



**T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ**

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

**OBEZİTESİ OLAN HASTALARDA SERUM ANDROJEN
DÜZEYLERİ VE FRAMİNGHAM RİSK SKORLAMA
SİSTEMİYLE SAPTANAN KARDİYOVASKÜLER
HASTALIK RİSKİ İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Banu Betül KOCAMAN

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL / 2020



**T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ**

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

**OBEZİTESİ OLAN HASTALARDA SERUM ANDROJEN
DÜZEYLERİ VE FRAMİNGHAM RİSK SKORLAMA
SİSTEMİYLE SAPTANAN KARDİYOVASKÜLER
HASTALIK RİSKİ İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Banu Betül KOCAMAN

**Tez Danışmanları: Doç. Dr. Feray AKBAŞ
Uzm. Dr. Fettah SAMETOĞLU**

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL / 2020

ÖNSÖZ

Hastaneye başladığım ilk günden bu yana, hiçbir konuda desteğini esirgemeyen, karşılaştığım her sorunda yanımda olan; bilgisi, deneyimi ve sevgisi ile her daim yolumu aydınlatan çok değerli hocam Uzm. Dr. Fettah SAMETOĞLU'na;

Tezimin fikir aşamasından son noktasına kadar büyük emeği olan, tüm yoğunluğuna rağmen çalışmam sırasında bana zaman ayıran; yardım ve desteğini hep hissettiren tez danışmanım sayın Doç. Dr. Feray AKBAŞ'a;

Bilgilerini bizlerle paylaşan ve yetişmemize katkıda bulunan İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda görevli tüm değerli hocalarıma, İç Hastalıkları Kliniği ve Kardiyoloji Kliniği uzman doktorlarına;

Berber çalışmaktan onur duyduğum ve bana çok şey öğreten sevgili kıdemlilerim Uzm. Dr. Ozan Cemal İÇAÇAN'a, Uzm. Dr. Murat BAYRAK'a, Uzm. Dr. Könül AHMEDOVA'ya, Uzm. Dr. Burcu GÜLBAĞCI'ya, Uzm. Dr. Mustafa BÜYÜKÜNLÜER'e, Uzm. Dr. Servet EMİR'e ve Dr. Esmâ Nur SAĞLAM'a;

Sevgi dolu, kocaman kalpleri ile hep yanımda olduklarını hissettiğim, iyi ki tanışmışım dediğim çok sevgili arkadaşlarım Dr. Aysel ÜNVER ÖZKAHRAMAN'a ve Uzm. Dr. Serhat UYSAL'a;

6 Dahiliye kliniğinde birlikte çalışmaktan her zaman büyük keyif aldığım sevgili arkadaşlarım Dr. Burçak KARA'ya, Dr. Ufuk Süleyman TANER'e, Dr. Melike KESKİN'e ve Dr. Feyza YAYLACI MERT'e;

Birlikteyken daha güçlü hissettiğim sevgili eşkıdemlerim Dr. Zahide ŞENCAN'a, Dr. Selman BARAN'a ve Dr. Goncagül AKDAĞ UÇAR'a ve dostluklarıyla her daim yanımda olan sevgili arkadaşlarım Dr. Ezgi TÜRKOĞLU'na, Uzm. Dr. Rabia ABUL'a, Dr. Merve POLAT KÖSE'ye ve Dr. Hülya Nur ÖZGE'ye;

Berber çalıştığım tüm uzman abi, ablalarım ve mesai arkadaşlarıma, Dahiliye ve Koroner yoğun bakımın özverili, çalışkan, güler yüzlü hemşire, sekreter ve personellerine;

Her zaman, her koşulda yanımda olan; sevgilerini, desteklerini koşulsuz hissettiğim, bugünlere gelmemde en büyük payı olan, haklarını asla ödeyemeyeceğim kıymetlilerim annem, babam ve abime tüm kalbimle teşekkür ederim.

Dr. Banu Betül KOCAMAN

İstanbul / 2020

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

ÖNSÖZ.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
SİMGELER VE KISALTMALAR	iv
TABLO LİSTESİ	vii
ŞEKİL LİSTESİ.....	viii
ÖZET.....	ix
ABSTRACT	xi
1.GİRİŞ ve AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. OBEZİTE	2
2.1.1. Obezitenin Tanımı.....	2
2.1.2. Obezitenin Epidemiyolojisi.....	3
2.1.3. Obezitenin Tanısı ve Ölçüm Yöntemleri	5
2.1.4. Obezite Patofizyolojisi	8
2.1.5. Obezite Etyolojisi.....	11
2.1.6. Obeziteye Eşlik Eden Hastalıklar.....	13
2.1.7. Obezitesi Olan Hastanın Değerlendirilmesi.....	14
2.1.8. Obezite Tedavisi.....	15
2.2. KARDİYOVASKÜLER HASTALIKLAR	19
2.2.1. Kardiyovasküler Hastalık Tanımlaması ve Epidemiyolojisi.....	19
2.2.2. Kardiyovasküler Hastalık Risk Faktörleri.....	20
2.3. SERUM ANDROJEN HORMONLARI	28

2.3.1. Serum Androjen Hormon Sentezi ve Salgılanması.....	28
2.3.2. Serum Androjen Hormonları ve Kardiyovasküler Hastalık İlişkisi.....	29
3.GEREÇ VE YÖNTEMLER	31
3.1. ÇALIŞMANIN TASARIMI.....	31
3.2. ÇALIŞMA	32
3.3. İSTATİSTİKSEL YÖNTEM	33
3.4. ETİK KURUL ONAYI	33
4.BULGULAR.....	34
5.TARTIŞMA.....	48
6.SONUÇLAR.....	56
7.KAYNAKLAR	57
8.ÖZGEÇMİŞ	76

SİMGELER VE KISALTMALAR

AACE	: The American Association of Clinical Endocrinologist
ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ACC	: American College of Cardiology
ADRB3	: Beta-3 Adrenerjik Reseptörü
AHA	: American Heart Association
AKŞ	: Açlık Kan Şekeri
ALP	: Alkalin Fosfataz
ALT	: Alanin Transaminaz
AST	: Aspartat Transaminaz
BDNF	: Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör
BKİ	: Beden Kitle İndeksi
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CETP	: Kolesterol Ester Protein
CRP	: C-Reaktif Protein
DEXA	: Dual Enerjili X Işını Absorbsiyometrisi
DHEA	: Dihidroepiandrosteron
DHEAS	: Dihidroepiandrosteron-Sülfat
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
E₂	: Östradiol
EGF	: Epidermal Büyüme Faktörü
EKG	: Elektrokardiyografi
ENPP1	: Ekonoükleotid Pirofosfotaz
FGF	: Fibroblast Büyüme Faktörü
FGFR1	: Fibroblast Büyüme Faktörü Reseptörü 1
GBD	: Global Burden of Disease
GGT	: Gama Glutamil Transferaz
GH	: Growth Hormone

GLP-1	: Glukagon Benzeri Peptid
GWAS	: Genom Wide Association Studies
HBA1C	: Glikozile Hemoglobin
HDL	: High Density Lipoprotein
IDF	: Uluslararası Diyabet Federasyonu
IGF-1/IGFBP	: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1 ve Bağlayıcı Protein
IL	: İnterlökin
KKH	: Koroner Kalp Hastalığı
KVH	: Kardiyovasküler Hastalık
LCT	: Laktaz
LDL	: Low Density Lipoprotein
LEP/LEPR	: Leptin/ Leptin Reseptörü
LVH	: Sol Ventrikül Hipertrofisi
MC4R	: Melanokortin 4 Reseptörü
MI	: Mioyard Enfarktüsü
MRFIT	: Multiple Risk Factor Intervention Trial
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
MTNR1B	: Melatonin Reseptörü 1B
NHANES	: National Health and Nutrition Examination Survey
ONTARGET	: Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global End Point Trial
OSAS	: Obstruktif Uyku Apne Sendromu
PAI-1	: Plazminojen Aktivatör İnhibitör-1
PCSK1	: Proprotein Konvertaz Subtilisin Kexin 1
PET-CT	: Pozitron Emisyon Bilgisayarlı Tomografisi
PKOS	: Polikistik Over Sendromu
ROC	: Receiver Operator Characteristics
SWAN	: Study of Women's Health Across the Nation
TEKHARF	: Türk Erişkinlerde Kalp Hastalıkları ve Risk Faktörleri
TEMĐ	: Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği
TGF-β	: Transforming Büyüme Faktörü-Beta
TLR4	: Toll Like Reseptör 4

- TNF- α** : Tumor Nekroz Faktör-Alfa
- TOHTA** : Türkiye Obezite ve Hipertansiyon Taraması
- TOS** : The Obesity Society
- TRANSCEND**: Telmisartan Randomized Assessment Study in ACE-Intolerant Subjects with Cardiovascular Disease
- TURDEP** : Türkiye Diyabet Epidemiyoloji
- USPSTF** : The US Preventive Services Task Force



TABLO LİSTESİ

Sayfa No

Tablo 1: BKİ değerine göre sınıflandırılma	6
Tablo 2: Sekonder obezite nedenleri	11
Tablo 3: Obezitenin BKİ, bel çevresi ve ilişkili hastalık riskine göre sınıflandırılması	14
Tablo 4: Hastaların demografik özellikleri	34
Tablo 5: Hastaların kronik hastalıklara göre dağılımı	35
Tablo 6: Hastaların fizik muayene ve laboratuvar değerleri	36
Tablo 7: Erkek ve kadınlarda DHEAS, Total testosteron ve Framingham risk skoru dağılımı	37
Tablo 8: Framingham risk skoru, DHEAS ve Total testosteron'un diğer parametreler ile ilişkisi	38
Tablo 9: Kadınlarda Framingham risk skoru, DHEAS ve Total testosteron'un diğer parametreler ile ilişkisi	40
Tablo 10: Erkeklerde Framingham risk skoru, DHEAS ve Total testosteron'un diğer parametreler ile ilişkisi	41
Tablo 11: Kadın, Erkek ve tüm hasta grubunda Framingham risk skoru, DHEAS ve Total testosteron'un Kronik hastalık ile ilişkisi	42
Tablo 12: Kadın, erkek ve tüm hasta grubunda Framingham risk skoru, DHEAS ve Total testosteronun sigara içiciliği ile ilişkisi	43
Tablo 13: Kadın, erkek ve tüm hasta grubunda Framingham risk skoru, DHEAS ve Total testosteron'un diyabet ile ilişkisi	45
Tablo 14: Kadın, erkek ve tüm hasta grubunda Framingham risk skoru, DHEAS ve Total testosteron'un antihipertansif ilaç kullanımı ile ilişkisi	46

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa No

Şekil 1: Obezite prevalansının cinsiyet özelinde TURDEP-I ve TURDEP-II verilerine göre karşılaştırılması	4
Şekil 2: Adrenal steroid sentezi.....	28
Şekil 3: Hastaların obezite derecesine göre dağılımı.....	35
Şekil 4: Kronik hastalık olan ve olmayan grupta Total Testosteron değerinin karşılaştırılması	42
Şekil 5: Kronik hastalık olan ve olmayan grupta DHEAS değerinin karşılaştırılması ...	42
Şekil 6: Kronik hastalık olan ve olmayan grupta Framingham risk skoru değerinin karşılaştırılması	42
Şekil 7: Sigara kullanan ve kullanmayan grupta Total testosteron değerinin karşılaştırılması	44
Şekil 8: Sigara kullanan ve kullanmayan grupta DHEAS değerinin karşılaştırılması	44
Şekil 9: Sigara kullanan ve kullanmayan grupta Framingham risk skorunun karşılaştırılması	44
Şekil 10: Diyabeti olan ve olmayan grupta Total testosteron değerinin karşılaştırılması	45
Şekil 11: Diyabeti olan ve olmayan grupta DHEAS değerinin karşılaştırılması.....	45
Şekil 12: Diyabeti olan ve olmayan grupta Framingham risk skorunun karşılaştırılması	45
Şekil 13: Antihipertansif ilaç kullanan ve kullanmayan grupta DHEAS değerinin karşılaştırılması	47
Şekil 14: Antihipertansif ilaç kullanan ve kullanmayan grupta Framingham risk skorunun karşılaştırılması.....	47
Şekil 15: Antihipertansif ilaç kullanan ve kullanmayan grupta Total testosteron değerinin karşılaştırılması.....	47

ÖZET

Giriş ve Amaç: Sıklıkla metabolik ve hormonal değişikliklerle birlikte seyreden ve çağımızın en büyük problemlerinden biri olarak kabul edilen obezite; kardiyovasküler hastalıklar (KVH) için bir risk faktörüdür. Mortalite ve morbidite nedenleri arasında ön sırada gelmekte olan kardiyovasküler hastalıkların gelişme riskinin ön görülmesi hayati önem taşımaktadır. Bu amaçla geliştirilen Framingham risk skorlama sistemi kişilerin 10 yıllık kardiyovasküler hastalık riskini hesaplamaktadır. Yaş, cinsiyet, diyabet varlığı, sistolik kan basıncı, total kolesterol, HDL kolesterol, antihipertansif tedavi alımı ve sigara içiciliği gibi major risk faktörlerini barındıran bu skorlama sistemi, obezitesi olan hastalar için de önem arz etmektedir. Bu risk faktörleri dışında kardiyovasküler hastalık ile ilişkili yeni parametreler de gündeme gelmekte ve bu konuyla ilgili çalışmalar yoğunlaşmaktadır. Bu çalışmada; obezitesi olan hastalarda Framingham risk skorlama sistemi ile tespit edilen 10 yıllık kardiyovasküler hastalık riskinin serum androjen düzeyi ile ilişkisinin ve bu hasta popülasyonunda serum androjen düzeyinin bir kardiyovasküler hastalık risk belirteci olarak kullanılıp kullanılmayacağına ortaya konması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmaya Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Obezite polikliniğinde son 5 yıllık süreçte dosya açılıp takip edilen, kriterlere uygun 203 hasta dahil edilmiştir. Obezite hasta takip formları geriye dönük taranarak; hastaların yaşı, cinsiyeti gibi demografik özellikleri ve kronik hastalık öyküsü, kullandığı ilaçlar, sigara içiciliği, sistolik/diastolik kan basıncı, bel çevresi, kalça çevresi, boyu, kilosu, beden kitle indeksi ve bel/kalça oranı dökümanite edilmiştir. Laboratuvar tetkiklerine hastane veritabanından ulaşılmış ve hastaların ilk muayene tarihleri baz alınarak açlık kan şekeri, insülin, HbA1c, total kolesterol, trigliserid, HDL kolesterol, LDL kolesterol, total testosteron, DHEAS (dihidroepiandrosteron-sülfat) ve östradiol (E₂) değerleri kaydedilmiştir. Kardiyovasküler hastalık açısından hastalar, kayıtlı anamnez ve fizik muayene

bulguları, istirahat elektrokardiyografi verileri ile birlikte değerlendirilmiş ve kardiyovasküler hastalık bulgusu olan bireyler çalışma dışında bırakılmıştır. Kardiyovasküler risk hesaplamasında Framingham Kalp Çalışması sonuçlarına dayanılarak oluşturulan, sekiz parametrelilik skollama sistemi kullanılmıştır. Framingham Kalp Çalışması ağ sayfasında cinsiyet, yaş, sistolik kan basıncı, antihipertansif tedavi kullanımı, diyabet varlığı, sigara içiciliği, total kolesterol ve HDL kolesterol bilgileri girilerek 10 yıllık kardiyovasküler risk skoru elde edilmiştir. Araştırılan parametreler arasındaki ilişki SPSS istatistiksel analiz yöntemiyle değerlendirilmiştir.

Bulgular: 166 kadın ve 37 erkek obezite hastasının dahil edildiği çalışmada kadınlarda Framingham risk skoru erkeklerden anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha düşük bulundu. Tüm hasta grubunda ve cinsiyet özelinde, DHEAS ile Framingham risk skoru arasında anlamlı ($p < 0.05$) negatif korelasyon gözlemlendi. Total testosteron ve Framingham risk skoru arasında ise korelasyon saptanmadı ($p > 0.05$). Kadın hastalarda östradiol ve Framingham risk skoru arasında anlamlı ($p < 0.05$) negatif korelasyon mevcuttu. Ayrıca diyabeti olan hasta grubunda DHEAS değerinin diyabeti olmayan gruptan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha düşük olduğu saptandı.

Sonuç: Obezitesi olan hastalarda saptanan DHEAS ve Framingham risk skoru arasındaki negatif ilişki; DHEAS'ın bu hasta grubunda bir kardiyovasküler hastalık risk faktörü olarak kullanılabileceğine işaret etmektedir. DHEAS değerinin klinik pratikte kardiyak risk açısından alarme edici olması pek çok hastada erken tanı ve tedaviye olanak sağlayarak morbidite ve mortalitenin azaltılmasına yardımcı olabilir.

Anahtar Kelimeler: Obezite, kardiyovasküler hastalık, Framingham risk skoru, serum androjen düzeyi

ABSTRACT

Aim: Obesity, one of the major problems of our age, is frequently associated with metabolic and hormonal changes and is a risk factor for cardiovascular diseases (CVDs). Predicting the risk of development of cardiovascular diseases, which is the leading cause of mortality and morbidity, is vital. Developed for this purpose, the Framingham Risk Score estimates the 10-year cardiovascular disease risk of individuals. This scoring system, which includes major risk factors such as age, gender, presence of diabetes, systolic blood pressure, total cholesterol, HDL cholesterol, antihypertensive treatment and smoking, is also important for obese patients. Apart from these risk factors, new parameters related to cardiovascular disease are under discussion and subject-related studies further increase. In this study, the aim is to determine the relationship between 10-year cardiovascular disease risk determined by Framingham Risk Score and serum androgen level in obese patients and whether the androgen level can be used as a risk marker of cardiovascular disease in this patient population.

Materials and Method: This study included 203 patients who had files and were followed up for the last 5 years in the Obesity Outpatient Clinic at Istanbul Training and Research Hospital. Obese patient follow-up forms were scanned retrospectively. Demographic characteristics of patients such as age, gender, and history of chronic disease, medicaments, smoking, systolic/diastolic blood pressure, waist circumference, hip circumference, height, weight, body mass index and waist/hip ratio were documented. Laboratory tests were retrieved from the hospital database and fasting blood glucose, insulin, HbA1c, total cholesterol, triglyceride, HDL cholesterol, LDL cholesterol, total testosterone, DHEAS (dihydroepiandrosterone-sulphate) and estradiol values were recorded based on the first examination dates of the patients. Patients were evaluated in terms of cardiovascular disease, recorded anamnesis and physical examination findings, together with resting electrocardiography data and individuals with cardiovascular disease findings were

excluded from the study. An eight-parameter scoring system based on the results of the Framingham Heart Study was used to calculate the cardiovascular risk. A 10-year cardiovascular risk score was obtained by entering information on gender, age, systolic blood pressure, antihypertensive treatment, presence of diabetes, smoking, total cholesterol and HDL cholesterol on the web page of the Framingham Heart Study. SPSS statistical analysis method was used to evaluate the relationship between the investigated parameters.

Results: The study involved 166 female and 37 male obese patients, and the Framingham Risk Score was significantly lower in women than in men. A significant negative correlation was found between DHEAS and Framingham Risk Score in all patient groups and on gender basis. No correlation was found between the total testosterone and Framingham risk score. A significant negative correlation was found in female patients between estradiol and Framingham risk score. In addition, DHEAS levels were significantly lower in patients with diabetes compared to patients without diabetes.

Conclusion: The negative relationship between DHEAS and Framingham risk score in obese patients suggests that DHEAS can be used as a cardiovascular disease risk factor in this patient group. The alarming level of DHEAS in clinical practice in terms of cardiac risk may enable early diagnosis and treatment in a large number of patients and thus, help to reduce morbidity and mortality.

Keywords: Obesity, cardiovascular disease, Framingham risk score, serum androgen level

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Obezite, 1980'den beri prevalansının neredeyse üç katına çıkmasıyla, dünya çapında epidemik halini almış bir halk sağlığı problemidir. Obezite hem erkek, hem kadınlar için yaşam beklentisinde çarpıcı bir azalma ile ilişkilidir. Son iki yüzyılda görülen yaşam beklentisindeki istikrarlı artışın obezite prevalansının artması nedeniyle sona erebileceği ileri sürülmüştür (1). Pek çok epidemiyolojik çalışma obezite ve mortalite arasındaki ilişkiyi göstermiştir (2, 3-13). Mortalitenin yanı sıra obezite, artmış morbidite ile de ilişkilidir ve son dönemde yapılan çalışmalar obezitenin sigarayı geçerek, önlenemez hastalık ve sakatlığın bir numaralı nedeni olduğunu göstermiştir (14-16). Sağlık üzerindeki çok yönlü etkileri göz önüne alındığında, obezitenin önlenmesi, erken tanı ve tedavisi için gerekli önlemlerin alınmasına acilen ihtiyaç duyulmaktadır.

Obezite ile ilişkili birçok hastalık mevcut olup, bunlardan en önemlisi kardiyovasküler hastalıklardır. Obezite kardiyovasküler hastalık ile ilişkili mortaliteyi de artırmaktadır (17). Kardiyovasküler hastalıklar klinik olarak ortaya çıktıktan sonra uygulanan tıbbi, cerrahi ve girişimsel tedavi yöntemleri belirli olup yüksek maliyet getirmektedir. Bu nedenle kardiyovasküler hastalık riskinin önceden belirlenmesi ve gerekli önlemlerin alınması oldukça önemlidir. Bu amaçla geliştirilen risk skoru hesaplamalarından Framingham risk skoru sekiz parametre kullanılarak 10 yıllık kardiyovasküler hastalık riskini belirlemeyi amaçlamıştır. Burada kullanılan parametreler yaş, cinsiyet, diyabet varlığı gibi major risk faktörleri olup, son zamanlarda yapılan çalışmalar kardiyovasküler hastalık riskini artıran başka faktörler üzerine de yoğunlaşmıştır. Bunlardan biri serum androjen hormonlarıdır. Obezite ile birlikte değişen serum androjen düzeylerinin kardiyovasküler risk faktörlerini etkilediği ortaya çıkarılmıştır (18-25). Bu çalışmada; obezitesi olan hastalarda, serum androjen düzeyinin kardiyovasküler risk belirteci olarak kullanılabilirliğinin araştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. OBEZİTE

2.1.1. Obezitenin Tanımı

Sağlığı olumsuz etkileyen kompleks ve multifaktöriyel bir hastalık olarak kabul edilen obezite, yüksek enerji alımına sekonder olarak vücutta aşırı yağ birikimidir. Ortalama vücut ağırlığına sahip erkeklerde vücut yağ yüzdesi %15-20, kadınlarda ise %25-30 arasındadır. Amerikan Klinik Endokrinologlar Derneği (The American Association of Clinical Endocrinologists: AACE), vücut yağ yüzdesinin erkeklerde >%25, kadınlarda >%35 olmasını obezite olarak tanımlamaktadır (26). Vücut yağ yüzdesini belirlemek pratikte zor olduğu için obezite, aşırı yağ birikiminden ziyade aşırı kilo olarak tanımlanmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), fazla kiloluluk ve obezite tanımını beden kitle indeksine (BKİ) dayanarak yapmaktadır (27). Kilogram (kg) cinsinden ağırlığın, metre (m) cinsinden boyun karesine bölünmesiyle elde edilen BKİ'nin 30 kg/m² ve üzerinde bulunması obezite, 25.0-29.9 kg/m² arasında olması ise fazla kiloluluk olarak kabul edilmektedir (27).

Obezite ile ilişkili son yıllarda ortaya atılan iki önemli kavram daha vardır. Bunlardan ilki normal kilolu ancak genetik olarak obeziteye eğilimli olduğu kabul edilen 'metabolik obez' grubudur. Bu grup, sürekli diyet ve egzersiz çabaları ile kilosunu koruyabilen, bunlara dikkat etmediği takdirde kolaylıkla kilo alarak fazla kilolu veya obez sınıfına geçebilen bireylerden oluşmaktadır (28). Diğer grup ise fazla kilolu veya obez olup adipozite ile ilişkili kardiyometabolik anormallikleri bulunmayan 'sağlıklı obez' grubudur (29). Ancak obez hasta alt grubunda metabolik anormallik bulunmamasına rağmen mortalitenin arttığına dair kanıtlar vardır (30).

2.1.2. Obezitenin Epidemiyolojisi

Dünyada prevalansı artmakta olan obezite, giderek küresel bir epidemi halini almaktadır (31). Küresel Hastalık yükü (Global Burden of Disease: GBD) Obezite İş Birliği Grubu'nun 2015 yılı raporuna göre dünya genelinde obezitesi olan nüfus yaklaşık 108 milyon çocuk ve 604 milyon yetiştinden oluşmuştur. Bu durum, 1980'den bu yana hemen hemen tüm ülkelerde obezite prevalansındaki artışı ve 70 ülkede prevalansın iki katına çıktığını göstermektedir (32).

Obezite, özellikle yüksek gelirli ya da üst-orta gelir grubundaki ülkelerin sorunu olsa da, tahminler geliştirmekte olan ülkelerde de obezitenin hızla artacağını ortaya koymaktadır. Amerika Birleşik Devletleri (ABD) Ulusal Sağlık ve Beslenme Araştırması (National Health and Nutrition Examination Survey; NHANES)'nin 1988-1994, 1999-2000 ve 2015-2016 yılları değerlendirmesine göre; ABD'de yaşa göre düzenlenmiş obezite prevalansı %22.9'dan %30.5'e ve ardından %39.6'ya kadar yükselmiştir (33). Bunlar içinde III. Derece obezite (morbid obezite; $BKİ \geq 40$ kg/m^2) grubunun prevalansının 2007 ve 2016 yılları arasında %5.7'den %7.7'ye yükseldiği görülmektedir (33). Tahminler, 2030 yılında pek çok eyalette obezite sıklığının %50'ye varacağını ön görmektedir. Avrupa ülkelerinde de benzer prevalans artışları söz konusudur.

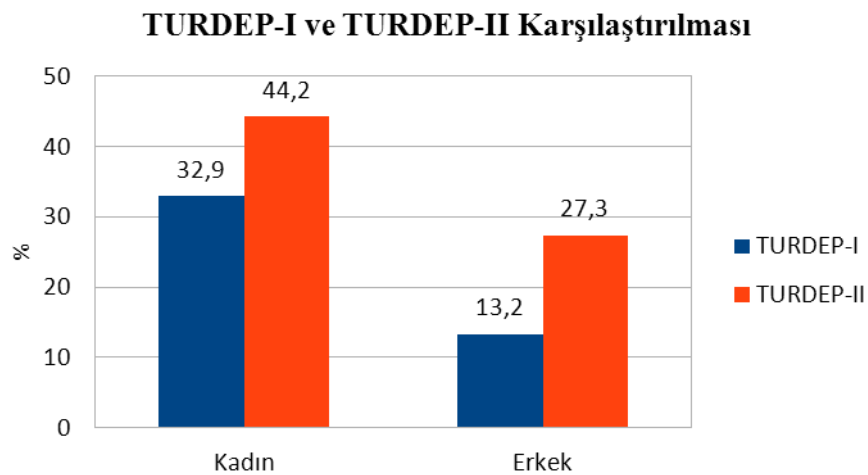
Avrupa'nın karşılaştırmalı verileri prevalans oranlarının, en düşük değerleri gösteren İsveç'te sırasıyla erkeklerde ve kadınlarda %7 ve %9, en yüksek değerleri gösteren Litvanya'da erkeklerde ve kadınlarda %22 ve %45 aralığında olduğunu göstermektedir. Avrupa genelinde ise bu değerler erkeklerde ve kadınlarda sırasıyla %15 ve %20'dir (34).

Ülkemizde de yaşam tarzının hızla değişmesi sonucunda obezite, halk sağlığını önemli ölçüde tehdit eden ve sıklığı giderek artan bir sorun haline gelmiştir. Ülkemizde yetişkin toplumda obezite prevalansı, %30'luk kritik yüksek oranı aşmıştır. Obezite sıklığı kadınlarda daha yüksek olmakla beraber, son yıllarda erkeklerdeki hızlı artış da dikkati çekmektedir (28).

1997-98 yıllarında 540 merkezde yapılan, 20 yaş ve üzeri 24788 kişinin tarandığı Türkiye Diyabet Epidemiyoloji (TURDEP-I) Çalışmasında, obezite prevalansının kadınlarda %32,9, erkeklerde %13,2, genelde ise %22,3 olduğu bildirilmiştir (7). Bu çalışmada obezite sıklığının 30'lu yaşlarda arttığı ve 45-65 yaş arasında pik yaptığı gösterilmiştir (35).

TURDEP-I çalışmasından 12 yıl sonra, aynı merkezlerde yapılan, 26500 kişinin katılımıyla gerçekleştirilen TURDEP-II çalışmasında obezite sıklığı, kadınlarda %44, erkeklerde %27 ve genel popülasyonda ise %35 olarak saptanmıştır. Bölgesel inceleme yapıldığında obezite sıklığının Doğu Anadolu'da en düşük, diğer bölgelerde ise birbirine yakın olduğu görülmektedir. 15 il içinde obezitenin en düşük olduğu il Erzurum olup, en yoğun olduğu şehir ise Adana'dır (36).

TURDEP-II çalışmasının sonuçları, TURDEP-I çalışmasının sonuçlarıyla karşılaştırıldığında, 12 yıllık süreçte kadınlarda obezitenin %34, erkeklerde ise %107 oranında artmış olduğu görülmektedir. Normal kilolu bireylerde ise %41'den %26'ya önemli bir düşüş mevcuttur. Ayrıca kadınlarda ortalama kilonun 6 kg, BKİ'nin 1.7 kg/m², bel çevresinin 6 cm ve kalça çevresinin 3 cm artmış olduğu görülmektedir. Erkeklerde ise ortalama kilonun 8 kg, BKİ'nin 2 kg/m², bel çevresinin 7 cm ve kalça çevresinin 3 cm artmış olduğu görülmüştür (36). TURDEP-I ve TURDEP-II'ye göre ülkemiz erişkin popülasyonundaki obezite dağılımı Şekil 1'de gösterildiği gibidir.



Şekil 1: Obezite prevalansının cinsiyet özelinde TURDEP-I ve TURDEP-II verilerine göre karşılaştırılması

Ülkemizde yapılan diğer çalışmalar incelendiğinde; yaklaşık 24 bin kişinin katılımıyla gerçekleştirilen TOHTA (Türkiye Obezite ve Hipertansiyon Taraması) araştırmasında obezite prevalansı %25 (kadın %36, erkek %21.5) olarak saptanmıştır (37). TEKHARF (Türk Erişkinlerde Kalp Hastalıkları ve Risk Faktörleri) çalışmasında ise obezite prevalansının 2000 yılında kadınlarda %43, erkeklerde %21.1 ve 2003 yılında ise kadınlarda %44.2, erkeklerde %25.2 olduğu bildirilmiştir (38).

2.1.3. Obezitenin Tanısı ve Ölçüm Yöntemleri

Obeziteyi değerlendirirken vücuttaki yağ oranının bilinmesi önemlidir. Bunun için kullanılan, uygulanabilirliği, maliyeti ve doğruluk dereceleri farklı çeşitli yöntemler bulunmaktadır. Ancak vücut kompozisyon ölçümü karmaşık ve pahalı teknikler içermesi nedeniyle obezite tanı ve takibinde sıklıkla ağırlık ve boy ölçümü kullanılmaktadır.

Obezitenin tanısında yaygın olarak kullanılan antropometrik parametre beden kitle indeksidir (BKİ). Kilogram (kg) cinsinden ağırlığın, metre (m) cinsinden boyun karesine bölünmesiyle elde edilen BKİ ucuz, kolay ve güvenilir bir yöntem olması nedeniyle ilk adım olarak kabul görmektedir. BKİ, yalnızca vücut ağırlığına kıyasla toplam vücut yağ kütlelerinin daha iyi bir tahminini sağlar (39). Ancak kas kütlelerini hesaba katmaması nedeniyle, kas kütleleri fazla olan (örneğin profesyonel sporcular veya vücut geliştiriciler) veya sarkopenik (örneğin yaşlanmaya bağlı kas kütle kaybı olanlar) hastalarda yanlış değerlendirmeye yol açabilmektedir. BKİ ile birlikte bel çevresinin ölçümü risk hakkında ek bilgi sağlayabilir (40-42). BKİ'ye göre zayıf, normal ve fazla kiloluluk ile genel olarak obezite ve dereceleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1: BKİ değerine göre sınıflandırılma

Sınıflama	BKİ Değeri (kg/m ²)
Düşük kilolu	<18.5
Normal kilolu	18.5-24.9
Fazla kilolu	25.0-29.9
Hafif obezite (I. derece)	30.0-34.9
Orta derece obezite (II. derece)	35.0-39.9
İleri derece obezite (III. derece)	≥40

BKİ'ne ek olarak, abdominal obeziteyi değerlendirmek için fazla kilolu ve obezitesi olan yetişkinlerde bel çevresinin ölçümü önemlidir. DSÖ'ye göre erkekler için ≥102 cm ve kadınlar için ≥88 cm bel çevresi abdominal obeziteyi gösterir ve bu durum visceral, santral veya erkek tipi obezite olarak da adlandırılır. Bel çevresi BKİ tarafından hesaba katılmamış olan bağımsız riskler hakkında bilgi sağlar ve artmış kardiyometabolik riskin göstergesi olarak kabul edilir (23-24). Ayrıca abdominal obezite diyabet, hipertansiyon, dislipidemi ve non alkolik yağlı karaciğer hastalığı ile de ilişkilidir (45-49).

Bel çevresi mortalite ve morbidite açısından yüksek risk altındaki yetişkinleri belirlemek için, özellikle BKİ 25-35 kg/m² aralığında olanlar için kullanılır. BKİ ≥35 kg/m² olan hastalarda bel çevresi ölçümü gerekli değildir, çünkü bu BKİ'ne sahip bireylerin hemen hemen tümünün bel çevresinin anormal olduğu ve genel mortalite ve morbidite risklerine sahip oldukları kabul edilmektedir (44).

Bel çevresi iliak krest ile en alt kosta arasındaki mesafenin orta noktasına tekabül eden hat seviyesindeki yatay düzleme yerleştirilmiş esnek bir bantla ölçülür. Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF), 2005 yılında santral obeziteyi metabolik sendrom tanısının olmazsa olmaz kriteri haline getirmiş ve ek olarak santral obezite tanımında popülasyona özgü bel çevresi kesim noktalarının kullanılmasını gerektirdiğini bildirmiştir (50). Buna göre Türk toplumunda Avrupa için belirlenmiş bel çevresi rakamları (kadın için ≥80 cm, erkek için ≥94 cm) kullanılmalıdır. Ancak DSÖ ya da IDF rakamlarının Türk toplumunun özelliklerini ve kardiyovasküler risk profilini yansıtmadığı düşünülmektedir. Bu amaçla hem TURDEP-I, hem de TURDEP-II çalışmasında katılımcıların kardiyovasküler risk profiline dayanarak ROC (receiver

operator characteristics) eğrileri ile erişkin yaş Türk toplumunda bel çevresi duyarlılık ve özgüllüğü en iyi olan kesim noktaları araştırılmıştır. Buna göre, bel çevresi kesim noktaları; TURDEP-I'de kadınlar için 91 cm, erkeklerde 93 cm; TURDEP-II'de kadınlar için 90.5 cm, erkekler için 95.5 cm ve TEMD Obezite Lipid ve Hipertansiyon Çalışma Grubu'nda ise kadınlar için 90 cm, erkekler için 100 cm olarak saptanmıştır (28).

BKİ ve bel çevresi dışında, obezite değerlendirmesinde bel kalça oranı, bel boy oranı gibi ölçüm yöntemleri de vardır. Bu teknikler basit, kolay ve ulaşılabilir olması nedeniyle tercih edilebilmektedir. Ancak bel kalça oranının (BKO), yalnızca bel çevresi ölçümüne kıyasla bir avantaj sağlamadığı düşünülmektedir. Amerikan Kalp Birliği (American Heart Association; AHA), Amerikan Kardiyoloji Derneği (American College of Cardiology; ACC) ve Obezite Derneği (The Obesity Society; TOS) önceki versiyonda olmasına rağmen; yeni güncellemede bel kalça oranını rutin obezite değerlendirmesinin bir parçası olarak önermemiştir (51). 2017 yılında Endonezya'da yapılan bir çalışmada da BKİ, bel çevresi, bel kalça oranı ve bel boy oranı gibi farklı antropometrik ölçümler kıyaslanmıştır. Bu çalışma sonucunda vücut yağ oranını en iyi gösteren parametrelerin bel çevresi ve bel boy oranı olduğu ortaya konmuştur. Bel boy oranının $\geq 0,5$ olması abdominal yağlanma göstergesi olarak kabul edilmektedir. Başka bir çalışmada ise bel çevresi ve bel boy oranının kardiyovasküler riski, BKİ ve bel kalça oranından daha iyi belirleyebileceği bildirilmiştir. Fakat tüm bu ölçümlerde gözlemciler arasında farklar olabilmekte ve belirli bir standardizasyonu sağlamada zorlanılmaktadır (52).

Obezite tanısında kullanılabilen diğer yöntemler ise dual enerjili X-ışını absorpsiyometrisi (DEXA), bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve biyoelektrik impedans'dır. Bunlar vücut yağ dağılımını değerlendirmede daha uygun yöntemler olmasına rağmen, pahalı ve ulaşmaları zor olması nedeniyle genellikle yalnızca araştırma amaçlı kullanılmaktadırlar. Günümüzde biyoimpedans cihazları klinik kullanıma girmiş olup; kişileri herhangi bir radyasyona maruz bırakmadan vücut yağ oranlarını belirlemesi, yetenekli personel gerektirmemesi, non-invaziv, ucuz ve hızlı bir yöntem olması ile diğer yöntemlerin önüne geçmiştir. Bu cihazlar vücut kompozisyon oranları ile fiziksel

aktivite durumları ilişkisini belirleyip belirli bir algoritma oluşturmakta ve hastanın yağ, iskelet kası, kemik kütlesi ve sistemik inflamasyon durumu gibi değişkenler hakkında öngörü sağlamaktadır. Ancak hesaplanan yağ miktarının visceral mi, subkutan mı olduğunu ayırt edememesi bu yöntemin dezavantajı olarak kabul edilmektedir (28).

2.1.4. Obezite Patofizyolojisi

Obezite gelişiminde genetik, fizyolojik, davranışsal, sosyokültürel ve çevresel birçok etken sorumludur. Adipoz doku kitlesinde artışa neden olan biyolojik ortam (genetik) ve çevresel faktörler (davranışsal/sosyal etkenler) obezite patofizyolojisinde yer alan en önemli yapıtaşlarıdır.

Obezite gelişiminde genetik faktörlerin önemi, özellikle ikiz bireyler üzerinde gerçekleştirilen çalışmalardan anlaşılmıştır. Bu çalışmalara göre tahmin edilen obezite kalıtsallığı %60-90 arasında olmak üzere oldukça yüksektir (53, 54). Evlat edinmelerde de çocukların BKİ'nin, evlat edinen ebeveynlerinki yerine biyolojik ebeveynlerinki ile korele olduğu görülmüştür.

Genom Çapında İlişkilendirme Çalışmaları (Genom Wide Association Studies: GWAS) ve Metabochip Çalışmalarının kombine bir meta-analizinde, yaklaşık 340000 kişide BKİ ile ilişkili 97 lokus tanımlanmıştır (55). GWAS tarafından tanımlanan genler arasında obezite ile en güçlü ilişkiye sahip olan genin 16. kromozomdaki FTO geni olduğu saptanmıştır (56, 57). Bunun dışında MC4R (melanokortin 4 reseptörü), ADRB3 (β 3-adrenerjik reseptör), PCSK1 (proprotein konvertaz subtilisin kexin 1), BDNF (beyin kaynaklı nörotrofik faktör), LCT (laktaz), MTNR1B (melatonin reseptör 1 B), TLR4 (toll like reseptör 4), ENPP1 (ekonükleotid pirofosfataz/fosfodiesteraz 1), FGFR1 (fibroblast büyüme faktörü reseptör 1) ve LEP/LEPR (leptin/leptin reseptörü) gibi birçok sorumlu gen mevcuttur. Ayrıca çevresel faktörlerin (toksinler, gıda noksanlığı, obezijenik-yüksek yağlı diyet maruziyeti vb.) BKİ ile ilişkili genlerde değişikliklere neden olarak obeziteye yol açtıkları çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (58).

Vücut ağırlığının temel modülatörü beyindir. Çevreden gelen mesajlar, dolaşım (leptin,glukoz) veya otonom sinir sistemi (vagal afferentler) yoluyla beyne ulaşır. Yiyecekler ile ilgili bilgilerin işlenmesi ve vücut ağırlığına etkisi açısından beyin anatomisinde çeşitli önemli bölgeler yer almaktadır (59). Bunlar traktus solitarius nükleusu, arkuat nükleusu, paraventriküler nükleus, ventromedial hipotalamus, lateral hipotalamus ve amigdaladır. Yaygın kabul gören şekliyle tokluk merkezi ventromedial hipotalamus ve iştah merkezi ise lateral hipotalamustur.

Obezite patogenezinde yer alan bir başka önemli ajan da afferent sinyaller ve hormonlardır. Bunlar içinde en güçlülerinden biri olan leptinin üretimi, vücut yağ kütlesi ile yakından ilişkilidir. Leptin gıda alımını azaltıp, sempatik sinir sistemi aktivasyonunu artırabilmektedir. Leptin eksikliği olan farelerde hiperfaji, insülin rezistansı, hiperinsülinemi ve kısırlık saptanmıştır. İnsanlarda yapılan çalışmalarda ise leptin eksikliğine bağlı obezite esas olarak akraba evliliklerinde görülmüştür (60). Ghrelin, glukagon benzeri peptid (GLP-1), kolesistokinin, enterostatin ve YY 3-36 peptidi gibi bağırsak hormonları da gıda alımının düzenlenmesinde rol oynamaktadır. Bunlardan ghrelin dışındakiler gıda alımını engelleme şeklinde etki eder.

Enerji depolanması ve harcanmasından sorumlu yağ dokusu beyaz, bej ve kahverengi olmak üzere üç çeşittir. Beyaz yağ dokusu enerji depolanması, kahverengi yağ dokusu ise enerji harcanmasından sorumludur. Beyaz yağ dokusu en çok subkutan olarak yer almak üzere; kalp, karaciğer, pankreas gibi organlarda da birikebilir. Bu viseral yağ birikimi beraberinde adiponektin, leptin, insülin benzeri büyüme faktörü-1 ve bağlayıcı proteini (IGF-1 ve IGFBP), östrojen, serbest yağ asitleri, interlökin (IL)-6, IL-8, transforming büyüme faktör beta (TGF- β), fibroblast büyüme faktörü (FGF), epidermal büyüme faktörü (EGF), plasminojen aktivatör inhibitor-1 (PAI-1), tümör nekroz faktör alfa (TNF- α), C-reaktif protein (CRP), anjiotensinojen, anjiotensin-II ve kolesterol ester protein (CETP) gibi faktörler salgılanır. Bunlar inflamasyonla ilişkili olarak salgılanan ve insülin rezistansı ve metabolik komplikasyonlara neden olan ürünlerdir. Çoğunlukla supraklavikular ve servikal bölgede birikim gösteren kahverengi yağ dokusu ise; BKİ ve vücut yağ yüzdesi ile ters orantılı olarak bulunmaktadır (61, 62). Kahverengi yağ doku aktivitesi çocukluktan ergenliğe doğru artıp, 13 yaşında pik yapar (63). Önceleri bu

yaştan sonra kahverengi yağ doku miktarının yaşla birlikte azaldığı ve erişkin termogenezisinde rol oynamadığı şeklinde bir düşünce olmasına rağmen; pozitron emisyon bilgisayarlı tomografisi (PET-CT) kullanılarak yapılan çalışmalarda, özellikle kadınlar başta olmak üzere erişkinlerde metabolik olarak aktif kahverengi yağ dokusunun varlığı gösterilmiştir (61-64).

Toplam vücut yağında olduğu gibi, viseral ve subkutan yağ dağılımında da önemli genetik belirleyiciler vardır (65). Özellikle gonadal steroidler ve büyüme hormonu (growth hormone: GH) vücut yağ dağılımında önemli rol oynar. Hem gonadal steroidler, hem de büyüme hormonu yaşla birlikte azalır ve bu durum erkeklerdeki viseral yağlanmayı açıklamaktadır. Postmenopozal kadınlarda ise, azalan östrojen ve GH nedeniyle viseral yağ oranında nispeten hızlı bir artış olmaktadır. Vücut yağ dağılımı oldukça önemlidir; çünkü kardiyovasküler hastalık ve metabolik bozukluklardan sorumlu olan viseral yağdır.

Obezite, intestinal mikrobiyadaki değişikliklerle de ilişkilidir. İntestinal mikrobiyata bileşimi hem obeziteyi, hem de diyetle cevabı etkileyebilir. Örnek olarak, yapılan bir çalışmada *Prevotella* / *Bacteriodes* oranı daha düşük olan bireylerin, kalori kısıtlı-yüksek lifli diyetle önemli ölçüde daha fazla kilo verdiği gösterilmiştir (66). Ek olarak obezitenin de intestinal mikrobiyata kompozisyonunu etkilediği düşünülmektedir (67). Obezitesi olan bireylerde, *Firmicutes* / *Bacteriodes* (F / B) oranı normal kilolulardan daha yüksek bulunmuştur.

Davranışsal mekanizmalar da obezite temelinde önemli yer tutmaktadır. Kilo kaybına ve kilo alımına katkıda bulunabilecek zayıf adaptasyon birçok çalışmada gösterilmiştir (68). Kilo alımı, daha fazla kilo almayı engellemeye yönelik enerji harcamalarında artışı beraberinde getirir; bu da vücut ağırlığını korumaya yönelik mekanizmayı doğrulamaktadır. Bu mekanizmayla ilgili yapılan bir çalışmada, bireyler 10 hafta boyunca çok düşük kalorili diyetle maruz bırakılmış ve yılın geri kalanında değişiklikler kaydedilmiştir. Yapılan ölçümlerde diyetin yol açtığı kilo kaybından sonra iştahı tetikleyen gastrointestinal peptid ve ghrelin düzeyinin arttığı; gıda alımını engelleyici etkileri olan leptin, peptid YY ve kolesistokinin gibi hormonların ise azaldığı görülmüştür. Kilo alımını destekleyen bu hormonal

adaptasyonun diyete bağı kilo kaybını takiben en az bir yıl boyunca devam ettiği saptanmıştır (69).

2.1.5. Obezite Etiyolojisi

Genetik, nörolojik, çevresel, fizyolojik, biyokimyasal, psikolojik ve sosyokültürel birçok etmen birbiri ile ilişkili olarak obeziteye neden olmaktadır. Alınan ve harcanan enerji arasındaki dengenin alınan lehinde değişmesi en temel sorunu oluşturmaktadır. Aşırı ve yanlış beslenme, fiziksel aktivite yetersizliği primer obeziteyi oluştururken; hipotiroidizm, Cushing sendromu, insulinoma, hipotalamik obezite, polikistik over sendromu (PKOS), büyüme hormonu (GH) eksikliği gibi altta yatan hastalığa bağı gelişen obezite ise sekonder obeziteyi oluşturmaktadır. Sekonder obezite nedenleri tablo 2’de verilmiştir.

Tablo 2: Sekonder obezite nedenleri

Genetik obezite	Cohen sendromu, Carpenter sendromu, Prader-Willi sendromu, Laurence-Moon Biedl sendromu, Alström sendromu, Albright’ın herediter distrofisi, Rotmund sendromu
Hipotalamik obezite	Adipoza-genital distrofi, Kleine-Levin sendromu, Ventromediyal hipotalamus’un harabiyeti
Endokrin hastalıklarda görülen obezite	Cushing sendromu, Hipotiroidi, İnsülinoma, PKOS, Erkek hipogonadizmi, GH eksikliği/direnci, Turner sendromu, Kraniyofaringiyoma, Hipofiz yetmezliği
İlaç ve hormonlara bağı kilo artışı	Antipsikotikler/nöroleptikler, Antidepresanlar, Antiepileptikler, Lityum, Fenotiyazinler, Steroid hormonlar, Antidiyabetikler (insülin, sülfonilüre), Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar, Kalsiyum kanal blokerleri

Bireyin gelişiminin kritik dönemlerinde, çevresel etkiler ve beslenmenin obezite ve metabolik hastalığa yatkınlık yaratıyor olabileceği yönünde artan kanıtlar vardır (70). Örneğin, annenin hamilelik sırasındaki vücut ağırlığı, bebeğin beden büyüklüğünü, şeklini ve daha sonra vücut yapısını etkileyebilmektedir (71). Obezitenin başlangıç yaşı ve aile öyküsü gelecek için ipucu vermektedir (72). Yedi yaşında obezitesi olan ve ergenlik döneminde obezitesi süren çocukların hemen tamamı yetişkinlikte de obeziteye sahip olacaktır (73). Yine de çocukluk ve ergenlik

ağırlığının önemine rağmen, çoğu kilolu bireyin kilo probleminin yetişkin yaşamında geliştiği görülmüştür (74).

Aşırı kilolu kadınların çoğu, ergenlik başlangıcından itibaren fazla kilo almaya başlar (75) ve bu da yetişkin döneminde daha yüksek BKİ'ne neden olur (76). Bu kilo alımı, gebelik ve menopoz gibi dönemlerde hızlanabilmektedir. Gebelik dönemindeki aşırı ağırlık artışı, doğum sonrası bu kiloların kalıcı olma riskini artırır (77, 78). Amerika'da postmenopozal kadınlarla ilgili yapılan Ülke Geneline Kadın Sağlığı Çalışmaları'nda (Study of Women's Health Across the Nation: SWAN), bel çevresi ve yağ kütlesi biyoelektriksel impedans ile ölçülmüştür. Son adet döneminden sonra 6 yıllık süre zarfında ağırlıkta (2.9 kg) ve bel çevresinde (5.7 cm) artış olduğu görülmüştür (79).

Framingham Kalp Çalışması'nda erkeklerin zaman içinde boyları ile orantılı olarak giderek ağırlaştığına dair kanıtlar vardır (65). Yaşlı erkeklerde testosteron düzeyindeki azalma ile ilişkili olarak yağ kütlesinde artış ve kas kütlesinde azalma görülmektedir.

Obezite ve fiziksel aktivite arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalar giderek artmakta ve hepsi de enerji tasarruflu cihazlar ile kişinin enerji harcamasının azaldığı ve kilo alımının arttığını göstermektedir (80). Ulusal Sağlık ve Beslenme Araştırması (National Health and Nutrition Examination Survey; NHANES) verileriyle yapılan bir analizde obezitenin; televizyon zamanı ve sedanter yaşam ile orta dereceli pozitif korelasyon gösterdiği, şiddetli fiziksel aktivite ile güçlü negatif korelasyon gösterdiği saptanmıştır (81). Sedanter yaşama en önemli katkının uzun süreli televizyon seyretmek olduğu ve bunun sonucunda obezite, diyabet gibi hastalıkların gelişim riskinin oldukça arttığı bilinmektedir (82). Hemşire'lerin Sağlık Çalışması'nda (Nurses' Health Study) televizyon izlemeye harcanan her iki saatlik artışın, obezite riskini %23, diyabet riskini %14 artırdığı gösterilmiştir (83). Televizyonun obezite üzerine etkisinin, yalnızca fiziksel aktivite azalmasından kaynaklanmadığı, beraberinde alınan enerji miktarının artışı ile de ilişkili olduğu düşünülmektedir (84, 85).

Ucuz, lezzetli, enerji yoğunluğu fazla gıdaların mevcudiyeti de dahil olmak üzere küresel gıda arzındaki değişiklikler, kısmen obezite prevalansının artmasından sorumludur (86). Glisemik indeksi yüksek besinler, şekerli içecekler, porsiyonu büyük hazır yiyecekler, fast food beslenme alışkanlığındaki artış gibi birçok faktör obeziteye katkıda bulunmaktadır. Epidemiyolojik veriler, yağ ve şeker oranı yüksek diyetin obezite ile doğrudan ilişkili olduğunu göstermektedir. Örneğin, yapılan prospektif bir çalışmada patates cipsi, şekerli içecekler, işlenmemiş kırmızı et tüketimindeki artışın kilo alımına pozitif etkisi olduğu; buna karşılık sebze, kepekli tahıllar, meyveler, kuruyemişler ve yoğurt tüketiminin kilo alımına negatif etkisi olduğu görülmüştür (87). Bunlar dışında gece yeme sendromu, aşırı yeme bozukluğu gibi beslenme sorunları ve sigarayı bırakmanın da obeziteye katkıda bulunduğu düşünülmektedir (88-90). Ayrıca antipsikotikler, lityum, trisiklik antidepresanlar, antiepileptikler ve antidiyabetiklerden bazıları da kilo alımına neden olabilmektedir.

2.1.6. Obeziteye Eşlik Eden Hastalıklar

Obezite, beraberinde mevcut olan hastalıkların da etkisi ile mortalite ve morbiditesi oldukça yüksek bir hastalıktır. Koroner kalp hastalığı, diğer aterosklerotik hastalıklar, Tip 2 diyabet ve OSAS (Obstruktif Uyku Apne Sendromu) mortalite için çok yüksek risk kategorisini oluştururken; osteoartrit, kolelitiazis, non alkolik yağlı karaciğer hastalığı ve PKOS morbiditeyi artıran başlıca hastalıklardır.

Tip 2 diyabetin %80'den fazlasının obeziteyle ilişkili olduğu bilinmektedir. Özellikle viseral yağ dokusuyla arasında kuvvetli ilişki tanımlanmaktadır, ancak total vücut yağı veya subkutan yağ dokusu ile ilişkisi bulunamamıştır. Yine obezite olgularının neredeyse yarısında kan basıncı yüksekliği tespit edilmiştir. Ayrıca obezitenin dislipidemi, inme, kalp yetersizliği, atrial fibrilasyon ve demans riskinde de artışa neden olduğu bilinmektedir.

Obezitede bazı kanser türlerinde de artış görülmektedir. Bunlar özofagus, ince barsak, kolon, rektum, karaciğer, safra kesesi, pankreas, böbrek, prostat, meme, over, endometrium ve serviks kanserleri, lösemi, lenfoma ve multiple miyelomdur.

Obezitenin kronik böbrek hastalığı, böbrek taşı, üriner inkontinans, obezite hipoventilasyon sendromu, gastroözofajial reflü hastalığı, eroziv özofajit, erektil disfonksiyon ve depresyonla da ilişkili olduğu bulunmuştur.

Obeziteyle birlikte anılması gereken en önemli kavramlardan biri de metabolik sendromdur. IDF tarafından belirlenen beş kriterden üçünün varlığı metabolik sendrom olarak adlandırılır (91). Bu kriterler abdominal obezite (bel çevresi erkekte ≥ 94 cm, kadında ≥ 80 cm), açlık kan şekeri ≥ 100 mg/dl (veya daha önce Tip 2 diyabet tanısı almış olmak), kan basıncı $\geq 130/80$ mmHg (veya ilaç tedavisi altında olan hipertansiyon tanısı), trigliserit ≥ 150 mg/dl (veya ilaç tedavisi altında hipertrigliseridemi), HDL-kolesterol erkekte < 40 mg/dl ve kadında < 50 mg/dl şeklindedir.

2.1.7. Obezitesi Olan Hastanın Değerlendirilmesi

Hastanın öncelikle boy ve kilosu ölçülerek BKİ hesaplanmalıdır. BKİ ≥ 30 kg/m² olan hastaların BKİ düzeyine göre obezite sınıflandırması yapılmalıdır. Bu sınıflandırma özellikle artmış kardiyovasküler riski tanımlamaktadır. Ayrıca BKİ ≥ 25 kg/m² olan hastalar da bel çevresi ölçülerek risk sınıflandırmasına katılmalıdır (Tablo 3).

Tablo 3: Obezitenin BKİ, bel çevresi ve ilişkili hastalık riskine göre sınıflandırılması

	BKİ (kg/m ²)	Obezite sınıfı	Bel çevresine göre hastalık riski	
			Erkek ≥ 94 cm	Erkek ≥ 102 cm Kadın ≥ 80 cm
Fazla kilolu	25.0 – 29.9		Artmış	Yüksek
Obezite	30.0 – 34.9	I	Yüksek	Çok yüksek
Obezite	35.0 – 39.9	II	Çok yüksek	Çok yüksek
Morbid obezite	≥ 40	III	Aşırı yüksek	Aşırı yüksek

Genel olarak, obezitesi olan hastanın değerlendirilmesinde, obezite ile ilişkili anamnez alınmalı, obezitenin tipi ve derecesini tayin edecek şekilde fizik muayene yapılmalı, sekonder obezite nedenleri ve obeziteyle ilişkili hastalıklar açısından incelenmelidir.

Anamnez kısmında; hastanın yaşı, cinsiyeti, ırkı, eğitim düzeyi, medeni durumu, mesleği/işi, obezite başlama yaşı/süresi, beslenme alışkanlıkları, fiziksel aktivite durumu, sigara/alkol/madde kullanımı, kronik hastalık ve ilaç kullanımı, uyku düzeni, aile hikayesi sorgulanmalıdır (92).

Hastanın fizik muayenesinde; boy ve ağırlık ölçümü, BKİ'nin hesaplanması, bel çevresi ve kan basıncı ölçümü, nabız ve cilt muayenesi, sekonder obezite düşündürecek bulguların atlanmaması önemlidir.

Laboratuvar incelemelerinde; açlık kan plazma glukozu, HbA1c, açlık lipid düzeyleri (trigliserit, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol, total kolesterol), karaciğer enzimleri (AST, ALT, GGT, ALP), böbrek fonksiyon testleri (kreatinin, kan üre azotu), elektrolitler (sodyum, potasyum, kalsiyum vb.), serum ürik asit, tam idrar analizi, EKG (ve gerekirse ileri kardiyovasküler inceleme) bakılmalıdır. Sekonder obeziteye dair bulguya rastlanırsa, bu hastalığa yönelik ek tetkik istenmesi önemlidir.

2.1.8. Obezite Tedavisi

Obezitenin gelişiminin önlenmesi, obezite için atılan adımların en önemlisini oluşturmaktadır. Obezite tedavisinde amaç, yaşam kalitesindeki azalmalar dahil olmak üzere obezitenin komplikasyonlarını önlemek, tedavi etmek ve tersine çevirmektir. Özellikle kardiyovasküler hastalık riski durumunda, kilo vermek bu riskleri de azaltacağı için obezite tedavisi oldukça önem kazanmaktadır (93, 94). Vücut ağırlığının 6 aylık sürede %10 azalması, obezitenin yol açtığı sağlık sorunlarının önlenmesi açısından oldukça yararlıdır. Ancak kilo vermenin yanında bir önemli nokta da kişinin ulaştığı kiloyu koruyabilmesidir. Bunu başarabilen kişilerin azınlıkta olması oldukça önemli bir noktadır.

Obezite tedavisinde tıbbi beslenme tedavisi, egzersiz, davranış terapisi, farmakolojik tedavi ve cerrahi tedavi gibi çeşitli yöntemler kullanılmaktadır. Hastalar bireysel olarak değerlendirilmeli ve farmakolojik tedavi ile cerrahi tedavinin gerekliliği düşünülmelidir. Ancak her hastaya tıbbi beslenme tedavisi, egzersiz reçetelendirilmesi ve davranış değişikliği tedavisinin uygulanması oldukça

önemlidir; son yıllarda bu kombine tedavi şekli yaşam tarzı müdahale programı olarak anılmaktadır (95).

a. Tıbbi Beslenme Tedavisi:

Kilo kaybının korunması için yeme alışkanlığındaki değişikliğin kalıcı olması gerekir. Bu nedenle beslenme programı kişiye özel olmalıdır. Ayrıca bireyler uzun sürede zayıflatılmalı ve kısa dönemli (şok) programlardan uzak durulmalıdır.

Günlük enerji miktarının belirlenmesinde amaç, kişiye harcadığından daha az enerji vermektir. Haftada 0.5-1 kg ağırlık kaybını sağlayacak şekilde günlük enerji alımı azaltılmalıdır; ki bu da çoğunlukla 500-1000 kcal'lik bir azalmaya karşılık gelmektedir. Kadınlar için 1500 kcal/gün ve erkekler için 1500-1800 kcal/gün enerji alımı ile kilo kaybı sağlanabilmektedir.

Günlük enerjinin %55-60'ı karbonhidratlar, %25-30'u yağlar ve %12-15'i proteinlerden sağlanmalıdır. Günlük 2-3 litre kadar sıvı (bu sıvının 1-1.5 litresi su olmalı) tüketilmeli, 25-35 gram posa alınmalı, tuz alımı 5-6 gram ile kısıtlanmalı ve alkol mümkünse kullanılmamalıdır.

Beslenme düzeni günlük 4-6 öğün şeklinde olmalıdır. Öğün atlama ile vücut yağ kütlesi ve leptin konsantrasyonunun arttığı, ayrıca daha az sıklıkta-daha büyük öğünlere göre insülin sekresyonunda farklılıklar olduğu gösterilmiştir (96). Akşam öğününü 18:00-20:00 saatleri arasında yiyip, sonrasında besin tüketiminden kaçınmak da önemlidir.

Bir başka önemli nokta da alınan karbonhidratın içeriği ve glisemik indeks değeridir. Şeker gibi basit karbonhidratlar yerine; kuru baklagiller, tam tahıl ürünleri, bulgur gibi kompleks karbonhidrat içeren besinler tüketilmelidir. Ayrıca glukoz yerine fruktoz tüketiminin artması da obezitenin artması ile ilişkilidir. Çünkü fruktozun vücutta metabolize olurken glukozdan farklı bir yol izleyerek insülin düzeyini artırmadığı, leptin düzeyini düşürdüğü ve ghrelin salınımını baskılamadığı bilinmektedir. Elli gram karbonhidrat içeren referans besine kıyasla seçilen besinin 50 gram karbonhidrat içeren miktarının kan şekerini yükseltme oranı, glisemik indeks olarak tanımlanmaktadır. Yüksek glisemik indeksli (>70) besinler hızlı

karbonhidrat emilimine neden olarak insülin ve glukagon salınımının dengesinin bozulmasına, doyumluk hissinin azalmasına ve uzun vadede aşırı besin alınımına neden olurlar. Bu nedenle beyaz ekmek gibi birçok rafine tahıl ürünleri, patates, pirinç gibi yüksek glisemik indekse sahip besinlerden uzak durulmalıdır (28).

b. Fiziksel aktivite:

Fiziksel aktivitenin artırılması hem kilo verme, hem de verilen kilonun korunmasında oldukça önemlidir. Ayrıca visceral yağ azaltma, kas kitlesini artırma, insülin direncini azaltma, kan basıncı ve lipid profilini düzeltme gibi etkileri ile obezitenin en önemli mortalite nedenleri arasında olan kardiyovasküler hastalık riskini azaltmaktadır.

Genel olarak hastalara önerilen günde ortalama 30-45 dakika süren ve mümkünse haftanın her günü yapılan orta düzeyde bir egzersizdir. Buna örnek olarak 5-6 km/saat hızında yapılan yürüyüş gösterilebilir.

Daha önce böyle bir alışkanlığı olmayan hastaları, fiziksel aktivite programına başlamadan önce mutlaka kardiyovasküler açıdan değerlendirmek gerekir. Ayrıca adrenerejik aktivitenin daha yoğun ve kardiyovasküler olay riskinin daha fazla olduğu sabah saatleri yerine akşam üzeri egzersiz yapılması önerilmektedir. Yine de fiziksel aktivitenin saati ve türü kişinin yaşamına uygun şekilde düzenlenmelidir.

c. Bilişsel Davranışçı Terapi:

Obezitesi olan bireylerin özgeçmişlerinde başarısız diyet ve egzersiz girişimleri, sosyal yaşamlarında maruz kaldıkları ayrımcılık gibi birçok psikolojik travma yatmaktadır. Bu travmaları iyi öğrenmek ve sorunların kaynağını tespit etmek kilo verme yolunda oldukça önemlidir. Davranış temelli tedavi programlarının kilo kaybı sonuçlarını iyileştirdiği ve obezite ile ilişkili hastalıkların riskini azalttığı görülmektedir (97). Amerika Birleşik Devletleri Önleyici Hizmetler Görev Gücü (The US Preventive Services Task Force: USPSTF), BKİ ≥ 30 kg/m² olan tüm

yetişkinlere, kilo kaybı ve kaybedilen kilonun korunması amacıyla, klinisyenlerin yoğun ve çok bileşenli davranışsal terapi teklif etmesini önermektedir (98).

Davranış terapisi obezitesi olan hastanın yönetiminde temel yapıtaşını oluşturmaktadır. Bu doğrultuda hedeflenen; beslenme düzenini değiştirme ve izleme, fiziksel aktiviteleri değiştirmek, çevrede yeme davranışını tetikleyen uyaranları kontrol etmektir. En önemlisi de bu hedeflerin uzun vadede sürdürülebilirliğini sağlamaktır; bu nedenle temel belirleyici seçilen programa bağlılık derecesi gibi görünmektedir (99).

d. Farmakolojik tedavi:

Obezitenin ilaçla tedavisi önemli bir sağlık konusu haline gelmiştir. Obezitede farmakolojik tedavi endikasyonları; BKİ ≥ 30 kg/m² olup, yaşam tarzı müdahalesine rağmen kilo kontrolü sağlanamayan olgular, BKİ 27-29.9 kg/m² olup komorbiditeleri (Tip 2 diyabet, koroner arter hastalığı, serebrovasküler hastalık, hipertansiyon, dislipidemi) olan hastalar ve BKİ 25-29.9 kg/m² olup bel çevresi erkeklerde 102 cm, kadınlarda 88 cm veya üzerinde olan olgulardır.

Obezite tedavisinde kullanılan, ülkemizde onay almış ilaçlar; orlistat ve liraglutiddir. Liraglutid, bir GLP-1 agonisti olup, glukoz bağımlı insülin salınımını uyarır, glukagon yanıtını azaltır ve gastrik boşalmayı yavaşlatarak iştahı azaltır. Orlistat ise pankreatik lipazın selektif inhibitörüdür ve intestinal yağ emilimini azaltır.

e. Cerrahi tedavi:

Obezitede cerrahi tedavi günümüzde daha çok tercih edilmekte ve bariyatrik cerrahi olarak anılmaktadır. Bariyatrik cerrahi endikasyonları; BKİ ≥ 40 kg/m² olması, BKİ ≥ 35 kg/m² ve obezite ilişkili komorbiditelerin tıbbi tedavi ve yaşam biçimi değişiklikleri ile kontrol edilememesi ve cerrahi dışı yöntemlerin daha önce uygulanmış ancak başarısız olması şeklinde sayılabilir.

Bariyatrik tedavi yöntemleri arasında gıda alımını kısıtlama (restriktif) şeklinde etki gösteren vertikal band gastropласти ve laparoskopik ayarlanabilir gastrik

band, sleeve gastrektomi, malabsorbsiyon yaparak etki gösteren jejunoileal bypass ve duodenal switch sayılabilir. Ayrıca Roux-en-Y gastrik bypass, biliyopankreatik diversiyon ve biliyopankreatik diversiyon/duodenal switch şeklinde kombine yöntemler de mevcuttur.

2.2. KARDİYOVASKÜLER HASTALIKLAR

2.2.1. Kardiyovasküler Hastalık Tanımlaması ve Epidemiyolojisi

Kardiyovasküler hastalıklar (KVH) özellikle 60 yaşın üzerindeki bireylerde görülmekle birlikte genel nüfusta oldukça yaygındır. 2012 ve 2013 yıllarında, dünya genelinde yılda 17.3 milyon ölümün kardiyovasküler hastalık nedeni görüldüğü saptanmıştır (100-102).

Kardiyovasküler hastalıklar dört ana sınıfta toplanmaktadır:

-Miyokard enfarktüsü (MI), angina pectoris, kalp yetmezliği ve kardiyak ölüm ile kendini gösteren koroner kalp hastalığı (KKH)

-İnme ve geçici iskemik atak ile kendini gösteren serebrovasküler hastalık

-Ekstremitte iskemisi ve kladikasyon ile kendini gösteren periferik arter hastalığı

-Torasik veya abdominal aort anevrizması (Aort ateroskleroza)

Bilinen kardiyovasküler hastalığı olmayan otuzlu yaşlarındaki bireylerde, yaşam boyu genel kardiyovasküler hastalık riski %50'ye yaklaşmaktadır (103). Koroner kalp hastalığı toplam kardiyovasküler hastalık vakalarının yaklaşık üçte birini veya yarısı oluşturmaktadır (104). Yaşam boyu koroner kalp hastalık gelişme riski de başlangıçta koroner kalp hastalığı olmayan 40-94 yaş arasındaki 7733 kişinin katılımıyla gerçekleştirilen Framingham Kalp Çalışması'nda gösterilmiştir (105). Bu çalışmada 40 yaşındaki bireyler için yaşam boyu risk erkeklerde %49, kadınlarda %32 olarak saptanmıştır. Türk Kardiyoloji Derneği tarafından yürütülen TEKHARF (Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri) çalışmasının verilerine göre,

Türkiye’de 2 milyon koroner kalp hastasının bulunduğu ve önümüzdeki 10 yıl içinde bu sayının 5.6 milyona ulaşmasının beklendiği bildirilmiştir (106).

Kardiyovasküler hastalıkların çoğu gelişmiş ülkelerde önde gelen ölüm nedeni olmakla birlikte, son yıllarda akut miyokard enfarktüsüne bağlı ölüm oranı %50’ye kadar azalmış görünmektedir. Amerika Birleşik Devletleri’nde yılda yaklaşık 1.5 milyon kişi kalp krizi veya inme geçirmekte ve bu da 250.000’den fazla ölümlerle sonuçlanmaktadır (107, 108). TEKHARF çalışması verilerine göre, Türkiye’de nedeni bilinen ölümler arasında koroner kalp hastalığına bağlı ölümler %42.5’lik oranla ilk sırada yer almaktadır; ikinci sırada kansere bağlı ölümler ve üçüncü sırada ise serebrovasküler hastalık nedenli ölümler izlenmektedir (106).

İnsan ömründeki uzama ve 1975’ten beri koroner kalp hastalığı, inme kaynaklı ölümlerin oranında düşüşe rağmen, kardiyovasküler hastalık ve bununla ilişkili komplikasyonların tedavisi oldukça yaygın ve pahalıdır (109-113). İlk kardiyovasküler hastalık olayı ile ilişkili ölüm oranlarındaki iyileşmelerle birlikte, gelişmekte olan ülkelerde de kardiyovasküler hastalık prevalansı hızla artmaktadır (114-116). 1990 ve 2010 yılları arasında, küresel nüfus artışının yanı sıra tedavide ve uzun ömürlülükteki artış nedeniyle koroner kalp hastalığının neden olduğu küresel yükün %29 oranında arttığı tahmin edilmektedir (117). Bu nedenle, yüksek maliyetli tedavi çalışmalarından ziyade esas ağırlık verilmesi gereken çalışmalar primer ve sekonder korunma üzerine olmalıdır (118).

2.2.2. Kardiyovasküler Hastalık Risk Faktörleri

Mortalite ve morbiditesi yüksek, ayrıca tedavisi oldukça maliyetli olan kardiyovasküler hastalıklardan korunmak esas hedefi oluşturmalıdır. Bu amaçla atılması gereken ilk adım kardiyovasküler hastalık risk faktörlerini belirlemektir. Kardiyovasküler hastalıklar için birçok risk faktörü, spesifik önleyici tedbirlerle değiştirilebilir. Elli iki ülkeden gelen hastaların oluşturduğu dünya çapındaki INTERHEART çalışmasında, ilk miyokard enfarktüsünün popülasyona bağlı riskinin %90’ından fazlasını potansiyel olarak değiştirilebilir dokuz faktörün (sigara içiciliği, dislipidemi, hipertansiyon, diyabet, abdominal obezite, psikososyal faktörler, sebze-

meyve tüketimi, alkol tüketimi ve düzenli fiziksel aktivite) oluşturduğu tespit edilmiştir (119).

Genel popülasyondaki birçok birey koroner kalp hastalığı için bir veya daha fazla risk faktörüne sahiptir ve koroner kalp hastalığı olaylarının %90'ından fazlası en az bir risk faktörü olan kişilerde ortaya çıkmaktadır (119-121). Kardiyovasküler mortalitenin yarısından fazlasından sorumlu olduğu tahmin edilen beş ana değiştirilebilir risk faktörü; dislipidemi, diyabet, hipertansiyon, obezite ve sigara içiciliğidir (122). Majör risk faktörlerinin yokluğu, koroner kalp hastalığı riskinin düşük olacağını öngörmektedir (121).

Hem Batı, hem de Asya popülasyonlarında yapılan çalışmalarda multiple risk faktörleri mevcut olduğunda kardiyovasküler hastalık riskinde artış kaydedilmiştir (120, 123-125). Chicago'da 20000 kadın ve erkeğin 22 yıllık izlemiyle gerçekleştirilen bir çalışmada, üç ana risk faktörün (total kolesterol ≥ 200 mg/dl, kan basıncı $\geq 120/80$ mmHg ve sigara içiciliği) ikisi veya tamamının hastalarda mevcut olduğu görülmüştür. Bu durumun hem erkekler, hem de kadınlarda; koroner kalp hastalığı (sırasıyla 5.5 ve 5.7), kardiyovasküler hastalık (sırasıyla 4.1 ve 4.5) ve tüm nedenlere bağlı ölüm oranında (sırasıyla 3.2 ve 2.3) göreceli bir artışa neden olduğu gösterilmiştir (124).

Beş majör risk faktörünün değerlendirilmesinde yalnızca yüksek değerlerin değil, sınır değerlerin de oldukça önem kazandığı bazı çalışmalarda ortaya çıkarılmıştır. Framingham Kalp Çalışması ve Üçüncü Ulusal Sağlık ve Beslenme Değerlendirmesi (NHANES III) çalışmalarında koroner kalp hastalığı olmayan 35-74 yaş arası bireylerde bu risk faktörleri, sıklıkları ve sınır değerleri belirlenmeye çalışılmıştır (120). Sınır değerler sistolik kan basıncı için 120-139 mmHg, diastolik kan basıncı için 80-89 mmHg, LDL kolesterol için 100-159 mg/dl, HDL kolesterol için 40-59 mg/dl, diyabet için aşikar diyabet yokluğu ve bozulmuş açlık glukozu tanımı, sigara içiciliği için geçmişte sigara kullanmak olarak belirlenmiştir. Bu çalışmalarda koroner kalp hastalığı olaylarının %90'ından fazlasının en az bir risk faktörüne sahip bireylerde ortaya çıktığı ve yaklaşık %8'inde de birden fazla risk faktörünün sınırda yüksek olduğu belirlenmiştir. NHANES III çalışmasında

erkeklerin %26'sı, kadınların %41'i en az bir sınırdaki yüksek risk faktörüne sahipti ve herhangi bir yüksek veya sınırdaki yüksek risk faktörü olmaması; 35-44 yaş (%8.9) ve 45-54 yaş (%3.7) arasındaki kadınlar dışında nadirdi. Bu sonuçlarla birlikte son 20 yılda optimal kan basıncı, kan şekeri ve lipid değerleri aşağı doğru revize edilmiştir (126-128).

Kardiyovasküler risk faktörleri değiştirilebilir ve değiştirilemez olarak ikiye ayrılmaktadır. Değiştirilemez risk faktörleri yaş, erkek cinsiyet ve ailede erken koroner kalp hastalığı öyküsüdür. Değiştirilebilir risk faktörleri ise hipertansiyon, diyabet, obezite, sigara, aterosklerotik diyet, fiziksel inaktivite, dislipidemi, kronik böbrek hastalığı, metabolik sendrom, trombojenik durum olarak sayılabilir. Bu risk faktörlerinden obezite prevalansının ve buna bağlı diyabet hastalığının çarpıcı bir şekilde arttığı bilinmektedir. Diğer büyük risk faktörlerinde ise önemli ölçüde azalma mevcuttur (129). Bu durum antihipertansif ve lipid düşürücü ilaçların kullanımının artması ile ilişkilendirilmektedir.

a. Yaş ve cinsiyet:

Yaşın tek başına kardiyovasküler hastalık gelişimine katkıda bulunduğu bilinmektedir. Kardiyovasküler hastalık taramasından geçirilen 40 yaş ve üstü 3.6 milyondan fazla kişinin katılımıyla gerçekleştirilen bir çalışmada, herhangi bir vasküler hastalığın prevalansının yaşamın her on yılında anlamlı olarak arttığı gösterilmiştir (130). Bu çalışmaya göre 40-50 yaş arasındaki bireylerde vasküler hastalık prevalansı %2 iken, 71-80 yaş arasında %13 ve 91-100 yaş arasında ise %32.5 olarak görülmektedir.

Birçok popülasyon çalışmasında erkek cinsiyet; koroner kalp hastalığı ve kardiyovasküler hastalık ile ilişkili mortalite oranlarındaki artış için risk faktörü olarak tanımlanmıştır (131-133). Kadınlar ve erkekler arasındaki farkın; kardiyovasküler risk faktörlerinde, özellikle de HDL kolesterol / total kolesterol oranı ve sigara içiciliği arasındaki cinsiyet farklılıklarıyla ilişkili olduğu düşünülmektedir. Bazı çalışmalarda ise erkeklerdeki koroner kalp hastalığı riskinin, Y kromozomundaki değişimlerle ilgili olduğu sonucuna varılmıştır (134). Ortalama 56 ay boyunca takip edilen 31.000 hastanın (9378 kadın ve 22.168 erkek)

oluşturduğu ONTARGET ve TRANSCEND çalışmalarında kardiyovasküler ölüm de dahil olmak üzere tüm kardiyovasküler sonlanma noktaları için riskin kadınlarda erkeklere göre yaklaşık %20 daha düşük olduğu saptanmıştır (133).

b. Aile öyküsü:

Aile öyküsü; özellikle ailede erken hastalık öyküsü olan genç bireylerde, koroner kalp hastalığı için bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir (135-141). Birinci derece erkek akrabalarda 55 yaşından önce, birinci derece kadın akrabalarda 65 yaşından önce aterosklerotik kardiyovasküler hastalık gelişimi veya buna bağlı ölüm aile öyküsünü oluşturmaktadır. Ancak bazı çalışmalarda bu tanımlamanın değişmesi gerektiği, örneğin önemli ailesel kardiyovasküler olayda yaşa takılınmaması ve her yaştan birinci derece bir akrabada meydana gelen kardiyovasküler olay olarak tanımın yapılması önerilmiştir (142-144). Yine bir başka çalışmada miyokard enfarktüsü (MI) veya koroner kalp hastalığı ölümünün ötesinde inme, geçici iskemik atak, periferik arter hastalığı, abdominal aort anevrizması ve MI yokluğunda revaskülarizasyon gibi aterosklerozun diğer bulgularının da tanımlamada yer alması gerektiği vurgulanmıştır (144).

Birçok büyük kohort çalışmasında (Framingham Offspring Study: Framingham Offspring Çalışması, INTERHEART Çalışması, Women's Health Study: Kadın Sağlığı Çalışması, Physician's Health Study: Klinisyenlerin Sağlık Çalışması gibi) aile hikayesinin önemi gösterilmiş ve her birinde pozitif aile öyküsü ile koroner kalp hastalığı arasında ilişki olduğu saptanmıştır (135, 136, 138, 139, 145-148). Pozitif aile öyküsü varlığında koroner kalp hastalığı gelişme riski, çeşitli kohortlarda %15-100 arasında değişmekte olup, çoğu kohort çalışmasında %30-60 şeklinde tespit edilmiştir (144).

c. Hipertansiyon:

Hipertansiyon, koroner kalp hastalığı ve inmeden kaynaklı mortalite de dahil olmak üzere, tüm olumsuz kardiyovasküler sonuçlar için iyi belirlenmiş bir risk faktörüdür (149, 150). Özellikle sistolik kan basıncı ve izole sistolik hipertansiyon,

her yaşta ve her iki cinsiyette de önemli koroner kalp hastalığı risk faktörü olarak kabul edilmiştir (151). Framingham çalışmasında; sistolik kan basıncı, diastolik kan basıncı ve nabız basıncının (sistolik ve diastolik kan basıncı arasındaki fark) göreceli öneminin yaşla birlikte nasıl değiştiği gösterilmiştir (152). Buna göre 50 yaşın altındaki hastalarda diastolik kan basıncı, 60 yaş ve üstü hastalarda ise nabız basıncı koroner kalp hastalığı riskinin en güçlü göstergesi olarak kabul edilmiştir. INTERHEART çalışmasında ilk miyokard enfarktüsünün popülasyona bağlı riskinin %18'ini hipertansiyonun oluşturduğu ortaya çıkarılmıştır (119).

d. Dislipidemi:

Lipoprotein metabolizmasındaki bozukluklar sıklıkla aileseldir. Örnek olarak; yayımlanan bir seride tüm hastaların %54'ünde ve lipid anormalliği olanların %70'inde ailesel lipid bozukluğu olduğu gösterilmiştir (153). Serum kolesterolünün patojenik önemine dair kanıtlar, büyük ölçüde total ve LDL kolesterol seviyelerindeki düşüşün koroner olayları ve mortaliteyi azalttığını gösteren randomize kontrollü çalışmalardan gelmektedir (154-156). INTERHEART çalışmasında, ilk miyokard enfarktüsünün popülasyona bağlı riskinin %49'unu dislipideminin oluşturduğu gösterilmiştir (119). Artan koroner kalp hastalığı riski ile ilişkili olan lipid anormallikleri yüksek total kolesterol, yüksek LDL kolesterol, düşük HDL kolesterol, hipertrigliseridemi, artmış lipoprotein a ve artmış apolipoprotein C-III olarak sayılabilir.

e. Diyabet:

İnsülin direnci, hiperinsülinemi ve yüksek kan glukozu aterosklerotik kardiyovasküler hastalık ile ilişkilidir (157-164). 2002 Ulusal Kolesterol Eğitim Programı (National Cholesterol Education Program), diyabetin koroner kalp hastalığı riski eşdeğeri olduğunu belirtmiş ve onu en yüksek risk kategorisine yükseltmiştir (165). INTERHEART çalışması verilerine göre, diyabet ilk miyokard enfarktüsünün popülasyona atfedilen riskinin %10'unu oluşturmaktadır (119).

Diyabetin bir risk faktörü olarak önemine ek olarak, diyabet hastaları ayrıca hipertansiyon, obezite, dislipidemi gibi komorbid hastalıklar açısından da oldukça zengindir. Diyabet hastalarında hiperlipidemi ve hipertansiyonun agresif tedavisinin önemine dair güçlü kanıtlar mevcuttur (166-168).

f. Yaşam tarzı faktörleri:

Sigara içiciliği, koroner kalp hastalığı için oldukça önemli ve geri dönüşümlü bir risk faktörüdür. INTERHEART çalışmasına göre, sigara içmek ilk miyokard enfarktüsünün popülasyona bağlı riskinin %36'sını oluşturmaktadır (119). Miyokard enfarktüsü görülme sıklığı; sigara içmeyenlere göre, günde en az yirmi adet sigara içen erkeklerde üç kat, kadınlarda altı kat artmıştır (169, 170). Miyokard enfarktüsü geçirmiş olup sigara içen hastaların tekrar enfarktüs geçirme riskinin, sigarayı bırakma ile bir yıl içinde %50 oranında düşüp, iki yıl içinde içmeyenlerle aynı seviyeye indiği gösterilmiştir (171).

Egzersiz; orta dereceli bile olsa, koroner kalp hastalığı ve tüm nedenlere bağlı ölümlere karşı koruyucu etkiye sahiptir (119, 172-176). Egzersiz ile serum HDL kolesterol seviyesinde yükselme, kan basıncında azalma, insülin direncinde düşme ve vücut ağırlığında azalma gibi yararlı sonuçlar elde edilmektedir.

Koroner kalp hastalığı riskini artıran beslenme şekline örnek olarak yüksek glisemik indekse sahip besinlerin tüketimi, sebze-meyve porsiyonunun azlığı, fazla miktarda kırmızı et, az miktarda lif tüketimi gösterilebilir.

g. Obezite ve metabolik Sendrom:

Obezite, uzun zamandan beri kardiyovasküler hastalık riskinin artışıyla ilişkilendirilmiştir. Yapılan çalışmalarda BKİ, kardiyovasküler hastalık ve tüm nedenlere bağlı mortalite ile korele bulunmuştur (177). Ayrıca visceral adipozitenin öngörüsünde kullanılan bel çevresi ve bel-kalça oranı; insülin direnci, dislipidemi ve artmış kardiyovasküler hastalık riski ile bağlantılıdır (178). Bununla birlikte obezitenin kardiyovasküler hastalık riskini artırması, daha çok obezitenin birçok komorbid hastalığa yol açması şeklinde yorumlanmaktadır. Buna örnek olarak

obezitenin neden olduğu hiperinsülinemi, lipid anormallikleri ve kan basıncı artışı gibi değişiklikler sayılabilir.

Santral obezitenin yol açtığı hiperinsülinemi ve insülin direnci nedeniyle, tip 2 diyabet tüm etnik gruplarda obezite ile güçlü bir ilişki içinde kabul edilmiştir. Tip 2 diyabet vakalarının %80'inden fazlası obeziteyle ilişkilidir. Ayrıca obezite, düşük HDL kolesterol, yüksek LDL kolesterol, yüksek trigliserid, yüksek apolipoprotein B, yüksek total kolesterol gibi çeşitli zararlı etkilerle lipid bozukluklarına neden olur (179-180). Obezitesi olan kişilerde kan basıncı da sıklıkla artmaktadır (181). Hemşirelerin Sağlık Çalışması (Nurses' Health Study) raporunda BKİ, 18 yaş ve orta yaş sınıfında hipertansiyon oluşumu ile pozitif ilişkili bulunmuştur (182). Obezite yüksek diastol sonu hacme ve daha yüksek dolum basıncına neden olan aşırı hacim yüküyle ilişkilidir. Bu, hipertansiyon ile birleştiğinde, klinik olarak önemli olan sol ventrikül hipertrofisine (LVH) yol açar ve bu durum da kalp yetmezliği, ventriküler aritmi, miyokard enfarktüsü ve ölüm ile sonuçlanabilir (183). Obezitenin, obstrüktif uyku apnesi (OSAS) ile de ilişkili olduğu bilinmektedir (184).

Obezite bağımsız olarak kardiyovasküler hastalık riski ile ilişkiye aracılık eden inflamatuvar belirteçlerdeki artışlara neden olmaktadır (185). Bu inflamatuvar belirteçlere örnek olarak C-reaktif protein (CRP), IL-6 (interlökin-6) ve tümör nekroz faktörü-alfa (TNF-alfa) gösterilebilir. Sempatik sinir sistemi aktivasyonu, obezitede gözlenmiştir. Bunun sonucu olarak, hipertansiyon ve artmış afterload gelişmektedir (185, 186). Obezitede endotel disfonksiyonu da meydana gelmektedir. Bunun belirleyicisi olarak sistemik inflamasyon, nitrik oksit biyoyararlanımı, okside LDL ve insülin direnci kullanılabilir.

Obezite ve koroner kalp hastalığı arasındaki ilişki için obezitenin erken yaşta başlamasının önemine dair güçlü epidemiyolojik kanıtlar bulunmaktadır. Erken yaşta başlayan obezitenin önlenmesi, belki de popülasyondaki KVH yükünü azaltmak için en iyi strateji olabilir (187-190). Munster Kalp Çalışması'nda (PROCAM), 16288 erkek ve 7325 kadın yedi yıl kadar takip edilmiştir. Bu çalışmada BKİ ile inflamasyon ve tromboz belirteçlerine ek olarak; yaş, total kolesterol, LDL kolesterol, sistolik ve diastolik kan basıncı gibi diğer koroner kalp hastalığı risk

faktörleri arasında pozitif bir ilişki saptanmıştır (188). Vücut ağırlığının koroner kalp hastalığı üzerindeki etkisini değerlendiren çalışmaların bir meta analizinde, BKİ'deki her 5 ünite artış için koroner kalp hastalığında %29 artış olduğu görülmüştür (30). INTERHEART çalışmasında ilk miyokard enfarktüsü geçirme riskinin %20'sinin obeziteye bağlı olduğu bulunmuştur (119).

Obezite ve kalp yetmezliği; özellikle de korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği arasında önemli bir ilişki vardır (185, 191-193). Kalp yetmezliği öyküsü bulunmayan yaklaşık 6000 kişinin 14 yıl boyunca takip edildiği Framingham Kalp Çalışması'ndan yapılan bir analizde, obeziteye sahip olmayanlara göre obezitesi olan hastalarda kalp yetmezliği riskinin yaklaşık iki kat arttığı ortaya çıkarılmıştır (194). Hipertansiyon, diyabet, koroner kalp hastalığı, sol ventrikül hipertrofisi gibi diğer risk faktörleri için düzeltme yapıldıktan sonra, BKİ'deki her 1 kg/m²'lik artışın kalp yetmezliği riskini erkeklerde %5, kadınlarda %7 arttırdığı bildirilmiştir (194). Kilo fazlalığı, subklinik sağ ventrikül disfonksiyonu ile de ilişkili olup bu ilişkinin Tip 2 Diyabet, OSAS ve hipertansiyondan bağımsız olduğu belirlenmiştir. Obezite, atrial fibrilasyon riskinde belirgin artışa yol açmakta ve yapılan bir çalışmada beş atrial fibrilasyon vakasından birinin obeziteye bağlı olduğu belirtilmektedir (195).

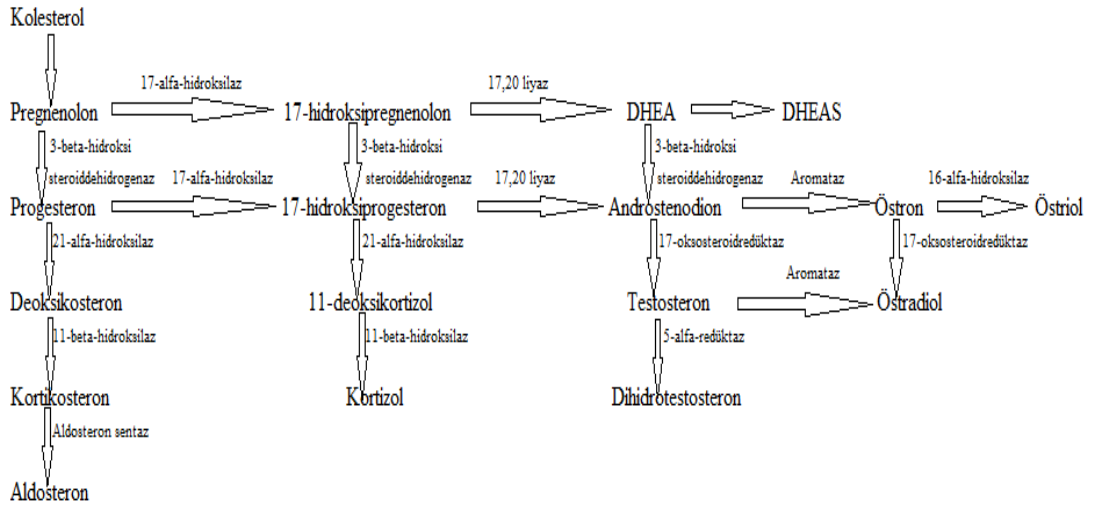
Kilo kaybının, obezite ile ilişkili kardiyovasküler risk faktörlerinin çoğunu iyileştirdiği ve önlediği bilinmektedir (196). Kilo kaybı ile birlikte kan basıncında azalma, diyabet insidansında azalma, insülin direncinde azalma, lipid profilinde iyileşme, CRP'de azalma ve endotel fonksiyonunda iyileşme gibi yararlı etkiler görülmektedir (193-202).

Abdominal obezite, hipertansiyon, diyabet ve dislipidemi kombinasyonuna sahip hastalarda metabolik sendrom (insülin direnci sendromu veya X sendromu olarak da bilinir) olduğu kabul edilir. Metabolik sendromu olan hastalarda koroner kalp hastalığı ve inme gelişimi için üç kat artan risk vardır (203).

2.3. SERUM ANDROJEN HORMONLARI

2.3.1. Serum Androjen Hormon Sentezi ve Salgılanması

Ondokuz karbon atomlu ve androjenik aktiviteye sahip steroidler adrenaller tarafından sentezlenir. Adrenal bezlerin en bol bulunan ürünleri dihidroepiandrosteron (DHEA) ve dihidroepiandrosteron-sülfattır (DHEAS). Zona retikulariste 17,20 liyaz aktivitesi ile 17-alfa-hidroksipregnenolondan oluşturulan DHEA, daha sonra sülfatlanarak DHEAS'a dönüşür. Bir başka zayıf androjen olan androstenedion, 17-hidroksiprogesteronun yan zincir bölünmesi ile üretilir ve daha sonra, çoğunlukla periferik dokularda 17-ketosteroidredüktaz tarafından testostereona dönüştürülür. Testosteron sentezinin çok küçük bir kısmı adrenal bezinden sağlanmaktadır (Adrenal steroid sentezi Şekil-2'de özetlenmiştir).



Şekil 2: Adrenal steroid sentezi

Kortikotropine ek olarak, adrenal androjen salgılanmasının uyarıcısı olarak birçok faktör öne sürülmektedir; bunlardan biri de prolaktindir (204, 205). Prolaktinomalı kadınlarda, serum DHEAS konsantrasyonları ile serum prolaktin konsantrasyonları arasında zayıf bir korelasyon bulunması bunu destekler niteliktedir. Ayrıca T-lenfosit süpresyonu yapan ilaçların adrenal androjen salgısını azalttığı gösterilmiştir (206).

- Serum endojen testosteron konsantrasyonu ile kardiyovasküler risk faktörleri arasındaki ilişkiler, endojen androjen, vücut yağ dağılımı ve insülin duyarlılığı arasındaki kompleks etkileşimlerden dolayı karışmaktadır.

- Testosteron, metabolik etkilerini doğrudan veya metabolitleri östradiol ve dihidrotestosteron üzerinden dolayı olarak gösterebilir. Testosteron ve östradiol etkileri; lipoprotein a üzerinde olduğu gibi birbirini destekleyici şekilde veya HDL kolesterol üzerindeki etkileri gibi karşıt şekilde olabilmektedir.

- Androjen reseptörünü kodlayan genlerdeki polimorfizm, testosteron ve dihidrotestosteronun genomik etkilerini ve biyoyararlanımını düzenler. Bu nedenle, herhangi bir testosteron serum konsantrasyonunda, bireysel hedef doku bölgelerindeki metabolik etkiler karmaşıktır.

- Dihidroepiandrosteron'un (DHEA), erkeklerde androjenik ortama karşı, ağırlıklı olarak östrojenik ve potansiyel olarak anti-aterojenik etkileri olan metabolitlere dönüşen bir prohormon gibi hareket ettiği ileri sürülmüştür (212, 213).

Birçok çalışmada koroner kalp hastalığı ve kardiyovasküler ölümlerin düşük testosteron düzeyine sahip erkeklerde daha sık görüldüğü gösterilmiştir (214-218). Ancak son zamanlarda yapılan iki çalışma, yüksek endojen androjen seviyelerinin de koroner kalp hastalığı ve ölüm riskini artırabileceği ihtimalini artırmıştır (219, 220).

Kesitsel çalışmaların (221-226) ve çok sayıda erkek katılımcının yer aldığı prospektif çalışmaların (227-233) çoğu DHEAS'un koroner kalp hastalığı ve kardiyovasküler hastalığa bağlı mortalite ile negatif bir ilişkisi olduğunu göstermiştir.

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. ÇALIŞMANIN TASARIMI

Çalışma; Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurul Yönergesi'ne göre hazırlanan etik kurul onayı alınarak ve İç Hastalıkları Kliniği tarafından planlanarak yürütülmüştür. Retrospektif ve tek merkezli bu çalışma, Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Obezite polikliniğinde takip edilen hasta dosyaları taranarak gerçekleştirildi ve kriterlere uygun 203 hasta çalışmaya dahil edildi.

Çalışmaya dahil etme kriterleri:

- Obezite polikliniğinde son 5 yıl içerisinde dosya açılıp takip edilme
- $\text{Beden kitle indeksi} \geq 30 \text{ kg/m}^2$ olmak
- 30-74 yaş aralığında olmak

Çalışmada dışlama kriterleri:

- Obezite tanı kriterini karşılayamamak
- 30 yaş altı ve 74 yaş üstü olmak
- İskemik kalp hastalığı, periferik arter hastalığı, serebrovasküler hastalık gibi kardiyovasküler hastalık tanısı olmak
- Koroner revaskülarizasyon ve/veya karotis cerrahi işlemi öyküsüne sahip olmak
- Serum androjen düzeyini etkilediği kanıtlanmış ilaç kullanmak, şeklindeydi.

3.2. ÇALIŞMA

Obezite polikliğinde son 5 yıllık süreçte dosya açılıp takip edilen, kriterlere uygun 203 hasta incelendi. Obezite hasta takip formundan hastaların yaş, cinsiyet gibi demografik özellikleri ve kronik hastalık öyküsü, aile öyküsü, kullandığı ilaçlar, sigara içiciliği, sistolik/diastolik kan basıncı, bel çevresi, kalça çevresi, boyu, kilosu ve beden kitle indeksi dökümante edildi. Hastaların boyu ve kilosu ilk muayenelerinde standartlara uygun şekilde ölçülmüştür. BKİ, kilogram (kg) cinsinden ağırlığın, metre (m) cinsinden boyun karesine bölünmesi şeklinde hesaplanmıştır. Bel ve kalça çevresi de yine ilk muayenede standartlara uygun bir şekilde, ayakta ve elastik olmayan mezura ile ölçülmüştür. Bel çevresi (cm) ve kalça çevresi (cm) ölçümleri oranlanarak bel-kalça oranı hesaplanmış ve verilere eklenmiştir. Kan basıncı hastalar 5 dakika dinlendikten sonra, oturma pozisyonunda, sol koldan standardize edilmiş sfingomanometre ile uygun tekniklerle ölçülmüştür. Kardiyovasküler hastalık açısından hastalar, anamnez, fizik muayene, istirahat elektrokardiyografi ve ekokardiyografi verileri ile birlikte değerlendirilmiş ve kardiyovasküler hastalık düşünülen bireyler çalışma dışında bırakılmıştır.

Laboratuvar tetkiklerine hastane veritabanından ulaşılmış ve yine hastaların ilk muayene tarihleri baz alınarak veriler kaydedilmiştir. Hastaların açlık kan şekeri, insülin, HbA1c, total kolesterol, trigliserid, HDL kolesterol, LDL kolesterol, total testosteron, DHEAS ve östradiol (E2) (sadece kadın hastalarda) değerleri dökümante edilmiştir.

Kardiyovasküler risk hesaplamasında Framingham Kalp Çalışması sonuçlarına dayanılarak oluşturulan, sekiz parametrelilik skorlama sistemi kullanılmıştır. Framingham Kalp Çalışması ağ sayfasında cinsiyet, yaş, sistolik kan basıncı, antihipertansif tedavi kullanımı, diyabet varlığı, sigara içiciliği, total kolesterol ve HDL kolesterol bilgileri girilerek 10 yıllık kardiyovasküler risk skoru hesaplanmıştır. Bu skorlama sisteminde yer alan 'current smoker' ifadesi nedeniyle, sadece sigara içmeye halen devam eden hastalar sigara içicisi olarak kabul edilmiştir. Diyabet varlığı, önceden diyabet tanısı konulup tedavi alan hastalar ve/veya Türkiye

Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMĐ) alışma grubunun 2018 diyabet tanı kriterlerine uyan hastalar şeklinde belirlenmiştir.

3.3. İSTATİSTİKSEL YÖNTEM

Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan en düşük, en yüksek, frekans ve oran değerleri kullanılmıştır. Değişkenlerin dağılımı kolmogorov simirnov testi ile ölçüldü. Nicel bağımsız verilerin analizinde mann-whitney u test kullanıldı. Korelasyon analizinde spearman korelasyon analizi kullanıldı. Anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi. Analizlerde SPSS 22.0 programı kullanılmıştır.

3.4. ETİK KURUL ONAYI

Çalışmamız Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakóltesi Dekanlığı Akademik Kurulu tarafından 184 karar no ile 27.03.2019 tarihinde onaylanmıştır (Ek-1).

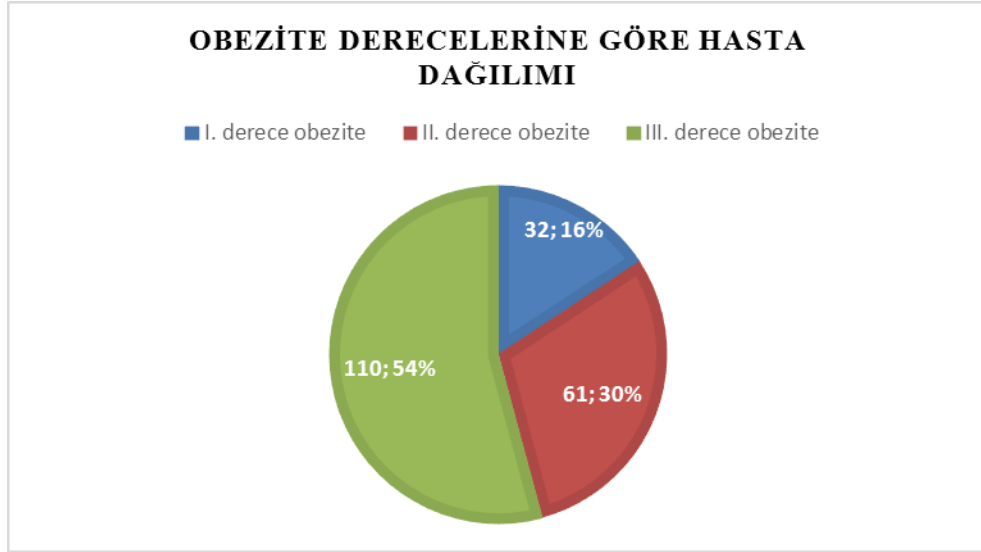
Çalışmamız İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 1799 karar no ile 26.04.2019 tarihinde onaylanmıştır (Ek-2).

4. BULGULAR

Çalışma 166'sı (%81.8) kadın ve 37'si (%18.2) erkek, toplam 203 hastadan oluşmaktaydı. Vakaların yaş ortalaması 44.9 ± 10.7 yıl (30.0 - 71.0 aralığında) idi. Vücut ağırlığı ortalaması 106.3 ± 17.1 kg (70.0 - 170.0 aralığında) idi. Hastaların boy ortalaması 161.4 ± 9.6 cm (143.0 – 193.0 aralığında) idi. Bel çevresi ortalaması 119.9 ± 11.9 cm (90.0 – 158.0 aralığında) idi. Vakaların kalça çevresi ortalaması 129.1 ± 11.9 cm (100.0 – 158.0 aralığında) idi. Bel/kalça oranı ortalaması 0.93 ± 0.06 (0.76 – 1.14 aralığında) tespit edildi. Beden kitle indeksi ortalaması 40.5 ± 5.8 kg/m² (30.0 – 65.6 aralığında) saptandı. Beden kitle indeksi klasifikasyonu yapıldığında 32 hasta (%15.8) I. derece obezite, 61 hasta (%30) II. derece obezite ve 110 hasta (%54.2) III. derece obezite grubundaydı. Hastaların beden kitle indeksine göre sınıflandırması Şekil 3'te ve sosyodemografik özellikleri tablo 4'te görülmektedir.

Tablo 4: Hastaların demografik özellikleri

	Min-Mak	Median	Ort.±s.s/n-%
Yaş	30,0 - 71,0	45,0	44,9 ± 10,7
Cinsiyet	Kadın		166 81,8%
	Erkek		37 18,2%
Boy (cm)	143,0 - 193,0	160,0	161,4 ± 9,6
Kilo (kg)	70,0 - 170,0	105,0	106,3 ± 17,1
Bel Çevresi (cm)	90,0 - 158,0	120,0	119,9 ± 11,9
Kalça Çevresi (cm)	100,0 - 158,0	129,0	129,1 ± 11,9
Bel/Kalça Oranı	0,76 - 1,14	0,93	0,93 ± 0,06
Beden Kitle İndeksi (kg/m ²)	30,0 - 65,6	40,0	40,5 ± 5,8



Şekil 3: Hastaların obezite derecesine göre dağılımı

Obeziteye eşlik eden kronik hastalıklara bakıldığında 152 kişide (%74.9) ek hastalık varken, 51 kişide (%25.1) yoktu. Kronik hastalıklar arasında başı çekenler diyabet, hipertansiyon, hiperlipidemi ve hipotiroidi idi. Framingham risk skorlama sisteminde de yer alan diyabet ve hipertansiyon ayrıca oranlandı. Hastaların 59'unda (%29.1) diyabet varken, 144'ünde (%70.9) yoktu. Hipertansiyon tanısı olan ve antihipertansif tedavi kullanan hasta sayısı 63 (%31.0), kullanmayan hasta sayısı ise 140 (%69.0) idi. Yine skorlama sisteminde yer alan sigara içiciliği de hastaların 66'sında (%32.5) mevcut iken, 137'si (%67.5) sigara içmiyordu. Hastaların kronik hastalıklara göre dağılımı Tablo 5'te gösterilmiştir.

Tablo 5: Hastaların kronik hastalıklara göre dağılımı

Kronik Hastalık varlığı	(-)	51	25,1%
	(+)	152	74,9%
Diyabet varlığı	(-)	144	70,9%
	(+)	59	29,1%
Antihipertansif ilaç kullanımı	(-)	140	69,0%
	(+)	63	31,0%

Hastaların sistolik kan basıncı ortalaması 121.5 ± 12.1 mmHg (90.0 – 190.0 aralığında) idi. Diastolik kan basıncı ortalaması 77.6 ± 6.6 mmHg (60.0 – 100.0 aralığında) bulundu. Vakaların açlık kan şekeri ortalaması 110.2 ± 33.5 mg/dl (71.0 – 312.0 aralığında) idi. HbA1c ortalaması 6.0 ± 0.9 % (4.9 – 11.1 aralığında) tespit edildi. Vakaların insülin ortalaması 15.1 ± 13.2 μ U/mL (0.7 – 147.5 aralığında) idi. Total kolesterol ortalaması 210.3 ± 41.5 mg/dL (120.0 – 370.0 aralığında), trigliserid ortalaması 154.1 ± 93.1 mg/dL (40.0 – 1047.0 aralığında) tespit edildi. Vakaların HDL kolesterol ortalaması 49.1 ± 11.7 mg/dL (25.0 – 90.0 aralığında), LDL kolesterol ortalaması 130.3 ± 35.0 mg/dL (61.4 – 264.4 aralığında) idi.

Hastaların DHEAS ortalaması 162.4 ± 113.0 μ g/dL (28.0 – 573.0 aralığında) idi. Total testosteron ortalaması 85.2 ± 105.8 ng/dL (0.1 – 479.9 aralığında) tespit edildi. Kadın hastalarda incelenen östradiol ortalaması 72.3 ± 83.0 pg/mL (20.0 – 524.0 aralığında) saptandı.

Cinsiyet, yaş, sigara içiciliği, diyabet varlığı, antihipertansif tedavi kullanımı, sistolik kan basıncı, HDL kolesterol ve total kolesterol parametreleri kullanılarak hesaplanan Framingham risk skoru ortalaması 8.8 ± 8.9 (0.4 – 47.6 aralığında) saptandı. Hastaların fizik muayene ve laboratuvar değerleri Tablo 6’da gösterilmiştir.

Tablo 6: Hastaların fizik muayene ve laboratuvar değerleri

	Min-Mak	Median	Ort. \pm s./n-%
Sistolik Kan Basıncı (mmHg)	90,0 - 190,0	120,0	121,5 \pm 12,1
Diastolik Kan Basıncı (mmHg)	60,0 - 100,0	80,0	77,6 \pm 6,6
Glukoz (AKŞ)(mg/dL)	71,0 - 312,0	101,0	110,2 \pm 33,5
Total Kolesterol (mg/dL)	120,0 - 370,0	207,0	210,3 \pm 41,5
HDL Kolesterol (mg/dL)	25,0 - 90,0	47,0	49,1 \pm 11,7
LDL Kolesterol (mg/dL)	61,4 - 264,4	126,7	130,3 \pm 35,0
Trigliserid (mg/dL)	40,0 - 1047,0	138,0	154,1 \pm 93,1
Total Testosteron (ng/dL)	0,1 - 479,9	40,7	85,2 \pm 105,8
DHEAS (μ g/dL)	28,0 - 573,0	133,4	162,4 \pm 113,0
İnsülin (μ U/mL)	0,7 - 147,5	12,4	15,1 \pm 13,2
Östradiol (pg/mL)	20,0 - 524,0	44,0	72,3 \pm 83,0
HbA1c (%)	4,9 - 11,1	5,8	6,0 \pm 0,9
Framingham Risk Skoru (%)	0,4 - 47,6	5,7	8,8 \pm 8,9

Kadınlarda total testosteron ve DHEAS değeri erkeklerden anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha düşüktü. Ve yine kadınlarda Framingham risk skoru erkeklerden anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha düşüktü (Tablo 7).

Tablo 7: Erkek ve kadınlarda DHEAS, Total testosteron ve Framingham risk skoru dağılımı

	Kadın		Erkek		P
	Ort.±s.s	Medyan	Ort.±s.s	Medyan	
Total Testosteron	38,9 ± 24,1	36,0	293,0 ± 76,8	288,5	0,000 ^m
DHEAS	148,8 ± 105,0	121,3	223,6 ± 128,0	211,9	0,001 ^m
Framingham Risk Skoru	8,0 ± 8,2	4,9	12,1 ± 11,1	8,4	0,017 ^m

^mMann-whitney u test

Tüm hasta grubunda Framingham risk skoru ile yaş, bel çevresi, bel/kalça oranı, sistolik kan basıncı, diastolik kan basıncı, glukoz, total kolesterol, LDL kolesterol, trigliserid, insülin ve HbA1c değeri arasında anlamlı ($p < 0.05$) pozitif korelasyon gözlenmiştir. Framingham risk skoru ile DHEAS, boy ve östradiol değeri arasında anlamlı ($p < 0.05$) negatif korelasyon gözlenmiştir. Framingham risk skoru ile diğer parametreler arasında anlamlı ($p > 0.05$) korelasyon gözlenmemiştir.

Tüm hasta grubunda total testosteron ile DHEAS, boy, ağırlık, bel çevresi, bel/kalça oranı, insülin ve östradiol değeri arasında anlamlı ($p < 0.05$) pozitif korelasyon gözlenmiştir. Total testosteron ile yaş ve HDL kolesterol değeri arasında anlamlı ($p < 0.05$) negatif korelasyon gözlenmiştir. Total testosteron ile diğer parametreler arasında anlamlı ($p > 0.05$) korelasyon gözlenmemiştir.

Tüm hasta grubunda DHEAS ile boy, ağırlık, insülin ve östradiol değeri arasında anlamlı ($p < 0.05$) pozitif korelasyon gözlenmiştir. DHEAS ile yaş, sistolik kan basıncı, glukoz, total kolesterol, LDL kolesterol, trigliserid ve HbA1c değeri arasında anlamlı ($p < 0.05$) negatif korelasyon gözlenmiştir. DHEAS ile diğer parametreler arasında anlamlı ($p > 0.05$) korelasyon gözlenmemiştir. Framingham risk skoru, DHEAS ve total testosteronun diğer parametreler ile ilişkisi Tablo 8'de gösterilmiştir.

Tablo 8: Framingham risk skoru, DHEAS ve Total testosteron'un diğer parametreler ile ilişkisi

	Framingham Risk S.		Total Testosteron		DHEAS	
	r	p	r	p	r	p
Total Testosteron	0,031	0,657				
DHEAS	-0,326	0,000	0,590	0,000		
Yaş	0,780	0,000	-0,279	0,000	-0,549	0,000
Boy	-0,141	0,045	0,512	0,000	0,240	0,001
Kilo	-0,009	0,900	0,399	0,000	0,264	0,000
Bel Çevresi	0,223	0,001	0,269	0,000	0,132	0,060
Kalça Çevresi	0,043	0,545	0,029	0,685	0,089	0,209
Bel/Kalça Oranı	0,251	0,000	0,327	0,000	0,050	0,482
Beden Kitle İndeksi	0,077	0,278	0,022	0,755	0,095	0,179
Sistolik Kan Basıncı	0,556	0,000	0,019	0,791	-0,138	0,049
Diastolik Kan Basıncı	0,285	0,000	0,085	0,229	-0,075	0,285
Glukoz (AKŞ)	0,502	0,000	-0,136	0,052	-0,206	0,003
Total Kolesterol	0,413	0,000	-0,110	0,117	-0,194	0,005
HDL Kolesterol	-0,010	0,889	-0,244	0,000	-0,123	0,080
LDL Kolesterol	0,336	0,000	-0,055	0,434	-0,153	0,029
Trigliserid	0,442	0,000	-0,017	0,813	-0,182	0,009
İnsülin	0,140	0,048	0,199	0,005	0,150	0,034
Östradiol	-0,390	0,000	0,192	0,021	0,211	0,011
HbA1c	0,540	0,000	-0,058	0,408	-0,235	0,001

Spearman Korelasyon ilişkisi

Cinsiyet özelinde incelendiğinde kadınlarda Framingham risk skoru ile yaş, bel çevresi, bel/kalça oranı, BKİ, sistolik kan basıncı, diastolik kan basıncı, glukoz, total kolesterol, LDL kolesterol, trigliserid, insülin ve HbA1c değeri arasında anlamlı ($p < 0.05$) pozitif korelasyon gözlenmiştir. Framingham risk skoru ile DHEAS, boy ve östradiol değeri arasında anlamlı ($p < 0.05$) negatif korelasyon gözlenmiştir. Framingham risk skoru ile diğer parametreler arasında anlamlı ($p > 0.05$) korelasyon gözlenmemiştir.

Kadınlarda total testosteron ile DHEAS, boy, ağırlık, insülin ve östradiol değeri arasında anlamlı ($p < 0.05$) pozitif korelasyon gözlenmiştir. Total testosteron ile yaş ve glukoz değeri arasında anlamlı ($p < 0.05$) negatif korelasyon gözlenmiştir. Total testosteron ile diğer parametreler arasında anlamlı ($p > 0.05$) korelasyon gözlenmemiştir.

Kadınlarda DHEAS ile ağırlık ve östradiol değeri arasında anlamlı ($p < 0.05$) pozitif korelasyon gözlenmiştir. DHEAS ile yaş, sistolik kan basıncı, diastolik kan basıncı, glukoz, total kolesterol, LDL kolesterol, trigliserid, HbA1c değeri arasında anlamlı ($p < 0.05$) negatif korelasyon gözlenmiştir. DHEAS ile diğer parametreler arasında anlamlı ($p > 0.05$) korelasyon gözlenmemiştir. Kadınlarda Framingham risk skoru, DHEAS ve total testosteronun diğer parametreler ile ilişkisi Tablo 9'da gösterilmiştir.

Tablo 9: Kadınlarda Framingham risk skoru, DHEAS ve Total testosteron'un diğer parametreler ile ilişkisi

Kadın	Framingham Risk S.		Total Testosteron		DHEAS	
	r	p	r	p	r	p
Total Testosteron	-0,117	0,134				
DHEAS	-0,375	0,000	0,651	0,000		
Yaş	0,822	0,000	-0,286	0,000	-0,521	0,000
Boy	-0,322	0,000	0,209	0,007	0,145	0,062
Kilo	-0,036	0,644	0,204	0,008	0,180	0,021
Bel Çevresi	0,265	0,001	0,085	0,274	0,046	0,560
Kalça Çevresi	0,143	0,066	0,077	0,323	0,110	0,159
Bel/Kalça Oranı	0,188	0,015	0,055	0,480	-0,090	0,248
Beden Kitle İndeksi	0,162	0,037	0,093	0,232	0,084	0,284
Sistolik Kan Basıncı	0,572	0,000	-0,027	0,734	-0,194	0,012
Diastolik Kan Basıncı	0,279	0,000	0,052	0,507	-0,156	0,045
Glukoz	0,518	0,000	-0,153	0,049	-0,193	0,013
Total Kolesterol	0,462	0,000	-0,102	0,190	-0,213	0,006
HDL Kolesterol	0,040	0,605	-0,082	0,293	-0,044	0,577
LDL Kolesterol	0,368	0,000	-0,048	0,537	-0,172	0,027
Trigliserid	0,463	0,000	-0,107	0,169	-0,244	0,002
İnsülin	0,124	0,113	0,148	0,059	0,082	0,295
Östradiol	-0,383	0,000	0,218	0,009	0,224	0,007
HbA1c	0,546	0,000	-0,106	0,175	-0,241	0,002

Spearman Korelasyon

Erkeklerde Framingham risk skoru ile yaş, sistolik kan basıncı, glukoz, total kolesterol, trigliserid ve HbA1c değeri arasında anlamlı ($p < 0.05$) pozitif korelasyon gözlenmiştir. Framingham risk skoru ile DHEAS ve kalça çevresi arasında anlamlı ($p < 0.05$) negatif korelasyon gözlenmiştir. Framingham risk skoru ile diğer parametreler arasında anlamlı ($p > 0.05$) korelasyon gözlenmemiştir.

Erkeklerde total testosteron ile insülin değeri arasında anlamlı ($p < 0.05$) negatif korelasyon gözlenmiştir. Total testosteron ile diğer parametreler arasında anlamlı ($p > 0.05$) korelasyon gözlenmemiştir.

Erkeklerde DHEAS ile yaş arasında anlamlı ($p < 0.05$) negatif korelasyon gözlenmiştir. DHEAS ile diğer parametreler arasında anlamlı ($p > 0.05$) korelasyon gözlenmemiştir. Erkeklerde Framingham risk skoru, DHEAS ve total testosteronun diğer parametreler ile ilişkisi Tablo 10'da gösterilmiştir.

Tablo 10: Erkeklerde Framingham risk skoru, DHEAS ve Total testosteron'un diğer parametreler ile ilişkisi

Erkek	Framingham Risk S.		Total Testosteron		DHEAS	
	r	p	r	p	r	p
Total Testosteron	-0,124	0,466				
DHEAS	-0,497	0,002				
Yaş	0,821	0,000	-0,199	0,237	-0,677	0,000
Boy	-0,160	0,345	0,010	0,953	-0,091	0,592
Kilo	-0,401	0,014	-0,046	0,789	0,277	0,097
Bel Çevresi	-0,298	0,073	-0,292	0,080	0,084	0,622
Kalça Çevresi	-0,445	0,006	-0,152	0,370	0,098	0,563
Bel/Kalça Oranı	0,303	0,068	-0,196	0,245	-0,071	0,675
Beden Kitle İndeksi	-0,318	0,055	-0,118	0,487	0,286	0,086
Sistolik Kan Basıncı	0,504	0,001	-0,061	0,720	0,037	0,829
Diastolik Kan Basıncı	0,242	0,149	-0,027	0,876	0,144	0,395
Glukoz	0,537	0,001	-0,192	0,256	-0,227	0,176
Total Kolesterol	0,329	0,047	0,138	0,414	-0,024	0,888
HDL Kolesterol	0,009	0,958	-0,085	0,618	-0,106	0,532
LDL Kolesterol	0,291	0,080	0,229	0,173	-0,014	0,933
Trigliserid	0,329	0,047	-0,244	0,145	-0,063	0,713
İnsülin	0,044	0,798	-0,492	0,002	0,175	0,300
HbA1c	0,533	0,001	-0,220	0,191	-0,254	0,129

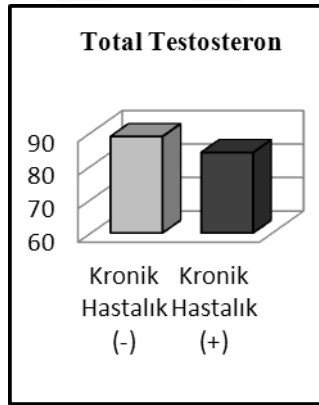
Spearman Korelasyon

Tüm hasta grubunda ve cinsiyet özelinde, kronik hastalığı olan grupta Framingham risk skoru kronik hastalığı olmayan gruptan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksekti. Tüm hasta grubunda ve erkek hastalarda kronik hastalığı olan grupta DHEAS değeri kronik hastalığı olmayan gruptan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha düşüktü, kadın hastalardaysa anlamlı ($p > 0.05$) farklılık görülmemiştir. Tüm hasta grubunda ve cinsiyet özelinde, kronik hastalığı olan ve olmayan grupta total testosteron değeri anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir (Tablo 11) (Şekil 4) (Şekil 5) (Şekil 6).

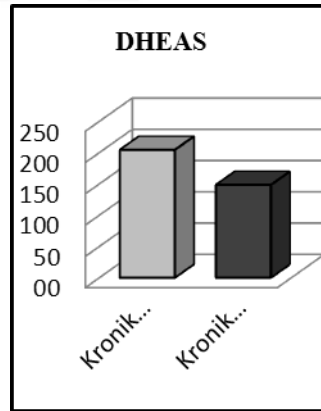
Tablo 11: Kadın, Erkek ve tüm hasta grubunda Framingham risk skoru, DHEAS ve Total testosteron'un Kronik hastalık ile ilişkisi

	Kronik Hastalık (-)		Kronik Hastalık (+)		P
	Ort.±s.s	Medyan	Ort.±s.s	Medyan	
Total Testosteron	88,8 ± 106,4	44,9	84,0 ± 105,9	40,5	0,441 ^m
DHEAS	204,4 ± 127,9	172,4	148,4 ± 104,3	118,3	0,004 ^m
Framingham Risk Skoru (%)	3,7 ± 2,7	3,0	10,5 ± 9,6	7,5	0,000 ^m
Kadın					
Total Testosteron	39,5 ± 19,8	37,3	38,7 ± 25,4	35,3	0,435 ^m
DHEAS	179,1 ± 124,2	135,8	138,9 ± 96,4	117,0	0,061 ^m
Framingham Risk Skoru (%)	3,3 ± 2,7	2,8	9,6 ± 8,8	6,6	0,000 ^m
Erkek					
Total Testosteron	290,9 ± 68,1	289,2	293,8 ± 81,0	288,0	0,973 ^m
DHEAS	308,1 ± 86,6	311,2	192,3 ± 127,8	163,3	0,005 ^m
Framingham Risk Skoru (%)	5,0 ± 2,7	4,0	14,7 ± 11,9	12,8	0,018 ^m

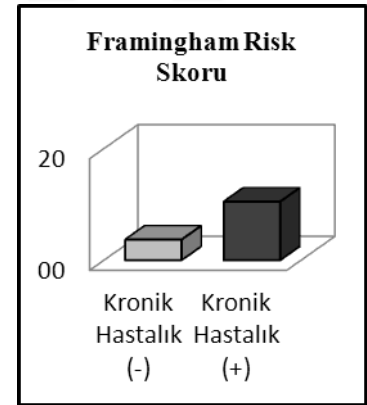
^m Mann-whitney u test



Şekil 4: Kronik hastalık olan ve olmayan grupta Total Testosteron değerinin karşılaştırılması



Şekil 5: Kronik hastalık olan ve olmayan grupta DHEAS değerinin karşılaştırılması



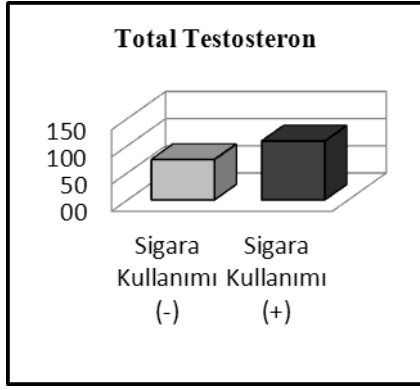
Şekil 6: Kronik hastalık olan ve olmayan grupta Framingham risk skoru değerinin karşılaştırılması

Tüm hasta grubunda ve cinsiyet özelinde, sigara kullanan ve kullanmayan grupta Framingham risk skoru anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. Tüm hasta grubunda ve kadın hastalarda sigara kullanan grupta total testosteron değeri sigara kullanmayan gruptan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksekti, erkeklerde ise anlamlı ($p > 0.05$) farklılık görülmemiştir. Tüm hasta grubunda ve kadın hastalarda sigara kullanan grupta DHEAS değeri sigara kullanmayan gruptan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksekti, erkeklerde yine iki grup arasında anlamlı ($p > 0.05$) farklılık görülmemiştir (Tablo 12) (Şekil 7) (Şekil 8) (Şekil 9).

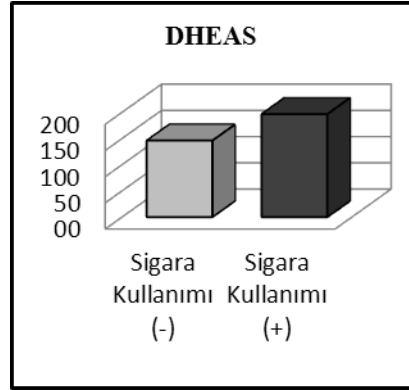
Tablo 12: Kadın, erkek ve tüm hasta grubunda Framingham risk skoru, DHEAS ve Total testosteronun sigara içiciliği ile ilişkisi

	Sigara Kullanımı (-)		Sigara Kullanımı (+)		P
	Ort.±s.s	Medyan	Ort.±s.s	Medyan	
Total Testosteron	74,2 ±98,7	36,7	108,2 ±116,7	51,1	0,001 ^m
DHEAS	146,0 ±107,0	117,8	196,6 ±118,3	183,6	0,002 ^m
Framingham Risk Skoru (%)	8,2 ±8,7	5,0	10,0 ±9,3	6,8	0,052 ^m
<i>Kadın</i>					
Total Testosteron	37,0 ±25,7	32,2	43,4 ±19,2	42,7	0,005 ^m
DHEAS	136,2 ±96,0	117,4	178,9 ±119,7	163,3	0,032 ^m
Framingham Risk Skoru (%)	7,3 ±7,4	4,5	9,8 ±9,7	5,8	0,077 ^m
<i>Erkek</i>					
Total Testosteron	291,5 ±86,6	288,7	294,8 ±66,0	288,5	0,903 ^m
DHEAS	203,1 ±147,0	156,2	247,7 ±100,3	280,0	0,135 ^m
Framingham Risk Skoru (%)	13,4 ±13,2	8,7	10,6 ±8,0	8,2	0,988 ^m

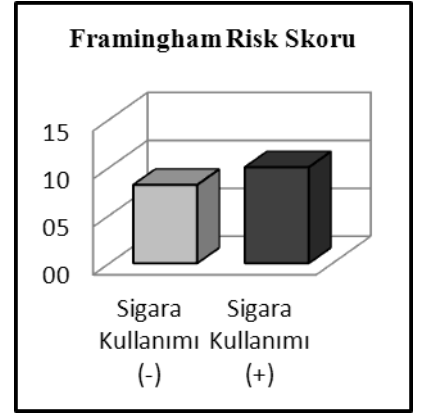
^m Mann-whitney u test



Şekil 7: Sigara kullanan ve kullanmayan grupta Total testosteron değerinin karşılaştırılması



Şekil 8: Sigara kullanan ve kullanmayan grupta DHEAS değerinin karşılaştırılması



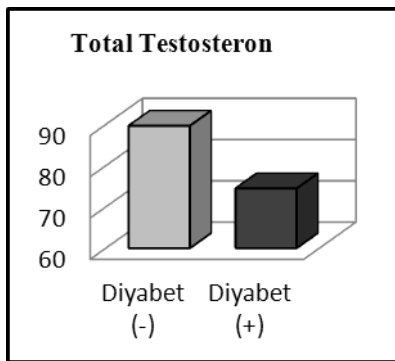
Şekil 9: Sigara kullanan ve kullanmayan grupta Framingham risk skorunun karşılaştırılması

Tüm hasta grubunda ve cinsiyet özelinde, diyabeti olan grupta Framingham risk skoru diyabeti olmayan gruptan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksekti. Tüm hasta grubunda, diyabeti olan grupta DHEAS değeri diyabeti olmayan gruptan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha düşüktü; ancak cinsiyet özelinde bu iki grup arasında anlamlı ($p > 0.05$) farklılık görülmemiştir. Tüm hasta grubunda ve cinsiyet özelinde, diyabeti olan ve olmayan grupta total testosteron değeri anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir (Tablo 13) (Şekil 10) (Şekil 11) (Şekil 12).

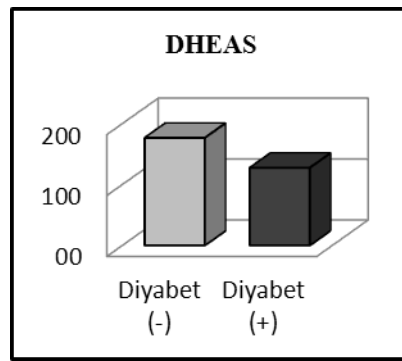
Tablo 13: Kadın, erkek ve tüm hasta grubunda Framingham risk skoru, DHEAS ve Total testosteron'un diyabet ile ilişkisi

	Diyabet (-)		Diyabet (+)		P
	Ort.±s.s	Medyan	Ort.±s.s	Medyan	
Total Testosteron	89,7 ± 110,4	41,4	74,5 ± 93,8	36,5	0,186 ^m
DHEAS	176,7 ± 123,3	140,9	127,6 ± 72,5	107,8	0,024 ^m
Framingham Risk Skoru (%)	5,5 ± 5,5	3,5	16,9 ± 10,4	15,3	0,000 ^m
Kadın					
Total Testosteron	39,2 ± 21,1	37,1	38,4 ± 30,1	31,9	0,268 ^m
DHEAS	161,0 ± 116,0	134,4	120,5 ± 66,5	106,7	0,098 ^m
Framingham Risk Skoru (%)	4,6 ± 4,2	3,0	16,0 ± 9,7	14,5	0,000 ^m
Erkek					
Total Testosteron	298,8 ± 79,2	289,2	274,9 ± 69,9	274,9	0,671 ^m
DHEAS	241,8 ± 133,2	223,3	166,8 ± 95,1	149,1	0,147 ^m
Framingham Risk Skoru (%)	9,1 ± 8,3	6,2	21,5 ± 13,6	18,6	0,006 ^m

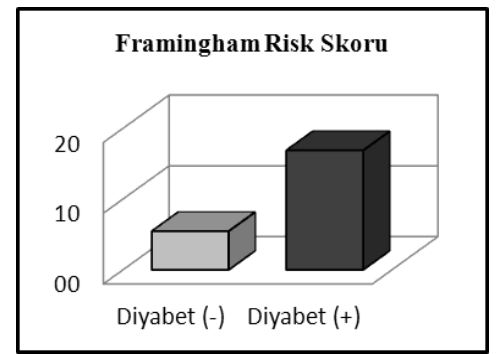
^mMann-whitney u test



Şekil 10: Diyabeti olan ve olmayan grupta Total testosteron değerinin karşılaştırılması



Şekil 11: Diyabeti olan ve olmayan grupta DHEAS değerinin karşılaştırılması



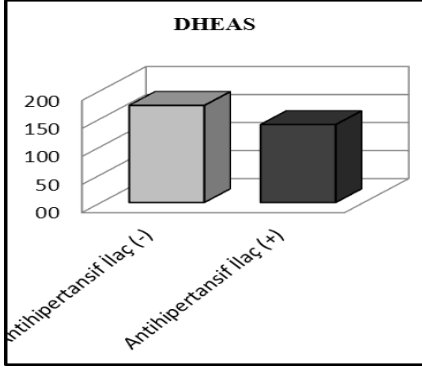
Şekil 12: Diyabeti olan ve olmayan grupta Framingham risk skorunun karşılaştırılması

Tüm hasta grubunda ve kadın hastalarda, antihipertansif ilaç kullanan grupta Framingham risk skoru antihipertansif ilaç kullanmayan gruptan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksekti; erkeklerde ise bu iki grupta anlamlı ($p > 0.05$) farklılık görülmemiştir. Tüm hasta grubunda ve cinsiyet özelinde, antihipertansif ilaç kullanan grup ile kullanmayan grupta total testosteron ve DHEAS değeri anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir (Tablo 13) (Şekil 14) (Şekil 14) (Şekil 15).

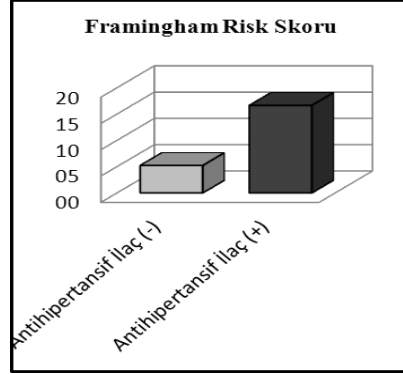
Tablo 14: Kadın, erkek ve tüm hasta grubunda Framingham risk skoru, DHEAS ve Total testosteron'un antihipertansif ilaç kullanımı ile ilişkisi

	Antihipertansif İlaç (-)		Antihipertansif İlaç (+)		P
	Ort.±s.s	Medyan	Ort.±s.s	Medyan	
Total Testosteron	88,2 ± 108,3	40,6	78,7 ± 100,6	41,6	0,752 ^m
DHEAS	173,0 ± 118,5	140,5	138,9 ± 96,5	117,4	0,057 ^m
Framingham Risk Skoru (%)	5,2 ± 4,9	3,5	16,7 ± 10,6	15,0	0,000 ^m
<i>Kadın</i>					
Total Testosteron	37,8 ± 21,3	35,4	41,4 ± 29,1	37,1	0,685 ^m
DHEAS	159,7 ± 114,2	133,8	126,2 ± 79,2	117,2	0,109 ^m
Framingham Risk Skoru (%)	4,3 ± 3,5	3,0	15,8 ± 9,6	14,5	0,000 ^m
<i>Erkek</i>					
Total Testosteron	289,8 ± 76,2	288,9	303,0 ± 82,6	274,9	0,723 ^m
DHEAS	226,4 ± 122,4	217,7	214,8 ± 151,9	163,3	0,723 ^m
Framingham Risk Skoru (%)	9,1 ± 7,5	6,7	21,5 ± 15,2	16,9	0,620 ^m

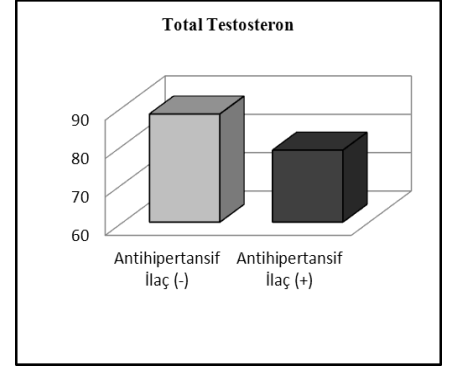
^mMann-whitney u test



Şekil 13: Antihipertansif ilaç kullanan ve kullanmayan grupta DHEAS değerinin karşılaştırılması



Şekil 14: Antihipertansif ilaç kullanan ve kullanmayan grupta Framingham risk skorunun karşılaştırılması



Şekil 15: Antihipertansif ilaç kullanan ve kullanmayan grupta Total testosteron değerinin karşılaştırılması

5. TARTIŞMA

Obezite, küresel bir salgın yaratarak dünya çapında hızla büyüyen bir halk sağlığı sorunudur. Prevalansı gün geçtikçe artan obezite ile ilgili epidemiyolojik çalışmalar da sürekli yenilenmektedir. Ülkemizde en son yapılan TURDEP-II çalışması verilerine göre obezite sıklığı kadınlarda %44, erkeklerde %27 ve genel toplumda ise %35 bulunmuştur (36). Çalışmamızda değerlendirilen 203 hastanın 166'sı (%81.8) kadın ve 37'si (%18.2) erkek idi. Kadın ve erkek hasta sayısı arasındaki bu belirgin fark, hastanemiz obezite polikliniğine başvuran hastaların büyük çoğunluğunu kadınların oluşturmasından kaynaklanmaktadır. Halbuki TURDEP-II çalışmasında 12 yıl önceki verilerle karşılaştırıldığında obezitenin erkeklerde %107 oranında artmış olduğu tespit edilmiştir (36). Ancak erkek obezite hastalarının sayısındaki artış maalesef kilo verme amacıyla obezite polikliniğine başvuru ile paralellik göstermemiştir.

Çalışmamızda hastaların beden kitle indeksi ortalaması $40.5 \pm 5.8 \text{ kg/m}^2$ (30.0 – 65.6 aralığında) saptandı. Beden kitle indeksi klasifikasyonu yapıldığında ise 32 hasta (%15.8) I. derece obezite, 61 hasta (%30) II. derece obezite ve 110 hasta (%54.2) III. derece obezite grubundaydı. Bu oranlara bakıldığında vakaların yarısından fazlasının III. derece obezitesi olduğu görülmektedir. III. derece obezite hasta sayısında artış olduğu bir gerçektir; NHANES çalışmasında III. derece obezite prevalansının 2007-2016 yılları arasında %5.7'den %7.7'e yükseldiği saptanmıştır (234). Ancak yine de çalışmamızdaki III. derece obezite oranının oldukça yüksek olduğu söylenebilir ve bu durum obezite hastalarının daha ileri dönemde sağlık kurumuna başvurduğu şeklinde yorumlanabilmektedir.

BKİ sınıflaması kardiyovasküler hastalık riskine dayanmaktadır (235). BKİ artışı ile birlikte kardiyovasküler hastalık riskinde ve mortalitesinde artış olduğunu gösteren birçok çalışma mevcuttur. Örneğin, PROCAM çalışmasında BKİ ile LDL kolesterol, sistolik ve diastolik kan basıncı, total kolesterol gibi koroner kalp hastalığı

risk faktörleri arasında pozitif bir ilişki olduğu gösterilmiştir (236). Yine dört kıtada yapılan 239 prospektif çalışmanın meta analizinde, BKİ ile kardiyovasküler hastalık gibi tüm nedenlere bağlı mortalite ilişkisi incelenmiştir. Bu meta analiz ilk 5 yıllık izlemde hiç sigara içmemiş ve başlangıç kardiyovasküler hastalığı olmayan kişilerle sınırlandırılmıştır. Sonuç olarak BKİ'nin 25 kg/m² ve üzerinde olmasının riski artırdığı ve bu riskin BKİ'deki her 5 kg/m² için 1.31 oranında olduğu gösterilmiştir (236). Çalışmamızdaki kadın hastalarda da benzer şekilde Framingham risk skoru ile BKİ arasında anlamlı (p < 0.05) pozitif korelasyon gözlenmiştir. Ancak tüm hasta grubu incelendiğinde BKİ ile Framingham risk skoru arasında anlamlı (p > 0.05) korelasyon olmadığı görülmüştür. Bunun için kardiyovasküler risk ve mortalite ilişkisinde sadece BKİ değil abdominal obeziteyi daha iyi gösteren bel çevresi ve bel/kalça oranının kullanımına dair çalışmalar mevcuttur. NHANES III çalışmasında; BKİ normal, ancak abdominal obeziteye sahip bir erkeğin benzer BKİ'de, ancak abdominal obezitesi olmayan birine göre iki kat daha fazla kardiyovasküler hastalık mortalite riski olduğu gösterilmiştir (237). Yine bu hastanın, sadece BKİ'e göre aşırı kilolu veya obezite sınıfına giren hastalardan iki kat daha fazla mortalite riski olduğu belirtilmiştir (237). Çalışmamızda da tüm hasta grubunda Framingham risk skoru ile bel çevresi ve bel/kalça oranı arasında anlamlı (p < 0.05) pozitif korelasyon gözlenmiştir. Bu şekilde BKİ ile bel çevresi ve bel/kalça oranının risk değerlendirmesinde birlikte kullanılmasının önemi ortaya konmuştur.

Çalışmamızda kadınlarda total testosteron ve DHEAS değeri erkeklerden anlamlı (p < 0.05) olarak daha düşüktü. Serum androjenlerinin cinsiyet dağılımı göz önünde bulundurulduğunda bu, beklenen bir sonuçtur. Yine çalışmamızda kadınlarda Framingham risk skoru erkeklerden anlamlı (p < 0.05) olarak daha düşüktü. Bununla ilgili literatürde birçok çalışma mevcuttur ve hepsinde erkek cinsiyet, kardiyovasküler hastalık ile ilişkili mortalite oranlarındaki artış için bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır (238-240). Örneğin; TRANSCEND ve ONTARGET çalışmalarında tüm kardiyovasküler sonlanım noktaları için riskin kadınlarda erkeklere göre yaklaşık %20 daha düşük olduğu görülmüştür (240). Yine bir başka çalışmada elli yaş için koroner kalp hastalığına bağlı yaşam boyu risk, erkeklerde %50, kadınlarda %40 olarak bildirilmiştir (241).

Kadın ve erkekler arasındaki kardiyovasküler hastalık riskindeki farklılık her zaman merak konusu olmuştur. Özellikle kardiyovasküler hastalık ve ilişkili mortalite oranlarındaki artış bu konuya yönelik çalışma sayısını artırmıştır. 2012 yılında Amerikan Kardiyoloji Derneği (American College of Cardiology) tarafından yayınlanan raporun sonuçlarına göre, koroner kalp hastalığının her yıl dünya çapında 17.3 milyon ölümle sonuçlandığı tahmin edilmektedir (242). Bu ölümlerin önüne geçmek için kardiyovasküler hastalık risk tahmini gitgide önem kazanmıştır. Kadın ve erkekler arasındaki bu farklılık da çeşitli fikirlerin doğmasına neden olmuştur. Örneğin çalışmamızda olduğu gibi serum androjen düzeylerindeki farklılığın buna neden olabileceği düşüncesi birçok çalışmaya konu olmuştur (243, 244). Bazı çalışmalarda ise erkeklerdeki bu riskin, Y kromozomundaki değişimlerle ilgili olduğu sonucu ortaya çıkmıştır (245). Sonuç olarak; bu cinsiyete özgü eşitsizliğin uterustaki sex hormon baskılanmasından cinsiyete özgü davranışlara, viseral vücut yağ değişikliğinden yaşla birlikte gelişen vasküler-miyokardiyal adaptasyona kadar çeşitli değişik mekanizmaları içerdiği söylenebilir (211).

Serum androjen düzeyi ve kardiyovasküler risk arasındaki ilişkinin incelendiği çalışmamızda tüm hasta grubunda ve cinsiyet özelinde; DHEAS ile Framingham risk skoru arasında anlamlı ($p < 0.05$) negatif korelasyon saptanmıştır. Literatür incelendiğinde kesitsel çalışmaların (221-226) ve çok sayıda erkek katılımcının yer aldığı prospektif çalışmaların (227-233) çoğu da çalışmamıza paralel olarak DHEAS'ın koroner kalp hastalığı ve kardiyovasküler mortalite ile negatif ilişkisi olduğunu göstermiştir. Hatta bazı çalışmalar sonucu, DHEAS takviyesinin yaşlılarda kardiyovasküler hastalıkların önlenmesi de dahil olmak üzere çeşitli fizyolojik fonksiyonlarda faydalı olabileceğini düşündüren bir görüş ortaya çıkmıştır (246, 247). DHEAS'ın, erkeklerde androjenik ortama karşı, ağırlıklı olarak östrojenik ve potansiyel olarak anti androjenik etkileri olan metabolitlere dönüşen bir prohormon gibi hareket ettiği ileri sürülmüştür (212, 213). DHEAS ile ilgili çalışmaların büyük çoğunluğunda, vakaların yalnızca erkeklerden oluştuğu göze çarpmaktadır. Oysa 166 kadın hastanın yer aldığı çalışmamızda DHEAS ile Framingham risk skoru arasındaki negatif ilişkinin kadın hastalarda da geçerli olduğu görülmektedir.

Testosteron düzeyi ile kardiyovasküler hastalık arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmaların çoğu; koroner kalp hastalığı ve kardiyovasküler ölümlerin düşük testosteron düzeyine sahip erkeklerde daha sık görüldüğünü göstermiştir (214-218). Hatta her ne kadar ilişkinin doğal sebep ve sonuç niteliği belirlenmemiş olsa da, düşük testosteronun kötü kardiyovasküler sağlık için bir biyobelirteç olması muhtemel bulunmuştur. Ancak bazı çalışmalarda testosteron ve kardiyovasküler hastalığa bağlı mortalite arasında ilişki olmadığı saptanmıştır (248-253). Çalışmamızda da hem tüm hasta grubunda, hem de cinsiyet özelinde testosteron ve Framingham risk skoru arasında anlamlı ($p > 0.05$) korelasyon görülmemiştir. Testosteronun kardiyovasküler risk üzerindeki net etkisinin değerlendirilmesi zordur. Bunun nedeni; testosteronun kardiyovasküler risk faktörlerinin hepsine aynı olumlu etkiyi göstermemesi, endojen/ekzojen testosteron etkisinin farklı olması ve testosteronun doğrudan etkileri yanında metabolitlerinin de etki göstermesi şeklinde sıralanabilir. Bu nedenle literatürde genel kanı düşük testosteronun kardiyovasküler riski artırdığı yönünde olsa da karşıt ve nötr görüşler de mevcuttur. Örneğin son zamanlarda yapılan iki çalışma, yüksek endojen androjen seviyelerinin de koroner kalp hastalığı ve ilişkili ölüm riskini artırabileceği ihtimali üzerinde durmuştur (219, 220). Yine bir başka çalışmada hiperandrojenemi ile seyreden polikistik over sendromu (PKOS) olan kadınlarda çoklu damar koroner hastalık sıklığı daha yüksek saptanmış ve artmış serum testosteron seviyeleri ile korelasyon gözlenmiştir (254).

Yalnızca kadın hastalarda çalışılan östrojen düzeyi ile kardiyovasküler risk arasındaki ilişkiye baktığımızda, östrojen değeri ile Framingham risk skoru arasında anlamlı ($p < 0.05$) negatif korelasyon gözlenmiştir. Geleneksel görüş kardiyovasküler hastalık riski açısından östrojenin faydalı olduğu şeklinde olsa da; 2002 yılından beri yapılan çalışmalar bunun tersini göstermektedir (255, 256). Östrojen ve progestin birlikte kullanımının kardiyak koruma sağlamadığı ve hatta postmenopozal dönemde kullanılan hormon tedavisinin ilk yılda koroner kalp hastalığı riskini artırabileceği bir çalışmada gösterilmiştir (255). Kadınların Sağlık Girişimi (Women's Health Initiative) çalışmasının sonuçları ışığında, östrojen ve progestin kullanımı önemli

ölçüde azalmış ve postmenopozal hormon tedavisi yerine alternatif tedavi önerileri söz konusu olmuştur (256).

Diğer parametreler ile Framingham risk skoru arasındaki ilişki değerlendirilecek olursa; yaş, sistolik ve diastolik kan basıncı, glukoz, total kolesterol, LDL kolesterol, trigliserid, insülin ve HbA1c değerlerinin Framingham risk skoru ile anlamlı ($p < 0.05$) pozitif korelasyon gösterdiği ortaya çıkmıştır.

Hipertansiyonun kardiyovasküler hastalık riskini artırdığı birçok çalışmada gösterilmiştir. Örneğin; kardiyovasküler hastalığı olmayan 30 yaş ve üstü 1.25 milyondan fazla katılımcı ile gerçekleştirilen bir kohort çalışmasında, kan basıncı normal olan hastalarda yaşam boyu kardiyovasküler hastalık gelişme riski % 46.1 iken, bazal hipertansiyonu olan hastalarda bu risk % 63.3 bulunmuştur (257). Özellikle sistolik kan basıncı ve izole sistolik hipertansiyon, her yaşta ve her iki cinsiyette de önemli koroner kalp hastalığı risk faktörü olarak kabul edilmiştir (151). Yine çalışmamızla paralel olarak literatürde kan basıncı yüksekliğinin kardiyovasküler hastalık ve mortalite ile ilişkili olduğunu gösteren birçok örnek mevcuttur (119, 152, 258, 259). Çalışmamızda antihipertansif tedavi alan grupta Framingham risk skoru antihipertansif kullanmayan gruptan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksek bulunmuştur.

Diyabetin kardiyovasküler hastalık riskinde artışa neden olduğunu gösteren çok sayıda çalışma mevcuttur. Amerika'da Ulusal Kolesterol Eğitim Programı (National Cholesterol Education Program, 2002) raporu ve Avrupa'daki kılavuzlar tip 2 diyabeti koroner kalp hastalığı eşdeğeri olarak görmekte ve onu en yüksek risk kategorisine yükseltmektedir (165, 260). Bu sınıflandırmanın çıkış noktası ise, miyokard enfarktüsü öncesi tip 2 diyabeti olan hastalar (ortalama yaş 58) ile öncesinde diyabeti olmayan hastalar (ortalama yaş 56) için miyokard enfarktüsü (sırasıyla %20 ve %19) ve koroner mortalite (sırasıyla %15 ve %16) risklerinin benzer olmasıdır (261). Benzer sonuçlar Framingham Kalp Çalışması ve Çoklu Risk Faktörü Müdahale Çalışması'nda da (Multiple Risk Factor Intervention Trial: MRFIT) gösterilmiştir. Framingham Kalp Çalışması'nda diyabet varlığı, kardiyovasküler hastalık için yaşa göre düzeltilmiş riski erkeklerde ikiye ve

kadınlarda üçe katlamıştır (262). İlerleyen yaş, hipertansiyon, sigara, hiperkolesterolemi ve sol ventrikül hipertrofisi için düzeltme yapıldıktan sonra bile, diyabet kardiyovasküler risk faktörü olarak kalmıştır ve MRFIT raporunda da benzer bulgular kaydedilmiştir (263). Çalışmamızda da hem kadın, hem erkek hastalarda diyabeti olan grupta Framingham risk skoru, diyabeti olmayan gruptan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksek bulunmuştur.

İnsülin direnci, hiperinsülinemi ve yüksek kan glukozu aterosklerotik kardiyovasküler hastalık ile ilişkilidir (157-164). Diyabetli hastalarda artmış hiperglisemi ile birlikte kardiyovasküler riskte dereceli bir artış vardır. Bu etkinin büyüklüğü 13 prospektif kohort çalışmasının meta analizinde gösterilmiştir ve sonuç olarak HbA1c değerinde her yüzde 1'lik artış için, herhangi bir kardiyovasküler olay açısından rölatif risk 1.18 olarak saptanmıştır (95% CI 1.10-1.26) (264). Aşık diyabet tanımının altında, artan glukoz intoleransı dereceleri ile kardiyovasküler riskte dereceli bir artış vardır (265-269). Çalışmamızda da glukoz, HbA1c ve insülin değeri ile Framingham risk skoru arasında anlamlı ($p < 0.05$) pozitif korelasyon gözlenmiştir.

Lipid metabolizma bozukluklarının da kardiyovasküler hastalıkları artırdığı bilinmektedir. Artan koroner kalp hastalığı riski ile ilişkili olan lipid anormallikleri yüksek total kolesterol, yüksek LDL kolesterol, düşük HDL kolesterol, hipertrigliseridemi, artmış lipoprotein a ve artmış apolipoprotein C-III olarak sıralanabilir. Erken koroner kalp hastalığına sahip bireylerde dislipidemi prevalansı artmış olup; çalışmalarda koroner kalp hastalığı olmayan benzer yaş ortalamasına sahip kontrol grubunda dislipidemi oranı %40-48 iken, erken koroner kalp hastalığı olan grupta %75-85 şeklinde bulunmuştur (153, 270). Dislipideminin önemi, büyük ölçüde total ve LDL kolesterol seviyelerindeki düşüşün koroner olayları ve mortaliteyi azalttığını gösteren randomize kontrollü çalışmalarda gösterilmiştir (104-106). Çalışmamızda da total kolesterol, LDL kolesterol ve trigliserid değeri ile Framingham risk skoru arasında anlamlı ($p < 0.05$) pozitif korelasyon gözlenmiştir. HDL kolesterol değerinin düşüklüğü ile kardiyovasküler hastalık arasında ilişki olduğunu gösteren birçok çalışma mevcuttur (271-274). Framingham Kalp Çalışması verilerine göre, miyokard enfarktüsü riski, erkek ve kadınlar için median değerlerin

altındaki serum HDL kolesterolündeki her 5 mg/dl düşüş için yaklaşık %25 arttığı şeklindedir (271). Birçok çalışma düşük HDL kolesterolün kardiyovasküler hastalık için bağımsız bir risk faktörü olduğunu kabul etse de (272, 275); 631762 kişiden oluşan gözlemsel bir kohort çalışmasında bağımsız bir risk faktörü olmadığı sonucuna varılmıştır (276). Çalışmamızda HDL kolesterol ile Framingham risk skoru arasında negatif bir ilişki olduğu görülmüş, ancak anlamlı ($p > 0.05$) korelasyon saptanmamıştır. HDL kolesterolü yükseltmeye yönelik müdahalelerin, diğerlerine kıyasla önemli bir fayda sağlamadığı ve bu nedenle kardiyovasküler hastalık ilişkisinin nedenselleştirilemediği belirtilmektedir. Ayrıca düşük HDL kolesterol ile ilişkili hastalıkların kardiyovasküler risk açısından farklı seyrettiği ve tüm bu nedenlerden dolayı çalışmamızda anlamlı korelasyon görülmediği şeklinde yorumlanabilir (277).

Çalışmamızda Framingham risk skoru ile pozitif korelasyon gösteren bir diğer parametre de yaştır. Yaşın tek başına kardiyovasküler hastalık gelişimine katkıda bulunduğu bilinmektedir. Bir çalışmada geleneksel risk faktörleri ile ilgili düzeltme yapıldıktan sonra, yaşamın her on yılı için, kardiyovasküler hastalık riskinin yaklaşık iki katına çıktığı saptanmıştır (her on yıl için oran oranları; periferik arter hastalığı için 2.14, karotid darlığı için 1.80 ve abdominal aort anevrizması için 2.33) (278).

Framingham risk skoru hesaplamasında kullanılan parametrelerin serum androjenleri ile ilişkisi incelenecek olursa; diyabeti olan grupta DHEAS değeri diyabeti olmayan gruptan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha düşük bulunmuştur. Cinsiyet özelinde de benzer sonuç elde edilmiştir, ancak bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı değildir. Artmış insülinin düşük DHEAS düzeyleri ile birlikte olduğunu ve diyabetiklerde DHEAS'in diyabetik olmayanlara göre daha düşük bulunduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (279, 280). Diyabeti olan ve olmayan grupta total testosteron değeri ise anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir.

Çalışmamızda sigara kullanan grupta total testosteron ve DHEAS değeri sigara kullanmayan gruptan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksek saptanmıştır. Literatürde de çalışmamızla benzer şekilde total testosteron ve DHEAS seviyelerinin,

sigara içme alışkanlıkları ile pozitif korelasyon gösterdiği sonucu mevcuttur (281-283). Erkek hasta grubunda ise anlamlı ($p > 0.05$) farklılık görülmemiştir. Ayrıca sigara kullanan ve kullanmayan grupta Framingham risk skoru anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir.

Çalışmamızda kronik hastalığı olan grupta DHEAS değeri kronik hastalığı olmayan gruptan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha düşük bulunmuştur. Girişimsel çalışmalar, her iki cinsiyette de DHEAS'ın kısa veya uzun vadede vasküler fonksiyon üzerine belirgin bir etkisi olmadığını göstermiştir. DHEAS genel olarak kötü sağlık için non spesifik bir belirteç olarak kabul edilmiştir. Total testosteron değeri ise kronik hastalığı olan ve olmayan grupta anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir.

Çalışmamızda erkek hasta sayısının az olması, tek merkezli ve retrospektif yapılmış olması, çalışmamızın kısıtlılığı olarak değerlendirilebilir.

6. SONUÇLAR

Obezite, gün geçtikçe prevalansı artan, morbidite ve mortalitesi yüksek bir hastalıktır. Obezite ve obezite ilişkili hastalıkların tedavisi, muazzam bir ekonomik yükü temsil eder. Bu nedenle obezitenin erken tanı ve tedavisi ile obezite ilişkili hastalıkların önlenmesi oldukça önem taşır. BKİ ölçümü pratik ve güvenilir bir yöntem olarak ilk adımda kullanılmalı; BKİ 25 kg/m² ve üstü olan hastalarda ayrıca bel/kalça oranı da hesaplanmalıdır. Çalışmamız BKİ ve bel/kalça oranının beraber değerlendirilmesinin önemini göstermiştir.

Obezite ile birlikte artış gösteren ve mortalitesi oldukça yüksek seyreden kardiyovasküler hastalıkların önüne geçilmesi birincil hedef haline getirilmelidir. Bu amaç doğrultusunda obezitesi olan hastalarda mutlaka kardiyovasküler hastalık riski hesaplanmalıdır. 10 yıllık kardiyovasküler riskin hesaplanmasında kullanılan Framingham risk skoru bu riskin belirlenmesinde pratik bir klinik araç olarak kullanılabilir.

Bu çalışma sonucu ortaya konan DHEAS ve Framingham risk skoru arasındaki negatif ilişki; DHEAS'ın kardiyovasküler risk parametresi olarak kullanılabilirliğini göstermiştir. Yine DHEAS ile diyabet ve diğer kronik hastalıklar arasındaki negatif ilişki düşük DHEAS'ın genel sağlıksızlık göstergesi olabileceğini düşündürmüştür. Obezitenin klinik değerlendirmesinde kullanılan bir parametre olarak DHEAS kardiyovasküler hastalık riski için uyarıcı olarak erken tanı ve tedavi sayesinde morbidite ve mortalitenin azaltılmasına yardımcı olabilir.

7. KAYNAKLAR

1. Olshansky SJ, Passaro DJ, Hershow RC, et al. A potential decline in life expectancy in the United States in the 21st century. *N Engl J Med* 2005; 352:1138.
2. McTigue K, Larson JC, Valoski A, et al. Mortality and cardiac and vascular outcomes in extremely obese women. *JAMA* 2006; 296:79.
3. Yan LL, Daviglius ML, Liu K, et al. Midlife body mass index and hospitalization and mortality in older age. *JAMA* 2006; 295:190.
4. Gu D, He J, Duan X, et al. Body weight and mortality among men and women in China. *JAMA* 2006; 295:776.
5. Adams KF, Schatzkin A, Harris TB, et al. Overweight, obesity, and mortality in a large prospective cohort of persons 50 to 71 years old. *N Engl J Med* 2006; 355:763.
6. Jee SH, Sull JW, Park J, et al. Body-mass index and mortality in Korean men and women. *N Engl J Med* 2006; 355:779.
7. Freedman DM, Ron E, Ballard-Barbash R, et al. Body mass index and all-cause mortality in a nationwide US cohort. *Int J Obes (Lond)* 2006; 30:822.
8. Price GM, Uauy R, Breeze E, et al. Weight, shape, and mortality risk in older persons: elevated waist-hip ratio, not high body mass index, is associated with a greater risk of death. *Am J Clin Nutr* 2006; 84:449.
9. Pischon T, Boeing H, Hoffmann K, et al. General and abdominal adiposity and risk of death in Europe. *N Engl J Med* 2008; 359:2105.
10. Prospective Studies Collaboration, Whitlock G, Lewington S, et al. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *Lancet* 2009; 373:1083.
11. Flegal KM, Graubard BI, Williamson DF, Gail MH. Cause-specific excess deaths associated with underweight, overweight, and obesity. *JAMA* 2007; 298:2028.
12. Tobias DK, Pan A, Jackson CL, et al. Body-mass index and mortality among adults with incident type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2014; 370:233.
13. Kramer CK, Zinman B, Retnakaran R. Are metabolically healthy overweight and obesity benign conditions?: A systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2013; 159:758.
14. Haslam DW, James WP. Obesity. *Lancet* 2005; 366:1197.
15. Wang YC, McPherson K, Marsh T, et al. Health and economic burden of the projected obesity trends in the USA and the UK. *Lancet* 2011; 378:815.
16. Rueda-Clausen CF, Ogunleye AA, Sharma AM. Health Benefits of Long-Term Weight-Loss Maintenance. *Annu Rev Nutr* 2015; 35:475.
17. Aune D, Sen A, Norat T, et al. Body Mass Index, Abdominal Fatness, and Heart Failure Incidence and Mortality: A Systematic Review and Dose-Response Meta-Analysis of Prospective Studies. *Circulation* 2016; 133:639.

18. Akishita M, Hashimoto M, Ohike Y, Ogawa S, Iijima K, Eto M, Ouchi Y. Low testosterone level as predictor of cardiovascular events in Japanese men with coronary risk factors. *Atherosclerosis* 2010; 210:232-236.
19. Hyde Z, Norman PE, Flicker L, Hankey GJ, McCaul KA, Almeida OP, Chubb SA, Yeap BB. Elevated LH predicts ischaemic heart disease events in older men: the Health in Men Study. *Eur J Endocrinol* 2011; 164:569-577.
20. Soison V, Brailly-Tabard S, Helmer C, Rouaud O, Ancelin ML, Zerhouni C, Guiochon-Mantel A, Scarabin PY. A J-shaped association between plasma testosterone and risk of ischemic arterial event in elderly men: the French 3C cohort study. *Maturitas* 2013; 75:282-288.
21. Shores MM, Biggs ML, Arnold AM, Smith NL, Longstreth WT, Jr., Kizer JR, Hirsch CH, Cappola AR, Matsumoto AM. Testosterone, dihydrotestosterone, and incident cardiovascular disease and mortality in the cardiovascular health study. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99:2061-2068.
22. Ohlsson C, Labrie F, Barrett-Connor E, Karlsson MK, Ljunggren O, Vandenput L, Mellstrom D, Tivesten A. Low serum levels of dehydroepiandrosterone sulfate predict all-cause and cardiovascular mortality in elderly Swedish men. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95:4406-4414.
23. Tivesten A, Vandenput L, Carlzon D, Nilsson M, Karlsson MK, Ljunggren O, Barrett-Connor E, Mellstrom D, Ohlsson C. Dehydroepiandrosterone and its sulfate predict the 5-year risk of coronary heart disease events in elderly men. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64:1801-1810.
24. Phillips AC, Carroll D, Gale CR, Lord JM, Arlt W, Batty GD. Cortisol, DHEA sulphate, their ratio, and all-cause and cause-specific mortality in the Vietnam Experience Study. *Eur J Endocrinol* 2010; 163:285-292.
25. Sanders JL, Boudreau RM, Cappola AR, Arnold AM, Robbins J, Cushman M, Newman AB. Cardiovascular disease is associated with greater incident dehydroepiandrosterone sulfate decline in the oldest old: the cardiovascular health study all stars study. *J Am Geriatr Soc* 2010; 58:421-426.
26. Garvey WT, Mechanick JI, Brett EM, et al. American association of clinical endocrinologists and American college of endocrinology comprehensive clinical practice guidelines for medical care of patients with obesity. *Endocr Pract* 2016; 22 Suppl 3:1.
27. World Health Organisation. Health topics. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. World Health Organ Tech Rep Ser. 2000;894:i-xii, 1-253.
28. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, Obezite Tanı ve Tedavi Kılavuzu, 8.baskı, Ankara, Nisan 2019.
29. Wildman RP, Muntner P, Reynolds K, et al. The obese without cardiometabolic risk factor clustering and the normal weight with cardiometabolic risk factor clustering: prevalence and correlates of 2 phenotypes among the US population (NHANES 1999-2004). *Arch Intern Med* 2008; 168:1617.
30. Kramer CK, Zinman B, Retnakaran R. Are metabolically healthy overweight and obesity benign conditions?: A systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2013; 159:758.

31. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Trends in adult body-mass index in 200 countries from 1975 to 2014: a pooled analysis of 1698 population-based measurement studies with 19•2 million participants. *Lancet* 2016; 387:1377.
32. GBD 2015 Obesity Collaborators, Afshin A, Forouzanfar MH, et al. Health Effects of Overweight and Obesity in 195 Countries over 25 Years. *N Engl J Med* 2017; 377:13.
33. Hales CM, Fryar CD, Carroll MD, et al. Trends in Obesity and Severe Obesity Prevalence in US Youth and Adults by Sex and Age, 2007-2008 to 2015-2016. *JAMA* 2018; 319:1723.
34. Tsigos C, Hainer V, Basdevant A, et al (for the Obesity Management Task Force of the European Association for the Study of Obesity. Management of obesity in adults: European Clinical Practise Guidelines. *Obesity Facts* 2008; 1:106-116.
35. Satman İ, Yılmaz T, Şengül A, et al. Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey; results of the Turkish Diabetes Epidemiology Study (TURDEP). *Diabetes Care* 2002; 25:1551-56.
36. Satman G. TURDEP II Çalışma Grubu. TURDEP II Sonuçları. 2010. Antalya; 13-17 Ekim 2010
37. Hatemi H, Turan N, Arık N, Yumuk V. Türkiye'de obezite ve hipertansiyon taraması sonuçları (TOHTA), *Endokrinolojide Yönelişler Dergisi*, 11(Ek-1):1-16, 2002.
38. Onat A, Örnek E, Şenocak M., ve ark. Türkiye'de erişkinlerde kalp hastalığı ve risk faktörleri sıklığı taraması: 6. Diyabet ve Obezite. *Türk Kardiyol Dern Arş* 22. Onat A, Örnek E, Şenocak M, ve ark. Türkiye'de erişkinlerde kalp hastalığı ve risk faktörleri sıklığı taraması: 6. Diyabet ve obezite. *Türk Kardiyol Dern Arş* 1991; 19: 178-85.
39. Mei Z, Grummer-Strawn LM, Pietrobelli A, et al. Validity of body mass index compared with other body-composition screening indexes for the assessment of body fatness in children and adolescents. *Am J Clin Nutr* 2002; 75:978.
40. De Lorenzo A, Soldati L, Sarlo F, Calvani M, Di Lorenzo N, Di Renzo L: New obesity classification criteria as a tool for bariatric surgery indication. *World J Gastroenterol* 2016; 22:681-703.
41. Rahman M, Berenson AB: Accuracy of current body mass index obesity classification for white, black, and Hispanic reproductive-age women. *Obstet Gynecol* 2010; 115:982-988.
42. Misra A, Shrivastava U: Obesity and dyslipidemia in South Asians *Nutrients* 2013; 5:2708-2733.
43. Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, et al. 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. *Circulation* 2014; 129:S102.
44. Gnatiuc L, Alegre-Díaz J, Wade R, et al. General and Abdominal Adiposity and Mortality in Mexico City: Prospective Study of 150 000 Adults. *Ann Intern Med* 2019.
45. Janssen I, Katzmarzyk PT, Ross R. Waist circumference and not body mass index explains obesity-related health risk. *Am J Clin Nutr* 2004; 79:379.
46. Simpson JA, MacInnis RJ, Peeters A, et al. A comparison of adiposity measures as predictors of all-cause mortality: the Melbourne Collaborative Cohort Study. *Obesity (Silver Spring)* 2007; 15:994.

47. Koster A, Leitzmann MF, Schatzkin A, et al. Waist circumference and mortality. *Am J Epidemiol* 2008; 167:1465.
48. Jacobs EJ, Newton CC, Wang Y, et al. Waist circumference and all-cause mortality in a large US cohort. *Arch Intern Med* 2010; 170:1293.
49. Tsai AG, Wadden TA. In the clinic: obesity. *Ann Intern Med* 2013; 159:ITC3.
50. Alberti KG, Zimmet PZ, Shaw J: The metabolic syndrome – a new worldwide definition. *Lancet* 2005;366:1059– 1062.
51. Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, et al. 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. *Circulation* 2014; 129:S102.
52. Hastuti J, Kagawa M, Byrne NM, Hills AP. Determination of new anthropometric cut-off values for obesity screening in Indonesian adults. *Asia Pac J Clin Nutr* 2017;26(4):650-656.
53. Wardle J, Carnell S, Haworth CM, Plomin R. Evidence for a strong genetic influence on childhood adiposity despite the force of the obesogenic environment. *Am J Clin Nutr* 2008; 87:398.
54. Pérusse L, Rankinen T, Zuberi A, et al. The human obesity gene map: the 2004 update. *Obes Res* 2005; 13:381.
55. Locke AE, Kahali B, Berndt SI, et al. Genetic studies of body mass index yield new insights for obesity biology. *Nature* 2015; 518:197.
56. Frayling TM, Timpson NJ, Weedon MN, et al. A common variant in the FTO gene is associated with body mass index and predisposes to childhood and adult obesity. *Science* 2007; 316:889.
57. Dina C, Meyre D, Gallina S, et al. Variation in FTO contributes to childhood obesity and severe adult obesity. *Nat Genet* 2007; 39:724.
58. Walter S, Mejía-Guevara I, Estrada K, et al. Association of a Genetic Risk Score With Body Mass Index Across Different Birth Cohorts. *JAMA* 2016; 316:63.
59. Hanusch-Enserer U, Cauza E, Brabant G, et al. Plasma ghrelin in obesity before and after weight loss after laparoscopical adjustable gastric banding. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:3352.
60. Licinio J, Caglayan S, Ozata M, et al. Phenotypic effects of leptin replacement on morbid obesity, diabetes mellitus, hypogonadism, and behavior in leptin-deficient adults. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101:4531.
61. Van Marken Lichtenbelt WD, Vanhommerig JW, Smulders NM, et al. Cold-activated brown adipose tissue in healthy men. *N Engl J Med* 2009; 360:1500.
62. Cypess AM, Lehman S, Williams G, et al. Identification and importance of brown adipose tissue in adult humans. *N Engl J Med* 2009; 360:1509.
63. Drubach LA, Palmer EL 3rd, Connolly LP, et al. Pediatric brown adipose tissue: detection, epidemiology, and differences from adults. *J Pediatr* 2011; 159:939.

64. Virtanen KA, Lidell ME, Orava J, et al. Functional brown adipose tissue in healthy adults. *N Engl J Med* 2009; 360:1518.
65. Loos RJ. Genetic determinants of common obesity and their value in prediction. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2012; 26:211.
66. Hjorth MF, Blædel T, Bendtsen LQ, et al. Prevotella-to-Bacteroides ratio predicts body weight and fat loss success on 24-week diets varying in macronutrient composition and dietary fiber: results from a post-hoc analysis. *Int J Obes (Lond)* 2019; 43:149.
67. Mathur R, Barlow GM. Obesity and the microbiome. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2015; 9:1087.
68. Sumithran P, Prendergast LA, Delbridge E, et al. Long-term persistence of hormonal adaptations to weight loss. *N Engl J Med* 2011; 365:1597.
69. Komaroff AL. The Microbiome and Risk for Obesity and Diabetes. *JAMA* 2017; 317:355.
70. Ozanne SE. Epigenetic signatures of obesity. *N Engl J Med* 2015; 372:973.
71. Oken E, Taveras EM, Kleinman KP, et al. Gestational weight gain and child adiposity at age 3 years. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 196:322.e1.
72. Loos RJ. Genetic determinants of common obesity and their value in prediction. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2012; 26:211.
73. Ogden CL, Carroll MD, Lawman HG, et al. Trends in Obesity Prevalence Among Children and Adolescents in the United States, 1988-1994 Through 2013-2014. *JAMA* 2016; 315:2292.
74. Bray GA. *A Guide to Obesity and the Metabolic Syndrome*, CRC Press, Boca Raton, FL 2011.
75. Deshmukh-Taskar P, Nicklas TA, Morales M, et al. Tracking of overweight status from childhood to young adulthood: the Bogalusa Heart Study. *Eur J Clin Nutr* 2006; 60:48.
76. Gill D, Brewer CF, Del Greco M F, et al. Age at menarche and adult body mass index: a Mendelian randomization study. *Int J Obes (Lond)* 2018; 42:1574.
77. Smith DE, Lewis CE, Caveny JL, et al. Longitudinal changes in adiposity associated with pregnancy. The CARDIA Study. *Coronary Artery Risk Development in Young Adults Study. JAMA* 1994; 271:1747.
78. Gunderson EP, Sternfeld B, Wellons MF, et al. Childbearing may increase visceral adipose tissue independent of overall increase in body fat. *Obesity (Silver Spring)* 2008; 16:1078.
79. Sowers M, Zheng H, Tomey K, et al. Changes in body composition in women over six years at midlife: ovarian and chronological aging. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:895.
80. Church TS, Thomas DM, Tudor-Locke C, et al. Trends over 5 decades in U.S. occupation-related physical activity and their associations with obesity. *PLoS One* 2011; 6:e19657.
81. Maher CA, Mire E, Harrington DM, et al. The independent and combined associations of physical activity and sedentary behavior with obesity in adults: NHANES 2003-06. *Obesity (Silver Spring)* 2013; 21:E730.

82. Katzmarzyk PT, Church TS, Craig CL, Bouchard C. Sitting time and mortality from all causes, cardiovascular disease, and cancer. *Med Sci Sports Exerc* 2009; 41:998.
83. Hu FB, Li TY, Colditz GA, et al. Television watching and other sedentary behaviors in relation to risk of obesity and type 2 diabetes mellitus in women. *JAMA* 2003; 289:1785.
84. Borghese MM, Tremblay MS, Leduc G, et al. Independent and combined associations of total sedentary time and television viewing time with food intake patterns of 9- to 11-year-old Canadian children. *Appl Physiol Nutr Metab* 2014; 39:937.
85. Bellisle F. Meals and snacking, diet quality and energy balance. *Physiol Behav* 2014; 134:38.
86. Swinburn BA, Sacks G, Hall KD, et al. The global obesity pandemic: shaped by global drivers and local environments. *Lancet* 2011; 378:804.
87. Mozaffarian D, Hao T, Rimm EB, et al. Changes in diet and lifestyle and long-term weight gain in women and men. *N Engl J Med* 2011; 364:2392.
88. Allison KC, Grilo CM, Masheb RM, Stunkard AJ. Binge eating disorder and night eating syndrome: a comparative study of disordered eating. *J Consult Clin Psychol* 2005; 73:1107.
89. Filozof C, Fernández Pinilla MC, Fernández-Cruz A. Smoking cessation and weight gain. *Obes Rev* 2004; 5:95.
90. Leslie WS, Koshy PR, Mackenzie M, et al. Changes in body weight and food choice in those attempting smoking cessation: a cluster randomised controlled trial. *BMC Public Health* 2012; 12:389.
91. Alberti KG, Zimmet PZ, Shaw J: The metabolic syndrome – a new worldwide definition. *Lancet* 2005;366:1059– 1062.
92. Yumuk V., Tsigos C, Fried M, et al. European Guidelines for Obesity Management in adults. *obes facts* 2015;8(6):402-24.
93. Management of Obesity. A National Clinical Guideline. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. SIGN Guideline No 115. February 2010.
94. Seagle HM, Wyatt HR, Hill JO. Obesity: Overview of Treatments and Interventions. Third Edit. Elsevier Inc.; 2013.
95. Garvey WT, Mechanick JI, Brett EM, et al. Reviewers of the AACE/ACE Obesity Clinical Practice Guidelines. American Association of Clinical Endocrinologists and American College Of Endocrinology Comprehensive Clinical Practice Guidelines for Medical Care of Patients With Obesity. *Endocr Pract.* 2016 Jul;22 Suppl 3:1-203.
96. Bhutani S, Varady KA. Nibbling versus feasting: which meal pattern is better for heart disease prevention? *Nutr Rev* 2009; 67:591.
97. LeBlanc ES, Patnode CD, Webber EM, et al. Behavioral and Pharmacotherapy Weight Loss Interventions to Prevent Obesity-Related Morbidity and Mortality in Adults: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA* 2018; 320:1172.
98. US Preventive Services Task Force, Curry SJ, Krist AH, et al. Behavioral Weight Loss Interventions to Prevent Obesity-Related Morbidity and Mortality in Adults: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA* 2018; 320:1163.

99. Gardner CD, Kiazand A, Alhassan S, et al. Comparison of the Atkins, Zone, Ornish, and LEARN diets for change in weight and related risk factors among overweight premenopausal women: the A TO Z Weight Loss Study: a randomized trial. *JAMA* 2007; 297:969.
100. Laslett LJ, Alagona P Jr, Clark BA 3rd, et al. The worldwide environment of cardiovascular disease: prevalence, diagnosis, therapy, and policy issues: a report from the American College of Cardiology. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60:S1.
101. GBD 2013 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2015; 385:117.
102. Roth GA, Huffman MD, Moran AE, et al. Global and regional patterns in cardiovascular mortality from 1990 to 2013. *Circulation* 2015; 132:1667.
103. Rapsomaniki E, Timmis A, George J, et al. Blood pressure and incidence of twelve cardiovascular diseases: lifetime risks, healthy life-years lost, and age-specific associations in 1•25 million people. *Lancet* 2014; 383:1899.
104. Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2019 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation* 2019; 139:e56.
105. Lloyd-Jones DM, Larson MG, Beiser A, Levy D. Lifetime risk of developing coronary heart disease. *Lancet* 1999; 353:89.
106. TEKHARF; Oniki Yıllık İzleme Deneyimine Göre Türk Erişkinlerinde Kalp Sağlığı. Prof. Dr. Altan Onat, Prof. Dr. Vedat Sansoy, Prof. Dr. İnan Soydan, Prof. Dr. Lale Tokgözoğlu, Prof. Dr. Kamil Adalet. Argos İletişim Hizmetleri Reklamcılık ve Ticaret Anonim Şirketi. Temmuz 2003, İstanbul.
107. Ritchey MD, Wall HK, Gillespie C, et al. Million hearts: prevalence of leading cardiovascular disease risk factors--United States, 2005-2012. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2014; 63:462.
108. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, et al. Heart disease and stroke statistics--2014 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2014; 129:e28.
109. Cooper R, Cutler J, Desvigne-Nickens P, et al. Trends and disparities in coronary heart disease, stroke, and other cardiovascular diseases in the United States: findings of the national conference on cardiovascular disease prevention. *Circulation* 2000; 102:3137.
110. Smolina K, Wright FL, Rayner M, Goldacre MJ. Determinants of the decline in mortality from acute myocardial infarction in England between 2002 and 2010: linked national database study. *BMJ* 2012; 344:d8059.
111. Schmidt M, Jacobsen JB, Lash TL, et al. 25 year trends in first time hospitalisation for acute myocardial infarction, subsequent short and long term mortality, and the prognostic impact of sex and comorbidity: a Danish nationwide cohort study. *BMJ* 2012; 344:e356.
112. Bandosz P, O'Flaherty M, Drygas W, et al. Decline in mortality from coronary heart disease in Poland after socioeconomic transformation: modelling study. *BMJ* 2012; 344:d8136.
113. Koton S, Schneider AL, Rosamond WD, et al. Stroke incidence and mortality trends in US communities, 1987 to 2011. *JAMA* 2014; 312:259.

- 114.Hajat C, Harrison O. The Abu Dhabi Cardiovascular Program: the continuation of Framingham. *Prog Cardiovasc Dis* 2010; 53:28.
- 115.Reddy KS, Satija A. The Framingham Heart Study: impact on the prevention and control of cardiovascular diseases in India. *Prog Cardiovasc Dis* 2010; 53:21.
- 116.Vartiainen E, Laatikainen T, Peltonen M, et al. Thirty-five-year trends in cardiovascular risk factors in Finland. *Int J Epidemiol* 2010; 39:504.
- 117.Moran AE, Forouzanfar MH, Roth GA, et al. The global burden of ischemic heart disease in 1990 and 2010: the Global Burden of Disease 2010 study. *Circulation* 2014; 129:1493.
- 118.Koroner Kalp Hastalığı Primer ve Sekonder Korunma 2001. Prof. Dr Hakan Kültürsay. Argos İletişim Hizmetleri Reklamcılık ve Ticaret Anonim Şirketi. Sayfa 101-190.
- 119.Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004; 364:937.
- 120.Vasan RS, Sullivan LM, Wilson PW, et al. Relative importance of borderline and elevated levels of coronary heart disease risk factors. *Ann Intern Med* 2005; 142:393.
- 121.Stamler J, Stamler R, Neaton JD, et al. Low risk-factor profile and long-term cardiovascular and noncardiovascular mortality and life expectancy: findings for 5 large cohorts of young adult and middle-aged men and women. *JAMA* 1999; 282:2012.
- 122.Patel SA, Winkel M, Ali MK, et al. Cardiovascular mortality associated with 5 leading risk factors: national and state preventable fractions estimated from survey data. *Ann Intern Med* 2015; 163:245.
- 123.Jackson R, Lawes CM, Bennett DA, et al. Treatment with drugs to lower blood pressure and blood cholesterol based on an individual's absolute cardiovascular risk. *Lancet* 2005; 365:434.
- 124.Lowe LP, Greenland P, Ruth KJ, et al. Impact of major cardiovascular disease risk factors, particularly in combination, on 22-year mortality in women and men. *Arch Intern Med* 1998; 158:2007.
- 125.Asia Pacific Cohort Studies Collaboration. Joint effects of systolic blood pressure and serum cholesterol on cardiovascular disease in the Asia Pacific region. *Circulation* 2005; 112:3384.
- 126.National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002; 106:3143.
- 127.Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998; 352:837.
- 128.James PA, Oparil S, Carter BL, et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA* 2014; 311:507.
- 129.Gregg EW, Cheng YJ, Cadwell BL, et al. Secular trends in cardiovascular disease risk factors according to body mass index in US adults. *JAMA* 2005; 293:1868.

130. Savji N, Rockman CB, Skolnick AH, et al. Association between advanced age and vascular disease in different arterial territories: a population database of over 3.6 million subjects. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61:1736.
131. Tunstall-Pedoe H, Kuulasmaa K, Mähönen M, et al. Contribution of trends in survival and coronary-event rates to changes in coronary heart disease mortality: 10-year results from 37 WHO MONICA project populations. Monitoring trends and determinants in cardiovascular disease. *Lancet* 1999; 353:1547.
132. D'Agostino RB Sr, Vasan RS, Pencina MJ, et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2008; 117:743.
133. Kappert K, Böhm M, Schmieder R, et al. Impact of sex on cardiovascular outcome in patients at high cardiovascular risk: analysis of the Telmisartan Randomized Assessment Study in ACE-Intolerant Subjects With Cardiovascular Disease (TRANSCEND) and the Ongoing Telmisartan Alone and in Combination With Ramipril Global End Point Trial (ONTARGET). *Circulation* 2012; 126:934.
134. Charchar FJ, Bloomer LD, Barnes TA, et al. Inheritance of coronary artery disease in men: an analysis of the role of the Y chromosome. *Lancet* 2012; 379:915.
135. Sesso HD, Lee IM, Gaziano JM, et al. Maternal and paternal history of myocardial infarction and risk of cardiovascular disease in men and women. *Circulation* 2001; 104:393.
136. Andresdottir MB, Sigurdsson G, Sigvaldason H, et al. Fifteen percent of myocardial infarctions and coronary revascularizations explained by family history unrelated to conventional risk factors. The Reykjavik Cohort Study. *Eur Heart J* 2002; 23:1655.
137. Roncaglioni MC, Santoro L, D'Avanzo B, et al. Role of family history in patients with myocardial infarction. An Italian case-control study. GISSI-EFRIM Investigators. *Circulation* 1992; 85:2065.
138. Lloyd-Jones DM, Nam BH, D'Agostino RB Sr, et al. Parental cardiovascular disease as a risk factor for cardiovascular disease in middle-aged adults: a prospective study of parents and offspring. *JAMA* 2004; 291:2204.
139. Murabito JM, Pencina MJ, Nam BH, et al. Sibling cardiovascular disease as a risk factor for cardiovascular disease in middle-aged adults. *JAMA* 2005; 294:3117.
140. Sivapalaratnam S, Boekholdt SM, Trip MD, et al. Family history of premature coronary heart disease and risk prediction in the EPIC-Norfolk prospective population study. *Heart* 2010; 96:1985.
141. Otaki Y, Gransar H, Berman DS, et al. Impact of family history of coronary artery disease in young individuals (from the CONFIRM registry). *Am J Cardiol* 2013; 111:1081.
142. Berg AO, Baird MA, Botkin JR, et al. National Institutes of Health State-of-the-Science Conference Statement: Family History and Improving Health. *Ann Intern Med* 2009; 151:872.
143. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63:2889.

144. Patel J, Al Rifai M, Scheuner MT, et al. Basic vs More Complex Definitions of Family History in the Prediction of Coronary Heart Disease: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Mayo Clin Proc* 2018; 93:1213.
145. Bachmann JM, Willis BL, Ayers CR, et al. Association between family history and coronary heart disease death across long-term follow-up in men: the Cooper Center Longitudinal Study. *Circulation* 2012; 125:3092.
146. Chow CK, Islam S, Bautista L, et al. Parental history and myocardial infarction risk across the world: the INTERHEART Study. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57:619.
147. Nielsen M, Andersson C, Gerds TA, et al. Familial clustering of myocardial infarction in first-degree relatives: a nationwide study. *Eur Heart J* 2013; 34:1198.
148. Paixao AR, Berry JD, Neeland IJ, et al. Coronary artery calcification and family history of myocardial infarction in the Dallas heart study. *JACC Cardiovasc Imaging* 2014; 7:679.
149. Miura K, Daviglius ML, Dyer AR, et al. Relationship of blood pressure to 25-year mortality due to coronary heart disease, cardiovascular diseases, and all causes in young adult men: the Chicago Heart Association Detection Project in Industry. *Arch Intern Med* 2001; 161:1501.
150. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, et al. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002; 360:1903.
151. James PA, Oparil S, Carter BL, et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA* 2014; 311:507.
152. Franklin SS, Larson MG, Khan SA, et al. Does the relation of blood pressure to coronary heart disease risk change with aging? The Framingham Heart Study. *Circulation* 2001; 103:1245.
153. Genest JJ Jr, Martin-Munley SS, McNamara JR, et al. Familial lipoprotein disorders in patients with premature coronary artery disease. *Circulation* 1992; 85:2025.
154. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med* 1995; 333:1301.
155. Downs JR, Clearfield M, Weis S, et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. *JAMA* 1998; 279:1615.
156. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. *N Engl J Med* 1996; 335:1001.
157. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular risk factors: the Framingham study. *Circulation* 1979; 59:8.
158. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and glucose tolerance as risk factors for cardiovascular disease: the Framingham study. *Diabetes Care* 1979; 2:120.
159. Almdal T, Scharling H, Jensen JS, Vestergaard H. The independent effect of type 2 diabetes mellitus on ischemic heart disease, stroke, and death: a population-based study of 13,000 men and women with 20 years of follow-up. *Arch Intern Med* 2004; 164:1422.

160. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37:1595.
161. Zavaroni I, Bonora E, Pagliara M, et al. Risk factors for coronary artery disease in healthy persons with hyperinsulinemia and normal glucose tolerance. *N Engl J Med* 1989; 320:702.
162. Singer DE, Nathan DM, Anderson KM, et al. Association of HbA1c with prevalent cardiovascular disease in the original cohort of the Framingham Heart Study. *Diabetes* 1992; 41:202.
163. Gerstein HC, Pais P, Pogue J, Yusuf S. Relationship of glucose and insulin levels to the risk of myocardial infarction: a case-control study. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33:612.
164. Delamater WK, Merchant AT, Rimm EB, et al. Effect of type 2 diabetes and its duration on the risk of peripheral arterial disease among men. *Am J Med* 2004; 116:236.
165. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002; 106:3143.
166. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators, Yusuf S, Sleight P, et al. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000; 342:145.
167. Fox KM, European trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003; 362:782.
168. Nissen SE, Tuzcu EM, Libby P, et al. Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure: the CAMELOT study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 292:2217.
169. Njølstad I, Arnesen E, Lund-Larsen PG. Smoking, serum lipids, blood pressure, and sex differences in myocardial infarction. A 12-year follow-up of the Finnmark Study. *Circulation* 1996; 93:450.
170. Prescott E, Hippe M, Schnohr P, et al. Smoking and risk of myocardial infarction in women and men: longitudinal population study. *BMJ* 1998; 316:1043.
171. Wilhelmsen C, Vedin JA, Elmfeldt D, et al. Smoking and myocardial infarction. *Lancet* 1975; 1:415.
172. Paffenbarger RS Jr, Hyde RT, Wing AL, et al. The association of changes in physical-activity level and other lifestyle characteristics with mortality among men. *N Engl J Med* 1993; 328:538.
173. Leon AS, Connett J, Jacobs DR Jr, Rauramaa R. Leisure-time physical activity levels and risk of coronary heart disease and death. The Multiple Risk Factor Intervention Trial. *JAMA* 1987; 258:2388.
174. Lee DC, Sui X, Artero EG, et al. Long-term effects of changes in cardiorespiratory fitness and body mass index on all-cause and cardiovascular disease mortality in men: the Aerobics Center Longitudinal Study. *Circulation* 2011; 124:2483.

175. Kubota Y, Evenson KR, Macle hose RF, et al. Physical Activity and Lifetime Risk of Cardiovascular Disease and Cancer. *Med Sci Sports Exerc* 2017; 49:1599.
176. Powell KE, Thompson PD, Caspersen CJ, Kendrick JS. Physical activity and the incidence of coronary heart disease. *Annu Rev Public Health* 1987; 8:253.
177. Ortega FB, Sui X, Lavie CJ, Blair SN. Body Mass Index, the Most Widely Used But Also Widely Criticized Index: Would a Criterion Standard Measure of Total Body Fat Be a Better Predictor of Cardiovascular Disease Mortality? *Mayo Clin Proc* 2016; 91:443.
178. Medina-Inojosa JR, Batsis JA, Supervia M, et al. Relation of Waist-Hip Ratio to Long-Term Cardiovascular Events in Patients With Coronary Artery Disease. *Am J Cardiol* 2018; 121:903.
179. Hubert HB, Feinleib M, McNamara PM, Castelli WP. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow-up of participants in the Framingham Heart Study. *Circulation* 1983; 67:968.
180. Grundy SM, Barnett JP. Metabolic and health complications of obesity. *Dis Mon* 1990; 36:641.
181. Alpert MA, Hashimi MW. Obesity and the heart. *Am J Med Sci* 1993; 306:117.
182. Huang Z, Willett WC, Manson JE, et al. Body weight, weight change, and risk for hypertension in women. *Ann Intern Med* 1998; 128:81.
183. Koch R, Sharma AM. Obesity and cardiovascular hemodynamic function. *Curr Hypertens Rep* 1999; 1:127.
184. Narkiewicz K, Somers VK. Obstructive sleep apnea as a cause of neurogenic hypertension. *Curr Hypertens Rep* 1999; 1:268.
185. Lavie CJ, Laddu D, Arena R, et al. Healthy Weight and Obesity Prevention: JACC Health Promotion Series. *J Am Coll Cardiol* 2018; 72:1506.
186. Esler M, Straznicki N, Eikelis N, et al. Mechanisms of sympathetic activation in obesity-related hypertension. *Hypertension* 2006; 48:787.
187. Emerging Risk Factors Collaboration, Wormser D, Kaptoge S, et al. Separate and combined associations of body-mass index and abdominal adiposity with cardiovascular disease: collaborative analysis of 58 prospective studies. *Lancet* 2011; 377:1085.
188. Schulte H, Cullen P, Assmann G. Obesity, mortality and cardiovascular disease in the Münster Heart Study (PROCAM). *Atherosclerosis* 1999; 144:199.
189. Bogers RP, Bemelmans WJ, Hoogenveen RT, et al. Association of overweight with increased risk of coronary heart disease partly independent of blood pressure and cholesterol levels: a meta-analysis of 21 cohort studies including more than 300 000 persons. *Arch Intern Med* 2007; 167:1720.
190. Freedman DS, Dietz WH, Srinivasan SR, Berenson GS. The relation of overweight to cardiovascular risk factors among children and adolescents: the Bogalusa Heart Study. *Pediatrics* 1999; 103:1175.
191. Lavie CJ, Arena R, Alpert MA, et al. Management of cardiovascular diseases in patients with obesity. *Nat Rev Cardiol* 2018; 15:45.

192. Davos CH, Doehner W, Rauchhaus M, et al. Body mass and survival in patients with chronic heart failure without cachexia: the importance of obesity. *J Card Fail* 2003; 9:29.
193. Horwich TB, Fonarow GC, Hamilton MA, et al. The relationship between obesity and mortality in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38:789.
194. Kenchaiah S, Evans JC, Levy D, et al. Obesity and the risk of heart failure. *N Engl J Med* 2002; 347:305.
195. Huxley RR, Lopez FL, Folsom AR, et al. Absolute and attributable risks of atrial fibrillation in relation to optimal and borderline risk factors: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Circulation* 2011; 123:1501.
196. Klein S, Burke LE, Bray GA, et al. Clinical implications of obesity with specific focus on cardiovascular disease: a statement for professionals from the American Heart Association Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism: endorsed by the American College of Cardiology Foundation. *Circulation* 2004; 110:2952.
197. Stevens VJ, Corrigan SA, Obarzanek E, et al. Weight loss intervention in phase 1 of the Trials of Hypertension Prevention. The TOHP Collaborative Research Group. *Arch Intern Med* 1993; 153:849.
198. Horvath K, Jeitler K, Siering U, et al. Long-term effects of weight-reducing interventions in hypertensive patients: systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* 2008; 168:571.
199. Dixon JB, O'Brien PE, Playfair J, et al. Adjustable gastric banding and conventional therapy for type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008; 299:316.
200. Weinstock RS, Dai H, Wadden TA. Diet and exercise in the treatment of obesity: effects of 3 interventions on insulin resistance. *Arch Intern Med* 1998; 158:2477.
201. Rothberg AE, McEwen LN, Kraftson AT, et al. Impact of weight loss on waist circumference and the components of the metabolic syndrome. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2017; 5:e000341.
202. Ziccardi P, Nappo F, Giugliano G, et al. Reduction of inflammatory cytokine concentrations and improvement of endothelial functions in obese women after weight loss over one year. *Circulation* 2002; 105:804.
203. Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2001; 24:683.
204. Ibáñez L, Dimartino-Nardi J, Potau N, Saenger P. Premature adrenarche--normal variant or forerunner of adult disease? *Endocr Rev* 2000; 21:671.
205. Bertagna X. Effects of Chronic ACTH Excess on Human Adrenal Cortex. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2017; 8:43.
206. Wolkersdörfer GW, Lohmann T, Marx C, et al. Lymphocytes stimulate dehydroepiandrosterone production through direct cellular contact with adrenal zona reticularis cells: a novel mechanism of immune-endocrine interaction. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:4220.
207. Lerner DJ, Kannel WB. Patterns of coronary heart disease morbidity and mortality in the sexes: a 26 year follow-up of the Framingham population. *Am Heart J* 1986; 111:383-390.

208. Kalin MF, Zumoff B. Sex hormones and coronary disease: a review of the clinical studies. *Steroids* 1990; 55:330-352.
209. Manson JE, Hsia J, Johnson KC, Rossouw JE, Assaf AR, Lasser NL, Trevisan M, Black HR, Heckbert SR, Detrano R, Strickland OL, Wong ND, Crouse JR, Stein E, Cushman M. Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. *N Eng J Med* 2003; 349:523-534.
210. Stefanick ML. Estrogens and progestins: background and history, trends in use, and guidelines and regimens approved by the US Food and Drug Administration. *Am J Med* 2005; 118 Suppl 12B64-73.
211. Hayward CS, Kelly RP, Collins P. The roles of gender, the menopause and hormone replacement on cardiovascular function. *Cardiovasc Res* 2000; 46:28-49.
212. Ebeling P, Koivisto VA. Physiological importance of dehydroepiandrosterone. *Lancet* 1994; 343:1479-1481.
213. Labrie F, Belanger A, Luu-The V, Labrie C, Simard J, Cusan L, Gomez JL, Candas B. DHEA and the intracrine formation of androgens and estrogens in peripheral target tissues: its role during aging. *Steroids* 1998; 63:322-328.
214. Hak AE, Witteman JC, de Jong FH, Geerlings MJ, Hofman A, Pols HA. Low levels of endogenous androgens increase the risk of atherosclerosis in elderly men: the Rotterdam study. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:3632-3639.
215. Akishita M, Hashimoto M, Ohike Y, Ogawa S, Iijima K, Eto M, Ouchi Y. Low testosterone level as predictor of cardiovascular events in Japanese men with coronary risk factors. *Atherosclerosis* 2010; 210:232-236.
216. Hyde Z, Norman PE, Flicker L, Hankey GJ, McCaul KA, Almeida OP, Chubb SA, Yeap BB. Elevated LH predicts ischaemic heart disease events in older men: the Health in Men Study. *Eur J Endocrinol* 2011; 164:569-577.
217. Yeap BB, Alfonso H, Chubb SA, Hankey GJ, Handelsman DJ, Golledge J, Almeida OP, Flicker L, Norman PE. In older men, higher plasma testosterone or dihydrotestosterone is an independent predictor for reduced incidence of stroke but not myocardial infarction. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99:4565-4573.
218. Ohlsson C, Barrett-Connor E, Bhasin S, Orwoll E, Labrie F, Karlsson MK, Ljunggren O, Vandenput L, Mellstrom D, Tivesten A. High serum testosterone is associated with reduced risk of cardiovascular events in elderly men. The MrOS (Osteoporotic Fractures in Men) study in Sweden. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58:1674-1681.
219. Soison V, Brailly-Tabard S, Helmer C, Rouaud O, Ancelin ML, Zerhouni C, Guiochon-Mantel A, Scarabin PY. A J-shaped association between plasma testosterone and risk of ischemic arterial event in elderly men: the French 3C cohort study. *Maturitas* 2013; 75:282-288.
220. Shores MM, Biggs ML, Arnold AM, Smith NL, Longstreth WT, Jr., Kizer JR, Hirsch CH, Cappola AR, Matsumoto AM. Testosterone, dihydrotestosterone, and incident cardiovascular disease and mortality in the cardiovascular health study. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99:2061-2068.

221. Slowinska-Srzednicka J, Zgliczynski S, Ciswicka-Sznajderman M, Srzednicki M, Soszynski P, Biernacka M, Woroszylska M, Ruzyllo W, Sadowski Z. Decreased plasma dehydroepiandrosterone sulfate and dihydrotestosterone concentrations in young men after myocardial infarction. *Atherosclerosis* 1989; 79:197-203.
222. Mitchell LE, Sprecher DL, Borecki IB, Rice T, Laskarzewski PM, Rao DC. Evidence for an association between dehydroepiandrosterone sulfate and nonfatal, premature myocardial infarction in males. *Circulation* 1994; 89:89-93.
223. Feldman HA, Johannes CB, McKinlay JB, Longcope C. Low dehydroepiandrosterone sulfate and heart disease in middle-aged men: cross-sectional results from the Massachusetts Male Aging Study. *Ann Epidemiol* 1998; 8:217-228.
224. Herrington DM, Gordon GB, Achuff SC, Trejo JF, Weisman HF, Kwiterovich PO, Jr., Pearson TA. Plasma dehydroepiandrosterone and dehydroepiandrosterone sulfate in patients undergoing diagnostic coronary angiography. *J Am Coll Cardiol* 1990; 16:862-870.
225. Ishihara F, Hiramatsu K, Shigematsu S, Aizawa T, Niwa A, Takasu N, Yamada T, Matsuo K. Role of adrenal androgens in the development of arteriosclerosis as judged by pulse wave velocity and calcification of the aorta. *Cardiology* 1991; 80:332-338.
226. Herrington DM. Dehydroepiandrosterone and coronary atherosclerosis. *Ann N Y Acad Sci* 1995; 774:271-280.
227. Barrett-Connor E, Goodman-Gruen D. The epidemiology of DHEAS and cardiovascular disease. *Ann N Y Acad Sci* 1995; 774:259-270.
228. Ohlsson C, Labrie F, Barrett-Connor E, Karlsson MK, Ljunggren O, Vandenput L, Mellstrom D, Tivesten A. Low serum levels of dehydroepiandrosterone sulfate predict all-cause and cardiovascular mortality in elderly Swedish men. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95:4406-4414.
229. Tivesten A, Vandenput L, Carlzon D, Nilsson M, Karlsson MK, Ljunggren O, Barrett-Connor E, Mellstrom D, Ohlsson C. Dehydroepiandrosterone and its sulfate predict the 5-year risk of coronary heart disease events in elderly men. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64:1801-1810.
230. Phillips AC, Carroll D, Gale CR, Lord JM, Arlt W, Batty GD. Cortisol, DHEA sulphate, their ratio, and all-cause and cause-specific mortality in the Vietnam Experience Study. *Eur J Endocrinol* 2010; 163:285-292.
231. Sanders JL, Boudreau RM, Cappola AR, Arnold AM, Robbins J, Cushman M, Newman AB. Cardiovascular disease is associated with greater incident dehydroepiandrosterone sulfate decline in the oldest old: the cardiovascular health study all stars study. *J Am Geriatr Soc* 2010; 58:421-426.
232. Feldman HA, Johannes CB, Araujo AB, Mohr BA, Longcope C, McKinlay JB. Low dehydroepiandrosterone and ischemic heart disease in middle-aged men: prospective results from the Massachusetts Male Aging Study. *Am J Epidemiol* 2001; 153:79-89.
233. Krijthe BP, de Jong FH, Hofman A, Franco OH, Witteman JC, Stricker BH, Heeringa J. Dehydroepiandrosterone sulfate levels and risk of atrial fibrillation: the Rotterdam Study. *European journal of preventive cardiology* 2014; 21:291-298.
234. Hales CM, Fryar CD, Carroll MD, et al. Trends in Obesity and Severe Obesity Prevalence in US Youth and Adults by Sex and Age, 2007-2008 to 2015-2016. *JAMA* 2018; 319:1723.

235. Prospective Studies Collaboration, Whitlock G, Lewington S, et al. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *Lancet* 2009; 373:1083.
236. Schulte H, Cullen P, Assmann G. Obesity, mortality and cardiovascular disease in the Münster Heart Study (PROCAM). *Atherosclerosis* 1999; 144:199.
237. Sahakyan KR, Somers VK, Rodriguez-Escudero JP, et al. Normal-Weight Central Obesity: Implications for Total and Cardiovascular Mortality. *Ann Intern Med* 2015; 163:827.
238. Tunstall-Pedoe H, Kuulasmaa K, Mähönen M, et al. Contribution of trends in survival and coronary-event rates to changes in coronary heart disease mortality: 10-year results from 37 WHO MONICA project populations. Monitoring trends and determinants in cardiovascular disease. *Lancet* 1999; 353:1547.
239. D'Agostino RB Sr, Vasan RS, Pencina MJ, et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2008; 117:743.
240. Kappert K, Böhm M, Schmieder R, et al. Impact of sex on cardiovascular outcome in patients at high cardiovascular risk: analysis of the Telmisartan Randomized Assessment Study in ACE-Intolerant Subjects With Cardiovascular Disease (TRANSCEND) and the Ongoing Telmisartan Alone and in Combination With Ramipril Global End Point Trial (ONTARGET). *Circulation* 2012; 126:934.
241. Lloyd-Jones DM, Larson MG, Beiser A, Levy D. Lifetime risk of developing coronary heart disease. *Lancet* 1999; 353:89-92.
242. Laslett LJ, Alagona P, Jr., Clark BA, 3rd, Drozda JP, Jr., Saldivar F, Wilson SR, Poe C, Hart M. The worldwide environment of cardiovascular disease: prevalence, diagnosis, therapy, and policy issues: a report from the American College of Cardiology. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60:S1-49.
243. Hak AE, Witteman JC, de Jong FH, Geerlings MJ, Hofman A, Pols HA. Low levels of endogenous androgens increase the risk of atherosclerosis in elderly men: the Rotterdam study. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:3632-3639.
244. Yeap BB, Alfonso H, Chubb SA, Hankey GJ, Handelsman DJ, Golledge J, Almeida OP, Flicker L, Norman PE. In older men, higher plasma testosterone or dihydrotestosterone is an independent predictor for reduced incidence of stroke but not myocardial infarction. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99:4565-4573.
245. Charchar FJ, Bloomer LD, Barnes TA, et al. Inheritance of coronary artery disease in men: an analysis of the role of the Y chromosome. *Lancet* 2012; 379:915.
246. Khaw KT. Dehydroepiandrosterone, dehydroepiandrosterone sulphate and cardiovascular disease. *J Endocrinol* 1996; 150 Suppl:S149-S153.
247. Nafziger AN, Herrington DM, Bush TL. Dehydroepiandrosterone and dehydroepiandrosterone sulfate: their relation to cardiovascular disease. *Epidemiol Rev* 1991; 13:267-293.
248. Barrett-Connor E, Khaw KT. Endogenous sex hormones and cardiovascular disease in men. A prospective population-based study. *Circulation* 1988; 78:539-545.
249. Yarnell JW, Beswick AD, Sweetnam PM, Riad-Fahmy D. Endogenous sex hormones and ischemic heart disease in men. The Caerphilly prospective study. *Arterioscler Thromb* 1993; 13:517-520.

250. Harman SM, Metter EJ, Tobin JD, Pearson J, Blackman MR. Longitudinal effects of aging on serum total and free testosterone levels in healthy men. Baltimore Longitudinal Study of Aging. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:724-731.
251. Arnlov J, Pencina MJ, Amin S, Nam BH, Benjamin EJ, Murabito JM, Wang TJ, Knapp PE, D'Agostino RB, Sr., Bhasin S, Vasani RS. Endogenous sex hormones and prospective association with cardiovascular disease incidence in men. *Ann Intern Med* 2006; 145:176-184.
252. Vikan T, Schirmer H, Njolstad I, Svartberg J. Endogenous sex hormones and the prospective association with cardiovascular disease and mortality in men: the Tromso Study. *Eur J Endocrinol* 2009; 161:435-442.
253. Haring R, Teng Z, Xanthakis V, Covicello A, Sullivan L, Bhasin S, Murabito JM, Wallaschofski H, Vasani RS. Association of sex steroids, gonadotrophins, and their trajectories with clinical cardiovascular disease and all-cause mortality in elderly men from the Framingham Heart Study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2013; 78:629-634.
254. Shaw LJ, Bairey Merz CN, Azziz R, et al. Postmenopausal women with a history of irregular menses and elevated androgen measurements at high risk for worsening cardiovascular event-free survival: results from the National Institutes of Health—National Heart, Lung, and Blood Institute sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93:1276-84.
255. Manson JE, Hsia J, Johnson KC, Rossouw JE, Assaf AR, Lasser NL, Trevisan M, Black HR, Heckbert SR, Detrano R, Strickland OL, Wong ND, Crouse JR, Stein E, Cushman M. Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. *N Eng J Med* 2003; 349:523-534.
256. Stefanick ML. Estrogens and progestins: background and history, trends in use, and guidelines and regimens approved by the US Food and Drug Administration. *Am J Med* 2005; 118 Suppl 12B64-73.
257. Rapsomaniki E, Timmis A, George J, et al. Blood pressure and incidence of twelve cardiovascular diseases: lifetime risks, healthy life-years lost, and age-specific associations in 1.25 million people. *Lancet* 2014; 383:1899.
258. Miura K, Davignus ML, Dyer AR, et al. Relationship of blood pressure to 25-year mortality due to coronary heart disease, cardiovascular diseases, and all causes in young adult men: the Chicago Heart Association Detection Project in Industry. *Arch Intern Med* 2001; 161:1501.
259. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, et al. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002; 360:1903.
260. De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: third joint task force of European and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of eight societies and by invited experts). *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2003; 10:S1.
261. Haffner SM, Lehto S, Rönnemaa T, et al. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998; 339:229.
262. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular risk factors: the Framingham study. *Circulation* 1979; 59:8.

263. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care* 1993; 16:434.
264. Selvin E, Marinopoulos S, Berkenblit G, et al. Meta-analysis: glycosylated hemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 2004; 141:421.
265. Coutinho M, Gerstein HC, Wang Y, Yusuf S. The relationship between glucose and incident cardiovascular events. A metaregression analysis of published data from 20 studies of 95,783 individuals followed for 12.4 years. *Diabetes Care* 1999; 22:233.
266. Qiao Q, Pyörälä K, Pyörälä M, et al. Two-hour glucose is a better risk predictor for incident coronary heart disease and cardiovascular mortality than fasting glucose. *Eur Heart J* 2002; 23:1267.
267. Singer DE, Nathan DM, Anderson KM, et al. Association of HbA1c with prevalent cardiovascular disease in the original cohort of the Framingham Heart Study. *Diabetes* 1992; 41:202.
268. DECODE Study Group, the European Diabetes Epidemiology Group. Glucose tolerance and cardiovascular mortality: comparison of fasting and 2-hour diagnostic criteria. *Arch Intern Med* 2001; 161:397.
269. Levitan EB, Song Y, Ford ES, Liu S. Is nondiabetic hyperglycemia a risk factor for cardiovascular disease? A meta-analysis of prospective studies. *Arch Intern Med* 2004; 164:2147.
270. Roncaglioni MC, Santoro L, D'Avanzo B, et al. Role of family history in patients with myocardial infarction. An Italian case-control study. GISSI-EFRIM Investigators. *Circulation* 1992; 85:2065.
271. Castelli WP. Cardiovascular disease and multifactorial risk: challenge of the 1980s. *Am Heart J* 1983; 106:1191.
272. Emerging Risk Factors Collaboration, Di Angelantonio E, Sarwar N, et al. Major lipids, apolipoproteins, and risk of vascular disease. *JAMA* 2009; 302:1993.
273. Gordon DJ, Rifkind BM. High-density lipoprotein--the clinical implications of recent studies. *N Engl J Med* 1989; 321:1311.
274. Rosenson RS. Low HDL-C: a secondary target of dyslipidemia therapy. *Am J Med* 2005; 118:1067.
275. Acharjee S, Boden WE, Hartigan PM, et al. Low levels of high-density lipoprotein cholesterol and increased risk of cardiovascular events in stable ischemic heart disease patients: A post-hoc analysis from the COURAGE Trial (Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation). *J Am Coll Cardiol* 2013; 62:1826.
276. Ko DT, Alter DA, Guo H, et al. High-Density Lipoprotein Cholesterol and Cause-Specific Mortality in Individuals Without Previous Cardiovascular Conditions: The CANHEART Study. *J Am Coll Cardiol* 2016; 68:2073.
277. Mackey RH, Greenland P, Goff DC Jr, et al. High-density lipoprotein cholesterol and particle concentrations, carotid atherosclerosis, and coronary events: MESA (multi-ethnic study of atherosclerosis). *J Am Coll Cardiol* 2012; 60:508.

278. Savji N, Rockman CB, Skolnick AH, et al. Association between advanced age and vascular disease in different arterial territories: a population database of over 3.6 million subjects. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61:1736.
279. Yamaguchi Y, Tanaka S, Yamakawa T, et al. Reduced serum dehydroepiandrosterone levels in diabetic patients with hyperinsulinaemia. *Clin Endocrinol* 1998; 49(3); 377-383.
280. Barrett-Connor E. Lower endogenous androgen levels and dyslipidemia in men with non-insulin dependent diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 1993; 118(10): 826.
281. Shah SS, Shah M, Habib SH, Shah FA, Malik MO. Correlation of plasma kisspeptin with total testosterone levels in smokeless tobacco and smoking tobacco users in a healthy cohort: A cross-sectional study. *Andrologia* 2019; 51(10):13409.
282. Salvini S, Stampfer MJ, Barbieri RL, Hennekens CH. Effects of age, smoking, and vitamins on plasma DHEAS levels: a cross-sectional study in men. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 74(1):139-43
283. Davis SR, Bell RJ, Robinson PJ, Handelsman DJ, Gilbert T, Phung J, Desai R, Lockery JE, Woods RL, Wolfe RS, Reid CM, Nelson MR, Murray AM, McNeil JJ. Testosterone and Estrone Increase From the Age of 70 Years: Findings From the Sex Hormones in Older Women Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2019; 104(12):6291-6300.

8. ÖZGEÇMİŞ

I- Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı: Banu Betül Kocaman

Doğum yeri ve tarihi: İstanbul/23.08.1991

Uyruğu: TC

Medeni durumu: Bekar

İletişim adresi ve telefonu: banubetulkocaman@gmail.com / 5358107361

Yabancı dili: İngilizce

II- Eğitimi (tarih sırasına göre yeniden eskiye doğru)

Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği Asistan Dr. (2016-halen)

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi (2009-2015)

Pertevniyal Lisesi (2005-2009)

Nurettin Topçu İlköğretim Okulu (2000-2005)

Bahçelievler İlköğretim Okulu (1997-2000)

III- Ünvanları (tarih sırasına göre yeniden eskiye doğru)

Asistan hekim (2016-halen)

Pratisyen hekim (2015-2016)

IV- Mesleki Deneyimi

Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği Asistan Dr. (2016-halen)

Esenyurt Toplum Sağlığı Merkezi (2015-2016)

V- Bilimsel Etkinlikleri

Sözlü Bildiriler

Banu Betül Kocaman, Esmâ Nur Sağlam, Burcu İşler, Fettah Sametoğlu. Sebebi bilinmeyen ateş ile prezente takayasu arteriti olgusu. Geleneksel İç Hastalıkları Günleri İnteraktif Güncelleştirme. 14-17 Mart 2019, Sapanca.

Poster Bildiriler

Banu Betül Kocaman, Fettah Sametoğlu, Esmâ Nur Sağlam, Melike Keskin, Mesut Akçakaya, Işın Kılıçaslan. Akut tubulointerstisyel nefrit ve Kontrast nefropatisi birlikteliği: Bir Olgu Sunumu. Sağlık Bilimleri Üniversitesi 2. İç Hastalıkları Kongresi. 19-22 Haziran 2019, İstanbul.

Banu Betül Kocaman, Könül Ahmedova, Esmâ Nur Sağlam, Burcu G lbağcı, Ufuk Süleyman Taner, Burçak Kara, Fettah Sametoğlu. Homozigot Tıp Faktör V Leiden Mutasyonuna Bağlı Gelişen Budd Chiari Sendromu: Olgu Sunumu. Geleneksel İç Hastalıkları Günleri İnteraktif Güncelleştirme. 15-18 Mart 2018, Sapanca.

Banu Betül Kocaman, Fettah Sametoğlu, Esmâ Nur Sağlam, Burcu G lbağcı, Murat Bayrak, Ufuk Süleyman Taner, Burçak Kara, Ayten Isgenderova. Pnömoni ile birlikte seyreden bir Erişkin Still Hastalığı olgusu. 19. Ulusal İ Hastalık Kongresi. 11-15 Ekim 2017, Antalya.

Banu Betül Kocaman, Fettah Sametoğlu, Esmâ Nur Sağlam, Ufuk Süleyman Taner, Burçak Kara, Murat Bayrak, Burcu G lbağcı. Bir artrit nedeni olarak Sarkoidoz. 19. Ulusal İ Hastalık Kongresi. 11-15 Ekim 2017, Antalya.

Esmâ Nur Sağlam, Banu Betül Kocaman, Ufuk Süleyman Taner, Burçak Kara, Burcu G lbağcı, Fettah Sametoğlu. ANCA negatif Granülomatöz Polianjitis: Bir Olgu Sunumu. Geleneksel İç Hastalıkları Günleri İnteraktif Güncelleştirme. 15-18 Mart 2018, Sapanca.

Esmâ Nur Sağlam, Banu Betül Kocaman, Ufuk Süleyman Taner, Burçak Kara, Burcu G lbağcı, Fettah Sametoğlu. Membranöz Glomerulonefrit ve Otoimmün Hepatit Birlikteliği: Bir Olgu Sunumu. 19. Ulusal İ Hastalık Kongresi. 11-15 Ekim 2017, Antalya.

Katıldığı Eğitimler

Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Endokrin Aciller Kursu. 5 Mart 2016, İstanbul.

VI. İstanbul Dahiliye Klinikleri Buluşması. 18-20 Kasım 2016, İstanbul.

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Diyabet ve Obezite Sempozyumu. 2-3 Aralık 2016, İstanbul.

Geleneksel İç Hastalıkları Günleri İnteraktif Güncelleştirme. 15-18 Mart 2018, Sapanca.

Geleneksel İç Hastalıkları Günleri İnteraktif Güncelleştirme. 14-17 Mart 2019, Sapanca.

Sağlık Bilimleri Üniversitesi 2. İç Hastalıkları Kongresi. 19-22 Haziran 2019, İstanbul.