvuran ve diyet yaptığını söyleyen 103 (%38) kişi, ölçümleri yapılarak çalışmaya alındı. Bu hastaların %81,6'sı kadın (84 kişi), %18,4'ü erkek (19 kişi) bireylerden oluşmaktaydı ve hastaların ortalama yaşı, 41,8 (±10,5, 21-67) saptandı. Kadınların %32,1'i (27 kişi) postmenopozal, %67,9'u (57) premenopozal bireylerden oluşmaktaydı. Hastaların ortalama vücut ağırlığı, 80,1 (±15,6, 54,5-132,8) kg; vücut kütle indeksi, 29,9 (±5,0, 21,0-46,9) kg/m² saptandı. Laboratuvar parametrelerinden, ortalama açlık kan glukozu, 97 (±10, 77-118) mg/dL; insülin düzeyi, 12,1 (±6,0, 3,0-41,3) µU/mL; HOMAIR skoru 2,94 (±1,56); LDL-K düzeyi, 127 (±35) mg/dL; trigliserit düzeyi, 131(±80) mg/dL; HDL-K düzeyi 47 (±10) mg/dL, TSH düzeyi 1,74 (0,35-4,86 ±0,83) µIU/mL saptandı. Ayrıca çalışma popülasyonunun %44'ü obez, %41'i hafif kilolu ve %15'i normal kilolu saptandı. Diyet yaptığını söyleyen 103 hasta, ortalama 5,3 (1,9-17,6±3,2) ay sonra ikinci ziyaret için başvurdu. Vakaların yalnızca %48'i planlanan süre olan 3±1 ay sonra başvurdu. Kontrole zamanında gelemeyenlerin hepsi, başlangıçta diyet yapamadıkları için gelemediklerini bildirdiler. Çalışmaya alınan tüm hastaların kontrole gelmeden önceki ortalama 3,2 (1,9-4,4±0,71) ay süresince değişik derecelerde diyet yaptığı öğrenildi. Diğer bir deyişle, hastalar iki ziyaret arasındaki ortalama süre olan 5,3 ayın son 3,2 ayını diyet yaparak geçirmişlerdi. Diyete uyum derecelendirildiğinde, hastaların büyük çoğunluğu (%45,6'sı) orta derecede diyet yaptığını söyleyen hastalardan oluşmaktaydı. Hastaların %29'u (30 kişi) hiç egzersiz yapmadığını, %71'i (73 kişi) ise değişik düzeylerde egzersiz yaptıklarını bildirdiler. Egzersiz yapan hastalar, haftada ortalama 3,1 (±1,8, 1-9) saat tempolu yürüyüş veya tempolu yürüyüşe eşdeğer egzersiz yaptıklarını bildirdiler.

Erkek ve kadınların bazal özellikleri karşılaştırıldığında (Tablo 4.1.), yaş farkı yoktu (41 vs 42, p=0,706); iki ziyaret arası geçen süre, diyet yaptıkları süre ve diyete uyumları benzerdi. Kadınların %20'si kötü, %48'i orta, %30'u iyi ve %2'si çok iyi diyet yaptıklarını söylerken; erkeklerin %32'si kötü, %37'si orta, %26'sı iyi, %5'i çok iyi diyet yaptıklarını bildirdiler. Hem kadınlar, hem de erkekler, ağırlıklı olarak orta derecede diyete uyduklarını bildirdiler. Kadın ve erkeklerde "egzersiz yapıyorum" diyenlerin oranı (%73 vs %63, p=0,412) ve

egzersiz yapıyorum diyenlerin haftalık egzersiz süreleri (3 saat/hafta vs 3,5 saat/hafta, p=0,186) benzerdi. Sonuç olarak diyet ve egzersiz uyumunun kadın ve erkekler arasında farklı olmadığı görüldü. Erkeklerin de kadınların da, ailesinde diyabet olanlarının oranı benzerdi (%53 vs %60, p=0,582). Ailesinde diyabet olanlardan, erkeklerin %90'ında, kadınların ise %86'sında birinci derece akrabalarında diyabet olduğu öğrenildi. Erkeklerde sigara içme öyküsü daha fazlaydı (%58 vs %33, p=0,046). Sigara içmekte olanların ve bırakmış olanların bugüne kadar içtikleri sigara miktarları da erkeklerde daha fazla görünmekle birlikte istatistiksel olarak benzerdi (13,6 paket/yıl vs 9,5 paket/yıl, p=0,189). Düzenli alkol kullanımı erkelerde daha fazlaydı (%26 vs %5, p=0,01), ancak alkol alanların alkol tüketim miktarları benzerdi (60 cc/hf vs 73 cc/hf, p=0,795) (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Kontrole gelen 103 kadın ve erkek hastanın bazal özelliklerinin karşılaştırması

	<i>n</i> (♀/♂)	<i>Kadın</i>	<i>Erkek</i>	<i>p</i>
Yaş	84/19	42 ± 11	41±10,2	0,706
İki ziyaret arası süre	84/19	5,3±2,9	5,4±4,2	0,218
Diyet süresi (ay)	84/19	3,2±0,7	3,1±0,6	0,529
Diyete uyum derecesi	84/19	2 (1-4)*	2 (1-4)*	0,962
Diyete uyum derecesi iyi olanlar ^a	84/19	27 (%32,1)	6 (%31,6)	0,962
Egzersiz yapanlar	84/19	61(%72,6)	12(%63,2)	0,412
Haftalık yürüyüş süresi (saat/hafta)	61/12	3,0±1,8	3,5±1,5	0,186
Ailesinde diyabet olanlar (1 veya 2. derece)	84/19	50(%59,5)	10(%52,6)	0,582
Sigara içenler (aktif içenler ve bırakmışlar)	84/19	28(%33,3)	11(%57,9)	0,046
Sigara içenler (aktif içenler)	84/19	20(%23,8)	7(%36,8)	0,258
Sigara içme oranları (paket/yıl)	28/11	9,5±7,5	13,6±11,1	0,189
Alkol alanlar	84/19	4(%4,8)	5(%26,3)	0,010
Alkol alma miktarları (cc/hafta)	4/5	60,2±67,9	72,6±68,4	0,795

^a Diyete uyumu iyi ve çok iyi olanlar "diyete uyumu iyi", diyete uyum orta ve kötü olanlar ise "diyete uyumu kötü" olarak 2 kategoriye sınıflandırıldığında elde edilen veriler. * Ortanca değer olarak verilenler.

Bazal değerlendirmede erkeklerin, VKİ, boyun çevresi, bel çevresi, kalça çevresi, bel/kalça oranı, VAD düzeyi daha fazla bulundu (Tablo 4.2). Kadınların TVAD yüzdesi daha fazlaydı. GAD yüzdesi ve TVAD kütlesi ise erkek ve kadınlarda benzer bulundu.

Tablo 4.2. Kontrole gelen 103 kadın ve erkek hastanın bazal özelliklerinin karşılaştırması

	<i>n</i> (♀/♂)	<i>Kadın</i> (<i>n</i> =84)	<i>Erkek</i> (<i>n</i> =19)	<i>P</i>
Basit antropometrik ölçümler				
Boy (cm)	84/19	160,7±6,2	176,4±5,8	<0,001
Bazal Vücut Ağırlığı (kg)	84/19	75,7±12,2	99,4±14,5	<0,001
Bazal VKİ (kg/m ²)	84/19	29,37±4,85	32,98±5,23	0,039
Bazal boyun çevresi (cm)	84/19	34,5±2,3	41,9±3,7	<0,001
Bazal bel çevresi (cm)	84/19	94,5±9,6	110,6±10,3	<0,001
Bazal kalça çevresi (cm)	84/19	107,3±9,3	112,9±11,2	0,024
"Tanita AB-140 ViScan" ile ölçülmüş parametreler (Abdominal BİA)				
Bazal GAD yüzdesi (%)	84/19	43,86±5,34	41,78±7,82	0,283
Bazal VAD düzeyi (birim)	84/19	11,59±3,30	22,47±6,62	<0,001
Bazal AB-140 ile ölçülen bel çevresi (cm)	84/19	104,1±20,2	109,8±10,4	0,030
"Tanita TBF 300 Body Composition Analyzer" ile ölçülmüş olan parametreler				
Bazal TVAD kütlesi (kg)	84/19	28,7±8,9	30,6±12,2	0,530
Bazal TVAD yüzdesi (%)	84/19	37,2±5,8	29,8±8,0	0,001
Antropometrik oranlar				
Bazal bel/kalça oranı	84/19	0,88±0,06	0,98±0,05	<0,001
Cihaz ile ölçülen bel çevresine göre bel/kalça oranı	84/19	0,97±0,56	0,97±0,04	0,833
Laboratuvar parametreleri ve indeksler				
Bazal açlık insülin düzeyi (µU/mL)	84/19	11,6±5,3	14,5±8,1	0,051
Bazal açlık kan glukoz düzeyi (mg/dL)	84/19	96±10	101±9	0,035
Bazal LDL kolesterol düzeyi (mg/dL)	84/19	127±35	123±35	0,646
Bazal HDL kolesterol düzeyi (mg/dL)	84/19	48±10	43±9	0,032
Bazal Trigliserit düzeyi (mg/dL)	84/19	127±77	152±89	0,118
Bazal ALT düzeyi (U/L) ^a	65/16	22±10	43±26	<0,001
Bazal TSH düzeyi (µIU/mL)	84/19	1,78±0,80	1,56±0,91	0,293
Bazal HOMAIR skoru	84/19	2,77±1,36	3,66±2,15	0,024

VKİ: Beden kütle indeksi, GAD: Gövde adipoz doku (Trunk fat), VAD: Visseral adipoz doku (Visseral adipose tissue), TVAD: Tüm vücut adipoz doku, LDL: Düşük dansiteli lipoprotein, HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein, ALT: Alanin aminotransferaz, TSH: Tiroid stimüle edici hormon, HOMAIR: Homesotatic model assessment of insulin resistance. ^a Enzim yüksekliği olanlar statin dahil hepatotoksik ilaç almıyorlardı. Gastroenteroloji bölümüne konsülte edildi. Diğer hepatit nedenleri ekarte edildi. Steatohepatit düşünüldü.

Ancak her iki cinsiyette VKİ etkisinden arıtılmış ortalamalar karşılaştırıldığında GAD yüzdesinin (44,3 vs 39,7, $p<0,001$) ve TVAD kütlesinin kadınlarda daha fazla (29,5 vs 27,0, $p=0,036$) olduğu ve kalça çevresinin her iki cinsiyette benzer olduğu (108,1 vs 109,3, $p=0,354$) saptandı. Erkek ve kadınların bazal laboratuvar parametrelerine bakıldığında, insülin düzeyleri benzerdi. Açlık kan glukozu ve HOMAIR skoru erkeklerde daha yüksek bulundu (Tablo 4.2). Ancak her iki cinsiyette VKİ'ne göre düzeltilmiş HOMA-IR ortalamaları benzer bulundu (3,45 vs 2,82, $p=0,99$). Ayrıca erkeklerin AKŞ ve ALT düzeyleri kadınlardan yüksek; HDL düzeyleri kadınlardan düşük bulundu (Tablo 4.2).

AB-140 cihazı ile supin pozisyonda umblikustan ölçülen bel çevresi, ayakta manüel olarak umblikustan ölçülen bel çevresine göre kadınlarda ortalama 9,5 cm fazla bulunurken (104 [± 20] cm vs 94,5 [± 10] cm), erkeklerde bu ölçümler benzer (110 [± 10] cm vs 111 [± 10]) bulundu (Tablo 4.2.). AB-140 ile supin pozisyonda umblikustan ölçülen bel çevresi ile ayakta manüel olarak umblikustan ölçülen bel çevresi arasında korelasyona bakılığında, erkeklerde ve kadınlarda da iki parametre arasında güçlü korelasyonlar saptandı (erkeklerde $p<0,001$, $r=0,894$; kadınlarda $p<0,001$; $r=0,883$, tüm popülasyonda $p<0,001$, $r=0,845$). Erkeklerde, kadınlara göre glukoz metabolizma bozukluğu (diyabet veya prediyabet) daha fazla görüldü (%71 vs %39, $p=0,017$). Diyabet, yalnızca bir erkek hastada saptanırken, kadınlar arasında diyabet tanısı konulan hasta yoktu. HOMAIR eşik değeri 2,6 alındığında, insülin direnci olan hasta yüzdesi erkeklerde, kadınlara göre daha fazlaydı ancak istatistiksel fark bulunmadı (%74 vs %51, $p=0,075$). Erkeklerde ve kadınlarda sahip olunan ATPIII kriteri sayısı ve dağılımı benzerdi (Tablo 4.3.). ATPIII kriterlerine göre MetS olan hasta oranları erkeklerde, kadınlara göre daha fazla olmakla birlikte istatistiksel fark saptanmadı (%42 vs %36, $p=0,602$). Hipertansiyon ve hiperlipidemi görülme oranları erkeklerde ve kadınlarda benzerdi (%10,5 vs %13, $p=0,556$ ve %42 vs %46, $p=0,733$). Tiroidit, kadınlarda daha fazla saptandı, ancak istatistiksel fark yoktu (%39 vs %21, $p=0,135$) (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. Kontrole gelen 103 kadın ve erkek hastanın bazal özelliklerinin karşılaştırması

	<i>n</i> (♀/♂)	<i>Kadın (n=84)</i>	<i>Erkek(n=19)</i>	<i>p</i>
Herhangi metabolik bozukluğu olmayanlar	75/17	46(%61,3)	5(%29,4)	0,017
Prediyabet veya diyabet olanlar*	75/17	29 (%38,7)	12 (%70,6)	
İnsülin direnci olanlar (Eşik değer $\geq 2,6$)	84/19	43(%51,2)	14(%73,7)	0,075
ATPIII kriterlerine göre MetS olanlar	84/19	30(%35,7)	8(%42,1)	0,602
Hipertansiyonu olanlar	84/19	11(%13,1)	2(%10,5)	0,556
Hiperlipidemisi olanlar (≥ 130)	84/19	39(%46,4)	8(%42)	0,733
Tiroiditi olanlar	84/19	33(%39,3)	4(%21,1)	0,135
ATPIII kriterine sahip olma sayısı	84/19	2 (1-4)**	2 (0-5)**	0,414

DM: Diabetes Mellitus, MetS: Metabolik sendrom, ATPIII: Adult treatment panel III. * Yalnızca bir erkek hastada diyabet saptandı, kadınlar arasında diyabet tanısı konulan hasta yoktu. ** Ortanca değer.

Diyet yaptığını söyleyen 103 hastanın, vücut kompozisyonu ve metabolik parametrelerdeki değişimi tablo 4.4'de verildiği gibi bulunmuştur. Bu sonuçlara göre, diyet sonrası hastaların ortalama vücut ağırlığı, VKİ, GAD yüzdesi, VAD düzeyi, cihaz ile ölçülen bel çevresi, TVAD kütlesi, TVAD yüzdesi, boyun çevresi, manüel bel çevresi, kalça çevresi, bel/kalça oranı, insülin düzeyi, HOMAIR skoru, açlık kan glukozu, LDL-K düzeyi, trigliserit düzeyi, ALT düzeyi azalırken; ortalama HDL-K düzeyi artmıştır. Hastalar, ortalama 3,4 kg kaybetmişlerdir. En fazla kilo kaybeden hasta 11,7 kg verirken, en az kilo kaybeden hasta 0,1 kg vermiştir. Üç hastada kilo değişimi olmazken, bir hasta 0,6 kg almıştır. Bu dört hasta dışında tüm hastalar kilo vermişlerdir. Diğer parametrelerdeki değişimler tablo 4.4'de verildiği gibidir.

Vücut kompozisyonu ve metabolik parametrelerdeki değişimler erkek ve kadınlar arasında karşılaştırıldı. Benzer yaşta olan ve benzer sürede, benzer miktarda diyet-egzersiz yapan erkekler ve kadınlar arasında kilo kaybı, VKİ'nde azalma, total vücut yağ kompozisyonunda ve visseral yağ oranlarında azalma, bel çevresi, kalça çevresi ve boyun çevresi gibi antropometrik ölçümlerde azalma açısından fark gözlenmedi. Laboratuvar parametrelerinden açlık glukozu, açlık insülini, LDL-K, trigliserit düzeyleri erkeklerde ve kadınlarda benzer düzeylerde azaldılar. HDL-K artışı erkeklerde ve kadınlarda benzerdi. Erkeklerde, ALT düzeyindeki azalma kadınlara göre daha fazla bulundu (-15,5 vs -2,1, $p=0,011$) (Tablo 4.5).

Tablo 4.4. Diyet sonrası vücut kompozisyonu ve metabolik parametrelerdeki değişiklikler

	<i>n</i>	<i>Veriler*</i>
Basit antropometrik ölçümler		
Ortalama vücut ağırlığı değişimi (kg)	103	-3,4 ±2,8 [(-11,7) – (+0,6)]
Ortalama VKİ'deki değişim (kg/m ²)	103	-1,3 ±1,0 [(-4) – (+0,2)]
Ortalama boyun çevresindeki değişim (cm)	102	-0,6 ±1,1 [(-5) – (+1,5)]
Ortalama bel çevresindeki değişim (cm)	103	-2,7 ±3,6 [(-12) – (+6)]
Ortalama kalça çevresindeki değişim (cm)	103	-2,8 ±3,3 [(-20) – (+2)]
"Tanita AB-140 ViScan" ile ölçülmüş parametreler (Abdominal BİA)		
Ortalama GAD %'de (gövde yağında) değişim (%)	103	-1,5 ±2,4 [(-10,1) – (+4)]
Ortalama VAD düzeyinde (visseral yağda) değişim (birim)	103	-1,0 ±1,7 [(-8,0) – (+3,0)]
Ortalama AB-140 ile ölçülen bel çevresindeki değişim (cm)	103	-2,1 ±3,6 [(-10) – (+9)]
"Tanita TBF 300 Body Composition Analyzer" ile ölçülmüş olan parametreler		
Ortalama TVAD kütledeki değişim (kg)	103	-2,3 ±2,2 [(-10,0) – (+2,2)]
Ortalama TVAD yüzdesindeki değişim (%)	103	-1,52 ±1,89 [(-7,1) – (+3,8)]
Antropometrik oranlar		
Ortalama bel/kalça oranındaki değişim	103	-0,0023 ±0,032 [(-0,05) – (+0,01)]
AB-140 ile ölçülen BÇ'ne göre bel/kalça oranındaki değişim	103	+0,046 ±0,037 [(-0,08) – (+0,14)]
Laboratuvar parametreleri ve indeksler		
İnsülin düzeyindeki ortalama değişim (µU/mL)	103	-2,38 ±4,6 [(-22,4) – (+6,9)]
Ortalama HOMAIR skorunda değişim	103	-0,68 ±1,19 [(-5,8) – (+1,5)]
Ortalama açlık kan glukozundaki değişim (mg/dL)	103	-3,75 ±9,57 [(-31) – (+15)]
Ortalama LDL kolesterol düzeyindeki değişim (mg/dL)	103	-2,7 ±23,4 [(-87) – (+60)]
Ortalama trigliserit düzeyindeki değişim (mg/dL)	103	-15 ±44 [(-197) – (+87)]
Ortalama HDL kolesterol düzeyindeki değişim (mg/dL)	101	+1,1 ±6,3 [(-14) – (+19)]
Ortalama ALT düzeyindeki değişim (U/L)	74	-5 ±17 [(-90) – (+75)]

VKİ: Beden kütle indeksi, GAD: Gövde adipoz doku (Trunk fat), VAD: Visseral adipoz doku (Visseral adipose tissue), TVAD: Tüm vücut adipoz doku, BÇ: Bel çevresi, HOMAIR: Homesotatic model assessment of insulin resistance, LDL: Düşük dansiteli lipoprotein, HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein, ALT: Alanin aminotransferaz. *(Ortalama değişim ± SD [(minimum) - (maksimum)]) Ortalama değişim ve parantez içinde yer alan minimum-maksimum değerlerinin başında yer alan "-" işareti azalmayı, "+" ise artışı göstermektedir.

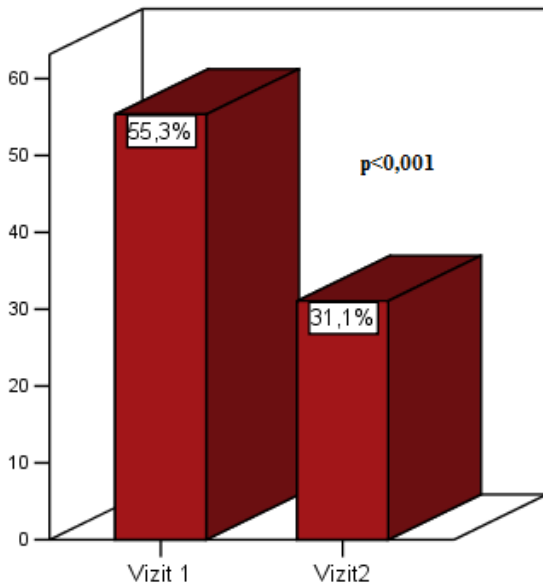
Tablo 4.5. Kontrole gelen 103 kadın ve erkek hastanın diyet ve/veya egzersiz sonrası antropometrik ölçümler ve laboratuvar parametrelerindeki değişimin karşılaştırılması

	<i>n</i> (♀/♂)	<i>Kadın</i> (<i>n</i> =84)	<i>Erkek (n=19)</i>	<i>p</i>
Ortalama kilo değişimi (kg)	84/19	-3,3±2,6	-3,9±3,5	0,418
VKI'de ortalama değişim (kg/m ²)	84/19	-1,3±1,0	-1,2±1,2	0,705
GAD yüzdesinde ortalama değişim (%)	84/19	-1,42±2,12	-2,00±3,44	0,909
VAD düzeyindeki ortalama değişim (birim)	84/19	-0,89±1,29	-1,67±2,76	0,589
AB-140 ile ölçülen BÇ'de ortalama değişim (cm)	84/19	-2,3±3,7	-1,2±2,9	0,210
TVAD kütleinde ortalama değişim (kg)	84/19	-2,4±2,2	-1,9±2,4	0,235
TVAD yüzdesinde ortalama değişim (%)	84/19	-1,67±1,85	-0,86±1,98	0,091
Boyun çevresinde ortalama değişim (cm)	84/18	-0,5±1,0	-1,1±1,4	0,138
Bel çevresinde ortalama değişim (cm)	84/19	-2,5±3,6	-3,3±3,4	0,416
Kalça çevresinde ortalama değişim (cm)	84/19	-2,5±3,2	-3,7±3,8	0,160
Bel/Kalça oranında ortalama değişim	84/19	-0,003±0,032	+0,003±0,032	0,471
İnsülinde düzeyinde ortalama değişim (µU/mL)	84/19	-2,4±4,5	-2,4±5,3	0,996
HOMAIR skorunda ortalama değişim	84/19	-0,66±1,14	-0,78±1,43	0,692
Açlık kan glukozunda ortalama değişim (mg/dl)	84/19	-3,5±9,9	-5,0±8,2	0,548
LDL kolesterol düzeyinde ortalama değişim (mg/dl)	84/19	-3,3±24	-0,3±20,8	0,625
Trigliserit düzeyinde ortalama değişim (mg/dl)	84/19	-16,8±41,8	-6,2±53,4	0,123
HDL kolesterol düzeyinde ortalama değişim (mg/dl)	82/19	+1,3±6,7	+0,3±4,2	0,410
ALT düzeyinde ortalama değişim (U/L)	59/15	-2,1±14,2	-15,5±22,3	0,011

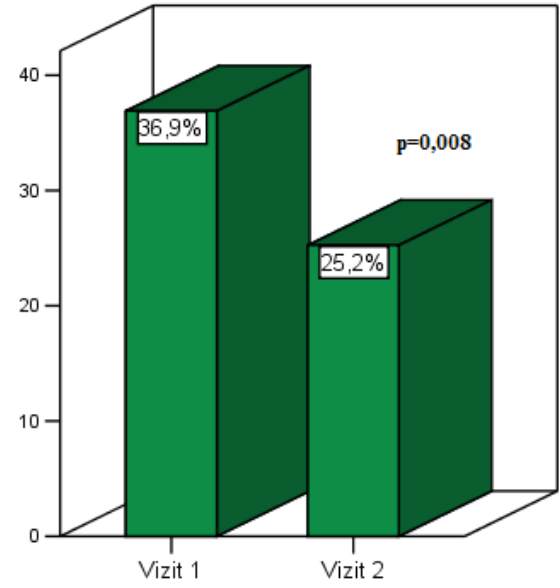
VKI: Beden kütle indeksi, GAD: Gövde adipoz doku (Trunk fat), VAD: Visseral adipoz doku (Visseral adipose tissue), BÇ: Bel çevresi, KÇ: Kalça çevresi, TVAD: Tüm vücut adipoz doku, HOMA: Homesotatic model assessment, HOMAIR: Homesotatic model assessment of insulin resistance, insülin direnci: İnsülin direnci, LDL: Düşük dansiteli lipoprotein, HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein, ALT: Alanin aminotransferaz.

Yukarıda bahsedilen, iki vizit arasındaki metabolik parametrelerdeki düşüş veya artışların istatistiksel anlam taşıyıp taşımadığını saptamak için, iki vizitteki metabolik sorunların yüzdeleri ve parametrelerin iki vizitteki ortalamalar karşılaştırıldı. Buna göre diyet sonrası HOMAIR eşik değeri 2,6 alındığında insülin direnci olan vakaların %55'den %31'e düştüğü ($p<0,001$); ATPIII kriterlerine göre MetS olan vaka yüzdelerinin %37'den %25'e azaldığı ($p=0,008$) saptandı (Şekil 4.1.). Ayrıca diyet ve/veya egzersiz ile hastaların

antropometrik ve vücut yağ dağılımı ölçümlerinden vücut ağırlığı, VKİ, bel çevresi (Şekil 4.2), GAD yüzdesi, VAD düzeyi, cihaz ile ölçülen bel çevresi (Şekil 4.3), TVAD kütlesi, TVAD yüzdesi, boyun çevresi, kalça çevresi ve **laboratuvar parametrelerinden** açlık glukoz, trigliserit (Şekil 4.4), ALT düzeyleri, açlık insülin, HOMAIR skoru ve ATPIII kriterlerine göre hastaların sahip olduğu kriter sayısı (Şekil 4.5.) anlamlı olarak azalırken (p değerleri $\leq 0,001$); manüel ölçülen bel çevresine göre bel/kalça oranı, AB-140 ile ölçülen bel çevresine göre bel/kalça oranı, LDL-K, HDL-K ve TSH düzeyleri değişmemiştir. LDL-K düzeyinde ortalama 3 mg/dL'lik bir azalma (p=0,244) (Şekil 4.4), HDL-K düzeyinde ise ortalama 1 mg/dL'lik artış (p=0,085) (Şekil 4.4.) istatistiksel anlamlı bulunmamıştır. Glukoz metabolizma bozukluğu görülme oranı ise %41,8'den %30,4'e düşüyse de (% 11,4 azalma), bu düşüş istatistiksel anlamlı bulunmadı (p=0,124) (Tablo 4.6).

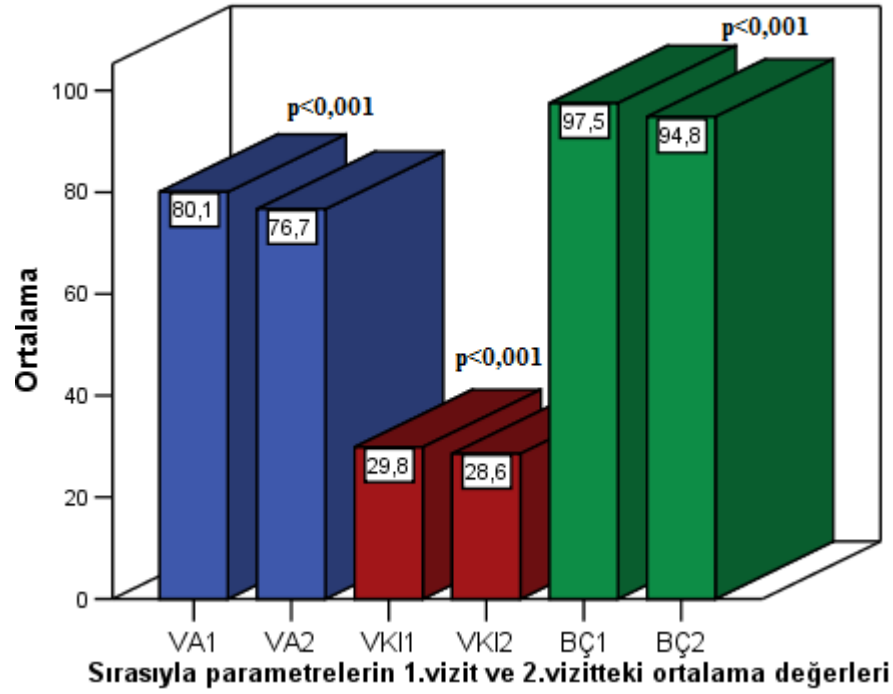


Diyet öncesi ve sonrası insülin direnci olan hasta yüzdeleri (HOMAIR ≥ 2.6)

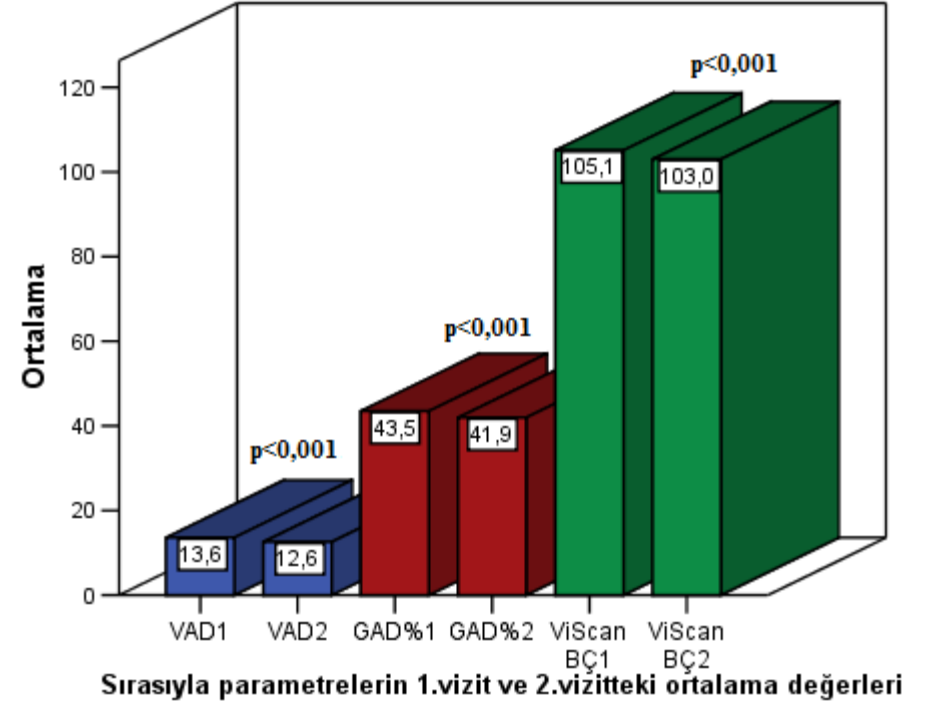


Diyet öncesi ve sonrası ATPIII kriterlerine göre metabolik sendrom tanısı konulan hasta yüzdeleri (Kriter sayısı ≥ 3)

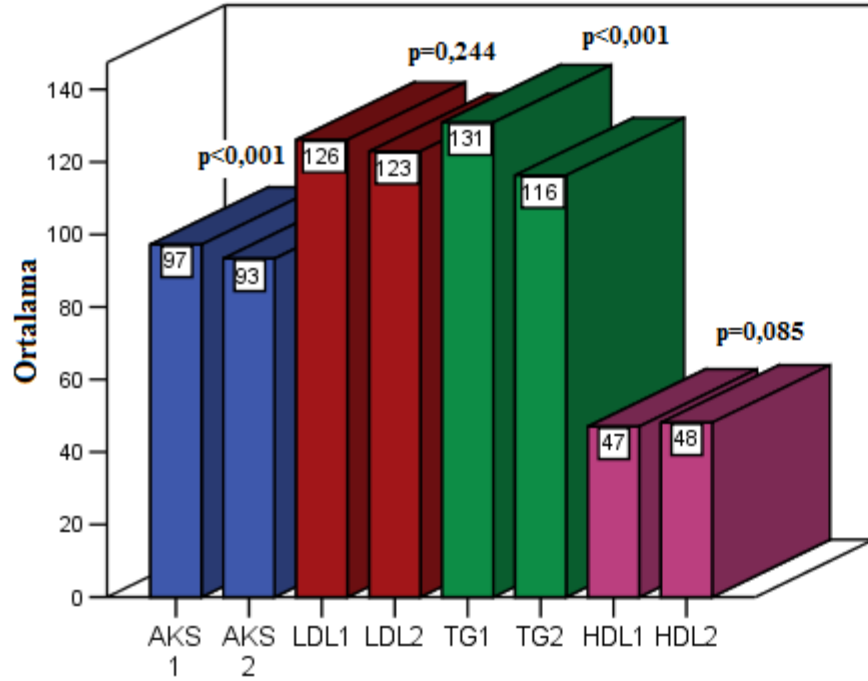
Şekil 4.1. Vizitlerdeki insülin direnci olanların oranları ve ATPIII kriterlerine göre metabolik sendrom tanısı konulan hasta oranları



Şekil 4.2. Vizitlerdeki vücut ağırlığı (VA), vücut kütle indeksi (VKI), bel çevresi (BÇ) ölçümleri

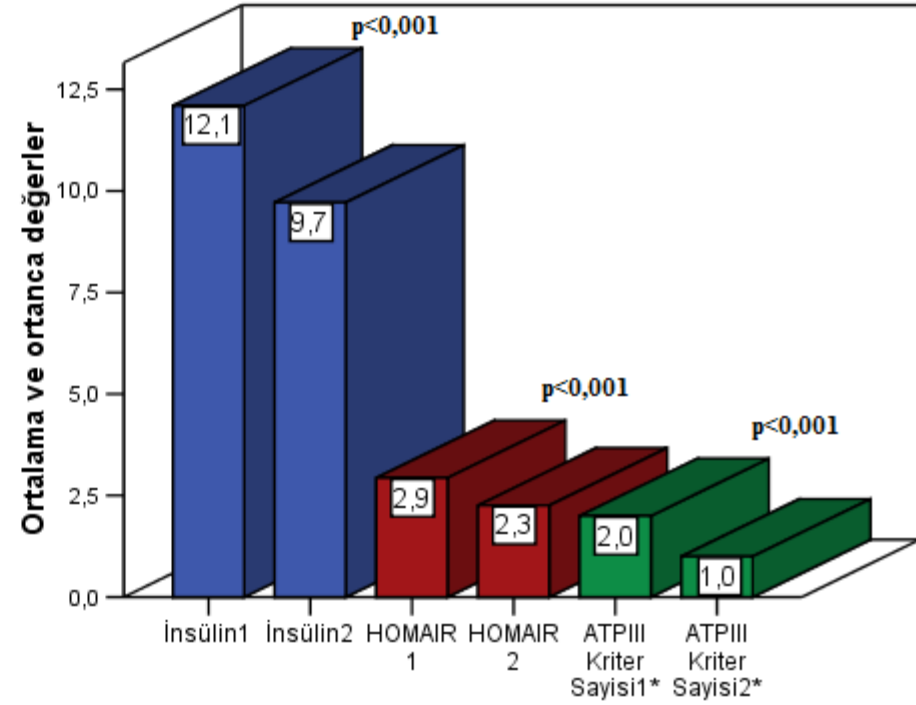


Şekil 4.3. Vizitlerdeki Tanita AB-140 ile ölçülen visseral adipoz doku düzeyi (VAD), Gövde adipoz doku yüzdesi (GAD%), bel çevresi (ViScan BÇ) ortalamaları



Laboratuvar parametrelerinin 1.vizit ve 2.vizitteki ortalama değerleri

Şekil 4.4. Vizitlerdeki açlık kan şekeri (AKŞ), LDL kolesterol (LDL), trigliserit (TG) ve HDL kolesterol (HDL) ortalamaları



Sırasıyla parametrelerin 1. ve 2. vizitteki ortalama ve ortanca değerleri*

Şekil 4.5. Vizitlerdeki insülin düzeyi, HOMAIR skoru ortalamaları ve ATPIII kriter sayısı ortanca değerleri (*ATPIII kriter sayısı için ortanca değer verilmiştir)

Tablo 4.6. Hastaların bazal ve diyet sonrası ikinci vizitteki antropometrik ölçümleri, vücut kompozisyonunu ve metabolik parametre ortalamaları

	<i>Vizit-1</i>	<i>Vizit-2</i>	<i>p</i>
Basit antropometrik ölçümler			
Vücut ağırlığı (kg)	80,1(54,5-132,8 ± 15,6)	76,7(51,8-122,9 ± 14,9)	<0,001
VKİ (kg/m ²)	29,9(21,0-46,9 ± 5,0)	28,6(20,6-45,1 ± 4,8)	<0,001
Boyun çevresi (cm)	35,9(30-48 ± 3,9)	35,2(30-48 ± 3,5)	<0,001
Bel çevresi (cm)	97,5(73-130 ± 11,5)	94,8(68-133 ± 11,6)	<0,001
Kalça çevresi(cm)	108,3(92-141 ± 9,9)	105,5(91-140 ± 9,2)	<0,001
"Tanita AB-140 ViScan" ile ölçülmüş parametreler (Abdominal BİA)			
GAD yüzdesi (%) (Trunk fat %)	43,5(27,2-59,2 ± 5,9)	42,0(26,1-59,3 ± 6,4)	<0,001
VAD düzeyi (Visceral fat) (birim)	13,6(4,0-34,5 ± 5,9)	12,6(3,5-31,0 ± 5,7)	<0,001
AB-140 bel çevresi (cm)	105,1(81-133 ± 10,4)	103,0(77-133 ± 11,1)	<0,001
"Tanita TBF 300 Body Composition Analyzer" ile ölçülmüş olan parametreler			
TVAD kütle (kg)	29,1(12,3-57,1 ± 9,3)	26,8(11,7-56,5 ± 9,1)	<0,001
TVAD yüzdesi (%)	35,9(19,3-49,8 ± 6,8)	34,3(17,4-50,5 ± 6,8)	<0,001
Antropometrik oranlar			
Bel/Kalça oranı	0,90(0,74-1,05 ± 0,07)	0,90(0,72-1,08 ± 0,07)	0,462
BÇ _{AB-140} /KÇ oranı	0,97(0,81-1,10 ± 0,05)	0,98(0,83-1,10 ± 0,06)	0,208
Laboratuvar parametreleri ve indeksler			
İnsülin (µU/mL)	12,1(3,0-41,3 ± 6,0)	9,7(3,2-32,1 ± 4,4)	<0,001
Açlık glukoz (mg/dL)	97(77-118 ± 9,6)	93(75-114 ± 8,5)	<0,001
LDL kolesterol (mg/dL)	127(35-213 ± 35,2)	124(37-204 ± 32,2)	0,244
HDL kolesterol (mg/dL)	47(28-80 ± 10,1)	48(29-99 ± 11,5)	0,085
Trigliserit (mg/dL)	131(36-440 ± 79,5)	117(24-383 ± 59,6)	0,001
ALT (U/L)	26(9-114 ± 16,9)	21(6-94 ± 11,9)	0,001
TSH (µIU/mL)	1,74(0,35-4,86 ± 0,83)	1,68(0,15-3,97 ± 0,83)	0,276
HOMAIR Skoru	2,94(0,57-10,91 ± 1,56)	2,26(0,64-7,05 ± 1,06)	<0,001
ATPIII kriter sayısı	*2 (0-5)	*1 (0-4)	<0,001
Metabolik sorunlar			
Prediyalet veya diyabet olanlar (n=79)	33 (%41,8)	24 (%30,4)	0,124
HOMA-IR ≥2,6 olanlar (n=103)	57 (%55,3)	32 (%31,1)	<0,001
ATPIII'e göre MetS olanlar (n=103)	38 (%36,9)	26 (%25,2)	0,008

VKİ: Beden kütle indeksi, GAD: Gövde adipoz doku (Trunk fat), VAD: Visceral adipoz doku (Visceral adipose tissue), TVAD: Tüm vücut adipoz doku, BÇ: Bel çevresi, KÇ: Kalça çevresi, LDL: Düşük dansiteli lipoprotein, HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein, ALT: Alanin aminotransferaz, TSH: Tiroid stimüle edici hormon, HOMAIR: Homesotatic model assessment of insulin resistance, ATPIII: Adult treatment panel III. * Ortanca değer.

Diyet-egzersiz sonrası vücut kompozisyon parametrelerindeki değişimler arasındaki ilişkiye, korelasyon analizi yöntemi ile bakıldı (Tablo 4.7). AB-140 ile ölçülen **VAD düzeyindeki değişim**, vücut ağırlığı ve VKİ'indeki değişim ile orta düzeyde ($r=0,605$, $r=0,572$); TVAD kütlesi, bel çevresi, kalça çevresindeki değişim ile düşük düzeyde ($r=0,429$, $r=0,379$, $r=0,424$); TVAD yüzdesindeki değişim ile zayıf düzeyde ilişkili ($r=0,231$) bulundu. VAD düzeyindeki değişim ile boyun çevresinde değişim arasında ilişki saptanmadı ($p=0,054$). **Vücut ağırlığındaki** değişim ile kalça çevresindeki değişim arasında orta düzeyde ($r=0,546$); boyun çevresi ve bel çevresindeki değişim arasında ise düşük düzeyde ($r=0,335$, $r=0,415$) ilişki bulundu. Vücut ağırlığındaki değişim ile VKİ'indeki değişim arasında çok güçlü ilişki bulundu ($r=0,959$). **VKI'indeki** değişim ile kalça çevresindeki değişim arasında orta düzeyde ($r=0,517$); bel çevresindeki değişim arasında düşük düzeyde ($r=0,382$); boyun çevresindeki değişimle arasında ise zayıf ($r=0,286$) ilişki bulundu (Tablo 4.7.). Diğer korelasyon analizleri tablo 4.7'de verilmiştir. Hangi ölçüm metodundaki düzelmenin, metabolik laboratuvar parametrelerindeki düzelme ile daha yakın ilişkili olduğunu anlamak için ölçüm parametreleri ile laboratuvar parametreleri arası Pearson ve Spearman korelasyon analizleri yapıldı (Tablo 4.8). Bu sonuçlara göre **vücut ağırlığındaki azalma** ile açlık kan glukozundaki azalma ($r=0,254$), açlık insülin düzeyindeki azalma ($r=0,230$), HOMAIR skorundaki azalma ($r=0,362$) (Şekil 4.6.) ve ALT düzeyindeki azalma ($r=0,230$) arasında pozitif korelasyonlar saptandı. Benzer şekilde **VKI'ndeki azalma** ile açlık kan glukozundaki azalma ($r=0,264$), açlık insülin düzeyindeki azalma ($r=0,247$), HOMAIR skorundaki azalma ($r=0,371$) (Şekil 4.6.) ve ALT düzeyindeki azalma ($r=0,330$) arasında pozitif korelasyonlar saptandı. **VAD düzeyindeki azalma** ile açlık kan glukozundaki azalma ($r=0,316$), açlık insülin düzeyindeki azalma ($r=0,275$) ve HOMAIR skorundaki azalma ($r=0,324$) arasında pozitif korelasyonlar saptandı (Şekil 4.7.). Ne manüel, ne de cihaz ile ölçülen bel çevresine göre hesaplanan bel/kalça oranındaki değişim, diğer metabolik laboratuvar parametrelerdeki değişim ile ilişkili bulunmadı (Tablo 4.8.). Diğer korelasyon analizleri tablo 4.8'de verilmiştir. Özellikle **VA**, **VKI** ve AB-140 ile ölçülen **VAD düzeyindeki azalma**, metabolik laboratuvar parametrelerindeki azalmayı göstermede öne çıkan parametreler olarak izlenmektedir. Ayrıca ATPIII kriter sayısındaki ortalama azalma ile VAD düzeyi ($r=0,196$), GAD yüzdesi ($r=0,265$), bel çevresi ($r=0,377$), kalça çevresi ($r=0,216$) ve bel/kalça oranındaki ($r=0,243$) değişimler arasında anlamlı korelasyonlar bulundu (Tablo 4.7.). ATPIII kriter sayısındaki ortalama azalma, AKŞ düzeyindeki değişim ile ($r=0,526$) pozitif, HDL-K düzeyindeki değişim ile ($r=-0,378$) negatif ilişkili saptandı (Tablo 4.8).

Tablo 4.7. Ölçüm metotları arasındaki korelasyon analizi tablosu

	Antropometrik ölçümler					Tanita AB-140 ViScan			Tanita TBF 300		Oranlar	
	VA fark	VKİ fark	BoÇ fark	BÇ fark	KÇ fark	GAD % fark	VAD fark	AB-140 BÇ fark	TVAD kütle fark	TVAD yüzde fark	BKO fark	AB-140 BKO fark
VA fark	-	0,959*	0,335*	0,415*	0,546*	0,527*	0,605*	0,470*	0,665*	0,394*	-	-
VKİ fark		-	0,286*	0,382*	0,517*	0,492*	0,572*	0,497*	0,654*	0,416*	-	-
BoÇ fark			-	0,347*	-	0,227**	-	0,250**	0,258*	0,209**	0,264*	-
BÇ fark				-	0,440*	0,480*	0,379*	0,504*	0,237**	-	0,640*	-
KÇ fark					-	0,419*	0,424*	0,333*	0,387*	0,242**	-0,398*	-0,498*
GAD % fark						-	0,740*	0,693*	0,490*	0,447*	-	0,284*
VAD fark							-	0,528*	0,429*	0,231**	-	-
AB-140 BÇ fark								-	0,361*	0,256**	0,249**	0,647*
TVAD kütle fark									-	0,865*	-	-
TVAD % fark										-	-	-
BKO farkı											-	0,539*
AB-140 BKO farkı												-
ATPIIIks fark	-	-	-	0,377**	0,216**	0,265**	0,196**	0,260**			0,243**	-

VA: Vücut ağırlığı, VKİ: Beden kütle indeksi, BoÇ: Boyun çevresi, BÇ: Bel çevresi, KÇ: Kalça çevresi, GAD: Gövde adipoz doku, VAD: Visseral adipoz doku, TVAD: Tüm vücut adipoz doku, BKO: Bel/kalça oranı, ATPIIIks: ATPIII kriterlerine göre kriter sayısı. * p <0,01 düzeyinde anlamlı ** p<0,05 düzeyinde anlamlı

- Korelasyon saptanmayan parametreler (p>0,05).

Tablo 4.8. Antropometrik ölçümler ile laboratuvar parametreleri arasındaki korelasyon analizi

	<i>AKŞ farkı</i>	<i>HOMAİR farkı</i>	<i>İnsülin fark</i>	<i>LDL-K fark</i>	<i>TG farkı</i>	<i>HDL-K farkı</i>	<i>ALT farkı</i>
Vücut ağırlığı fark	0,254	0,362	0,230	-	-	-	0,338
VKİ fark	0,264	0,371	0,247	-	-	-	0,330
GAD % fark	0,231	-	-	-	-	-	-
VAD fark	0,316	0,324	0,275	-	-	-	-
AB-140 BÇ fark	0,210	-	-	-	-	-0,240	-
TVAD kütle fark	-	-	-	-	-	-	0,247
TVAD% fark	-	-	-	-	-	-	0,254
Boyun çevre farkı	-	-	-	-	-	-	0,354
Bel çevre farkı	0,212	-	-	-	-	-	-
Kalça çevre farkı	0,240	-	-	-	-	-0,199	0,237
ATPIIIks	0,526	-	-	-	-	-0,378	-

VKİ: Beden kütle indeksi, GAD: Gövde adipoz doku, VAD: Visseral adipoz doku, TVAD: Tüm vücut adipoz doku, BÇ: Bel çevresi, AKŞ: Açlık kan şekeri, HOMAİR: Homesotatic model assessment of insulin resistance, LDL-K: Düşük dansiteli lipoprotein kolesterol, HDL-K: Yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol, ALT: Alanin aminotransferaz, ATPIIIks: ATPIII kriterlerine göre kriter sayısı. - Korelasyon saptanmayan parametreler ($p>0,05$).

Hastalar alt gruplara ayrılıp, yalnızca kadınlarda ve erkeklerde; premenopozal ve postmenopozal kadınlarda; 40 yaş altı ve 40 yaş ve üstü erkeklerde korelasyon analizleri yapıldı. Alt grup analizlerde, ölçüm parametreleri ile AKŞ, insülin düzeyleri ve HOMAİR skorundaki değişimler arasındaki ilişkiye bakıldı (Tablo 4.9). Yalnızca **kadın popülasyonu** ele alındığında (84 kişi), vücut ağırlığı, VKİ ve VAD düzeyindeki değişim ile AKŞ ve HOMAİR skorundaki değişimler arasında ilişki saptanırken (Şekil. 4.8.), bu ölçüm parametreleri ile insülin düzeyindeki değişim arasında ilişkili bulunmadı. GAD yüzdesindeki değişim ile yalnızca AKŞ'indeki değişim arasında zayıf ilişki bulundu, ancak insülin düzeyi ve HOMAİR skorundaki değişimlerle arasında ilişki yoktu. AB-140 ile ölçülen bel çevresi ve manüel ölçülen bel çevresinin ise kadın popülasyonunda hiç bir metabolik parametredeki değişim ile ilişkisi saptanmadı. Yalnızca **erkek popülasyonunda** (18 kişi), vücut ağırlığındaki değişim ile AKŞ ve insülin düzeylerindeki değişim arasında ilişki saptanmazken, vücut ağırlığındaki değişim HOMAİR skorundaki değişim ile ilişkili

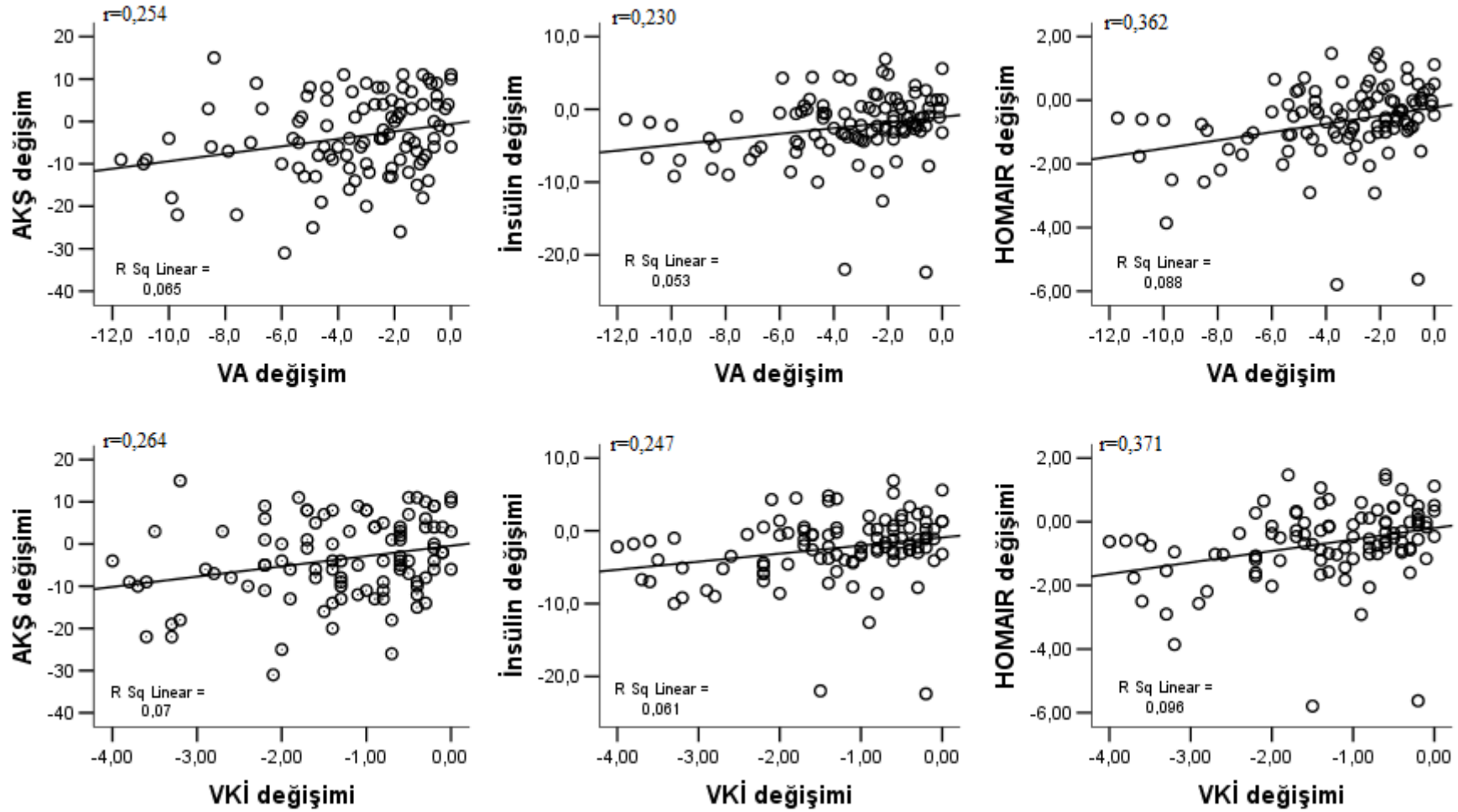
bulundu ($r=0,530$) (Şekil 4.9). VKİ'indeki değişim ise insülin düzeyindeki değişim ($r=0,477$) ve HOMAIR skorundaki değişim ($r=0,559$) ile ilişkili saptanırken (Şekil 4.9), AKŞ düzeyindeki değişim ile ilişkili bulunmadı. Erkeklerde VAD düzeyindeki değişimin hiç bir metabolik parametredeki değişim ile ilişkisi saptanmadı. GAD yüzdesi ve cihazla ölçülen bel çevresi ve manüel ölçülen bel çevresindeki değişimler ile metabolik parametrelerdeki değişim arasında ilişki saptanmadı.

Tablo 4.9. Farklı hasta gruplarında ölçüm parametreleri ile AKŞ, insülin düzeyleri ve HOMAIR skorundaki değişimler arasındaki korelasyon analizleri

		Total (n=102)	♀ (n=84)	PreM♀ (n=57)	PostM♀ (n=27)	♂ (n=18)	<40y♂ (n=9)	≥40y♂ (n=9)
VA fark	vs AKŞ fark	0,254**	0,240**	-	-	-	-	-
	vs İnsülin fark	0,230**	-	0,317**	-	-	-	0,862
	vs HOMAIR fark	0,362*	0,353*	0,397*	-	0,530**	-	0,876
VKİ fark	vs AKŞ fark	0,264*	0,260**	0,269**	-	-	-	-
	vs İnsülin fark	0,247**	-	0,304**	-	0,477**	-	0,821
	vs HOMAIR fark	0,371*	0,355*	0,393*	-	0,559**	-	0,844
VAD fark	vs AKŞ fark	0,316*	0,309*	-	0,516*	-	0,681	-
	vs İnsülin fark	0,275*	-	-	0,441**	-	-	0,701
	vs HOMAIR fark	0,324*	0,300*	-	0,542*	-	-	-
GAD% fark	vs AKŞ fark	0,231**	0,221**	-	0,495*	-	-	-
	vs İnsülin fark	-	-	-	-	-	-	-
	vs HOMAIR fark	-	-	-	-	-	-	-
BÇ _{AB-140} fark	vs AKŞ fark	0,210**	-	-	-	-	-	-
	vs İnsülin fark	-	-	-	-	-	-	-
	vs HOMAIR fark	-	-	-	-	-	-	-
BÇ fark	vs AKŞ fark	0,212**	-	-	-	-	-	-
	vs İnsülin fark	-	-	-	-	-	-	-
	vs HOMAIR fark	-	-	-	-	-	-	0,695

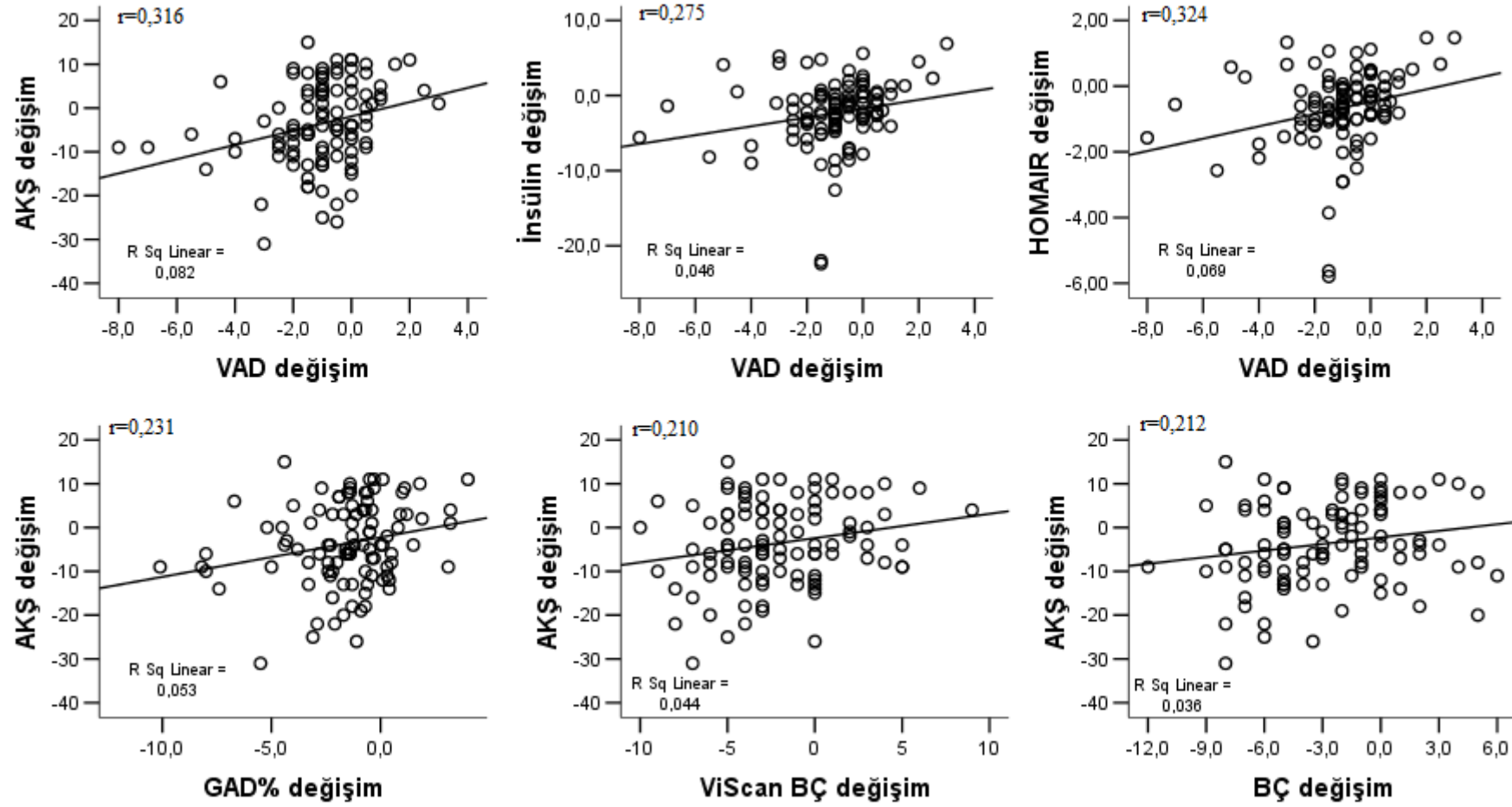
PreM: Premenopozal, PostM: Postmenopozal, ♂: Erkek, ♀: Kadın, VA: Vücut ağırlığı, VKİ: Beden kütle indeksi, VAD: Visseral adipoz doku, GAD: Gövde adipoz doku, BÇ: Bel çevresi, AKŞ: Açlık kan şekeri, HOMAIR: Homesotatic model assessment of insulin resistance. * p <0,01 düzeyinde anlamlı ** p<0,05 düzeyinde anlamlı - Korelasyon saptanmayan parametreler (p>0,05).

Yalnızca **premenopozal kadın bireyler** ele alındığında (57 kişi) ise, vücut ağırlığındaki değişim ile AKŞ'indeki değişim arasında ilişki saptanmazken insülin düzeyi ve HOMAIR skorundaki değişimlerle ilişkili olduğu görüldü (Şekil 4.10). VKİ'indeki değişim ise AKŞ, açlık insülin düzeyleri ve HOMAIR skorlarındaki değişimlerin hepsi ile ilişkili bulundu (Şekil 4.10). Ancak VAD düzeyindeki değişim ile bu üç metabolik parametredeki değişimlerin hiç biri ilişkili saptanmadı. GAD yüzdesi, AB-140 ile ölçülen bel çevresi ve manüel ölçülen bel çevresinin de bu hasta grubunda metabolik parametrelerdeki azalmayla ilişkisi saptanmadı. Yalnızca **postmenopozal kadın popülasyonu** ele alındığında (27 kişi) ise ne vücut ağırlığındaki değişimin ne de VKİ'indeki değişimin metabolik parametrelerdeki değişim ile ilişkisi saptanmadı. İlginç olarak postmenopozal kadın hastalarda VAD düzeyindeki değişim ile hem AKŞ ve insülin düzeyindeki değişim ile hem de HOMAIR skorundaki değişim arasında ilişki olduğu görüldü (Şekil 4.11). Ayrıca bu ilişkilerin korelasyon katsayılarının diğer korelasyonlara göre daha üst düzeyde olduğu tespit edildi (sırasıyla $r=0,516$, $r=0,441$, $r=0,542$). GAD yüzdesindeki değişim ise yalnızca AKŞ'indeki değişim ile düşük düzeyde ilişkili bulunurken insülin ve HOMAIR skorundaki değişim ile ilişkili bulunmadı. Yalnızca **40 yaş altı erkeklerde** (9 kişi) bir tek VAD düzeyindeki değişim ile AKŞ düzeyindeki değişim arasında korelasyon saptandı ($r=0,681$) (Şekil 4.12). VAD düzeyi ile insülin düzeyi ve HOMAIR skorundaki değişimler arasında ilişki saptanmadı. Diğer parametrelerdeki değişimler arasında da ilişki izlenmedi. Yalnızca **40 yaş üstü erkeklerde** (9 kişi) vücut ağırlığındaki değişim ile insülin düzeyindeki ve HOMAIR skoru arasındaki değişimler arasında anlamlı korelasyonlar saptandı ($r=0,862$ ve $r=0,876$) (Şekil 4.13), ancak vücut ağırlığındaki değişim ile açlık kan şekerindeki değişim arasında ilişki saptanmadı. VKİ'indeki değişim ile insülin düzeyindeki ve HOMAIR skoru arasındaki değişimler arasında anlamlı korelasyonlar saptandı ($r=0,821$ ve $r=0,844$) (Şekil 4.13), ancak VKİ'indeki değişim ile açlık kan şekerindeki değişim arasında ilişki saptanmadı. VAD düzeyindeki değişim ile insülin düzeyindeki değişim arasında anlamlı ilişki saptandı ($r=0,701$) (Şekil 4.13) ancak VAD düzeyindeki değişimle, AKŞ düzeyi ve HOMAIR skorundaki değişim arasında ilişki gözlenmedi. Ayrıca bel çevresindeki değişim ile HOMA-IR skorundaki değişim arasında ilişki bulundu ($r=0,695$) ve bel çevresinin, HOMAIR skorundaki değişimle ilişkili olduğu tek hasta grubu 40 yaş üstü erkeklerdi. Kırk yaş üstü erkeklerde de korelasyonların gücü çok daha fazla bulundu (Tablo 4.9).



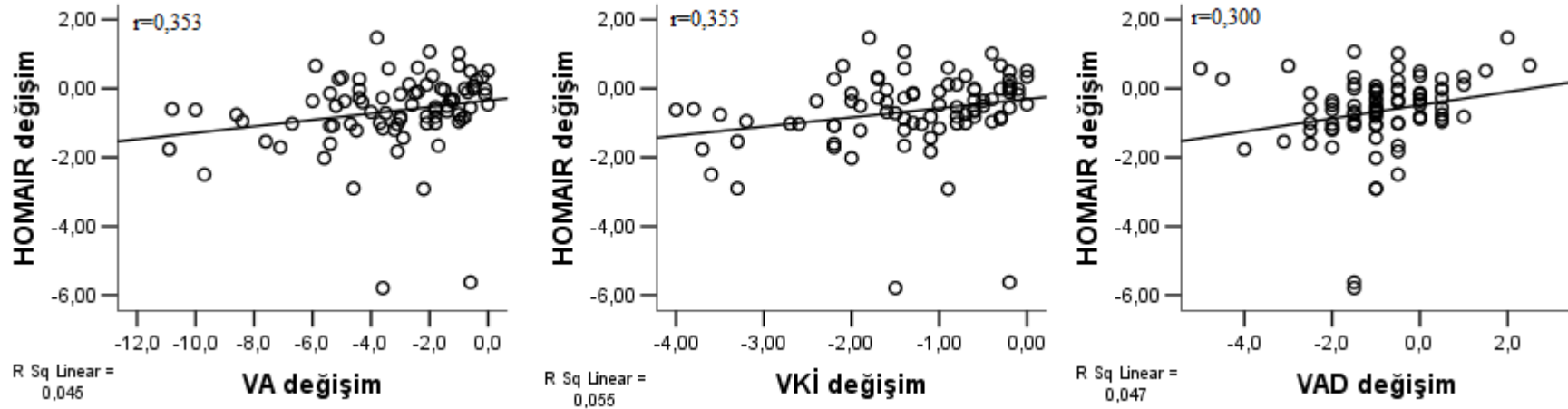
Şekil 4.6. Tüm hasta popülasyonunda vücut ağırlığı (VA) ve vücut kütle indeksindeki (VKİ) değişim ile laboratuvar parametrelerindeki değişim arasındaki korelasyon analizi grafikleri (n=102)

(VA: Vücut ağırlığı, VKİ: Vücut kütle indeksi, BÇ: Bel çevresi, AKŞ: Açlık kan şekeri)

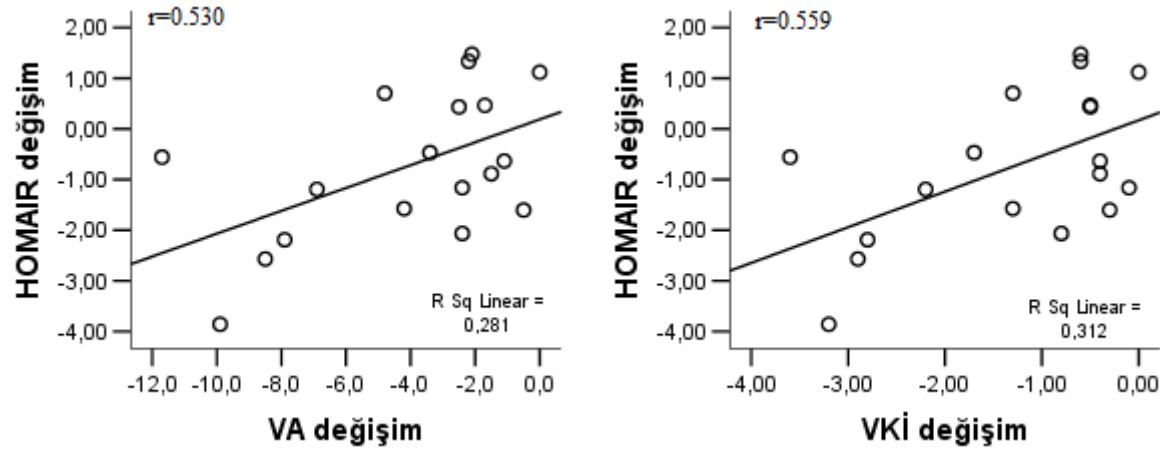


Şekil 4.7. Tüm hasta popülasyonunda abdominal BIA ölçüm parametreleri ve bel çevresindeki değişim ile laboratuvar parametrelerindeki değişim arasındaki korelasyon analizi grafikleri (n=102)

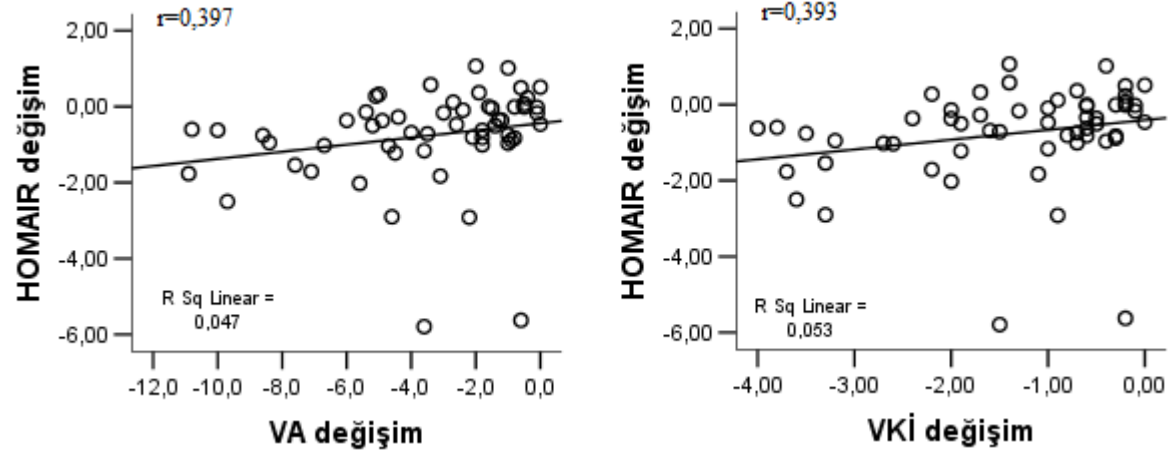
(VAD: Visseral adipoz doku, GAD%: Gövde adipoz doku yüzdesi, BÇ: Bel çevresi, AKŞ: Açlık kan şekeri)



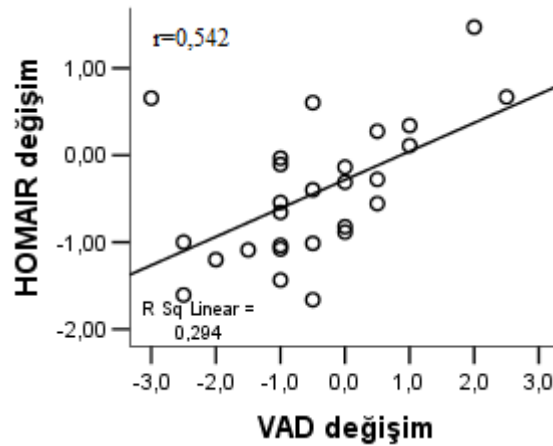
Şekil 4.8. Yalnızca kadın hastalarda (n=84) ölçüm parametrelerindeki değişimler ile HOMAIR skorundaki değişim arasındaki korelasyon analizi grafikleri



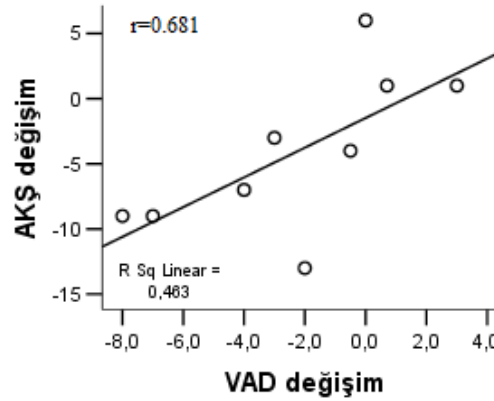
Şekil 4.9. Yalnızca erkek hastalarda (n=18) ölçüm parametrelerindeki değişimler ile HOMAIR skorundaki değişim arasındaki korelasyon analizi grafikleri



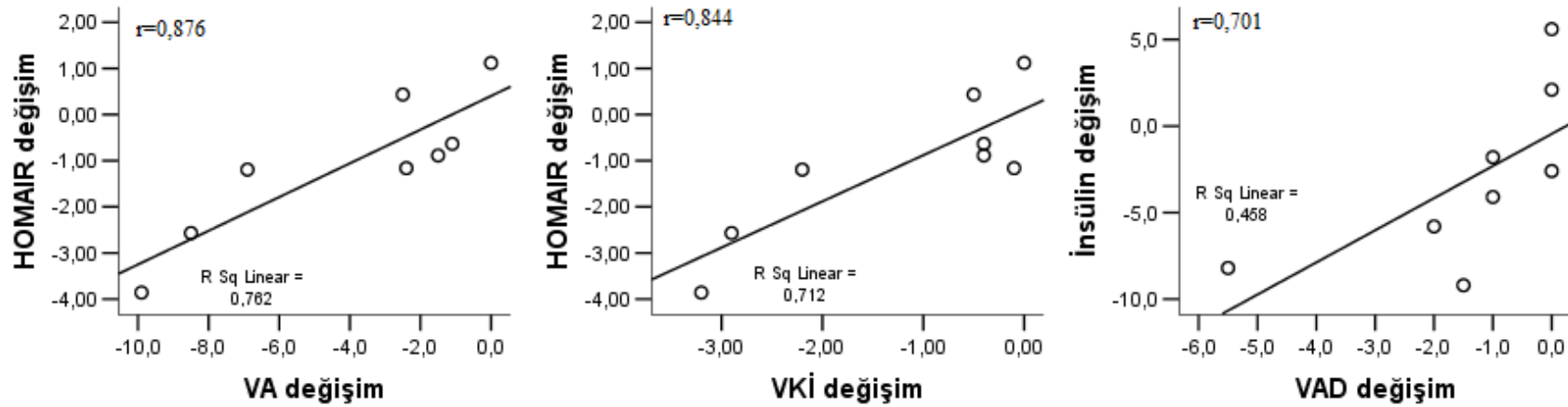
Şekil 4.10. Yalnızca premenopozal kadın hastalarda (n=57) ölçüm parametrelerindeki değışimler ile HOMA1R skorundaki değışim arasındaki korelasyon analizi grafikleri



Şekil 4.11. Yalnızca postmenopozal kadın hastalarda (n=27) visseral adipoz doku düzeyindeki değışim ile HOMA1R skorundaki değışim arasındaki korelasyon analizi grafiği



Şekil 4.12. Yalnızca 40 yaş altı erkek hastalarda (n=9) visseral adipoz doku düzeyindeki değişim ile AKŞ düzeyindeki değişim arasındaki korelasyon analizi grafiği



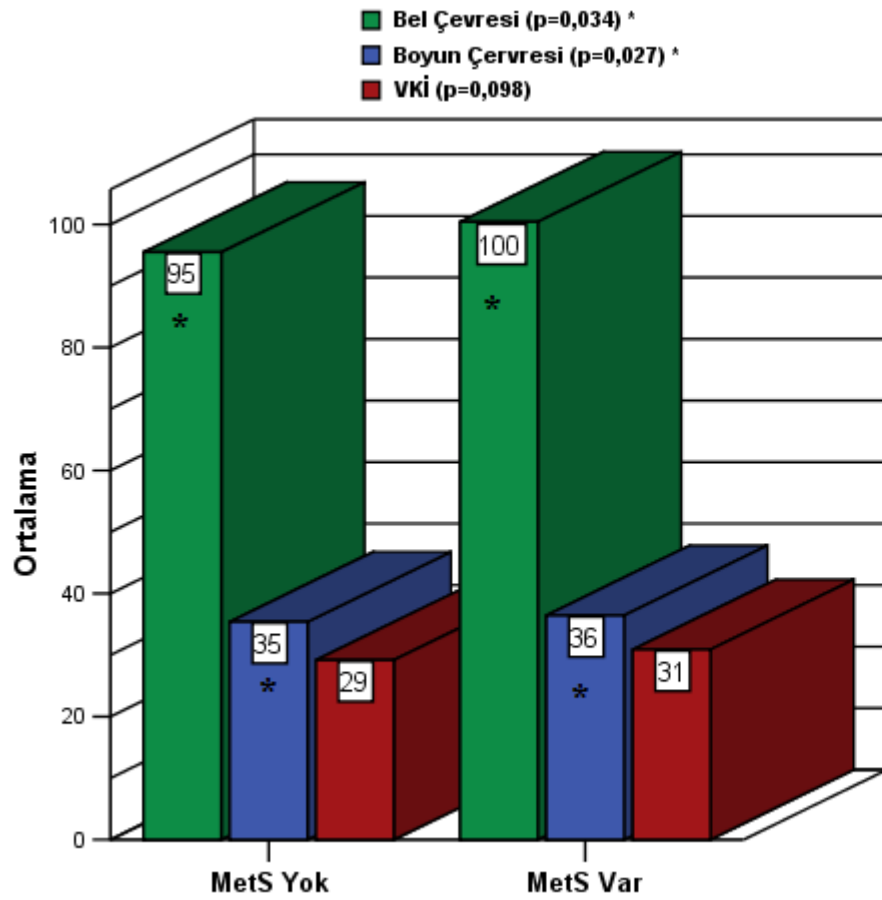
Şekil 4.13. Yalnızca 40 yaş üstü erkek hastalarda (n=9) ölçüm parametrelerindeki değişim ile laboratuvar parametrelerindeki değişim arasındaki korelasyon analizi grafikleri

Tablo 4.10. Kontrole gelen 102 vakadan ATPIII kriterine göre MetS olan hastalar ile olmayanların epidemiyolojik ve bazal metabolik özelliklerin karşılaştırması

	<i>N</i>	<i>MetS yok (n=64)</i>	<i>MetS var (n=38)</i>	<i>p</i>	
Epidemiyolojik veriler	Yaş	64/38	39	47	<0,001
	Erkek cinsiyet	64/38	10(%16)	8(%21)	0,487
	Kadın cinsiyet		54(%84)	30(%79)	
	Menopozda olanlar	54/30	11(%20)	16(%53)	0,002
	Sigara içenler (aktif içenler/bırakmışlar)	64/38	22(%34)	16(%42)	0,435
	Sigara içenler (aktif içenler)	64/38	15(%23)	11(%29)	0,537
	Sigara içme oranları (paket/yıl)	64/38	9,3	11,9	0,353
	Alkol alanlar	64/38	7(%11)	2(%5)	0,329
	Alkol alma oranları (cc/hafta)	64/38	7,1	1,5	0,228
	Ailede DM olanlar (1.ve/veya 2. derece)	64/38	35(%55)	24(%63)	0,402
	Metabolik veriler	Bazal Vücut Ağırlığı (kg)	64/38	79,0	81,5
Bazal VKİ (kg/m ²)		64/38	29,2	30,9	0,098
Bazal GAD yüzdesi (%)		64/38	42,6	44,9	0,056
Bazal VAD düzeyi (birim)		64/38	12,8	14,8	0,012
Bazal AB140-bel çevresi (cm)		64/38	104	108	0,068
Bazal TVAD kütlesi (kg)		64/38	28	30	0,294
Bazal TVAD yüzdesi (%)		64/38	35	37	0,328
Bazal boyun çevresi (cm)		64/38	35	36,5	0,027
Bazal bel çevresi (cm)		64/38	95,5	100	0,034
Bazal kalça çevresi (cm)		64/38	108	109	0,609
Bazal bel/kalça oranı		64/38	0,88	0,92	0,004
Bazal AB140- bel/kalça oranı		64/38	0,96	0,99	0,014
Bazal açlık insülin düzeyi (µU/mL)		64/38	11,9	12,5	0,628
Bazal AKŞ düzeyi (mg/dL)		64/38	94	103	<0,001
Bazal LDL kolesterol düzeyi (mg/dL)		64/38	122	135	0,063
Bazal HDL kolesterol düzeyi (mg/dL)		64/38	50	42	<0,001
Bazal Trigliserit düzeyi (mg/dL)		64/38	99	186	<0,001
Bazal ALT düzeyi (U/L)		49/32	23	30	0,039
Bazal TSH düzeyi (µIU/mL)		64/38	1,78	1,70	0,659
Bazal HOMAIR skoru	64/38	2,79	3,19	0,216	

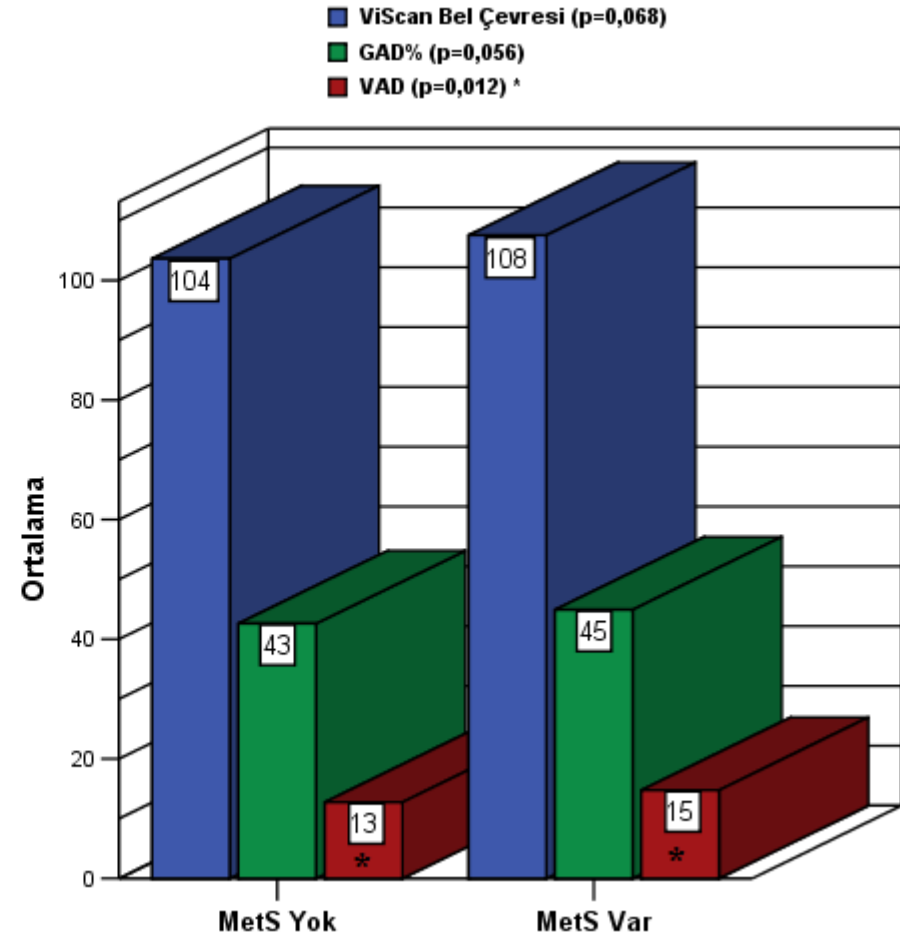
MetS: Metabolik sendrom, VKİ: Beden kütle indeksi, GAD: Gövde adipoz doku (Trunk fat), VAD: Visseral adipoz doku (Visseral adipose tissue), TVAD: Tüm vücut adipoz doku, AKŞ: açlık kan glukozu, TKŞ: Tokluk kan glukozu, OGTT: Oral glukoz tolerans testi, LDL: Düşük dansiteli lipoprotein, HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein, ALT: Alanin aminotransferaz, TSH: Tiroid stimüle edici hormon, HOMAIR: Homesotatic model assessment of insulin resistance, DM: Diabetes Mellitus, MetS: Metabolik sendrom.

ATPIII kriterlerine göre MetS olan ve olmayanlar karşılaştırıldığında (Tablo 4.10.), cinsiyet dağılımı iki grup arasında benzerken, MetS olanlar daha ileri yaşlı bulundu (47 vs 39, $p<0,001$). Her iki grubun da aile öyküsünde DM görülme sıklığı benzerdi. Metabolik ölçüm parametrelerine bakıldığında, MetS tanısı olanlarda, olmayanlar göre ortalama **boyun çevresi** (36,5 vs, 35,4 $p=0,027$), **bel çevresi** (100 vs 95,5, $p=0,034$) (Şekil 4.14), **VAD düzeyi** (14,8 vs 12,8, $p=0,012$) (Şekil 4.15) ve **bel/kalça oranı** (0,92 vs, 0,88, $p=0,004$) (Şekil 4.16) daha fazla bulundu. Ancak iki grubun VA, VKİ (Şekil 4.14), GAD yüzdesi, abdominal BİA ile ölçülen bel çevresi (Şekil 4.15), TVAD kütlesi, TVAD yüzdesi, kalça çevresi benzerdi. Metabolik laboratuvar parametrelerine bakıldığında, MetS tanısı olanlarda, olmayanlar göre ortalama **AKŞ düzeyi** (103 vs 94, $p<0,001$), **TG düzeyi** (186 vs 99, $p<0,001$), **ALT düzeyi** (30 vs 23, $p=0,039$) daha fazla, **HDL-K düzeyi** (42 vs 50, $p<0,001$) daha düşük bulundu (Şekil 4.17). İnsülin, LDL-K, TSH düzeyleri ve HOMAIR ve HOMABeta skorları ise MetS olan ve olmayanlarda benzer bulundu (Tablo 4.10.).



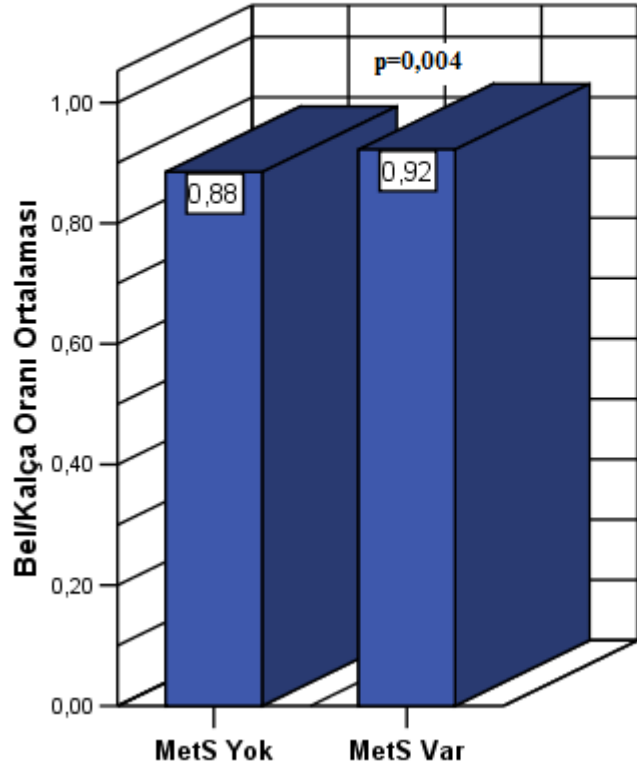
Şekil.4.14. Metabolik sendromu olan ve olmayan hastalarda ölçüm parametreleri

(VKİ: Vücut kütle indeksi, MetS: Metabolik sendrom, * p<0,05)



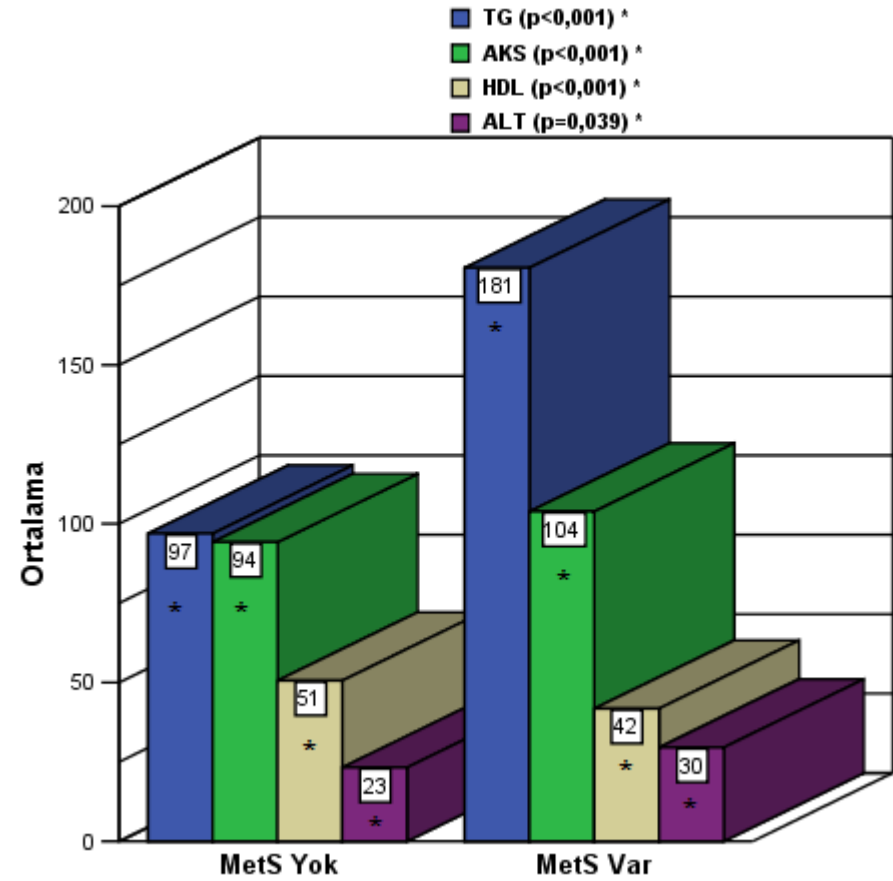
Şekil.4.15. Metabolik sendromu olan ve olmayan hastalarda abdominal BİA parametreleri

(GAD%: Gövde adipöz doku yüzdesi, VAD: Visseral adipöz doku, * p<0,05)



Şekil 4.16. Metabolik sendromu olan ve olmayan hastalarda bel/kalça oranı

(MetS: Metabolik sendrom).



Şekil 4.17. Metabolik sendromu olan ve olmayan hastalarda laboratuvar parametreleri

(TG: Trigliserit, AKŞ: Açlık kan şekeri, HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein, ALT: Alanin amino transferaz, * p<0,05)

5. TARTIŞMA

Adipoz dokuyu oluşturan SAD ve VAD ile ilgili mevcut çalışmalara göre; artmış SAD ve VAD'nun, bozulmuş açlık glukozu (BAG) (13,14), diabetes mellitus (DM) (13,15), insülin rezistansı (İR) (13,16,17), hipertansiyon (18-20), hiperlipidemi (HL) (21-25) ve metabolik sendrom (MetS) (26-28) prevalanslarında artışa yol açtığı gösterilmiştir. Ancak bu çalışmalarda kullanılan yağ ölçüm yöntemlerinden, çalışma dizaynlarına ve seçilen hasta gruplarına kadar çalışmaların birtakım eksik yönleri mevcuttur. Artık farklı yağ kompartımanlarının değişik metabolik risklerle birlikte olabileceği bilinmektedir (29). Özellikle de visseral adipoz doku (VAD) kompartımanının belki de tek patojenik yağ dokusu olabileceği, periferal tip yağlanma ile bu metabolik bozukluklar arasında ilişkinin ise daha az olduğu ileri sürülmektedir (30). Ancak bunun aksini iddia eden sonuçlar da vardır (31,94). Öte yandan halen daha klinik pratikte kullanılabilecek, visseral adipozitenin göstergesi olabilecek basit, ucuz ve aynı zamanda MRG gibi altın standart yöntemlerin yerini alabilecek bir yöntem geliştirilmiş değildir. Bel çevresi ve vücut kütle indeksi gibi basit antropometrik ölçümler, klinikte ve epidemiyolojik çalışmalarda faydalı olsa da aşırı adipositenin kompleks biyolojisini tanımlamada yetersiz görünmektedir. Kesin yöntemler olan BT ve MRG ise oldukça pahalı ve pratik olmayan yöntemlerdir (12). Abdominal BİA yöntemleri ise pratik olmaları ile bu açığı kapatacak potansiyele sahip görünmektedirler (33,34,37,178-180). Bir abdominal BİA cihazı olan AB-140 ile yaptığımız bu kısa süreli takip çalışması da literatüre bu anlamda önemli bir katkı sağlayacaktır.

Ortalama yaşı 42 olan ve bilinen glukoz tolerans bozukluğu olmayan ve kilo vermek için hastaneye başvuran bireylerden oluşan çalışma popülasyonumuzun %55'inin insülin direnci (HOMA-IR $\geq 2,6$), %37'sinin metabolik sendrom (ATPIII) tanıları olduğu saptandı. Ayrıca çalışma popülasyonunun %44'ü obez, %41'i hafif kilolu ve sadece %15'i normal kilolu hastalardan; %79'u ise santral obezitesi olan hastalardan oluşmaktaydı. TURDEP-II çalışması ise %36 obez, %37 hafif kilolu, %27 normal kilolu hastalardan oluşmaktaydı ve bu hastaların %54'ü santral obez olan hastalardı (52). TURDEP-II, bir popülasyon taramasıdır. Oysa bu çalışma kilo vermek için başvuran hastaların alındığı bir çalışmadır. Bu nedenle çalışmamızda kilolu hastaların daha fazla olması beklenen bir sonuçtur. TURDEP-II çalışmasında prediyabet oranı %31 saptanmış olup, bu oran çalışmamızda

%44 bulunmuştur. Bu fark da, çalışma popülasyonumuz daha kilolu ve bel çevresi daha geniş olan hastalardan oluştuğu için beklenen bir sonuçtur. Nitekim çalışmamızda ortalama bel çevreleri kadınlarda 95 cm, erkeklerde 111 cm saptandı. Oysa TURDEP-II sonuçlarına göre ortalama bel çevresi kadınlarda 93 cm, erkeklerde 97 cm bulunmuştur (52).

Çalışmamızda diyet ve/veya egzersiz ile ortalama 3,2 ay gibi kısa bir sürede bireylerin, vücut ağırlığı, VKİ, boyun çevresi, bel çevresi, kalça çevresi, tüm vücut adipoz doku miktarı ve yüzdesi, VAD düzeyi ve GAD yüzdesinin anlamlı olarak azaldığı saptanmıştır. Ayrıca diyet ve/veya egzersiz ile açlık glukoz, açlık insülin, trigliserit ve ALT düzeyleri ve HOMAIR skorunun anlamlı olarak azaldığı gösterilmiştir. Literatürde de diyetin etkisini araştıran, kısa ve orta takip süreli (2-12 ay) çalışmaların çoğunda vücut ağırlığı başta olmak üzere antropometrik ölçümlerde ve insülin direnci gibi metabolik parametrelerde anlamlı azalmaların olduğu bildirilmiştir (187-191). Bazal değerlendirmede popülasyonun büyük çoğunluğunun 2 adet ATPIII kriteri varken, diyet ve/veya egzersiz sonrası, 1 adet kriteri olanlar çoğunluğu oluşturmuştur ve bu azalma istatistiksel anlamlı bulunmuştur. Ayrıca kısa süreli diyet ve/veya egzersiz ile insülin direnci olanların oranı ve metabolik sendrom olanların oranı anlamlı olarak azalmıştır, ancak prediyabet olanların oranı azalsa da istatistiksel değerli bulunmamıştır. Prediyabet durumunda anlamlı azalma, daha uzun süreli diyet periyotlarından sonra ortaya çıkıyor olabilir. Bu bulgular, orta dereceli bir diyet uyumu ile bile 3 ay gibi kısa bir sürede metabolik parametrelerde anlamlı düzelmeler olabileceğini göstermektedir. Ayrıca bu çalışmanın sonuçlarına göre; diyet tedavisinin kısa süreli yanıtını ölçmede, antropometrik ve laboratuvar parametrelerindeki değişikliklerin yanında, insülin direnci tanısında ve metabolik sendrom tanısında düzelmelerin ve metabolik sendrom kriterlerindeki azalmanın gösterilmesi de faydalı olabilir.

Öte yandan ne manüel ölçülen bel çevresine göre, ne de cihazla ölçülen bel çevresine göre, bel/kalça oranı, diyet ve/veya egzersiz ile değişmemiştir. Literatürde de diyetle birçok parametrenin azalması, bel/kalça oranının değişmediği çalışmalar mevcuttur (191). Tüm parametreler diyetle olumlu yönde değişirken, bel/kalça oranının değişmemesinin nedeni, kalça çevresinin de bel çevresine benzer düzeyde azalmasıdır. Diyetle sağlanan yağ kaybı abdomen bölgesinden olduğu gibi kalça bölgesinden de olmaktadır. Ancak diyetle devam edilmesi ve ideal kiloya yaklaşımları durumunda, özellikle santral obezitesi olanlarda zamanla bel çevresinin daha çok azalacağı ve belki de kalça çevresinin değişmeyeceği, dolayısıyla bel/kalça oranının ileri dönemlerde azalabileceği düşünülebilir. Bu sonuca göre

fazla kilolu bireylerde diyetin kısa süreli takibinde bel/kalça oranına bakılması faydalı olmayacaktır.

Ayrıca diyet ve/veya egzersiz ile ortalama trigliserit düzeyi belirgin azalırken, LDL-K değişmemiştir. Ortalama HDL-K ise bir miktar artmışsa da istatistiksel anlamlı bulunmamıştır ($p=0,085$). Alt grup analizi yapıldığında da sonuç değişmemiştir; ne kadınlarda, ne erkeklerde ne de sigara içmeyen popülasyonda 3 aylık diyet ile HDL-K düzeyinde anlamlı artış saptanmamıştır. Literatürde de, diyetin trigliserit düzeyini belirgin azalttığını gösteren çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Diyet ve egzersizin lipitler üzerine etkisi ile ilgili yapılan çalışmalarda, en tutarlı sonuçlardan birisi trigliserit düzeyinde azalmadır (192-194). Ancak literatürde diyetin HDL-K düzeyini yükselttiğini gösteren çalışmalar çoğunlukta olsa da, veriler diyetin trigliserit düşürücü etkisi kadar net değildir (192).

Bazal değerlendirmede erkekler ve kadınların VKİ etkisinden arıtılmış ortalamaları karşılaştırıldığında, literatürle uyumlu olarak erkeklerin VAD düzeyinin daha fazla olduğu bulundu (21,1 vs 11,9, $p<0,001$). Erkeklerde VAD'unun, TVAD'ya oranı çok daha fazladır ve bu oran erkeklerde %20, kadınlarda ise % 6 civarındadır (55). MRG, BT ve BİA yöntemleri ile yapılmış hemen tüm çalışmalarda erkeklerde VAD düzeyi daha fazla bulunmuştur (33,34,37). VKİ etkisinden arıtılmış verilerde, kadınların GAD yüzdesi daha fazla bulunmuştur (44,3 vs 39,7, $p<0,001$). Bu veri, AB-140 cihazı ile yapılmış çalışmalarla benzerdir (33,34,37). Çalışmamızda erkeklerle benzer VKİ değerlerindeki kadınların, TVAD kütlelerinin (29,5 kg vs. 27,0 kg, $p=0,036$) ve TVAD yüzdesinin (%37,7 vs. %27,7, $p<0,001$) literatürle uyumlu olarak erkeklere göre daha fazla olduğu saptandı (33,34,37). Literatürde de TVAD yüzdesi normal kilolu kadınlarda $< \%32$, erkeklerde ise $< \%25$ civarındadır (1). Bu değerlerin üzerinde olanlarda, vücut yağ oranının artmış olduğu kabul edilmektedir.

AB-140 cihazı ile supin pozisyonda umblikustan ölçülen bel çevresi, ayakta manüel olarak umblikustan ölçülen bel çevresine göre kadınlarda ortalama 9,5 cm fazla bulunurken, erkeklerde bu ölçümler benzer bulundu. AB-140 ile yapılan çalışmalarda da benzer sonuçlar saptanmış olup Thomas ve arkadaşlarının çalışmasında tüm çalışma popülasyonunda cihaz ile ölçülen bel çevresi ortalama 6,5 cm daha fazla bulunmuştur (33). Kliniğimizde daha önce yapılan çalışmada da cihaz ile ölçülen bel çevresi, kadınlarda 7,7 cm daha fazla bulunurken, erkeklerde ise benzer bulunmuştur (175). Browning ve

arkadaşlarının çalışmasında ise cihaz ile ölçülen bel çevresi, kadınlarda 6,1 cm daha fazla, erkeklerde ise 3,1 cm daha az bulunmuştur (34). Bunun başlıca sebebi, bel çevresi ölçümünün cihazla supin pozisyonda yapılması, manüel ölçümün ise ayakta yapılması olabilir. Ancak bu farkın yalnızca kadınlarda olup, erkeklerde olmaması, bu durumun başka mekanizmalara da bağlı olabileceğini düşündürmektedir. Cihazın bel çevresini ölçme yöntemi, bireyin belinin düzgün bir çember veya elips gibi düşünülerek hesaplanmasına dayanmaktadır. Oysa bel, kıvrımları olan ve ön-arka uzunluğu sağ-sol uzunluğuna göre daha düşük olan bir anatomik yapıya sahiptir. Bazı araştırmacılar, bu yapıdaki bel anatomisinin, düzgün bir çember gibi veya elips gibi düşünülmesinin bu farka yol açtığını düşünmektedirler (33,34). Kadınların ve erkeklerin farklı anatomik yapıda olması da bir neden olabilir. Ayrıca kadınların bel çevresi genişliğini kozmetik sorun olarak kabul etmesi nedeniyle, ayakta manüel ölçüm sırasında karnı içe çekme refleksi geliştirmeleri, bu farkı açıklayabilecek diğer sebeplerden birisi olabilir.

Çalışma popülasyonu ortalama 3,2 ayda, ortalama 3,4 kg kaybetmiştir. Ancak 3 hastada kilo değişimi olmamış, 1 hasta ise 0,6 kg almıştır. Orta derecede diyet yaptığını söyleyen ancak 0,6 kg kilo artışı ve 0,2 kg/m² VKİ artışı olan vaka, 37 yaşındadır ve haftada 2 saat tempolu yürüyüş veya buna eşdeğer egzersiz yaptığını bildirmiştir. Bu hastanın ölçümlerine bakıldığında, 3 ay diyet sonunda GAD yüzdesi, TVAD kütlesi ve yüzdesi, manüel ölçülen bel çevresi (1 cm) ve kalça çevresi (3 cm) azalmış; ancak abdominal BİA ile ölçülen VAD düzeyi aynı kalmış ve abdominal BİA ile ölçülen bel çevresi, manüel ölçülen boyun çevresi, bel/kalça oranı artmıştır. Aynı zamanda açlık kan şekeri (19 mg/dL), HOMAIR skoru (1,5) ve açlık insülin düzeyi (4,8 µU/mL) azalmıştır. Görüldüğü gibi bu hasta, kilo vermediği gibi bir miktar kilo almasına rağmen metabolik parametrelerinde azımsanmayacak düzeyde olumlu düzelmeler olmuştur. VAD düzeyi azalmasa da TVAD ve GAD yüzdesinin azalması olumlu metabolik sonuçlar getirmiştir. Öte yandan vücut ağırlığı değişmeyen 3 hastadan ikisi kötü diyet yaptığını, birisi ise orta düzeyde diyet yaptığını bildirmişlerdir. Bu hastalardan orta düzeyde diyet yapan hasta haftada 5,5 saat tempolu yürüyüş yaparken, kötü diyet yapan iki hastadan birisi hiç egzersiz yapmamış, diğer ise haftada 5 saat egzersiz yapmıştır. Bu 3 hastanın da benzer şekilde bazı antropometrik ölçümleri ve laboratuvar değerleri artarken bazılarının azaldığı gözlenmiştir. Klinik pratikte 3 ay gibi sürelerde diyet ve/veya egzersiz yapmasına rağmen kilo vermeyen hatta kilo alan hastalar sık görülmektedir. Hatta bu durumlar, insanlarda güven ve motivasyon kaybına yol açmakta ve diyeti bırakabilmektedirler. Ya da

doktorlarda, hastanın diyetten gerçekten uyup uymadığı konusunda şüphelere yol açmakta; veya gereksiz anti-obezite ilaçların kullanılmasına neden olmaktadır. Tüm bunlar, diyet tedavisini olumsuz yönde etkileyen etmenler olup; antropometrik ölçümler, vücut yağ analizi ve HOMA-IR gibi metabolik parametrelerin takibi doktorlara yol gösterici, hastalara ise motivasyon artırıcı faktörler olabilir.

Hangi ölçüm metodundaki düzelmenin, metabolik laboratuvar parametrelerindeki düzelme ile daha yakın ilişkili olduğunu anlamak için korelasyon analizleri yapıldı. Diyet ve/veya egzersiz sonucunda, iki vizit arasındaki vücut kompozisyon parametrelerindeki değişim ile laboratuvar parametrelerindeki değişim arasındaki ilişkiye bakıldığında; çalışmamızın sonuçlarına göre vücut ağırlığındaki ve VKİ'deki azalmalar ve Tanita yöntemlerinden yalnızca AB-140 ile ölçülen parametrelerden VAD düzeyindeki azalma ve kısmen bel çevresindeki azalma, metabolik parametrelerdeki düzelmenin göstergesidir denilebilir. Konvansiyonel BİA cihazı olan Tanita TBF 300 ile ölçülen parametrelerin ise metabolik parametrelerdeki düzelmeyi göstermediği söylenebilir. Çalışmamızın sonuçlarına göre vücut ağırlığı, VKİ, VAD düzeyindeki değişimler ile açlık kan şekeri ve açlık insülin düzeyleri ve HOMAIR skorlarındaki değişimler arasında pozitif korelasyonlar saptanmıştır. Bu nedenle diyet yapan hastalarda vücut ağırlığı, VKİ, VAD düzeyi takibi ve bu parametrelerdeki azalmanın gösterilmesi metabolik risklerin azaldığının en iyi göstergesi gibi görülmektedir. Her ne kadar bu üç parametrenin kendi arasında birbirlerine üstünlüğü pek görülme de, HOMAIR skorundaki azalma ile bu parametrelerdeki azalma arasındaki ilişkinin korelasyon katsayılarına göre parametreler sıraya dizildiğinde üstünlük sırası: VKİ > Vücut ağırlığı > VAD (Sırasıyla r değerleri: 0,371 > 0,362 > 0,324) şeklindedir. Açlık kan glukozu düzeyindeki azalma ile ilişkinin korelasyon katsayılarına göre ise üstünlük sırası: VAD > VKİ > Vücut ağırlığı (Sırasıyla r değerleri: 0,316 > 0,264 > 0,254) şeklindedir.

Çalışmamızın sonuçlarına göre bel çevresi, kalça çevresi, AB-140 ile ölçülen bel çevresi ve GAD yüzdelilerindeki değişimler de açlık kan şekerindeki değişim ile pozitif korele bulunduğu için takipte kullanım değeri olabilecek diğer parametreler arasında sayılabilir. Ancak bunların korelasyon katsayılarının düşük olması ve HOMAIR skorundaki değişim ile ilişkilerinin olmaması değerlerini azaltmaktadır. Yapılan çalışmalarda BÇ, BT ile ölçülen VAD alanı ile (159,195,196), glukoz intoleransı ve hiperinsülinemi ile ilişkili bulunsun da (30,148) çalışmamızda bel çevresindeki değişim ile HOMA-IR skorundaki

değişim arasında ilişki bulunmamıştır. Çalışmamızda bel çevresi ölçümleri üç farklı kişi tarafından yapılmış olup, "interobserver variabilite" nedeniyle bu sonuç elde edilmiş olabilir. Literatürde de BÇ'nin tekrarlanabilirliğinin düşük olduğu ve ölçüm hatalarının sık olduğu (34) ve "interobserver" farklılıkların, "intraobserver" farklılıklara göre daha fazla olduğu bulunmuştur (161,162).

Literatürde yapılan araştırmaların geneli, ya basit ölçüm yöntemleri ile MRG gibi gelişmiş ölçüm yöntemleri arasındaki korelasyon analizi çalışmaları ya da belli bir vaka grubunun incelendiği ve metabolik parametrelerle kardiyovasküler risk faktörleri arasındaki ilişkiye bakılan kesitsel çalışmalardır. Literatürde sebep sonuç ilişkisi kurmak için yeterli olan takip çalışmaları oldukça azdır. Ayrıca çalışmalar arasında çelişkili sonuçlar da az değildir. Örneğin BT ile ölçülen SAD alanının insülin direnci ile en fazla ilişkili olduğunu veya ilişkili olmadığını bildiren çalışmalar vardır (29). Bizim çalışmamızda da kesitsel olarak bazal değerlendirmede ölçüm parametreleri ile laboratuvar parametreleri arasında korelasyonlara bakıldığında; VA, VKİ, VAD düzeyi, GAD yüzdesi, TVAD kütlesi, boyun çevresi, bel çevresi, kalça çevresi ve bel/kalça oranı parametrelerinin hepsi ile HOMA-IR skoru arasında değişik düzeylerde korelasyonlar saptanmıştır ($r=0,196-0,348$). Oysa belli bir periyotta diyet sonrası bu parametrelerdeki değişimlerden yalnızca VA, VKİ ve VAD düzeyi ile HOMAIR skorundaki değişim arasında ilişki bulunmuş, diğer parametrelerdeki değişimler ilişkili bulunmamıştır.

Ayrıca adipoz doku dağılımını ve miktarını etkileyen cinsiyet, yaş, ırk, hormon düzeyleri gibi pek çok fizyolojik, psiko-sosyal ve klinik faktör mevcuttur (12). Bu nedenle hastalar alt gruplara ayrılıp, yalnızca kadınlarda, erkeklerde, premenopozal kadınlarda, postmenopozal kadınlarda, 40 yaş altı ve 40 yaş üstü erkeklerde korelasyon analizleri yapıldı. Bu sonuçlara göre tüm erkeklerde, 40 yaş üstü erkeklerde, tüm kadınlarda ve premenopozal kadınlarda diyet ile sağlanan VKİ ve VA'ındaki azalmalar, insülin direncindeki azalmayla ilişkili bulunurken, yalnızca postmenopozal kadınlarda bu ilişki gözlenmedi. Postmenopozal kadınlarda ise VAD düzeyindeki azalma ile HOMA-IR skorundaki azalma arasında ilişki saptanırken diğer gruplarda bu ilişki gösterilemedi. Ayrıca tüm erkeklerde ($r=0,477-0,559$), 40 yaş üstü erkeklerde ($r=0,695-0,876$) ve postmenopozal kadınlarda ($r=0,441-0,542$) ilişkilerin korelasyon katsayıları çok daha yüksek saptandı. Alt grup analiz sonuçlarına göre diyet yapan bireylerin değerlendirilmesinde postmenopozal grupta AB-140 ile ölçülen VAD düzeyinin takibi, 40

yaş üstü erkeklerde ise VA, VKİ ve BÇ'nin takibi özellikle önerilebilir. Premenopozal hastaların takibinde ise VA ve VKİ'indeki azalmalar metabolik parametrelerdeki düzelmeyi göstermede faydalı olabilir. Ancak alt grup analizlerde vaka sayısının azaldığı da göz önünde bulundurulmalıdır.

ATPIII kriterlerine göre MetS olan ve olmayanlar karşılaştırıldığında; MetS olanlarda, olmayanlara göre ortalama **bel çevresi, VAD düzeyi, boyun çevresi, bel/kalça oranı** daha fazla bulundu. Bel çevresi, MetS kriterlerinden birisi olup farklı olması zaten beklenmektedir. Ancak kriterler arasında olmayan VAD düzeyi ve boyun çevresinin de iki grup arasında farklı olması klinik olarak anlamlıdır. Aslında visseral adipoz doku fazlalığının bir sonucu olduğu düşünülen MetS'da, AB-140 ile ölçülen VAD düzeyinin fazla çıkması, cihazın MetS'u predikte etmede faydalı olabileceğini düşündürmektedir. Daha önce merkezimizde yaptığımız 285 kişi kişinin alındığı çalışmada AB-140 ile ölçülen VAD düzeyinin kadınlarda 9,8 birim, erkeklerde ise 16 birim ve üzerinde olmasının, metabolik sendrom varlığını %90 sensitivite ile predikte ettiği gösterilmiştir (175). Bildiğimiz kadarı ile AB-140 cihazının ölçtüğü VAD düzeyi için bu eşik değerler, MetS için bildirilmiş literatürdeki ilk veridir. Bizim çalışmamızda da her ne kadar vaka sayısı az olsa da, kadınlarda MetS'u predikte eden 9,8 eşik değerinin sensitivitesi %87, erkeklerde 16 eşik değerinin sensitivitesi %80 bulunmuştur. Daha çok vaka sayısı olan yeni çalışmalardan elde edilecek veriler saptanana kadar, bu eşik değerleri kullanmak mantıklı görünmektedir. Boyun çevresi ise daha önce pek çok araştırmada incelenmiş ve MetS ile arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (171,172,197). Literatür verileri birlikte düşünüldüğünde boyun çevresinin, MetS olasılığında bel çevresine ek katkıda bulunduğu sonucuna varılabilir. Yapılan çalışmalarda boyun çevresi ve AB-140 ile ölçülen VAD düzeyi için eşik değerler bildirilmişse de (172,175,197.), henüz bel çevresi eşik değeri için bile bir konsensüs yokken, boyun çevresi ve abdominal BİA ile ölçülen VAD düzeyi için eşik değer belirlemek için bilimsel verilerin henüz yolun başında olduğu söylenebilir.

Ayrıca MetS tanısı olan ve olmayanlar karşılaştırıldığında, iki grup arasında VA, VKİ, GAD yüzdesi, TVAD kütlesi, TVAD yüzdesi, kalça çevresi benzerdi. Görüldüğü gibi konvansiyonel BİA cihazı ile ölçülen tüm vücut adipoz doku kütlesinin ve yüzdesinin MetS için de bir ayırıcı özelliği bulunmamaktadır. Ayrıca yukarıda bahsedilen korelasyon analizlerinde, VA ve VKİ'indeki değişimlerle HOMA-IR skorundaki değişimler arasında anlamlı korelasyonlar varken, MetS olanlarda VA ve VKİ'nin istatistiksel anlam

oluşturacak kadar yüksek çıkmaması şaşırtıcıdır. Bunun aksine HOMA-IR'daki değişim ile bel çevresindeki değişim arasında ilişki yokken ve boyun çevresindeki değişimin ise hiçbir parametredeki değişim ile ilişkisi gösterilememişken; MetS'u olan hastalarda bu iki parametrenin farklı olduğu görüldü. Aslında diğer adı "insülin direnci sendromu" olan MetS'un insülin direnci zemininde geliştiği kabul edilse de, büyük konsensüs grupları (146) insülin direncinin MetS'un "olmazsa olmazı" olduğu konusundaki tartışmayı sürdürmektedir. İki durumun kesişmesinin ne kadar yaygın olduğu konusu da sonuçlanmış değildir. Bazı çalışma sonuçlarına göre, ATPIII kriterlerine göre MetS olmayan bir grupta insülin direnci bulunduğu ve bu grubun KVH açısından artmış riski olduğu gösterilmiştir (198). Öte yandan MetS tanısı konulanlarda da insülin direnci saptanmayabilir, ancak bu hastalarda da tip 2 diyabet ve koroner kalp hastalığı gelişebilmektedir (198). Bir çalışmada, insülin direnci geçerli bir dinamik test ile ölçülmüş ve MetS olanların %25'inde insülin direncinin olmadığı saptanmıştır (199). Bizim çalışmamızda da bazal değerlendirmede MetS olanların %34'ünde insülin direncinin olmadığı saptandı.

Ayrıca çalışmamızda ortalama 3 aydaki ATPIII kriter sayısındaki değişim ile metabolik parametrelerdeki değişim arasındaki korelasyonu inceledik. Buna göre: ATPIII kriter sayısındaki ortalama azalma ile abdominal BİA ile ölçülen VAD düzeyi ($r=0,196$), GAD yüzdesi ($r=0,265$), bel çevresi ($r=0,260$) ve manüel ölçülen bel çevresi ($r=0,377$), kalça çevresi ($r=0,216$) ve bel/kalça oranındaki ($r=0,243$) değişimler arasında anlamlı korelasyonlar bulunurken; ATPIII kriter sayısındaki ortalama azalma ile VA, VKİ, boyun çevresi, TVAD kütlesi ve TVAD yüzdesindeki değişimler arasında ilişki saptanmadı. ATPIII kriter sayısında azaltmayı yansıtmaması açısından, abdominal BİA ile ölçülen parametrelerin bel çevresi dışındaki basit antropometrik ölçümler ve konvansiyonel BİA metoduna göre daha üstün olduğu söylenebilir.

Çalışmamızda MetS tanısı olanlarda, olmayanlar göre ortalama **AKŞ düzeyi**, **TG düzeyi** daha fazla; **HDL-K düzeyi** daha düşük saptandı. Öte yandan ALT düzeyi, MetS kriterlerinden olmadığı halde, çalışmamızda, MetS olanlarda daha fazla saptandı. Ayrıca korelasyon analizlerinde ALT düzeyindeki düşüş ile VA, VKİ, TVAD kütle, TVAD yüzde, boyun çevresi ve kalça çevresindeki azalmalar arasında düşük düzeyde korelasyonlar bulundu. Ancak ALT düzeyinde azalma ile AKŞ, insülin, HOMAIR, trigliserit azalması ile ilişki saptanmadı. Alt grup analizlerde ise premenopozal kadınlarda yalnızca ALT düzeyindeki azalma ile boyun çevresi ve HOMA-IR skorundaki azalmalar arasında anlamlı

ilişki saptandı. Postmenopozal kadınlarda hiç bir ilişki gözlenmedi. Yaşı 40 altı olan erkeklerde yalnızca trigliserit düzeyindeki azalma ile güçlü ilişki bulundu ($r=0,826$). Ancak 40 yaş üstü erkeklerde ilginç olarak ALT düzeyindeki azalma ile VAD düzeyindeki, GAD yüzdesindeki ve TVAD kütleindeki azalma arasında çok güçlü ilişkiler bulundu (Sırasıyla r değerleri= 0,905, 0,964, 0,863). Yapılan çalışmalarda diyetle birlikte hepatosteatoz derecesinin ve buna paralel ALT düzeyinin azaldığı gösterilmiştir (200). Thomas ve arkadaşlarının yaş ortalaması 39 olan, 34 erkek, 40 kadında yaptığı çalışmalarında, abdominal BİA cihazı ile ölçülen VAD düzeyi ve GAD yüzdesi, ^1H MRG Spektra ile ölçülen intrahepatosit lipid düzeyi ile belirgin ilişkili bulunmuştur (Sırasıyla $r=0,567$, 0,447). Karaciğer glukoz metabolizması için önemli bir organdır ve glukozun alımını, depolanmasını ve sentezini sağlar (201). Yapılan çalışmalar, non-alkolik yağlı karaciğer (NAYK) hastalığının MetS (202), tip 2 diyabet ve kardiyovasküler hastalık (203) riskini artırdığını göstermektedir. Ayrıca serum ALT düzeyinin, insülin direnci, MetS ve tip 2 DM ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (204). Hatta bazı yayınlarda VKİ ile birlikte ALT yükselmesinin MetS'un erken göstergesi olduğu (205) ve ALT yüksekliği ile beraber MetS olmasının NAYK hastalığının derecesini artırdığı (206) bildirilmiştir. Serum ALT düzeyi karaciğerde yağ birikimi ile yakın ilişkilidir (207). Bu nedenle ALT sıklıkla NAYK için biyolojik belirteç olarak kullanılmaktadır (208). Son dönemde yayınlanan bir çalışmada, 5 yıllık takipte NAYK hastalığında progresyon olanlarda ve yeni NAYK hastalığı geliştirenlerde diyabet gelişiminin daha fazla olduğu; oysa NAYK derecesinde bazale göre gerileme olanlarda diyabet gelişiminin daha az olduğu saptanmıştır (209). Bu nedenle diğer hepatit nedenleri dışlandıktan sonra, steatohepatite bağlı ALT düzeyi yükseliyorsa MetS ve ilerideki diyabet riski açısından takip önerilebilir ve ALT düzeyindeki azalmalar metabolik riskin azaldığının bir göstergesi olabilir. NAYK, ALT ve metabolik sorunlar arasındaki bu literatür bilgileri ve çalışmamızdaki bu bulgular, 40 yaş üstü erkeklerde abdominal BİA'nın hepatoloji kliniklerinde hepatosteatoz veya steatohepatit tanısında ve takibinde kullanılması açısından ileriki çalışmalara örnek teşkil edebileceğini göstermektedir. Abdominal BİA'nın, karaciğer yağlanma derecesini gösteren gelişmiş yöntemler (USG, MRG, BT, ^1H MRG Spektra,), steatohepatit skorları ve hatta karaciğer biyopsisi ile karşılaştırıldığı ve daha çok vakanın bulunduğu çalışmalar bu konuda yol gösterecektir. Eğer çalışmamızda 40 yaş üstü erkeklerde bulunan yüksek korelasyon katsayıları doğrulanırsa, belki de invaziv bir işlem olan karaciğer biyopsi endikasyonu en azından belli bir popülasyonda azalacaktır. Sadece 40 yaş üstü erkek popülasyonunda çok güçlü korelasyon varken, kadınlarda korelasyon olmaması, erkeklerde bazal ALT düzeyinin

kadınlara göre daha yüksek olmasına (43 vs. 22, $p<0,001$) ve diyet sonrası erkeklerde, ALT düzeyindeki azalmanın kadınlara göre daha fazla bulunmasına (-15,5 vs. -2,1, $p=0,011$) bağlanabilir. Ancak 40 yaş altı erkeklerde aynı korelasyonların olmaması ilginçtir. Yaşları 40 üstü ve altı olan erkekleri karşılaştırdığımızda bazal ALT düzeylerinin benzer olduğunu (43,2 vs 43,1, $p=0,993$) gördüğümüz için ALT düzeyi bunu açıklamamaktadır. Öte yandan AB-140 cihazı ile yapılan daha önceki çalışmalarda VKİ ve bel çevresi arttıkça, MRG ile ölçülen VAD düzeyi arasındaki korelasyon gücünün azaldığı bildirilmiştir (33). Ancak 40 yaş üstü ve altı hastaların VKİ (32,1 vs 31,9, $p=0,957$) ve bel çevresi (111,2 vs 109,4, $p=0,738$) değerleri de benzerdi. İki grupta da 9 hasta bulunmaktaydı ve vaka sayısı da benzerdi. Bu durum belki de erkek vaka sayısının az olmasına bağlı olabilir, ancak 40 yaş üstü grupta saptanan çok güçlü korelasyonlar ($r>0,9$) bu ihtimali de zayıflatmaktadır. Bu nedenle açıklayamadığımız bu durumun, daha çok vaka sayısındaki erkek bireylerin dahil edildiği çalışmalarla irdelenmesi uygun olacaktır.

Sonuç olarak bu çalışmanın verilerine göre, kilo veren hastaların takibinde metabolik risklerdeki azalmayı göstermede ölçüm yöntemlerinden **vücut ağırlığı, VKİ, abdominal BİA ile ölçülen VAD düzeyi** ve kısmen **manüel bel çevresi** takipte en değerli veriler gibi görünmektedir. Vücut ağırlığı ve VKİ, "Tanita AB-140 ViScan" cihazı ile VAD düzeyi ölçümüne göre çok daha maliyet etkindir. Ancak HOMA-IR ile tanı konulan insülin direnci ve ATPIII kriterleri ile saptanan MetS, KVH riskini artıran iki farklı antite gibi düşünüldüğünde her ikisindeki düzelmeyi gösteren parametre abdominal BİA cihazı ile ölçülen VAD düzeyi olmuştur. Ayrıca VAD düzeyinin 40 yaş üstü erkeklerde ALT düzeyindeki azalmayı göstermedeki yüksek duyarlılığı diğer bir avantajıdır. Öte yandan VAD düzeyini ölçen en etkin yöntemler olan MRG, BT veya DEXA ölçüm yöntemleri ve bu yöntemlerin radyasyon, maliyet, kullanım zorluğu, taşınabilir olmamaları gibi dezavantajları düşünüldüğünde, bu hastaların takibinde VAD düzeyini ölçen "Tanita AB-140 ViScan" cihazının kullanılması faydalı ve mantıklı görünmektedir. Ayrıca VAD düzeyi yanı sıra GAD% ölçümü ve bel çevresi ölçümleri ile sağlanan bilgiler de ek avantajlarıdır. Ancak çalışmamızın sonucuna göre diyet yapan ve kilo veren hastaların takibinde değerli bulduğumuz bu cihazın ölçtüğü parametreleri değerlendirirken cinsiyet, yaş menopoz durumu gibi özellikler göz önünde bulundurulmalıdır. Özellikle kadınlarda cihazın ölçtüğü bel çevresinin, olduğundan fazla olabileceği akılda tutulmalıdır. Bu verilerin geçerliliğini göstermek için daha uzun takip süresi olan, yaş-cinsiyet-hormonal durum-ırk özellikleri açısından homojen ve daha çok vaka sayılı prospektif takip çalışmaları yol gösterici olacaktır.

6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER

1. Bazal değerlendirmede VA, VKİ, VAD düzeyi, GAD yüzdesi, TVAD kütlesi, boyun çevresi, bel çevresi, kalça çevresi ve bel/kalça oranı parametrelerinin hepsi ile HOMA-IR skoru arasında değişik düzeylerde korelasyonlar saptanmıştır. Bu parametrelerin ölçülmesi insülin direncini ve olası metabolik riskleri göstermesi açısından önerilebilir.
2. Ortalama üç aylık diyet sonrası HOMA-IR skorundaki azalma ile VA, VKİ ve VAD düzeyindeki azalmalar arasında ilişki saptanmıştır. Bu üç parametrenin birbirine belirgin üstünlüğü yoktur. Diyet ve/veya egzersiz yapan bireylerde takipte, bu üç parametredeki değişimler diğer antropometrik ölçümlerden ve vücut kompozisyon ölçümlerinden daha değerli olabilir.
3. Tüm çalışma popülasyonunda bel çevresindeki azalma ile yalnızca açlık kan şekeri düzeyindeki azalma arasında ilişki saptanmıştır. Ancak 40 yaş üstü erkeklerde bel çevresindeki azalma ile HOMA-IR skorundaki azalma arasında güçlü korelasyon saptanmıştır. Bu nedenle VA, VKİ ve VAD düzeyi yanı sıra bel çevresinin de metabolik riskli olan ve diyet yapan hastaların değerlendirilmesinde ve takibinde kullanılması önerilebilir. Ancak bel çevresinin tek kişi tarafından, daha titizlikle ölçüldüğü çalışmalarla bu durumun tekrar irdelenmesi uygun olacaktır.
3. Cinsiyet, menopoz durumu ve yaş, bu ilişkileri etkilemektedir. Postmenopozal kadınların takibinde abdominal BİA ölçülen VAD düzeyi daha değerliyken, premenopozal kadınlarda ve erkeklerde VA ve VKİ daha değerli görünmektedir. Ancak alt grup analizlerde vaka sayıları az olduğu için, bu analizleri doğrulamak için vaka sayısı fazla olan ileri çalışmaların yapılması uygun olacaktır.
4. MetS olanlarda, kriterlerinden birisi olan bel çevresi dışında boyun çevresi ve abdominal BİA ile ölçülen VAD düzeyi yüksek saptanmıştır. Bu nedenle MetS kriterleri yanı sıra boyun çevresi ölçümü ve abdominal BİA ile ölçülen VAD düzeyi ölçümü ek bilgi sağlayabilir. Ancak bu parametreler için geçerli eşik değerlerinin saptanması gerekmektedir.

5. Visseral adipoz doku düzeyindeki azalma ve ATPIII kriter sayısındaki azalma arasında anlamlı ilişki saptanmış olup bu ilişki VA ve VKİ ile kurulamamıştır. Abdominal BİA cihazı ile saptanan VAD düzeyinde azalma, MetS tanısı olanlarda iyileşme göstergelerinden birisi olabilir.
5. Diyet sonucu konvansiyonel BİA cihazı ile ölçülen TVAD kütle ve yüzdesindeki değişim ile AKŞ, insülin düzeyleri ve HOMA-IR skorlarındaki değişim arasında ilişki saptanmadığı gibi MetS olanlarda, MetS olmayanlara göre TVAD kütlesi ve yüzdesi benzer bulunmuştur. Metabolik riskleri olan hastaların değerlendirilmesinde veya takibinde konvansiyonel BİA cihazı ile ölçülen parametreler daha dikkatli ve şüphe ile değerlendirilmeli ve bu cihazlarla elde edilen sonuçlarla kesin yargıya varılmamalıdır.
6. Kırk yaş üstü erkeklerde abdominal BİA cihazı ile ölçülen VAD düzeyi ve GAD yüzdesindeki azalma ile ALT düzeyindeki azalma arasında çok güçlü korelasyonlar saptanmıştır. NAYK tanısının karaciğer biyopsisi gibi daha spesifik yöntemlerle konulduğu, biyopsi skorlarının cihazla ölçülen VAD düzeyi ile karşılaştırıldığı, hatta diyet sonrası biyopsi skorlarındaki değişimin, cihazla ölçülen VAD düzeyindeki değişimle korelasyonuna bakıldığı ve daha çok vaka sayısı olan çalışmalar yapılması uygun olacaktır.
7. Kullanım kolaylığı, operatörden bağımsız olması, zararsız olması, VAD düzeyi hakkında direk fikir vermesi, HOMA-IR skoru, ATPIII kriter sayısı ve diğer metabolik parametrelerdeki değişikliklerle ilişkili olması nedenleri ile abdominal BİA cihazının diyet ve/veya egzersiz yapan hastaların takibinde diğer ölçüm parametreleri ile birlikte kullanılması önerilebilir. Ancak bu durumun, daha çok vaka sayısı olan, daha homojen grupların değerlendirildiği prospektif takip çalışmaları ile doğrulanması gerekmektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Justin I. Odegaard and Ajay Chawla. Pleiotropic Actions of Insulin Resistance and Inflammation in Metabolic Homeostasis. *Science*, Vol. 339, Jan 2013
2. Ritchie SA, Connell JM. The link between abdominal obesity, metabolic syndrome and cardiovascular disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2007;17:319–26.
3. Hu FB, Stampfer MJ, Manson JE, Grodstein F, Colditz GA, Speizer FE, Willett WC. Trends in the incidence of coronary heart disease and changes in diet and lifestyle in women. *N Engl J Med* . 2000;343:530-537.
4. Oh TH, Byeon JS, Myung SJ, Yang SK, Choi KS, Chung JW, et al. Visceral obesity as a risk factor for colorectal neoplasm. *J Gastroenterol Hepatol* 2008;23:411–17.
5. Schapira DV, Clark RA, Wolff PA, Jarrett AR, Kumar NB, Aziz NM. Visceral obesity and breast cancer risk. *Cancer* 1994;74:632–9.
6. Von Hafe P, Pina F, Perez A, Tavares M, Barros H. Visceral fat accumulation as a risk factor for prostate cancer. *Obes Res* 2004;12:1930–5.
7. Britton KA and Fox CS. Ectopic Fat Depots and Cardiovascular Disease. *Circulation*, 2011;124:e837-e841.
8. Ruderman N, Chisholm D, Pi-Sunyer X, Schneider S (1998) The metabolically obese, normal-weight individual revisited. *Diabetes* 47: 699–713.
9. John A. Batsis, Karine R. Sahakyan, Juan P. Rodriguez-Escudero, Stephen J. Bartels, Virend K. Somers, Francisco Lopez-Jimenez. Normal Weight Obesity and Mortality in United States Subjects ≥ 60 Years of Age (from the Third National Health and Nutrition Examination Survey) *Am J Cardiol*. 2013 Aug 29
10. Francilene B. Madeira, Antonio A. Silva, Helma F. Veloso, Marcelo Z. Goldani, Viviane C. Cardoso, Heloisa Bettiol, Marco A. Barbieri, Gilberto Kac. Normal Weight Obesity Is Associated with Metabolic Syndrome and Insulin Resistance in Young Adults from a Middle-Income Country. *PLoS One*. 2013;8(3):e60673.
11. De Lorenzo A, Martinoli R, Vaia F, Di Renzo L (2006) Normal weight obese (NWO) women: an evaluation of a candidate new syndrome. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 16: 513–523.
12. A Shuster, M Patlas, J H Pinthus, M Mourtzakis. The clinical importance of visceral adiposity: a critical review of methods for visceral adipose tissue analysis. *The British Journal of Radiology*, 85 (2012), 1–10.

13. Goodpaster BH, Krishnaswami S, Resnick H, Kelley DE, Haggerty C, Harris TB, Schwartz AV, Kritchevsky S, Newman AB. Association between regional adipose tissue distribution and both type 2 diabetes and impaired glucose tolerance in elderly men and women. *Diabetes Care*. 2003;26:372-379.
14. Hayashi T, Boyko EJ, Leonetti DL, McNeely MJ, Newell-Morris L, Kahn SE, Fujimoto WY. Visceral adiposity and the risk of impaired glucose tolerance: a prospective study among Japanese Americans. *Diabetes Care*. 2003;26:650-655.
15. Kanaya AM, Harris T, Goodpaster BH, Tylavsky F, Cummings SR. Adipocytokines attenuate the association between visceral adiposity and diabetes in older adults. *Diabetes Care*. 2004;27:1375-1380.
16. Tulloch-Reid MK, Hanson RL, Sebring NG, Reynolds JC, Premkumar A, Genovese DJ, Sumner AE. Both subcutaneous and visceral adipose tissue correlate highly with insulin resistance in African Americans. *Obes Res*. 2004;12:1352-1359.
17. Wagenknecht LE, Langefeld CD, Scherzinger AL, Norris JM, Haffner SM, Saad MF, Bergman RN. Insulin sensitivity, insulin secretion, and abdominal fat: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS) Family Study. *Diabetes*. 2003;52:2490-2496.
18. Hayashi T, Boyko EJ, Leonetti DL, McNeely MJ, Newell-Morris L, Kahn SE, Fujimoto WY. Visceral adiposity is an independent predictor of incident hypertension in Japanese Americans. *Ann Intern Med*. 2004;140: 992-1000.
19. Sironi AM, Gastaldelli A, Mari A, Ciociaro D, Positano V, Buzzigoli E, Ghione S, Turchi S, Lombardi M, Ferrannini E. Visceral fat in hypertension: influence on insulin resistance and beta-cell function. *Hypertension*. 2004;44:127—133.
20. Ding J, Visser M, Kritchevsky SB, Nevitt M, Newman A, Sutton-Tyrrell K, Harris TB. The association of regional fat depots with hypertension in older persons of white and African American ethnicity. *Am J Hypertens*. 2004;17:971—976.
21. Pascot A, Lemieux S, Lemieux I, Prud'homme D, Tremblay A, Bouchard C, Nadeau A, Couillard C, Tchernof A, Bergeron J, Despres JP. Age-related increase in visceral adipose tissue and body fat and the metabolic risk profile of premenopausal women. *Diabetes Care*. 1999;22: 1471—1478.
22. Nagaretani H, Nakamura T, Funahashi T, Kotani K, Miyanaga M, Tokunaga K, Takahashi M, Nishizawa H, Kishida K, Kuriyama H, Hotta K, Yamashita S, Matsuzawa Y. Visceral fat is a major contributor for multiple risk factor clustering in Japanese men with impaired glucose tolerance. *Diabetes Care*. 2001;24:2127—2133.

23. Nicklas BJ, Penninx BW, Ryan AS, Berman DM, Lynch NA, Dennis KE. Visceral adipose tissue cutoffs associated with metabolic risk factors for coronary heart disease in women. *Diabetes Care*. 2003;26:1413—1420.
24. Lemieux S, Prud'homme D, Moorjani S, Tremblay A, Bouchard C, Lupien PJ, Despres JP. Do elevated levels of abdominal visceral adipose tissue contribute to age-related differences in plasma lipoprotein concentrations in men? *Atherosclerosis*. 1995;118:155—164.
25. Kobayashi H, Nakamura T, Miyaoka K, Nishida M, Funahashi T, Yamashita S, Matsuzawa Y. Visceral fat accumulation contributes to insulin resistance, small-sized low-density lipoprotein, and progression of coronary artery disease in middle-aged non-obese Japanese men. *Jpn Circ J*. 2001;65:193—199.
26. Mori Y, Hoshino K, Yokota K, Yokose T, Tajima N. Increased visceral fat and impaired glucose tolerance predict the increased risk of metabolic syndrome in Japanese middle-aged men. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2005;113:334-339.
27. Goodpaster BH, Krishnaswami S, Harris TB, Katsiaras A, Kritchevsky SB, Simonsick EM, Nevitt M, Holvoet P, Newman AB. Obesity, regional body fat distribution, and the metabolic syndrome in older men and women. *Arch Intern Med*. 2005;165:777-783.
28. Carr DB, Utzschneider KM, Hull RL, Kodama K, Retzlaff BM, Brunzell JD, Shofer JB, Fish BE, Knopp RH, Kahn SE. Intra-abdominal fat is a major determinant of the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III criteria for the metabolic syndrome. *Diabetes*. 2004;53:2087-2094.
29. Fox CS, Massaro JM, Hoffmann U, Pou KM, Maurovich-Horvat P, Liu C-Y, Vasan RS, Murabito JM, Meigs JB, Cupples LA, D'Agostino RB Sr, O'Donnell CJ. Abdominal visceral and subcutaneous adipose tissue compartments: association with metabolic risk factors in the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2007;116(1):39 - 48.
30. Wajchenberg BL. Subcutaneous and visceral adipose tissue: Their relation to the metabolic syndrome. *Endocr Rev* 2000; 21: 697-738
31. Smith SR, Lovejoy JC, Greenwy F, Ryan D, deJonge L, de la Bretonne J, Volafova J, Bray GA. Contribution of total body fat, abdominal subcutaneous adipose tissue compartments, and visceral adipose tissue to the metabolic complications of obesity. *Metabolism* 2001; 50: 426 -435

32. Tchkonina T, Karagiannides I, Forse RA, Kirkland JL. Different fat depots are distinct mini-organs. *Current Opin Endocrinol Diabetes* 2001; 8: 227-234
33. EL Thomas, AL Collins, J McCarthy, J Fitzpatrick, G Durighel, AP Goldstone and JD Bell. Estimation of abdominal fat compartments by bioelectrical impedance: the validity of the ViScan measurement system in comparison with MRI. *European Journal of Clinical Nutrition* 2010: 64, 525-533
34. Browning LM, Mugridge O, Chatfield MD, Dixon AK, Aitken SW, Joubert I, Prentice AM and Jebb SA. Validity of a New Abdominal Bioelectrical Impedance Device to Measure Abdominal and Visceral Fat: Comparison With MRI. *Obesity (Silver Spring)*. 2010 December; 18(12): 2385–2391
35. Minaguchi M, Kasahara Y, Sakai Y, Sato H, Hosoya T. Body fat measurements using abdominal BIA in male patients with spinal cord injury. 42nd Annual Meeting Medical Society of Spinal Cord Lesions (9-10 November) 2007.
36. Yamaguchi I, Sakamoto Y, Kasahara Y, Sato H, Ikeda Y. Study on the measurement of visceral fat using abdominal BIA. *J Jpn Soc Study Obes.* 2006;12,p 271 (Abstract).
37. Browning LM, Mugridge O, Dixon AK, Aitken SW, Prentice AM, Jebb SA. Measuring Abdominal Adipose Tissue: Comparison of Simpler Methods with MRI *Obes Facts* 2011;4:9–15
38. Zamrazilová H, Hlavatý P, Dusátková L, Sedláčková B, Hainerová IA, Kunesová M, Skoch A, Hájek M, Hainer V A new simple method for estimating trunk and visceral fat by bioelectrical impedance: comparison with magnetic resonance imaging and dual X-ray absorptiometry in Czech adolescents. *Cas Lek Cesk.* 2010;149(9):417-22 (Abstarct-Article in Czech).
39. Ryo M, Maeda K, Onda T, Katashima M, Okumiya A, Nishida M, Yamaguchi T, Funahashi T, Matsuzawa Y, Nakamura T, Shimomura I. A new simple method for the measurement of visceral fat accumulation by bioelectrical impedance. *Diabetes Care* 28:451-453, 2005.
40. Fujioka S, Matsuzawa Y, Tokunaga K, Kawamoto T, Kobatake T, Keno Y, Kotani K, Yoshida S, Tarui S. Improvement of glucose and lipid metabolism associated with selective reduction of intra-abdominal visceral fat in premenopausal women with visceral fat obesity. *Int J Obes* 15: 853-859, 1991
41. Ross R, Dagnone D, Jones PJ, Smith H, Paddags A, Hudson R, Janssen I: Reduction in obesity and related comorbid conditions after diet-induced weight loss or exercise-

- induced weight loss in men: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 133:92-103, 2000
42. Miyatake N, Nishikawa H, Morishita A, Kunitomi M, Wada J, Suzuki H, Takahashi K, Makino H, Kira S, Fujii M. Daily walking reduces visceral adipose tissue areas and improves insulin resistance in Japanese obese subjects. *Diabetes Res Clin Pract* 58:101-107, 2002
 43. Slentz CA, Aiken LB, Houmard JA, Bales CW, Johnson JL, Tanner CJ, Duscha BD, Kraus WE: Inactivity, exercise, and visceral fat: STRRIDE: a randomized, controlled study of exercise intensity and amount. *J Appl Physiol* 99:1613-1618, 2005.
 44. Okauchi Y, Nishizawa H, Funahashi T, Ogawa T, Noguchi M, Ryo M, Kihara M, Iwahashi H, Yamagata K, Nakamura T, Shimomura I, Matsuzawa Y. Reduction Of Visceral Fat Is Associated With Decrease in The Number Of Metabolic Risk Factors in Japanese Men. *Diabetes Care*, Volume 30, Number 9, September 2007.
 45. Global status report on noncommunicable diseases 2010. Geneva, World Health Organization, 2011
 46. 2008-2013 Action Plan for the Global Strategy for the Prevention and Control of Non communicable Diseases, World Health Organization, 2008
 47. Fox CS, Evans JC, Larson MG, Kannel WB, Levy D. Temporal trends in coronary heart disease mortality and sudden cardiac death from 1950 to 1999: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2004;110:522–527.
 48. Constantine Tsigos, Vojtech Hainer, Arnaud Basdevant, Nick Finer, Martin Fried, Elisabeth Mathus-Vliegen, Dragan Micic, Maximo Maislos, Gabriela Roman, Yves Schutz, Hermann Toplak, Barbara Zahorska-Markiewicz; for the Obesity Management Task Force of the European Association for the Study of Obesity. Management of Obesity in Adults: European Clinical Practice Guidelines. *Obesity Facts* 2008;1:106–116
 49. Flegal KM, Carroll MD, Kuczmarski RJ, Johnson CL. Overweight and obesity in the United States: prevalence and trends, 1960–1994. *Int J Obes Relat Metab Disord* . 1998;22:39–47.
 50. Flegal KM, Carroll MD, Ogden CL, Johnson CL. Prevalence and trends in obesity among US adults, 1999–2000. *JAMA*. 2002;288:1723–1727
 51. Ogden CL, Carroll MD, Curtin LR, McDowell MA, Tabak CJ, Flegal KM. Prevalence of overweight and obesity in the United States, 1999–2004. *JAMA*. 2006;295:1549–1555.

52. Ilhan Satman, Nevin Dinccag, Fulya Turker, Beyhan Omer, Kubilay Karsidağ, Temel Yilmaz, Yildiz Tutuncu, Sema Genc, Bekir Cakir, Sibel Kalaca, Aysegul Telci, Jaakko Tuomilehto, Selda Gedik, Bulent Canbaz. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults (TURDEP-2). *Eur J Epidemiol* (2013) 28:169–180.
53. James WP: The epidemiology of obesity: the size of the problem. *J Intern Med* 2008;263:336–52.
54. Branca F, Nikogosian H, Lobstein T (eds): *The challenge of Obesity in the WHO European Region and the Strategies for Response: Summary*. Copenhagen, WHO Regional Office for Europe 2007.
55. Montague CT, O’Rahilly S. The perils of portliness. Causes and consequences of visceral adiposity. *Ann Rev Diabetes* 2001; 49: 1-8.
56. An P, Rice T, Borecki IB, Perusse L, Gagnon J, Leon AS, et al. Major gene effect on subcutaneous fat distribution in a sedentary population and its response to exercise training: the Heritage Family Study. *Am J Human Bio* 2000;12:600–9.
57. Wu CH, Yao WJ, Lu FH, Yang YC, Wu JS, Chang CJ, et al. Sex differences of body fat distribution and cardiovascular dysmetabolic factors in old age. *Age Ageing* 2001;30:331–6.
58. Kyle UG, Genton L, Hans D, Karsegard L, Slosman DO, Pichard C. Age-related differences in fat-free mass, skeletal muscle, body cell mass and fat mass between 18 and 94 years. *Eur J Clin Nut* 2001;55:663–72.
59. Fox CS, Gona P, Hoffmann U, Porter SA, Salton CJ, Massaro JM, Levy D, Larson MG, D’Agostino RB, Sr, O’Donnell CJ, Manning WJ. Pericardial fat, intrathoracic fat, and measures of left ventricular structure and function: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2009;119: 1586 -1591.
60. Fox CS, Massaro JM, Schlett CL, Lehman SJ, Meigs JB, O’Donnell CJ, Hoffmann U, Murabito JM. Peri-aortic fat deposition is associated with peripheral arterial disease: the Framingham Heart Study. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2010;3:515-519.
61. Rosito GA, Massaro JM, Hoffmann U, Ruberg FL, Mahabadi AA, Vasan RS, O’Donnell CJ, Fox CS. Pericardial fat, visceral abdominal fat, cardiovascular disease risk factors, and vascular calcification in a community-based sample: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2008;117:605- 613.
62. Thanassoulis G, Massaro JM, O’Donnell CJ, Hoffmann U, Levy D, Ellinor PT, Wang TJ, Schnabel RB, Vasan RS, Fox CS, Benjamin EJ. Pericardial fat is

- associated with prevalent atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2010;3:345-350.
63. Chatterjee TK, Stoll LL, Denning GM, Harrelson A, Blomkalns AL, Idelman G, Rothenberg FG, Neltner B, Romig-Martin SA, Dickson EW, Rudich S, Weintraub NL. Proinflammatory phenotype of perivascular adipocytes: influence of high-fat feeding. *Circ Res.* 2009;104:541-549.
 64. Hankiewicz JH, Banke NH, Farjah M, Lewandowski ED. Early impairment of transmural principal strains in the left ventricular wall after short-term, high-fat feeding of mice predisposed to cardiac steatosis/clinical perspective. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2010;3:710-717.
 65. Mazurek T, Zhang L, Zalewski A, Mannion JD, Diehl JT, Arafat H, Sarov-Blat L, O'Brien S, Keiper EA, Johnson AG, Martin J, Goldstein BJ, Shi Y. Human epicardial adipose tissue is a source of inflammatory mediators. *Circulation.* 2003;108:2460-2466.
 66. McGavock JM, Lingvay I, Zib I, Tillery T, Salas N, Unger R, Levine BD, Raskin P, Victor RG, Szczepaniak LS. Cardiac steatosis in diabetes mellitus. *Circulation.* 2007;116:1170-1175.
 67. Greenstein AS, Khavandi K, Withers SB, Sonoyama K, Clancy O, Jeziorska M, Laing I, Yates AP, Pemberton PW, Malik RA, Heagerty AM. Local inflammation and hypoxia abolish the protective anticontractile properties of perivascular fat in obese patients. *Circulation.* 2009; 119:1661-1670.
 68. Lee Y-C, Chang H-H, Chiang C-L, Liu C-H, Yeh J-I, Chen M-F, Chen P-Y, Kuo J-S, Lee TJF. Role of perivascular adipose tissue-derived methyl palmitate in vascular tone regulation and pathogenesis of hypertension/clinical perspective. *Circulation.* 2011;124:1160-1171.
 69. Montani JP, Carroll JF, Dwyer TM, Antic V, Yang Z, Dulloo AG. Ectopic fat storage in heart, blood vessels and kidneys in the pathogenesis of cardiovascular diseases. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2004;28(S4): 58-65.
 70. Hardy OT, Czech MP and Corvera S. What causes the insulin resistance underlying obesity? *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2012, 19:81-87
 71. Ottaviani E, Malagoli D, Franceschi C. The evolution of the adipose tissue: a neglected enigma. *Gen Comp Endocrinol* 2011; 174:1-4.

72. Tchoukalova YD, Votruba SB, Tchkonina T, et al. Regional differences in cellular mechanisms of adipose tissue gain with overfeeding. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010; 107:18226-18231
73. Lee YS, Li P, Huh JY, et al. Inflammation is necessary for long-term but & not short-term high-fat diet-induced insulin resistance. *Diabetes* 2011; 60:2474-2483.
74. Hoffstedt J, Arner E, Wahrenberg H, et al. Regional impact of adipose tissue morphology on the metabolic profile in morbid obesity. *Diabetologia* 2010; 53:2496-2503.
75. Drolet R, Richard C, Sniderman AD, Maillout J, Fortier M, Huot C, et al. Hypertrophy and hyperplasia of abdominal adipose tissues in women. *Int J Obes* 2008;32:283–91.).
76. Weyer C, Foley JE, Bogardus C, Tataranni PA, Pratley RE. Enlarged subcutaneous abdominal adipocyte size, but not obesity itself, predicts Type II diabetes independent of insulin resistance. *Diabetologia*. 2000;43:1498 -1506.
77. Adams M, Montague CT, Prins JB, Holder JC, Smith SA, Sanders L, Digby JE, Sewter CP, Lazar MA, Chatterjee VK, O’Rahilly S. Activators of peroxisome proliferator-activated receptor gamma have depot-specific effects on human preadipocyte differentiation. *J Clin Invest*. 1997;100: 3149 -3153
78. Cornier M-A, Despres J-P, Davis N, Grossniklaus DA, Klein S, Lamarche B, Lopez-Jimenez F, Rao G, St-Onge M-P, Towfighi A, Poirier P; on behalf of the American Heart Association Obesity Committee of the Council on Nutrition; Physical Activity and Metabolism; Council on Arteriosclerosis; Thrombosis and Vascular Biology; Council on Cardio-vascular Disease in the Young; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Cardiovascular Nursing, Council on Epidemi-ology and Prevention; Council on the Kidney in Cardiovascular Disease, and Stroke Council.. Assessing Adiposity: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2011;124:1996 -2019.
79. Kabon B, Nagele A, Reddy D, et al. Obesity decreases perioperative tissue oxygenation. *Anesthesiology* 2004; 100:274-280.
80. Goossens GH, Bizzarri A, Venteclef N, Essers Y, Cleutjens JP, Konings E, Jocken JWE, Cajlakovic M, Ribitsch V, Clement K, Blaak EE. Increased adipose tissue oxygen tension in obese compared with lean men is accompanied by insulin

- resistance, impaired adipose tissue capillarization, and inflammation/ clinical perspective. *Circulation*. 2011;124:67-76.
81. Halberg N, Khan T, Trujillo ME, et al. Hypoxia-inducible factor 1alpha induces fibrosis and insulin resistance in white adipose tissue. *Mol Cell Biol* 2009; 29:4467-4483.
 82. Rodeheffer MS, Birsoy K, Friedman JM. Identification of white adipocyte progenitor cells in vivo. *Cell* 2008; 135:240-249.
 83. Han J, Lee JE, Jin J, et al. The spatiotemporal development of adipose tissue. *Development* 2011; 138:5027-5037.
 84. Gealekman O, Guseva N, Hartigan C, Apotheker S, Gorgoglione M, Gurav K, Tran K-V, Straubhaar J, Nicoloso S, Czech MP, Thompson M, Perugini RA, Corvera S. Depot-specific differences and insufficient sub-cutaneous adipose tissue angiogenesis in human obesity/clinical perspective. *Circulation*. 2011;123:186 - 194.
 85. Nielsen S, Guo Z, Johnson CM, Hensrud DD, Jensen MD. Splanchnic lipolysis in human obesity. *J Clin Invest*. 2004;113:1582-1588.).
 86. Park YW, Allison DB, Heymsfield SB, Gallagher D. Larger amounts of visceral adipose tissue in Asian Americans. *Obes Res*. 2001;9:381-387.
 87. Tittelbach TJ, Berman DM, Nicklas BJ, Ryan AS, Goldberg AP. Racial differences in adipocyte size and relationship to the metabolic syndrome in obese women. *Obes Res*. 2004;12:990 -998.
 88. Engfeldt P, Arner P. Lipolysis in human adipocytes. Effects of cell size, age and of regional differences. *Horm Metab Res Suppl*. 1988; 19: 26-29.
 89. Lemieux S, Prud'homme D, Nadeau A, Tremblay A, Bouchard C, Després JP. Seven-year changes in body fat and visceral adipose tissue in women. *Diabetes Care* 1996; 19: 983-991
 90. Marks SJ, Moore NR, Clark MI, Strauss BJG, Hockaday TDR. Reduction of visceral adipose tissue and improvement of metabolic indices: effect of dexfenfluramine in NIDDM. *Obes Res* 1996; 4: 1-7
 91. Ronnema T, Koskenvuo M, Marniemi J, Koivunen T, Sajantila A, Rissanen A, Kaitsaari M, Bouchard C, Kaprio J. Glucose metabolism in identical twins discordant for obesity. The critical role of visceral fat. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 383 - 387

92. Hong Y, Rice T, Gagnon J, Despres JP, Nadeau A, Perusse L, Bouchard C, Leon AS, Skinner JS, Wilmore JH, Rao DC. Familial clustering of insulin and abdominal visceral fat: the HERITAGE Family Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83:4239 - 4245.
93. Perusse L, Despres JP, Lemieux S, Rice T, Rao DC, Bouchard C. Familial aggregation of abdominal visceral fat level: results from the Quebec Family Study. *Metabolism.* 1996;45:378-382.
94. Garg A. Regional adiposity and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:4206-4210.
95. Goodpaster BH, Thaete FL, Simoneau J-A, Kelley DE. Subcutaneous abdominal fat and thigh muscle composition predict insulin sensitivity independently of visceral fat. *Diabetes* 1997; 46: 1579-1585.
96. Tran TT, Yamamoto Y, Gesta S, Kahn CR. Beneficial effects of subcutaneous fat transplantation on metabolism. *Cell Metab.* 2008;7:410 – 420.
97. Vega GL, Adams-Huet B, Peshock R, Willett D, Shah B, Grundy SM. Influence of body fat content and distribution on variation in metabolic risk. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:4459-4466.
98. Tsujinaka S, Konishi F, Kawamura YJ, Saito M, Tajima N, Tanaka O, et al. Visceral obesity predicts surgical outcomes after laparoscopic colectomy for sigmoid colon cancer. *Dis Colon Rectum* 2008;51:1757–67.
99. Mathieu P, Pibarot P, Larose E, Poirier P, Marette A, Despre's JP. Visceral obesity and the heart. *Int J Biochem Cell Biol* 2008;40:821–36.
100. Fabbrini E, Tamboli RA, Magkos F, et al. Surgical removal of omental fat does not improve insulin sensitivity and cardiovascular risk factors in obese adults. *Gastroenterology* 2010; 139:448-455.
101. Klein S, Fontana L, Young VL, Coggan AR, Kilo C, Patterson BW, Mohammed BS. Absence of an effect of liposuction on insulin action and risk factors for coronary heart disease. *N Engl J Med.* 2004;350: 2549 -2557.
102. Murphy JC, McDaniel JL, Mora K et al. Preferential reductions in & intermuscular and visceral adipose tissue with exercise-induced weight loss as compared to calorie restriction. *J Appl Physiol* 2012; 112: 79-85.
103. Smith SR, Zachwieja JJ. Visceral adipose tissue: a critical review of intervention strategies. *Int J Obes* 1999; 23: 329-335.

104. Ascaso JF, Pardo S, Real JT, Lorente RI, Priego A, Carmena R. Diagnosing Insulin Resistance By Simple Quantitative Methods in Subjects With Normal Glucose Metabolism. *Diabetes Care*, Volume 26, Number 12, December 2003.
105. Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, Forsen B, Lahti K, Nissen M, Taskinen MR, Groop L: Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 24:683–689, 2001
106. Ascaso JF, Romero P, Real JT, Priego A, Valdecabres C, Carmena R: Quantification of insulin resistance with the values of basal insulin and HOMA index in a non-diabetic population. *Med Clin (Barna)* 117:530–533, 2001.
107. Meigs JB: Epidemiology of the metabolic syndrome, 2002. *Am J Manag Care* 8 (Suppl. 11):S283–S296, 2002.
108. Fontbonne A, Eschwege E, Cambien F, Richard JL, Ducimetiere P, Thibault N, Warnet JM, Claude JR, Rosselin GE: Hypertriglyceridemia as a risk factor of coronary heart disease mortality in subjects with impaired glucose tolerance or diabetes: results from the 11 year follow-up of the Paris Prospective Study. *Diabetologia* 32:300–304, 1989.
109. Hargreaves AD, Logan RL, Elton RA, Riemersmel A, Bucknan KD, Oliver MF: Glucose tolerance, plasma insulin, HDL cholesterol and obesity: 12-year follow-up and development of coronary heart disease in Edinburgh men. *Atherosclerosis* 94:64–69, 1992.
110. Lillioja S, Mott DM, Howard BV, Bennett PH, Yki-Jarvinen H, Freymond D, Nyomba BL, Zurlo F, Swinburn B, Bogardus C: Impaired glucose tolerance as a disorder of insulin action. Longitudinal and cross-sectional studies in Pima Indians. *N Engl J Med* 1988, 318(19):1217-1225.
111. Krssak M, Falk Petersen K, Dresner A, DiPietro L, Vogel SM, Rothman DL, Shulman GI, Roden M. Intramyocellular lipid concentrations are correlated with insulin sensitivity in humans: a ¹H NMR spectroscopy study. *Diabetologia*. 1999;42:113-116.
112. Fabbrini E, Magkos F, Mohammed BS, Pietka T, Abumrad NA, Patterson BW, Okunade A, Klein S. Intrahepatic fat, not visceral fat, is linked with metabolic complications of obesity. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009;106: 15430 -15435.

113. Rytka JM, Wueest S, Schoenle EJ, Konrad D. The portal theory supported by & venous drainage-selective fat transplantation. *Diabetes* 2011; 60:56-63.
114. Speliotes EK, Massaro JM, Hoffmann U, Vasan RS, Meigs JB, Sahani DV, Hirschhorn JN, O'Donnell CJ, Fox CS. Fatty liver is associated with dyslipidemia and dysglycemia independent of visceral fat: the Framingham Heart Study. *Hepatology*. 2010;51:1979 -1987.
115. Schwimmer JB, Pardee PE, Lavine JE, Blumkin AK, Cook S. Cardiovascular risk factors and the metabolic syndrome in pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *Circulation*. 2008;118:277-283.
116. Kovalik JP, Slentz D, Stevens RD, et al. Metabolic remodeling of human skeletal myocytes by cocultured adipocytes depends on the lipolytic state of the system. *Diabetes* 2011; 60:1882-1893.
117. Sleight A, Raymond-Barker P, Thackray K, et al. Mitochondrial dysfunction & in patients with primary congenital insulin resistance. *J clin invest* 2011;121:2457-2461.
118. Yalow R, Berson S. Immunoassay of endogenous plasma insulin in man. *J Clin Invest* 1960;39:1157e75.
119. Reaven GM. Banting lecture role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37:1595-1607.
120. Wallace TM, Levy JC, Matthews DR. Use And Abuse Of Homa Modeling. *Diabetes Care* 27:1487–1495, 2004.
121. Maddux BA, Chan A, Mandarino LJ, Goldfine ID: IGF-binding protein-1 levels are related to insulin-mediated glucose disposal and are a potential serum marker of insulin resistance. *Diabetes Care* 2006, 29(7):1535-1537.
122. Anwar Borai, Callum Livingstone, Ibrahim Kaddam, and Gordon Ferns. Selection of the appropriate method for the assessment of insulin resistance. *BMC Medical Research Methodology* 2011, 11:158.
123. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC: Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985, 28(7):412-419.

124. McAuley KA, Williams SM, Mann JI, Walker RJ, Ledwis-Barned NJ, Temple LA, Duncan AS: Diagnosing insulin resistance in the general population. *Diabetes Care* 24:460–464, 2001
125. Bonora E, Targher G, Alberichie M, Bonadonna RC, Saggianni F, Zenere MB, Monauni T, Muggeo M: Homeostasis model assessment closely mirrors the glucose clamp technique in the assessment of insulin sensitivity. *Diabetes Care* 23:57– 63, 2000.
126. Emoto M, Nishizawa Y, Maekawa K, Hiura Y, Kanda H, Kawagishi T, Shoji T, Okuno Y, Morii H: Homeostasis model assessment as a clinical index of insulin resistance in type 2 diabetic patients treated with sulfonylureas. *Diabetes Care* 22:818 –822, 1999.
127. Garcia-Estevez DA, Araujo-Vilar D, Fies-tras-Janeiro G, Saavedra-Gonzalez A, Cabezas-Cerrato J: Comparison of several insulin sensitivity indices derived from basal plasma insulin and glucose levels with minimal model indices. *Horm Metab Res* 35:13–17, 2003.
128. Katsuki A, Sumida Y, Gabazza EC, Murashima S, Furuta M, Araki-Sasaki R, Hori Y, Yano Y, Adachi Y: Homeostasis model assessment is a reliable indicator of insulin resistance during follow-up of patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 24:362–365, 2001
129. Stumvoll M, Mitrakou A, Pimenta W, Jenssen T, Yki-Jarvinen H, Van Haeften T, Hori Y, Yano Y, Adachi Y: Use of the oral glucose tolerance test to assess insulin release and insulin sensitivity. *Diabetes Care* 23:295–301, 2000
130. Katz A, Nambi SS, Mather K, Baron AD, Follmann DA, Sullivan G, Quon MJ: Quantitative insulin sensitivity check index: a simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2000, 85(7):2402-2410.
131. Hermans MP, Levy JC, Morris RJ, Turner RC: Comparison of insulinsensitivity tests across a range of glucose tolerance from normal to diabetes. *Diabetologia* 1999, 42(6):678-687.
132. Onat A, Hergenç G, Türkmen S, Yazıcı M, Sarı İ, Can G. Discordance between insulin resistance and metabolic syndrome: features and associated cardiovascular

risk in adults with normal glucose regulation. *Metabolism Clinical and Experimental* 55 (2006) 445– 452

133. Hedblad B, Nilsson P, Janzon L, Berglund G: Relation between insulin resistance and carotid intima-media thickness and stenosis in nondiabetic subjects. Results from a cross-sectional study in Malmo. Sweden. *Diabet Med* 2000, 17:299-307.
134. Geloneze B, Repetto EM, Geloneze SR, Tambascia MA, Ermetice MN: The threshold value for insulin resistance (HOMA-IR) in an admixed population IR in the Brazilian Metabolic Syndrome Study. *Diabetes Res Clin Pract* 2006, 72:219-220.
135. Bonora E, Kiechl S, Willeit J, Oberhollenzer F, Egger G, Targher G, Alberiche M, Bonadonna RC, M M: Prevalence of insulin resistance in metabolic disorders: the Bruneck Study. *Diabetes* 1998, 47:1643-1649.
136. Nakai Y, Fukushima M, Nakaishi S, Kishimoto H, Seino Y, Nagasaka S, Sakai M, Taniguchi A: The threshold value for insulin resistance on homeostasis model assessment of insulin sensitivity. *Diabet Med* 2002, 19:344-348.
137. Lee S, Choi S, Kim HJ, Chung YS, Lee KW, Lee HC, Huh KB, Kim DJ. Cutoff values of surrogate measures of insulin resistance for metabolic syndrome in Korean non-diabetic adults. *J Korean Med Sci* 2006, 21:695-700.
138. Hui-Qi Qu, Quan Li, Anne R. Rentfro, Susan P. Fisher-Hoch, Joseph B. McCormick. The Definition of Insulin Resistance Using HOMA-IR for Americans of Mexican Descent Using Machine Learning. *PLoS ONE*. 1 2011;6(6):e21041.
139. Esteghamati A, Ashraf H, Khalilzadeh O, Zandieh A, Nakhjavani M, Haghazali M, Asgari F, Rashidi A. Optimal cut-off of homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) for the diagnosis of metabolic syndrome: third national surveillance of risk factors of noncommunicable diseases in Iran (SuRFNCD-2007). *Nutrition & Metabolism* 2010, 7:26
140. Esteghamati A, Ashraf H, Esteghamati AR, Meysamie A, Khalilzadeh O, Nakhjavani M, Abbasi M: Optimal threshold of homeostasis model assessment for insulin resistance in an Iranian population: The implication of metabolic syndrome to detect insulin resistance. *Diabetes Res Clin Pract* 2009, 84:279-287.
141. Emel Ebru Ozcimen, Ayla Uckuyu, Faika Ceylan Ciftci, Fıllız Fatma Yanık, Coskun Bakar. Diagnosis Of Gestational Diabetes Mellitus By Use Of The Homeostasis

- Model Assessment—Insulin Resistance Index In The first Trimester. *Gynecological Endocrinology*, April 2008; 24(4): 224–229.
142. UKPDS Group: U.K. Prospective Diabetes Study 16: Overview of 6 years' therapy of type II diabetes: a progressive disease. *Diabetes* 44:1249–1258, 1995
 143. WHO. WHO consultation, definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus e Geneva. World Health Organisation; 1999.
 144. Balkau B, Charles MA. Comment on the provisional report from the WHO consultation. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *Diabet Med* 1999;16(5): 442e3.
 145. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285:2486.
 146. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 2005; 112:2735.
 147. Bloomgarden ZT. American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) consensus conference on the insulin resistance syndrome: 25e26 August 2002, Washington, DC. *Diabetes Care* 2003;26(3):933e9.
 148. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome--a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med.* 2006 May;23(5):469-80.
 149. Ford ES. Prevalence of the metabolic syndrome defined by the International Diabetes Federation among adults in the U.S. *Diabetes Care* 2005;28(11):2745e9.
 150. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2002;287(3):356e9.
 151. WHO expert consultation. Appropriate body-mass index for Asian populations and its implications for policy and intervention strategies. *Lancet* 2004;363:157–63

152. Kvist H, Chowdhury B, Grangard U, Tuyen U, Sjostrom L. Total and visceral adipose-tissue volumes derived from measurements with computed tomography in adult men and women: predictive equations. *Am J Clin Nutr* 1988; 48:1351–61.).
153. Seidell JC, Oosterlee A, Deurenberg P, Hautvast JG, Ruijs JH. Abdominal fat depots measured with computed tomography: effects of degree of obesity, sex, and age. *Eur J Clin Nutr* 1988;42:805–15.
154. Mami Unno, Norihiro Furusyo, Haru Mukae, Tsunehisa Koga, Kunimitsu Eiraku and Jun Hayashi. The Utility of Visceral Fat Level by Bioelectrical Impedance Analysis in the Screening of Metabolic Syndrome-The Results of the Kyushu and Okinawa Population Study (KOPS). *J Atheroscler Thromb*, 2012; 19:462-470.
155. Kuk JL, Lee S, Heymsfield SB, Ross R. Waist circumference and abdominal adipose tissue distribution: influence of age and sex. *Am J Clin Nutr*. 2005;81:1330–1334.
156. Klein S, Allison DB, Heymsfield SB, Kelley DE, Leibel RL, Nonas C, Kahn R. Waist circumference and cardiometabolic risk: a consensus statement from Shaping America's Health: Association for Weight Management and Obesity Prevention; NAASO, The Obesity Society; the American Society for Nutrition; and the American Diabetes Association. *Am J Clin Nutr* 2007;85:1197–202.
157. Ball SD, Swan PD. Accuracy of estimating intraabdominal fat in obese women. *J Exerc Physiol Online* 2003;6:1–7.
158. Onat A, Avci GS, Barlan MM, Uyarel H, Uzunlar B, Sansoy V. Measures of abdominal obesity assessed for visceral adiposity and relation to coronary risk. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2004;28:1018–25.
159. The Examination Committee of Criteria for “Obesity Disease” in Japan, Japan Society for the Study of Obesity: New criteria for “obesity disease” in Japan. *Circ J* 66:987–992, 2002
160. Matoba Y, Onoguchi T, Nasu S, Suzuki S, Yanase T, Mawata H, Takayanagi R. Optimal cut points of waist circumference for the clinical diagnosis of metabolic syndrome in the Japanese population. *Diabetes Care*, 2008; 31:590-592.
161. Nadas J, Putz Z, Kolev G, Nagy S, Jermendy G. Intraobserver and interobserver variability of measuring waist circumference. *Med Sci Monit*. 2008; 14(1):CR15–18.

162. Mason C, Katzmarzyk PT. Variability in Waist Circumference Measurements According to Anatomic Measurement Site. *Obesity* (Silver Spring). 2009 doi:10.1038/oby.2009.87
163. Onat A, Sarı İ, Hergenç G, Yazıcı M, Uyarel H, Can G, Şansoy V. Predictors of abdominal obesity and high susceptibility of cardiometabolic risk to its increments among Turkish women: a prospective population-based study. *Metabolism Clinical and Experimental* 56 (2007) 348– 356
164. Onat A, Uyarel H, Hergenc G, Karabulut A, Albayrak S, Can G. Determinants and definition of abdominal obesity as related to risk of diabetes, metabolic syndrome and coronary disease in Turkish men: A prospective cohort study. *Atherosclerosis* 191 (2007) 182–190.
165. Bigaard J, Frederiksen K, Tjønneland A, Thomsen BL, Overvad K, Heitmann BL, et al. Waist circumference and body composition in relation to all-cause mortality in middle-aged men and women. *Int J Obes (Lond)* 2005; 29(7):778e84.).
166. B.L. Wajchenberg, D. Gianella-Neto, M.E.R. da Silva, R.F. Santos. Depot-specific Hormonal Characteristics of Subcutaneous and Visceral Adipose Tissue and their Relation to the Metabolic Syndrome. *Horm Metab Res* 2002; 34:616-621
167. Ashwell M, Cole TJ, Dixon AK. New insight into the anthropometric classification of fat distribution shown by computed tomography. *Br Med J Clin Res Ed* 1985;290: 1692–4.
168. WHO. Waist circumference and waist–hip ratio: report of a WHO expert consultation. Geneva, 2008
169. WHO. Waist circumference and waist–hip ratio: report of a WHO expert consultation. Geneva, 2008.
170. İlhan Satman, Temel Yılmaz, Ahmet Sengül, Serpil Salman, Fatih Salman, Sevil Uygur, İrfan Bastar, Yıldız Tütüncü, Mehmet Sargın, Nevin Dınççağ, Kubilay Karsıdag, Sibel Kalaça, Cihangır Özcan, Hilary King, The Turdep Group Population-Based Study Of Diabetes And Risk Characteristics İn Turkey. Results Of The Turkish Diabetes Epidemiology Study (Turdep). *Diabetes Care*, Volume 25, Number 9, September 2002.

171. Stabe C, Vasques AC, Lima MM, Tambascia MA, Pareja JC, Yamanaka A, Geloneze B. Neck circumference as a simple tool for identifying the metabolic syndrome and insulin resistance: results from the Brazilian Metabolic Syndrome Study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2013 Jun;78(6):874-81.
172. Onat A, Hergenç G, Yüksel H, Can G, Kaya Z, Dursuboğlu D, Ayhan E. Neck circumference as a measure of central obesity: Associations with metabolic syndrome and obstructive sleep apnea syndrome beyond waist circumference. *Clinical Nutrition* 28 (2009) 46–51.
173. Kyle UG, Bosaeus I, De Lorenzo AD, Deurenberg P, Elia M, Gómez JM, Heitmann BL, Kent-Smith L, Melchior JC, Pirlich M, Scharfetter H, Schols AM, Pichard C, Composition of the ESPEN Working Group. Bioelectrical impedance analysis - part I: review of principles and methods. *Clin Nutr*, 2004;23: 1226–1243.
174. Shoji K, Maeda K, Nakamura T, Funahashi T, Matsuzawa Y, Shimomura I, et al. Measurement of visceral fat by abdominal bioelectrical impedance analysis is beneficial in medical checkup. *Obes Research Clin Pract* 2008;2:269–75.
175. Mousa U, Kut A, Bozkuş Y, Demir Çicek C, Anil C, Tütüncü Bascil N. Performance of Abdominal Bioelectrical Impedance Analysis and Comparison with Other Known Parameters in Predicting the Metabolic Syndrome. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2013 Jul; 121 (7): 391-6.
176. Gabriel C, Gabriel S, Corthout E . The dielectric properties of biological tissues: 1. Literature survey. *Phys Med Biol* 1996;41:2231-2249.
177. Thomas EL, Hamilton G, Patel N, O'Dwyer R, Dore CJ, Goldin RD et al. Hepatic triglyceride content and its relation to body adiposity: a magnetic resonance imaging and proton magnetic resonance spectroscopy study. *Gut*. 2005;54:122-127.
178. Scharfetter H, Schlager T, Stollberger R, Felsberger R, Hutten H, Hinghofer-Szalkay H. Assessing abdominal fatness with local bioimpedance analysis: basics and experimental findings. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 2001; 25:502-511.
179. Demura S, Sato S. Prediction of visceral fat area at the umbilicus level using fat mass of the trunk: the validity of bioelectrical impedance analysis. *J Sports Sci*, 2007;25:823-833.

180. Nagal M, Komiya H, Mori Y, Ohta T, Kasahara Y, Ikeda Y. Development of a new method for estimating visceral fat area with multi frequency bioelectrical impedance. *Tohoku J Exp Med*, 2008;214:105-112.
181. Lemieux S, Prud'homme D, Bouchard C, Tremblay A, Despre's J-P. A single threshold value of waist girth identifies normal-weight and overweight subjects with excess visceral adipose tissue. *Am J Clin Nutr* 1996; 64: 685–693.
182. Ayşe Baysal, Beslenme, Hatipoğlu yayınları(11. baskı), syf 337. Ankara 2007
183. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes-2013-Position Statement. *Diabetes Care* 2013;36(Suppl. 1):S11-66
184. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003;289:2560.
185. Joslin's Diabetes Mellitus, 14th Edition, Syf. 555.
186. Ainsworth BE, et al. 2011 compendium of physical activities: A second update of codes and MET values. *Medicine & Science in Sports & Exercise*. 2011;43:1575.
187. Lilian G. Perez, Elva M. Arredondo, John P. Elder, Simón Barquera, Brian Nagle, Christina K. Holub. Evidence-Based Obesity Treatment Interventions for Latino Adults in the U.S. A Systematic Review. *Am J Prev Med* 2013;44(5):550 –560.
188. Bruun JM, Verdich C, Toubro S, Astrup A, Richelsen B. Association between measures of insulin sensitivity and circulating levels of interleukin-8, interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha. Effect of weight loss in obese men. *Eur J Endocrinol* 2003 May;148(5):535-42.
189. Grobaek H, Lange A, Birkebaek NH, Holland-Fischer P, Solving J, Horlyck A, Kristensen K, Ritting S, Vilstrup H. Effects of a 10-week weight loss camp on fatty liver disease and insulin sensitivity in obese Danish children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012 Feb;54(2):223-8.
190. Calle-Pascuala AL, Rodriguez C, Martin-Alvarez PJ, Camacho F, Calle JR, Yuste E, Hidago I, Diaz RJ, Martin-Vaguero P, Santiago M. Effect of weight loss on insulin sensitivity and cardiovascular risk factors in glucose tolerant and intolerant obese subjects. *Diabete Metab*. 1991 Jul-aug;17(4):404-9.

191. Zhao W, Vague P, Darmon P, Janand-Delenne B. Effect of weight loss on adipose tissue distribution and insulin sensitivity. 2000 Jun;22(3):269-72.
192. Boudewijn Klop, Jan Willem F. Elte and Manuel Castro Cabezas. Dyslipidemia in Obesity: Mechanisms and Potential Targets. *Nutrients* 2013, 5, 1218-1240.
193. Patalay, M.; Lofgren, I.E.; Freake, H.C.; Koo, S.I.; Fernandez, M.L. The lowering of plasma lipids following a weight reduction program is related to increased expression of the LDL receptor and lipoprotein lipase. *J. Nutr.* 2005, 135, 735–739.
194. Mestek, M.L. Physical activity, blood lipids, and lipoproteins. *Am. J. Lifestyle Med.* 2009, 3,279–283.
195. Ryo M, Nakamura T, Kihara S, Kumada M, Shibazaki S, Takahashi M, Nagai M, Matsuzawa Y, Funahashi T: Adiponectin as a biomarker of the metabolic syndrome. *Circ J* 68:975–981, 2004.
196. Rankinen T, Kim SY, Perusse L, Despres JP, Bouchard C: The prediction of abdominal visceral fat level from body composition and anthropometry: ROC analysis. *Inter J Obes* 23:801– 809, 1999.
197. Yang GR, Yuan SY, Fu HJ, Wan G, Zhu LX, Bu XL, Zhang JD, Du XP, Li YL, Ji Y, Gu XN, Li Y; Beijing Community Diabetes Study Group. Neck circumference positively related with central obesity, overweight, and metabolic syndrome in Chinese subjects with type 2 diabetes: Beijing Community Diabetes Study 4. *Diabetes Care*, 2010;33(11):2465-2467.
198. Reaven GM. Insulin resistance, cardiovascular disease, and the metabolic syndrome. How well do the emperor's clothes fit? (Editorial). *Diabetes Care* 2004;27:1011-2.
199. Cheal KL, Abbasi F, Lamendola C, McLaughlin T, Reaven GM, Ford ES. Relationship to insulin resistance of the Adult Treatment Panel III diagnostic criteria for identification of the metabolic syndrome. *Diabetes* 2004;53:1195- 200.
200. Suzuki A, Lindor K, St. Saver J, et al. Effect of changes on body weight and lifestyle in nonalcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.* 2005;43:1060–1066.
201. Lidofsky SD: Nonalcoholic fatty liver disease: diagnosis and relation to metabolic syndrome and approach to treatment. *Curr Diab Rep* 2008, 8:25–30.

202. Almeda-Valdés P, Cuevas-Ramos D, Aguilar-Salinas CA: Metabolic syndrome and non-alcoholic fatty liver disease. *Ann Hepatol* 2009, 8(Suppl 1):18–24.
203. Hanley AJ, Williams K, Festa A, Wagenknecht LE, D'Agostino RB Jr, Haffner SM: Liver markers and development of the metabolic syndrome: the insulin resistance atherosclerosis study. *Diabetes* 2005, 54:3140–3147.
204. Vozarova B, Stefan N, Lindsay RS, Saremi A, Pratley RE, Bogardus C, Tataranni PA: High alanine aminotransferase is associated with decreased hepatic insulin sensitivity and predicts the development of type 2 diabetes. *Diabetes* 2002, 51:1889–1895.
205. Park JH, Kim SH, Park S, Park MJ. Alanine aminotransferase and metabolic syndrome in adolescents: the Korean National Health and Nutrition Examination Survey Study. *Pediatr Obes.* 2013 Oct 22. doi: 10.1111/j.2047-6310.2013.00199.x. [Epub ahead of print]
206. Koch M, Jacobs G, Hampe J, Rosenstiel P, Krawczak M, Nöthlings U. Higher Fetuin-A Level Is Associated with Coexistence of Elevated Alanine Aminotransferase and the Metabolic Syndrome in the General Population. *Metab Syndr Relat Disord.* 2013 Aug 24. [Epub ahead of print]
207. Jacobs M, van Greevenbroek MM, van der Kallen CJ, Ferreira I, Feskens EJ, Jansen EH, Schalkwijk CG, Stehouwer C: The association between the metabolic syndrome and alanine amino transferase is mediated by insulin resistance via related metabolic intermediates (the Cohort on Diabetes and Atherosclerosis Maastricht [CODAM] study). *Metabolism* 2011, 60:969–975.
208. Fraser A, Ebrahim S, Smith GD, Lawlor DA: A comparison of associations of alanine aminotransferase and gamma-glutamyltransferase with fasting glucose, fasting insulin, and glycated hemoglobin in women with and without diabetes. *Hepatology* 2007, 46:158-165.
209. Ki-Chul Sung, Sarah H. Wild, Christopher D. Byrne. Resolution of Fatty Liver and Risk of Incident Diabetes. *JCEM*, September 2013, 98(9):3637-3643.