



**T.C.
DÜZCE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

VİSSERAL YAĞIN KARDİYOVASKÜLER RİSK FAKTÖRLERİ İLE İLİŞKİSİ

Dr. MESUT AYDIN
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DÜZCE-2010



T.C.
DÜZCE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

VİSSERAL YAĞIN KARDİYOVASKÜLER RİSK FAKTÖRLERİ İLE İLİŞKİSİ

Dr. MESUT AYDIN
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI: Yrd. Doç. Dr. YASİN TÜRKER

DÜZCE-2010

TEŐEKKÜR

Kardiyoloji eğitimimde ve tezimin hazırlanmasında büyük katkısı olan değerli hocam Yard. Doç. Dr. Yasin TÜRKER'e, asistanlık eğitim döneminde hiçbir zaman yardım ve desteklerini esirgemeyen ve bizlerin eğitimi için gösterdikleri büyük gayretlerinden dolayı Doç. Dr. Hakan ÖZHAN ve Prof. Dr. Mehmet YAZICI'ya, yine eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım değerli hocalarım Yrd. Doç. Dr. E. Sinan ALBAYRAK, Yrd. Doç. Dr. Serkan BULUR, Yrd. Doç. Dr. İsmail ERDEN'e rotasyon yaptığım dönem boyunca yardımını esirgemeyen dahiliye ana bilim dalı başkanı Doç. Dr. Yusuf AYDIN şahsında tüm dahiliye ana bilim dalı öğretim üyelerine, ihtisas sürem boyunca destekleri ve ömür boyu unutmayacağım dostlukları için asistan arkadaşlarıma, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum Kardiyoloji anabilim dalı çalışanlarına,

can yoldaşım, ebedi arkadaşım Recai ALEMDAR'a,

en zor zamanlarımda yanımda olan değerli annem, babam ve sevgili kardeşlerime;

teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Mesut AYDIN

VİSSERAL YAĞIN KARDİYOVASKÜLER RİSK FAKTÖRLERİ İLE İLİŞKİSİ

ÖZET

Dünyadaki ölümlerin en sık nedeni kardiyovasküler olaylardır. Günümüzde eskiden beri olan ve yeni gelişen birçok klinik durum ve laboratuvar gösterge kardiyovasküler risk faktörü olarak belirlenmiştir. Metabolik sendromun birçok hastada diyabet ve kardiyovasküler hastalıklara eşlik ettiği bilinmektedir. Metabolik sendromda visseral yağ oranı artışı olmaktadır. Bu tezde visseral yağ oranının kardiyovasküler hastalıklar için bağımsız bir risk faktörü olup olmadığı araştırılmıştır. Kardiyoloji ve dahiliye polikliniğine başvuran çalışmaya katılmayı gönüllü olarak kabul eden hastaların visseral yağ oranı biyoelektrik impedans yöntemi ile ölçüldü. Hastaların rutin bakılan kan tetkikleri yapıldı ve klinik risk faktörleri belirlendi. Visseral yağ oranı klinik risk faktörleri arasındaki ilişkiye sürekli değişkenler “t test”, kategorik değişkenler ise “ki-kare testi” ile karşılaştırıldı. Visseral yağ oranı tip 2 diabetes mellitus, hipertansiyon, hiperlipidemi, koroner arter hastalığı aile öyküsü anlamlı olarak daha yüksek saptandı. Visseral yağ oranının sıkı takibi ve azaltılmasına yönelik yaklaşımlar ile kardiyovasküler hastalıkların gelişmesi engellenebilir.

THE RELATIONSHIP BETWEEN VISCERAL FAT AND CARDIOVASCULAR RISK FACTORS

ABSTRACT

The most common reason of the total deaths on earth is cardiovascular events. Nowadays many biochemical parameters that also new explored and clinical disorders are decided to be cardiovascular risk factors. It is known that metabolic syndrome goes together with diabetes and cardiovascular diseases. Visceral fat rate increases in metabolic syndrome. In this study, it was investigated whether the visceral fat rate is an independent risk factor for cardiovascular diseases. The patients who applied to cardiology and internal medicine outpatient clinics and also who were volunteer, were included in the study. The visceral fat rate was measured by bioelectric impedance method. Patients' blood analyses were taken and clinical risk factors were determined. The relation between visceral fat rate and clinical risk factors were researched by "t test" on continuous variables and by "Chi-square test" on categorical variables. Visceral fat ratio was significantly higher in patients with type 2 diabetes mellitus, hypertension, hyperlipidemia, family history of coronary artery disease. In conclusion, cardiovascular diseases can be prevented by strict monitoring and reduction of visceral fat accumulation.

| İÇİNDEKİLER | Sayfa |
|---|--------------|
| 1. GİRİŞ VE AMAÇ | 1 |
| 2. GENEL BİLGİLER | 4 |
| 2.1 Yağ Dokusu Biyolojisi | 6 |
| 2.1.1. Yağ dağılımı | 8 |
| 2.1.2. Adipozitte lipit metabolizması | 8 |
| 2.1.3 Adipokinler | 10 |
| 2.2 Visseral yağ ve Metabolik Sendrom | 11 |
| 2.3 Visseral Yağ ve Obezite | 15 |
| 2.4 Visseral yağ ve İnsülin Direnci | 16 |
| 2.5 Visseral Yağ ve Aterovasküler Risk Faktörleri | 17 |
| 3. MATERYAL VE METOD | 21 |
| 3.1. Çalışmanın Yapıldığı Yer | 21 |
| 3.2. Çalışmaya Alınan Olguların Seçimi | 21 |
| 3.3. Çalışmanın Dizaynı | 21 |
| 3.4 İstatistiksel Analiz | 25 |
| 4. BULGULAR | 27 |
| 5. TARTIŞMA | 30 |
| 6. SONUÇLAR | 36 |
| 7. KAYNAKLAR | 37 |

SİMGELER VE KISALTMALAR

| | |
|--------|---------------------------------------|
| ABD | Amerika Birleşik Devletleri |
| ADA | Amerika Diyabet Cemiyeti |
| AHA | Amerikan Kalp Derneği |
| Apo B | Apolipoprotein B |
| BİA | Biyoelektrik İmpedans Analizi |
| BT | Bilgisayarlı Tomografi |
| CRP | C-Reaktif Protein |
| DM | Diabetes Mellitus |
| DSÖ | Dünya Sağlık Örgütü |
| EGIR | Avrupa İnsülin Direnci Çalışma Grubu |
| HDL | Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein |
| HSL | Hormon Sensitif Lipaz |
| HT | Hipertansiyon |
| IDF | İnternasyonal Diyabet Federasyonu |
| İL | İnterlökin |
| KAH | Koroner Arter Hastalığı |
| KŞ | Kan Şekeri |
| LPL | Lipoprotein Lipaz |
| LDL | Düşük Yoğunluklu Lipoprotein |
| MCP | Monosit Kemoatraktan Protein |
| METSAR | Türkiye Metabolik Sendrom Araştırması |

| | |
|----------------|--|
| MR | Manyetik Rezonans |
| MS | Metabolik Sendrom |
| NCEP ATP | Ulusal Kolesterol Eğitim Programı Yetişkin Tedavi Paneli |
| NHANES | National Health and Nutrition Examination Survey |
| NO | Nitrik Oksit |
| SYA | Serbest Yağ Asitleri |
| TEKHARF | Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri |
| TG | Trigliserid |
| TNF- α | Tümör Nekroz Faktör- α |
| VKİ | Vücut Kütle İndeksi |
| VLDL | Çok Düşük Yoğunluklu Lipoprotein |
| dl | Desilitre |
| kg | Kilogram |
| cm | Santimetre |
| ml | Mililitre |
| m ² | Metrekare |
| n | Çalışmaya Katılan Birey Sayısı |

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Yağ dokusu yoğun kalorili beslenme sonrasında fazla enerjinin saklandığı temel organdır. Açlık durumunda bu enerji lipoliz işlemiyle serbestleştirilerek başta adaleler olmak üzere diğer dokuların enerji ihtiyacını karşılar (1). Yağ dokusu hormonlar, büyüme faktörleri ve sitokinleri içeren çok sayıda biyoaktif maddeleri salgılayan aktif ve karmaşık bir endokrin organdır (2). Temel işlevlerinden olan enerji depolama işlevinin yürüyebilmesi için adipozitlerin optimal bir fonksiyon göstermeleri gereklidir. Metabolik sağlık için, sağlıklı yağ dokusu esastır.

Yağ dokusu değişik bölgelere yerleşim gösterir. Yerleşim yerine göre farklı fonksiyonları vardır. Farklı yağ depoları, genetik olarak tayin edilmiş hücresel reseptörleri, yağ metabolizmasındaki farklı enzimatik işlevleri ve biyoaktif moleküllerin yapımından sorumlu genlerin farklılıklarından kaynaklanan değişik fonksiyonlar görürler. Cilt altı periferik yağ dokusu en düşük düzeyde metabolik aktivite gösterir. Visseral yağ, hepatic kan akımının %80'ini sağlayan portal ven aracılığıyla karaciğere doğrudan erişebilme durumundadır ve en üst düzeyde metabolik aktiviteye sahiptir (3). Visseral yağda artma bazal ve katekolaminlere olan lipoliz cevabında artmış; insüline olan antilipoliz cevabında azalmış duyarlılık oluşturur. Visseral yağ hipertrofisi artmış bir inflamatuvar aktivite gösterir. Visseral yağ doku birikimi ve hipertrofisi genel yağ artışından daha çok metabolik bozukluklara neden olur (4). Visseral yağ dokusu metabolik sendrom (MS)'un temelini oluşturduğu düşünülmektedir (5).

Metabolik sendrom, insülin direnciyle başlayan abdominal obezite, glukoz intoleransı veya diyabet, dislipidemi, hipertansiyon (HT) ve koroner arter hastalığı (KAH) gibi sistemik bozuklukların birbirine eklendiği ölümcül bir endokrinopatidir (6). MS ayrıca insülin direnci sendromu, sendrom X, polimetabolik sendrom, ölümcül dördü ve uygarlık sendromu gibi farklı terimlerle de tanımlanmaktadır (6). MS gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde giderek artan ciddi bir sağlık sorunudur. İlk makalenin yayınlanmasından bu yana geçen yaklaşık 20 yıllık sürede sendroma olan ilgi giderek artmıştır (7). Bu ilgi artışının nedeni sendromun birçok toplumda, neredeyse bir salgın gibi, çok sayıda insanı etkiliyor olmasıdır. Modern çağın en belirgin özelliklerinden olan hareketsiz yaşam ve onun getirdiği obezite ile yağlanma

MS'yi oluşturan en önemli etkenlerdir. Epidemiyolojik araştırmalarda MS'li olgulardaki artış ile obezite epidemisi arasında yakın bir ilişki olduğu saptanmıştır (8). Obezitenin yaygın olduğu ülkelerin başında gelen Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde bu ilişki daha belirgindir. ABD'de MS prevalansı obezitenin ciddiyeti ile paralel bir seyir göstermekte ve kilolu ve obez kişilerde vücut kitle indeksi (VKİ)'deki her yarım ünitelik artışın MS riskini de beraberinde artırdığı görülmektedir (9). Ülkemizde de artmış obezite sıklığı mevcuttur. Bununla beraber MS oranı artmıştır. Bütün dünyada olduğu gibi ülkemizde de MS ciddi sağlık sorunlarına yol açmaktadır (10).

Metabolik sendrom kardiyometabolik risk artışına yol açan faktörlerin tek başına değil de bir araya gelerek etkili olduklarına dikkat çekmektedir ve esas olarak kardiyovasküler olay ve diyabet gelişme riski yüksek olan kişileri saptama imkanı vermektedir (11). Araştırmalar abdominal obezitenin insülin direnci ve artmış kardiyovasküler riskle beraberliğini göstermektedir (12). İnternasyonal Diyabet Federasyonu (IDF) tarafından konulan diyagnostik kriterler göz önünde bulundurulacak olursa, obezite, özellikle abdominal olanının mevcudiyeti MS tanısı için bir zorunluluk olarak sayılmaktadır (13).

Abdominal yağlanma ile obezitenin metabolik ve kardiyovasküler komplikasyonları arasında güçlü bir ilişkinin gösterilmesi nedeniyle VKİ ile birlikte bel çevresi ölçümünün vücut yağ dağılımının belirlenmesi için gerektiği öne sürülmüştür (14). Bel çevresi ölçümü visseral yağ oranı ölçümünde yetersiz kalır. Bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans (MR) gibi görüntüleme yöntemleri ile visseral yağ oranının belirlenmesinde altın standart yöntemlerdir, ancak pratik olmayışı, maliyet yüksekliği ve radyasyon maruziyeti gibi olumsuz nedenlerden dolayı kısıtlı kullanım alanları vardır. Biyoelektrik impedans analizi (BİA) ile de visseral yağ oranı ölçülebilir. Poliklinik şartlarında kolay uygulanabilen, ucuz, kısa sürede yapılabilen, invaziv olmayan bir yöntemdir.

Bu tezin amacı BİA ile visseral yağ oranı ölçülerek visseral yağ oranı ile kardiyovasküler risk faktörleri arasındaki ilişki ortaya koymak, visseral yağ oranı ile kardiyovasküler hastalık riskini öngörmeyi sağlamaktır. BİA yöntemi rutin klinik kullanıma girmesi ile kardiyovasküler hastalık riski daha kolay, daha pratik, daha

ucuz, invaziv olmayan ve radyasyona maruz kalınmadan belirlenerek gerekli tedavinin erken zamanda uygulanması ve bu şekilde kardiyovasküler hastalıkların birincil korunma sağlaması ile klinik yarar sağlamaktır.

2. GENEL BİLGİLER

Vücutun santral bölümünde depolanan yağın diyabet, kardiyovasküler hastalık, HT ve bazı kanserler için ciddi risk oluşturduğu konusunda bir konsensüs sağlanmış durumdadır. Visseral yağ dokusunun metabolik risk faktörleri ve MS'yle olan ilişkisi cilt altı yağ dokusuna göre daha güçlü olduğu gösterilmiştir (15–17).

Avrupa İnsülin Direnci Çalışma Grubu (EGIR), MS için temel patofizyolojinin insülin direnci olduğunu kabul etmiştir (18). İnsülin direncine yol açan temel neden, abdominal obezite (visseral yağlanma) 'dir. IDF tarafından konulan diagnostik kriterler göz önünde bulundurulacak olursa, obezite, özellikle abdominal olanının mevcudiyeti MS tanısı için bir zorunluluk olarak sayılmaktadır.

Kardiyovasküler hastalıklar ve tip 2 DM'nin oluşumunda yer alan birçok risk faktörü ortaktır. Ortak etiyopatogenezi paylaştıkları düşünülen bu tür risk faktörlerinin bir arada bulunmasına MS denmektedir (19). Dünyada MS prevalansı sabit bir artış göstermekte ve son zamanların başlıca küresel halk sağlığı sorunlarından biri olarak tanımlanmaktadır (20). MS aterosklerotik hastalıklar ve tip 2 DM'nin en önemli ve en sık görülen nedenleri arasında yer almaktadır. Kardiyovasküler morbidite riskini 3 kat, mortalite riskini 2 kat ve tip 2 DM riskini 5 kat artırmaktadır. (21,22). MS'nin diğer bileşenlerine etkisi ve hastalığın seyri üzerindeki kritik rolü nedeniyle insülin direnci bu hastalığın merkezinde yer almaktadır. İnsülin direnci; abdominal obezite, aterosklerotik dislipidemi, fiziksel aktivite yetersizliği, karbonhidrat ve yağ içeriği yüksek diyetlerin tüketimi, aşırı yemek yeme, hormonal değişiklikler, yaşlanma ve genetik gibi pek çok etkene bağlı olarak ortaya çıkmaktadır (23). Hiperinsülinemi ile birlikte gelişen hiperglisemi, HT ve dislipidemi insülin direnci sendromunu oluşturmaktadır (22). İnsülin direnci dışında MS'yi oluşturan diğer bileşenler ise; abdominal obezite, yükselmiş kan basıncı, lipid anormallikleri (artmış plazma trigliserid (TG) ve azalmış yüksek yoğunluklu lipoprotein-kolesterol (HDL-K düzeyleri, apolipoprotein B artışı), hiperürisemi, protrombotik durum ve proinflamatuvar durumdur (23,24).

Abdominal obezite, hücrelerin insülin bağımlı glukoz alımını azaltmakta, yağ dokusundan anormal olarak esterleşmemiş yağ asidi salınımı olmakta, kas hücresi ve

karaciğerde yağlanma meydana gelmekte, insülin direnci ve dislipideminin ortaya çıkması kolaylaşmaktadır (18). MS trombus ve inflamasyon gelişimini de artırmaktadır. Bunun nedeni, sendromun başlangıcında gelişen aterojenik dislipidemidir. Sistemik inflamasyonu gösteren C-reaktif protein (CRP) düzeylerinin MS'nin altta yatan mekanizmalarından biri olduğu düşünülmektedir (25).

En geniş kabul gören kriterler Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), EGIR ve Ulusal Kolesterol Eğitim Programı Yetişkin Tedavi Paneli (NCEP ATP) III kriterleridir. Bunun dışında, IDF ve Amerikan Kalp Derneği (AHA) 'nin de tanımladığı kriterler bulunmaktadır (22,25). DSÖ, insülin direnci olmaksızın MS tanısı konamayacağını bildirmektedir. Tanı kriterleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Dünya sağlık örgütü, 1999 yılında MS tanı kriterlerini belirlemiş ve 2001 yılında epidemiyolojik araştırmalarda kullanılması için bu kriterleri modifiye etmiştir (26). 2001 yılında NCEP ATP III MS'nin tanımlanması için alternatif tanı kriterleri geliştirmiştir. Amacı, aterosklerotik kardiyovasküler hastalıklar yönünden uzun dönem risk altında olacak bireyleri tanımlamaktır. İnsülin direncinin doğrudan ölçülmesi zor olduğu ve iyi standardize edilemediği için üç veya beş kriterin bir arada bulunmasına karar vermiştir. ATP III abdominal obeziteyi ön şart olarak kabul etmemiştir. Kriterlerden üç veya daha fazlasının bulunması MS tanısı için yeterlidir (22). IDF'ye göre abdominal obezite ön koşul olup, tanı için iki veya daha fazla kriterin sağlanması durumunda MS tanısı konmaktadır. Abdominal obezite visseral yağlanmanın göstergesi olup, bel çevresi ile ölçülmektedir (22,26). AHA kriterlerine göre MS tanısı konması için belirlenen kriterlerden en az üçünün mevcut olması gerekmektedir (27).

Tablo 1. Metabolik sendrom tanı kriterleri

| Modifiye DSÖ Kriterleri | ATP III Kriterleri | IDF Kriterleri | AHA Kriterleri |
|---|---|---|--|
| Tip 2 DM veya bozulmuş glukoz toleransı (zorunlu) | AKŞ≥100 mg/dl | Abdominal obezite(zorunlu) | AKŞ ≥100 mg/dl |
| VKİ≥30 kg/m ² | KB ≥135/85 mm Hg | TG ≥150 mg/dL | KB ≥130/85 mm Hg |
| Trigliserid ≥150 mg/dl | Bel çevresi >102 cm (erkek) >88 cm (kadın) Ülkemizde ise >94 cm (erkek) >80 cm (kadın) | HDL <40 mg/dl (erkek) <50 mg/dl (kadın) | TG ≥150 mg/dl |
| Kan basıncı ≥140/90 mm Hg | TG ≥ 150 mg/dL | KB ≥130/85 mmHg | HDL <40 mg/dl (erkek) <50 mg/dl (kadın) |
| HDL-K < 35 mg/dl (erkek) < 39 mg/dl (kadın) | HDL <40 mg/dl (erkek) <50 mg/dl (kadın) | AKŞ ≥100 mg/dl veya bozulmuş açlık glukozu | Bel çevresi >102 cm (erkek) >88 cm (kadın) |

HDL-K: yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol, DM: diabetes mellitus, TG: trigliserid AKŞ: açlık kan şekeri VKİ: vücut kitle indeksi

2.1 Yağ Dokusu Biyolojisi

Obezite aşırı kalori alımı ve daha az kalori harcanması sonrası yağ dokusu artışıyla karakterize bir durumdur. Son yıllardaki yağ dokusunun sadece enerji depolayan organ olmayıp kompleks bir yapı içeren inflamatuvar yolakların düzenlenmesinde rol alan bir organ olduğu görülmüştür (28). Yoğun kalorili beslenme sonrasında, fazla enerji organizmanın temel enerji saklama organı olan yağ dokusunda depolanır. Depolanan bu yağ açlık durumunda lipoliz işlemiyle serbestleştirilerek, yağ asidi oksidasyonu ile adale başta olmak üzere dokuların enerji gereksinimleri karşılar (1). Yağ dokusu hormonlar, büyüme faktörleri ve sitokinleri içeren çok sayıda biyoaktif maddeleri salgılayan aktif ve kompleks bir endokrin organdır (2). Temel işlevlerinden olan enerji depolama işlevinin yürüyebilmesi için adipozitlerin optimal bir fonksiyon göstermeleri gereklidir. Metabolik sağlık için, sağlıklı yağ dokusu esastır. Enerji fazlalığında kalorik dengenin sağlanabilmesi amacıyla yağ hücreleri önce fazla enerjiyi TG'ye çevirip (lipogenezis) depolayarak hipertrofiye olurlar. Başlangıçtaki bu hipertrofiyi takiben sağlıklı adipozitlerin

proliferasyonu ve diferansiyasyonu yeni oluşan yağ hücreleri aracılığıyla daha çok yağ depolama imkânı oluşturulur. Adipogenezis olarak adlandırılan bu ikinci süreç hormonlar (insülin, glukokortikoidler, östrojen, tiroid hormonları), lipoproteinler (çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL)), proteinler (nöropeptid Y) ve lipidler (dolaşımdaki yağ asitleri, diyetle alınan satüre yağlar, prostaglandinler ve endokanabinoidler) gibi çok sayıda faktörlerin etkisine açıktır. Adipozit kökenli olmayan bu faktörlere katekolaminler, androjenler, interferon, flavonoidler, glukagon-benzeri faktör-1 gibi diğerlerini de ilave edebilir (29).

Adipogenezis sıklıkla spesifik adipozit faktörlerin kontrolü altındadır(30). Tablo 2 de özetlenen bu faktörler transkripsiyon, anjiogenez ve ekstrasellüler matriks formasyonunu etkileyerek yağ dokusunun genişlemesini temin ederler. Adipogenezis bir şekilde bozulmuşsa, yağ depolanma işlevi adipozit hipertrofini daha da artırarak devam eder. Bu süreç belirli bir eşik değerden sonra yağ dokusunu disfonksiyonel ya da 'hasta' hale getirir (31). Yani kalori fazlalığının şiddet ve süresine adipogenezis cevabının olamaması sistemik metabolik bozukluklara neden olur. Adipogenez ve yağ hücresi hipertrofinin klinik etkileri adipoz dokunun yerleşimiyle ilişkili olacak şekilde ve adipozitin doğasında olan fonksiyon görebilme kapasitesiyle doğrudan ilişkilidir. Periferal yağ dokusu olarak cilt altında yerleşik yağ hücreleri proliferasyon ve diferansiyasyon kabiliyetlerini güçlendirerek, artmış kalori yükü karşısında uygun metabolik fonksiyonların devamına katkıda bulunurlar. Fakat adipogenezis genetik olarak sınırlanmış ya da başka faktörlerle bozulmuşsa, adipozit hipertrofi ilerleyerek adipoz dokusu disfonksiyonuna neden olur. Buna karşılık metabolik olarak daha aktif olan visseral yağ dokusunda, proliferasyon ve diferansiyasyon sonrasında da olsa, genişleme metabolik kusurlara neden olur. Arkasından gelişen hipertrofi başlayan bozukluğu daha da derinleştirir (29,31).

Tablo 2. Adipogenezise ilişkin adipozit kökenli faktörler (29).

Transkripsiyon faktörleri:

Sterol regülatuar eleman bağlayıcı protein-1c, PPAR (peroksizom proliferatör aktive reseptör) ve koaktivatör-1

Ekstrasellüler matriks/sitoskeleton faktörleri:

Aktin, kollagen bağlayıcı protein, fibronektin, matriks metaloproteazlar, fibroblast growth faktör

Yağ dokusu proadipogenik faktörler:

Açılasyon stimüle edici protein, adiponektin, anjiotensin II, anjiotensin konverting enzim, plazminojen aktivatör inhibitör-1, leptin, prolaktin, rezistin, serbest yağ asitleri, insülin benzeri büyüme faktör

Adipoz doku anti-adipogenik faktörler:

Androjenler, tümör nekroz faktör- α , prostaglandin F2, seramid, epidermal büyüme faktör, anjiotensinojen

2.1.1. Yağ dağılımı

Yağ dokusu değişik bölgelere yerleşim gösteren ve buna bağlı olarak farklı fonksiyonlar gösterebilen heterojen bir metabolik organdır (29). Cilt altı yağ dokusu, periferel (tipik olarak total yağ dokusunun %80'ini teşkil eder) trunkal, gluteofemoral, meme, inguinal bölge yağ dokusu ve abdominal yağ dokusundan oluşur. Visseral yağ dokusu (tipik olarak total yağın %20'sini teşkil eder) intraperitoneal (omental, mezenterik, ve umbilikal), ekstraperitoneal (peripankreatik ve perirenal), ve pelvis içi (epididim ve gonadal gibi ürogenital) yağ segmentlerinden oluşur (32). Diğer yağ depoları ise organ içi yağ (karaciğer, adale, kemik), ve periorgan (perikardiyal, adale çevresi, perivasküler, orbital ve kemik çevresi) yağlarından oluşmaktadır. Cilt altı periferel yağ dokusu en düşük düzeyde metabolik aktivite gösterir. Visseral yağ, hepatik kan akımının %80'ini sağlayan portal ven aracılığıyla karaciğere doğrudan erişebilme durumundadır ve en üst düzeyde metabolik aktiviteye sahiptir (3). Bu farklı yağ depoları, genetik olarak tayin edilmiş hücrese reseptörleri, yağ metabolizmasındaki farklı enzimatik işlevleri ve biyoaktif moleküllerin yapımından sorumlu genlerin farklılıklarından kaynaklanan değişik fonksiyonlar görürler. Bu nedenle, visseral yağda artma bazal ve katekolaminlere olan lipoliz cevabında artmış; insüline olan antilipoliz cevabında azalmış duyarlılık oluşturur. Visseral yağ hipertrofisi tümör nekroz faktör (TNF)- α , interlökin (IL)-6, plazminojen aktivatör inhibitör 1 artışı ve adiponektin azalması ile giden artmış bir inflamatuvar aktivite gösterir. Visseral yağ doku birikimi ve hipertrofisi genel yağ artışından daha çok metabolik bozukluklara neden olur (4). Diğer yağ depoları da fonksiyon olarak farklılıklar arz ederler. Abdominal cilt altı yağ dokusu metabolik olarak periferel yağ dokusuyla visseral yağ dokusu arasında bir aktivite gösterir. Aşırı organ içi (intrahepatik ve intramusküler) yağ, organ metabolizma bozukluğuna yol açar. Organ çevresi yağı da abdominal cilt altı yağ gibi davranır, ancak epikardiyal yağ dokusunun fonksiyon olarak visseral yağ dokusuna eşdeğer özellikler gösterdiği düşünülmektedir (33).

2.1.2. Adipozitte lipit metabolizması

Yağ dokusunun yaklaşık %80'nini lipit oluşturur, bununda %90'ından fazlasını TG oluşturmaktadır (4). Depolanan TG'nin yağ dokusuna özgün lipazlarla hidrolizi (lipoliz) serbest yağ asitleri (SYA) ve gliserol oluşumuna neden olur ve SYA adipoz dokunun ana sekretuar ürünüdür (4). Disfonksiyonel adipozitlerden SYA'ların aşırı salınımı ya da periferik dokularca yetersiz kullanılması dolaşımdaki SYA düzeyinin artmasına neden olur. Bu durum, yağ depolama yetenekleri çok kısıtlı olan bazı organlarda ektopik birikime ve lipotoksositeye neden olur (34). Adale ve karaciğerde bu türden yağ birikimi insülin direncine, pankreastaki lipotoksik yağ depolanması insülinopeniye ve neticede tip 2 DM gelişimine yol açacaktır. Dolaşımda artmış SYA endotele bağımlı vazodilatasyon ve mikrovasküler fonksiyon kusurları sonrasında HT için de bağımsız bir risk oluşturur (35). Ayrıca artmış açlık yada postprandiyal SYA; hipertrigliseridemi, düşük HDL, ufak ve yoğun düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) gibi lipoprotein partikül büyüklüğünde değişikliklerle seyreden MS için tipik sayılan dislipidemiye neden olur (34). SYA metabolizması yağ hücresi içerisindeki TG'yi hidrolize eden hormon sensitif lipaz (HSL) ile yağ hücresi dışındaki TG'yi hidrolize edip parçalayan adipozitlerce sekrete edilen lipoprotein lipaz (LPL) arasındaki dengeye bağımlıdır. HSL aktivitesi adrenerjik stimülasyonla artıp, insülin ile azalırken; LPL aktivitesi tam tersi bir değişkenlik gösterir (36). Açlıkta, insülin düzeyi azalır, dolayısıyla HSL aktivitesi artarken LPL aktivitesi azalır. Sonuçta dolaşımdaki SYA artarak açlık döneminin temel yakıtı olarak başta adaleler olmak üzere çeşitli organların enerji açığını giderir. Gliserol ve SYA'ları karaciğer tarafından alınarak hepatik glikoneogenez ve duruma göre ketogenez de kullanılır. Beslenme sonrasında artan insülin düzeyi HSL aktivitesini azaltırken, LPL aktivitesini artırır. Böylece SYA'ların %90'ından fazlası adipozitlerce tekrar alınıp TG'ye nötralize edilerek postprandiyal SYA düzeyinin düşük seviyede kalmasını temin ederler. Fakat insülin direnci durumunda HSL ve LPL cevaplarındaki dengesizlik sonucu postprandiyal SYA ve TG düzeyleri yüksek seyreder (34). Özetle, kronik enerji fazlalığına karşı yeni yağ hücresi proliferasyonu yetersizliği sonucu gelişen yağ hücresindeki aşırı hipertrofiye bağlı obezite (hipertrofik obezite), vücutta total yağ kitlesindeki artışa nazaran daha sıkı metabolik bozukluklar gösterir. Topografik olarak abdominal, özellikle visseral yağ dokusu bu

türden obeziteye belirgin yatkınlık gösterir. Sonuçta abdominal obezite, hipertrofik disfonksiyonel adipozitlerden kontrolsüz salınan sitokinler aracılığıyla sistemik düşük seviyeli bir inflamasyon başlatır. Bunların parakrin ve sistemik etkileriyle yağ dokusundaki immün hücrelerin miktarında belirgin artış olur (4). İnflamatuvar hücrelerin sayısı ve çeşidindeki artış ve fonksiyon kusuru gösteren adipozitlerle karakterize olan santral yağ dokusu daha çok aktive olmuş bir immün organ şeklinde işleyen disfonksiyonel durum oluşturur. Dolayısıyla salgılanan adipokinlerin çoğu, dengenin inflamatuvar özelliği besleyenler tarafına kaymasıyla sonuçlanarak MS'nin belirleyicisi olacak patolojik süreçleri başlatırlar (37).

2.1.3 Adipokinler

Obezite de adipoz dokudan sekrete edilen aşırı SYA yükünün metabolik bozukluklara neden olduğu açıktır. Ancak lipodistrofi olarak adlandırılan yağ dokusu dağılım bozukluğu yada yağ dokusu eksikliği durumunda da MS bulgularının daha da ağır seyretmesi adipoz dokunun kompleks yapısını ortaya koymaktadır (38). Adipoz dokudan salınan değişik sinyalleici özellikleri olan ve adipokin denilen moleküllerin önemi ortaya çıkmaktadır. Adipozitler artık ana sekretuar hücreler olarak değerlendirilmektedir (39). Adipozitlerin miktar olarak en önemli salgıları yağ asitleridir. Yağ asitlerine ilaveten salınan diğer lipit türevleri arasında, yağ dokusunca sentezlenen prostanoidler ve daha çok depo edilip duruma göre salgılanan kolesterol ve retinol akla gelmektedir (39). Yağ dokusunu oluşturan adipozitler ve diğer hücrelerden salınan biyoaktif mediyatörler adipokin olarak adlandırılırlar ve otokrin, parakrin veya endokrin fonksiyon görürler. 50'den fazla adipokin tariflenmiştir. Adipokinlerin protein yapıları ve fizyolojik fonksiyonları geniş farklılıklar gösterir, ancak çoğu yağ dokusunun immün komponentinden kaynaklanırlar (40). Bu noktada özellikle hayvanlarda yapılan çalışmalar visseral obeziteyi kapsar şekilde adipokinlerle insülin direnci arasında tatminkâr ilişki verileri elde edemediler. SYA'ların önemi aynı çalışmada çok açık olarak doğrulanmıştır (42). İnflamasyondaki mekanistik önemleri açısından bunları pro ve anti-inflamatuvar adipokinler olarak ayrılır(Tablo 3) (30).

Tablo 3. Pro ve anti-inflamatuar adipokinler.

Proinflamatuar adipokinler

Sitokin aktivitesi gösterenler: Tümör nekroz faktör- α , monosit kemoatraktan protein-1, rezistin, leptin

Akut faz proteinleri: C-reaktif protein, Serüloplazmin, plazminojen aktivatör inhibitör-1, serum amiloid-A, haptoglobin

Alternatif kompleman sistem proteinleri: adipsin, açılasyon stimülasyon proteini, kompleman C3 ve B.

İmmün hücreler için kemotaktik/kemoatraktanlar: Monosit kemoatraktan protein-1, Makrofaj migrasyon inhibitör faktör, vasküler adezyon protein, vasküler hücresel adezyon molekülü-1

Prostaglandinler.

Anti-inflamatuar adipokinler

Adiponektin, interlökin-6, interlökin-10, annexin, transforming growth faktör-beta, nitrik oksit, leptin.

2.2 Visseral Yağ ve Metabolik Sendrom

Cilt altı yağ dokusu enerji fazlalığının uzun süreli depolanması ve insülin duyarlılığının idamesi için gereklidir (30). Genetik veya edinsel olarak, normalde oluşmuş yağ dokusunun kaybı lipodistrofik DM'yle, yağın karaciğer ve adalede birikimine neden olur (42). İnfantil, adolesan ve gebelik dönemlerinde cilt altı yağ gelişimi aktif bir süreçtir. Bu dönemlerde aşırı yemek masif obeziteye neden olur. Adolesan dönemden sonra erkeklerde ve postmenapozal kadınlarda aşırı beslenmeyle gelen aşırı enerji cilt altı yağ depolarında efektif depolanamaz. Bu yaşlarda visseral yağ deposu aşırı enerjinin depolanmasından sorumlu olmaktadır. Ancak intraabdominal sahanın darlığından dolayı visseral yağ depolama kapasitesi sınırlıdır (43). Vücudun santral bölümünde depolanan yağın diyabet, kardiyovasküler hastalık, HT ve bazı kanserler için ciddi risk oluşturduğu konusunda bir konsensüs sağlanmış durumdadır. Visseral adipoz dokunun anatomik pozisyonu, yani portal dolaşım aracılıklı karaciğerle olan doğrudan ilişkisi MS patogenezinde önemli rol oynamaktadır (44). Diyetle alınan kaloringin artması belirli oranlarda hem periferik hem de visseral yağ dokusunda, yağ depolanmasını artırır, ancak karaciğer özellikle visseral yağ dokusundaki yağa hassastır. İnterabdominal visseral yağ miktarı periferik cilt altı yağ dokusundan daha azdır ve neticede visseral yağ dokusundan salınan SYA sistemik dolaşıma katılan SYA'nın ufak bir yüzdesini teşkil eder. Ancak visseral adipoz dokunun yüksek lipoliz hızı dolayısıyla portal ven aracılığıyla karaciğere gelen SYA'lar karaciğerde yağ birikimine ve insülin direncinin gelişimine neden olmaktadır. "Portal teori" olarak adlandırılan yukarıdaki açıklama ile uyumlu

olarak visseral adipoz doku insülinin antilipolitik etkisine cilt altı yağ dokusundan daha az duyarlı olduğundan daha fazla lipoliz olmaktadır (45). Karaciğerin kronik olarak artmış SYA yükü ile karşılaşması hepatik glikoneogenezin artmasına, SYA'ların oksidasyonu ile ilgili enzimlerde azalma ve hepatik lipogenezde artışa neden olur (44). Bu aşamada visseral yağ dokusu hipertrofisiyle salınan adipokinlerdeki değişikliklerin önemi ortaya çıkmaktadır. Bazı çalışmalar artmış visseral yağ dokusunun TNF-a ve rezistin artışına ve adiponektin seviyesinde de bir azalmaya neden olduğunu belirtmektedirler (37,46,47). Bununla beraber, araştırmalar visseral obeziteye ilişkin karaciğerde oluşan bu değişiklikleri uyaran temel tetikleyici faktörün yine artmış SYA yükü olduğunu ortaya koymaktadır. TNF-a, leptin, rezistin ve adiponektin değişiklikleri burada çok etkili gibi durmamaktadır (48). 25 yıldan daha önce, Ruderman ve arkadaşları boy ve kiloları esas alındığında obez olmayan, ancak açıkça obez olan kişilerde olduğu gibi hiperinsülinemi, insüline dirençli tip 2 DM'ye yatkınlık, hipertiglisideremi ve prematür KAH (MS özellikleri) bulguları gösteren kişilere dikkat çektiler. "Metabolik olarak obez" olarak adlandırılan bu grubun, aslında visseral yağ doku fonksiyon kusuru gösteren hastalar olabileceği tahmin edilmektedir (49). Visseral yağ dokusundan salınan adipokinlerin insülin direnci ve sistemik inflamasyondaki önemi zamanla daha iyi anlaşılmaktadır. Obez hastalarda portal ven plazma IL-6 konsantrasyonu periferel arter kanından daha yüksektir. Bu durum visseral yağ dokusunun IL-6 için önemli bir kaynak olduğunu düşündürmektedir. Portal ven IL-6 düzeyi arteryel CRP konsantrasyonlarıyla doğrudan bir korelasyon göstermektedir. Bu sonuçlar visseral yağ kütlesiyle sistemik inflamasyon arasındaki ilişkinin direkt kanıtlarını teşkil etmektedir (50). Monosit kemotaktan protein (MCP)-1 giderek artan adipokin listesine yakınlarda katılan bir diğer kemokindir. MCP-1'in makrofaj ve endotel hücrelerince nükleer transkripsiyon faktörü-kB aktivasyonu aracılığıyla oluşturulduğu anlaşılmıştır (51). İnsanlarda dolaşımdaki artmış MCP-1 kardiyovasküler hastalık riskini de beraberinde taşımaktadır (52). Tip 2 DM'de de MCP-1 düzeyi artmıştır. MCP-1'in yağ dokusundaki ekspresyonu ve plazma MCP-1 düzeyi obezite derecesi ile ilişkili bulunmuştur. Yapılan bir araştırmada visseral yağ dokusu hipertrofisi ile MCP-1 düzeyleri arasındaki pozitif korelasyon ortaya konulmuştur (53). Visseral yağ dokusundaki artmış MCP-1 makrofajların yağ dokusunda toplanıp inflamasyonun

alevlenmesine ve diğer organlarda insülin sinyallemesini doğrudan etkileyerek insülin direncine neden olmaktadır (54). Bir başka açıdan visseral obezite, diyetteki enerji fazlalığının cilt altı yağ dokusu tarafından temizlenemediğinin de bir belirleyicisi olabilir (55). Ayrıca enerji fazlalığında primer nöroendokrin anormalliklere periferik yerine visseral adipozitlerin aşırı cevabının bir belirleyicisi olarak da visseral obezitenin oluştuğu ileri sürülmüştür (56). Visseral yağ deposunun yoğun glukokortikoid reseptör dansitesi, aktive olmuş hipotalamo-pitüiter-adrenal aksa oldukça etkin bir cevap vererek visseral yağ toplanmasına neden olabilmektedir (57). Bu nedenlerle, visseral obezite anormal nöroendokrin profilin bir işareti olarak insülin direncinin oluşumuna sebep olmaktadır. Visseral depo bir şekilde genişlediğinde, hipertrofiye uğramış visseral adipozitler hastanın durumunu daha da alevlendirecek ve hastanın diyabet ve koroner kalp hastalığı riskini artırabilecek bir kısır döngüye neden olacaktır (30).

Metabolik sendromun epidemiyolojik araştırmalarda DSÖ, EGIR ve NCEP ATP III tanımları kullanılmıştır (58,59). Bu şekilde yer alan araştırmaların büyük çoğunluğunda NCEP ATP III kıstasları kullanılmış olmasına rağmen prevalans değerlerinin yine de geniş varyasyonlar gösterdiği dikkat çekmektedir. Kentsel kesimdeki prevalans erkeklerde %8 (Hindistan) ile %24 (ABD) arasında kadınlarda ise %7 (Fransa) ile %43 (İran) arasında değişmektedir (60). Yapılan en kapsamlı çalışmalardan biri olan ve NCEP ATP III kriterlerinin kullanıldığı National Health and Nutrition Examination Survey III'de (NHANES III) ABD'de MS prevalansı %23,7 olarak belirlenmiştir (61). Kadınlar (%23,4) ile erkekler (%24,0) arasında prevalans değerlerinin birbirine oldukça yakın olduğu görülmektedir. EGIR'in Avrupa'da yapılan sekiz çalışmanın analizine dayanarak yayınladığı raporda ise MS sıklığı 40–55 yaş arası erkeklerde %7 ile %36 arasında değişirken, aynı yaş grubundaki kadınlarda %5 ile %22 olarak belirtilmiştir (62). Modifiye DSÖ tanı kıstaslarının kullanıldığı bir başka çalışmada ise diyabetik olmayan Avrupalılar için genel prevalans değeri %15 olarak verilmiştir (60).

Prevalans değerlerindeki bunca değişkenliğe rağmen çalışmalardan benzer çıkan tek sonuç MS prevalansının yaşla birlikte artıyor olmasıdır (63). MS'nin karakteristikleri çocukluk çağlarında görülebilmekle birlikte prevalans orta yaşlarda

en hızlı artışını yapmakta ve yaşlı nüfusta en yüksek değerlerine ulaşmaktadır. Örnek verecek olursak; Fransızlarda prevalans 30–39 yaş grubunda $5,6\%$ iken 60–64 yaş grubunda $17,5\%$ 'e çıkmaktadır (64). Benzer şekilde ABD'de NHANES III verilerine göre 20–29 yaş grubunda 7% olan prevalans 60–69 yaş grubunda 44% 'e çıkmaktadır (61).

Türkiye'de yapılan çalışmalarda MS in ülkemiz için ciddi bir tehdit oluşturduğu ortaya çıkmıştır. Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri (TEKHARF) verilerine göre ülkemizde 30 yaş ve üzeri erişkinlerimizde MS sıklığı $32,8\%$ (erkeklerde 27% , kadınlarda $38,6\%$) bulunurken, Türkiye MS Araştırması (METSAR) 20 yaş ve üzeri yetişkinlerimizde MS sıklığı $33,9\%$ (erkeklerde 28% , kadınlarda $39,6\%$) olarak saptanmıştır (65). Kırsal ($33,9\%$) ve kentsel ($33,8\%$) kesimler arasında MS sıklığı fark göstermiyordu. Her iki çalışmada da MS sıklığının yaşla birlikte arttığı görülmüştür. METSAR'a göre erkeklerde 20–29 yaş arasında prevalans $10,7\%$ iken 70 yaş üzerinde bu oran 49% 'a ulaşmaktadır. Kadınlarda ise 20–29 yaş arasında $9,6\%$ oranında görülen MS 60–69 yaşlarında $74,6\%$ gibi oranlara ulaşmaktadır (66).

Dünya sağlık örgütü, insülin direnci olmaksızın MS tanısı konamayacağını bildirmektedir. EGIR, MS için temel patofizyolojinin insülin direnci olduğunu kabul etmiştir (18). İnsülin direncine yol açan temel neden, abdominal obezite (visseral yağlanma)'dir. İnsülin karbonhidrat, yağ ve protein moleküllerinden enerji sağlama ve normal metabolizma için gerekli bir hormondur. Karaciğerde glukoneogenez ve glikojenolizi inhibe ederek glikojen depolanmasını sağlar. Kas ve yağ dokusunda ise glukozun tutulumunu, depolanması ve kullanımını uyarır. İnsülinin diğer etkileri ise kaslarda potasyum transportunun, adipositlerde hücrel farklılaşmanın, overlerden androjen üretiminin uyarılması ve böbrekte sodyum tutulumudur (67). İnsülinin normal etkilerine fizyolojik cevabın bozulması ile insülin direnci oluşur (68).

Yağ hücresindeki insülin direnci bu hücreden birçok humoral faktörün salınmasına neden olmaktadır. Yağ hücresinden salınan TNF- α , IL-6 ve adiponektin insülin direnci gelişmesinde rol oynar (69). Yağ hücresindeki insülin direnci varlığı adipositlerden salgılanan hormonlar aracılığı ile hem kas hem de karaciğer dokusunda insülin direnci gelişmesini sağlayabildiği öne sürülmüştür (69). İnsülin direnci

hiperglisemi ortaya çıkmadan yıllarca önce mevcuttur. İnsülin direnci geliştiğinde pankreas insülin sekresyonunu artırarak bunu kompanse eder ve böylece kan glukoz düzeyi normal kalır. Zamanla pankreasın insülin sekresyonu insülin direncinin ortaya çıkardığı ihtiyaçları karşılayamaz ve sonuçta diyabet ortaya çıkar. Glukoz intoleransının başlangıcı ve diyabet gelişimi arasındaki sürede insülin direncinin etkileri ortaya çıkar. Vasküler ve metabolik değişimler KAH riskini artırır (70-72).

Sık rastlanan ve kolay tanınan birkaç klinik özellik insülin direnci gelişimi ile ilgilidir. Santral obezite, fiziksel inaktivite, ileri yaş ve genetik faktörler insülin direncinin başlamasına katkıda bulunmaktadır. Bozulmuş insülin toleransı tip 2 DM olan kişilerin birinci derece yakınlarında, gestasyonel DM hikâyesi olan kişiler ve polikistik over sendromlu bayanlarda sıklıkla bulunur (73,74).

2.3 Visseral Yağ ve Obezite

Obezite, genetik ve çevresel faktörlerin etkileşimi sonucu ortaya çıkan, tüm dünyada giderek sıklığı artan yaşam kalitesini ve süresini azaltan bir hastalıktır. Vücuttaki yağ oranını anormal artışı obezite olarak değerlendirilmektedir. VKİ (kg cinsinden ağırlık/metre cinsinden boyun karesi) obezitenin derecelendirilmesinde kullanılmaktadır (75). Abdominal adipozite ile obezitenin metabolik ve kardiyovasküler komplikasyonları arasında güçlü bir ilişkinin gösterilmesi nedeniyle VKİ ile birlikte bel çevresi ölçümünün vücut yağ dağılımının belirlenmesi için gerektiği öne sürülmüştür (76). Bel çevresinin erkekte >102 cm, kadında >88 cm olması tip 2 DM, HT, dislipidemi ve kardiyovasküler hastalıklar için yüksek risk göstergesidir. IDF-2005 tanı kriterlerine göre ise Avrupa’lı erkeklerde bel çevresinin >94cm, kadınlarda >80cm olması risk faktörü olarak kabul edilmiştir. Obezite prevalansı tüm dünyada giderek artmaktadır. Amerika’da yapılan NHANES II ve NHANES III çalışmaları karşılaştırıldığında obezite prevalansında %8’lik bir artış görülmüştür. NHANES’e göre obezite prevalansı erkeklerde %19,5, kadınlarda %25 bulunmuştur. 2001 yılında yapılan bir çalışmada Amerika’da obezite prevalansı %20,9 olup, bir önceki yıla göre %5,6 artış gösterdiği saptanmıştır (77). Ülkemizde 24,788 kişinin tarandığı TURDEP çalışmasında obezite prevalansı kadınlarda %30, erkeklerde %13, genel popülasyonda ise %22 düzeyinde bulunmuştur. Santral obezite prevalansı %34’e kadar çıkmaktadır (78). TEKHARF çalışmasında 1990’lı

yıllardan itibaren obezitenin arttığı 2000 yılında obezite prevalansının kadında %43, erkekte %21,1 olduğu gösterilmiştir (79).

Visseral obezite tip 2 DM, HT, kardiyovasküler hastalıklar, dislipidemi gibi iyi bilinen ilişkiler yanında kas-iskelet sistemi hastalıkları, venöz tromboembolik olaylar, uyku-apne sendromu ve çeşitli kanser (meme, uterus, kolon, özafagus, böbrek) tiplerinde artan sıklık vardır (80). Obezite ve MS prevalans birbirine paralel artış göstermiş, NHANES III verilerine göre normal ağırlıkta olanlarda MS sıklığı %5 iken obez grupta %60 saptanmıştır (81). NCEP ATP III kriterleri alınarak yapılan bu çalışmada ortalama prevalansı ABD erişkinlerde %22 bulunmuştur (81).

Son yıllarda fizik aktivitenin azalmasıyla birlikte beslenme alışkanlıklarında yağların ve karbonhidratların fazla tüketilmesi sonucu obezite sıklığı artmaktadır. Ağırlık ve enerji dengesi hipotalamus tarafından kontrol edilir. Hipotalamus genetik etkiyle belirlenen vücut ağırlığını belli sınırlar içinde korumaya çalışır. Bu sınırlar çevresel faktörlerle değişebilmektedir. Hipotalamusta iştahı kontrol eden ana peptid nöropeptid Y (NPY) olup arkuat nükleustan salgılanır. NPY gıda alımını artırır. Birçok madde NPY üzerinden beslenmeyi uyarır ya da baskılar.

2.4 Visseral Yağ ve İnsülin Direnci

İnsülin duyarlılığının önemli bir belirleyicisi olan vücut yağı olguların sadece üçte birinde insülin direnci ile ilişkili bulunurken intraabdominal yağ dokusu olguların büyük bir çoğunluğunda insülin direnci ile ilişkili bulunmuştur (82).

İnsülin direnci, normal konsantrasyondaki insülinin normalden daha az biyolojik yanıt oluşturması durumudur (83). İnsülin direnci tip 2 DM ve obezitede sık görülmekle birlikte obez olmayan ve normal oral glukoz tolerans testi (OGTT) olan sağlıklı bireylerin %25'inde ve esansiyel HT'li hastaların da %25'inde insülin direnci saptanmıştır (84,85). Bu yüzden insülin direnci toplumda sık rastlanan ve yaygın bir fenomendir.

İnsülin etkisi, hedef hücrelerin plazma membranındaki özel yüksek afiniteli transmembran glikoprotein yapısında olan reseptörleri ile etkileşime girmesi ile başlar. Bunu hedef hücredeki transport, metabolik ve sentez yollarını içine alan

anabolik hücre içi olaylar takip eder. İnsülinin pleotropik etkileri heksokinazın stimülasyonu, hücre içine aminoasit ve iyon girmesi, glukoz taşıyıcıları, insülin benzeri büyüme faktörü 1-2 reseptörleri ve transferin reseptörleri gibi membranla ilişkili proteinlerin hücresel dağılımı, fosforilasyon enzimleri sitrat liyaz, asetilkoenzim A karboksilaz ile defosforilasyon enzimleri glikojen sentetaz, pirüvat dehidrojenaz, hormon duyarlı lipazın, hücre içi enzim aktivitelerinin modülasyonu, pirüvat kinaz, fosfoenolpirüvat karboksikinaz için gen transkripsiyonunun düzenlenmesi ve hücre büyümesinin sağlanmasını içerir. İnsülin etki mekanizmaları 3 faza ayrılarak incelenebilir. Bunlar insülinin reseptöre bağlanması hücre içi sinyal iletimi, hormon efektör sistemleridir. Bu fazlardan herhangi birindeki defekt insülin direncine yol açabilir (86,87).

Yağ hücresindeki insülin direnci bu hücreden birçok humoral faktörün salınmasına neden olmaktadır. Yağ hücresinden salınan TNF- α , IL-6 ve adiponektinin insülin direnci gelişmesinde rol oynar. Yağ hücresindeki insülin direnci varlığı adipositten salgılanan hormonlar aracılığı ile hem kas hem de karaciğer dokusun da insülin direnci gelişmesini sağlayabildiği öne sürülmüştür (88).

Birçok epidemiyolojik çalışmada açlık hiperinsülinemisi kardiyovasküler olaylarla ilişkili bulunduğundan başlangıçta insülinin aterojenik olduğu düşünülmüştür. Hiperinsülinemi, aslında insülin direncini yansıttığı için günümüzde hiperinsülinemiden çok insülin direncinin aterojenik olduğu kabul edilmektedir. İnsülin direnci HT, dislipidemi, koagülasyon anormalliği, endotel disfonksiyonu ve albuminüri gelişimine dolayısıyla da kardiyovasküler hastalıkların oluşmasına zemin hazırlamaktadır (89,90). Aterogenezin başlangıcındaki ilk basamaklar dolaşımdaki mononükleer hücrelerin endotele yapışması ve endotel disfonksiyonudur. Hayvan ve insan deneylerinde insülin direnci derecesi arttıkça mononükleer hücrelerin endotele yapışma oranının da arttığı görülmüştür. Dolaşımdaki mononükleer hücreler ile endotel arasındaki ilişki hücresel adezyon moleküllerince ayarlanmaktadır. İnsülin direnci hücresel adezyon molekülleri olan E selektin, hücre içi adezyon molekülü ve vasküler adezyon molekülü salınımını arttırmaktadır. Bu durum aterogenezin başlamasında oldukça önemli bir rol oynamaktadır. Endojen nitrik oksit (NO) sentetaz inhibitörü olan ve kardiyovasküler hastalıklar için risk göstergesi olan

asimetrik dimetilarginin (ADMA)'de insülin direnci ile paralel olarak artmaktadır. Tıpkı mononükleer hücrelerin endotele yapışması ve hücrel adezyon moleküllerinin artışı gibi esansiyel HT 'de ADMA düzeylerinin artışı da kan basıncı artışından çok insülin direnci ile ilişkilidir. Hipertansif hastalardaki mortalite ve morbiditenin en büyük nedeni KAH olsada her hipertansif hasta eşit riske sahip değildir. Aynı derecede kan basıncı yüksekliği olsa bile insülin direnci olanlar ile olmayanlar arasında kardiyovasküler hastalık riski farklı olmaktadır. Yüksek açlık insülin düzeyi iskemik kalp hastalığı için bağımsız bir risk faktörüdür (91,92). Glukoz intoleransı gelişmeden önce açlık insülin düzeyi yüksek kişilerde KAH riskinin arttığı gösterilmiştir (93).

2.5 Visseral Yağ ve Aterovasküler Risk Faktörleri

Abdominal yağ birikimi nedeniyle lipid metabolizmasında bozukluklar izlenmektedir. Bu bozukluklar, serum TG seviyelerinde yükselme, küçük yoğunluklu düşük dansiteli lipoprotein (sdLDL) partiküllerinde artma ve HDL-K düzeylerinde azalma ile karakterizedir.

Abdominal obezite ve insülin rezistansında görülen hipertrigliseridemi, TG'den zengin VLDL partiküllerinin fazla miktarda sekresyonuna bağlı olarak ortaya çıkmaktadır (94). Hepatik serbest yağ alımındaki artış apolipoprotein B (apo-B)-100 sekresyonunu arttırmaktadır. Apo B VLDL, orta (intermedite) yoğunluklu lipoprotein ve LDL gibi aterojenik lipoproteinlerin yapısal proteindir. Bu lipoproteinlerin hepsi bir apo B molekülü içermektedir ve plazma apo B düzeyleri kandaki toplam aterojenik partiküllerin miktarını yansıtmaktadır (94). Periferel dolaşımda bulunan lipoprotein lipaz enzimi VLDL partiküllerindeki TG'leri hidrolize ederek SYA'ları açığa çıkarmaktadır. Normal durumlarda bu SYA kas ve adipoz doku tarafından alınmakta ve enerji veya depo amaçlı kullanılmaktadır. Geriye kalan artık partiküller karaciğer tarafından alınmakta ve LDL'ye dönüştürülmektedir. Küçük, yoğun LDL partiküllerindeki artış abdominal obeziteye bağlı dislipideminin değişmez özelliğidir. TG yüksekliğinin olduğu durumlarda, LDL partiküllerinde TG'ler artarken çekirdek kolesterol esterler azalmaktadır. Hepatik lipaz enzimi TG'den zengin LDL partiküllerini hidrolize ederek daha küçük, yoğun LDL partiküllerini oluşturmaktadır. Bu küçük, yoğun ve kolesterolden fakir

LDL partikülleri miyokard enfarktüs riskini ve KAH'ın ciddiyetini arttırmaktadır (95). Zambon ve ark agresif lipid düşürücü tedavi ile koroner arter darlık regresyonunun en önemli belirtecinin LDL kolesterol seviyesindeki değişiklikten çok partikül büyüklüğü ile orantılı olduğunu saptamışlardır (96,97). Küçük, yoğun LDL partikülleri ve KAH riskindeki artış arasındaki ilişkinin mekanizmaları tam olarak açık olmasa da, çeşitli hipotezler öne sürülmektedir. Bir açıklamada, küçük, yoğun LDL partiküllerinin saptanmasının TG ve apo B yüksekliği ve HDL azalmasıyla karakterize aterojenik lipoprotein fenotipinin bir belirteci olduğu belirtilmektedir. Küçük, yoğun LDL partiküllerinin arter duvarına girmeleri ve buradaki proteoglikanlara bağlanmaları daha kolay olmakta ve oksidatif strese daha duyarlı olmaktadır. Böylelikle, aterogenezde daha hızlı bir progresyon izlenmektedir. Plazma TG düzeylerinde artma daima HDL kolesterol seviyelerinde azalma ile karakterizedir. HDL ve VLDL metabolizmaları yakından ilişkilidir. Kolesterol ester transfer protein VLDL'deki TG'leri LDL ve HDL'deki kolesterol esterle yer değiştirerek, TG'den zengin LDL ve HDL partikülleri oluşturmaktadır. Takiben, hepatic lipaz enziminin etkisi ile HDL2 (büyük antiaterojen HDL) kolesterol azalmaktadır.

Bilgisayarlı tomografiyle yapılan değerlendirmeye göre hipertansiflerle normotansiflerin cilt altı yağ dokusu alanı her ikisinde benzer bulunmuşken, hipertansiflerde visseral yağ dokusu alanı normotansiflere göre daha yüksektir (98). Visseral yağ dokusunun insülin direncine olan katkısına göre yapılan bir çalışmada yüksek yağlı diyetle beslenen farelerde cilt altı yağ dokusunda değil visseral yağ dokusunda anjiotensinojen gen reseptörlerinde artış gösterilmiştir (99). Esansiyel HT'nin altında genellikle insülin direnci bulunmaktadır. İnsülinin santral sempatik aktiviteyi artırıp, böbrekten su ve tuz tutulumunu uyarmasıyla beklenen hipertansif etkisi, normal fizyolojik koşullar altında oluşturduğu periferik vazodilatasyona bağlı hipotansif etkisiyle dengelenmiştir. İnsülin direnci varlığında, periferik vazodilatör etkisine de direnç geliştiği için dengelenememiş vazopressör etkisiyle HT oluşturduğu düşünülmektedir.

Endotel disfonksiyonu insülin direnci spektrumunda erken evrede henüz belirgin glukoz tolerans bozukluğu ortaya çıkmadan önce oluşabilmektedir. İnsülin

hedef hücrelerde insülin reseptörüne bağlanıp endotelial NO yapımında regüle eder. İnsülin direncinde insülinle stimüle olan NO yapımını ve vazodilatasyonu bozar. İnsülin direncinde artmış sempatik aktivite, trombosit kaynaklı büyüme faktörü üretiminde artış sonucu damar düz kas hücrelerin deproliferasyon, böbrekte sodyum tutulumu, adipositlerden salgılanan bazı adipokinler nedeniyle kan basıncı yükselmektedir. İnsülin trombosit kaynaklı büyüme faktörlerinin etkisini arttırarak düz kas hücre proliferasyonunu uyarır ve arteriyel elastisiteyi azaltır (100,101). Klinik çalışmalar diyabetik hastalarda yüksek kan basıncı ile KAH riskinin arttığını göstermektedir (102,103). Ramipril ve losartan ile yapılan antihipertansif tedavilerin diyabet gelişimi ve kan glukoz düzeyleri ne olumlu etkisi olduğu bildirilmiştir (104,105).

Adipozitlerin yaptığı anjiotensinojenden oluşturulan Angiotensin II, sekresyonu yine adipozitler tarafından uyarılan aldosteron ve hiperinsülinemi ve hiperleptineminin aracı olduğu artmış renal sempatik sinir sistemi aktivitesi proksimal ve distal tübülde direkt olarak sodyum reabsorbsiyonunu stimule edebilir (106-108). Ayrıca, iri abdominal yağ kitlesi de böbreğin üzerine bası yaparak tübüler sodyum reabsorbsiyonunu etkiliyor olabilir. Basının neden olduğu artan interstisyel hidrostatik basınç medüller kan akımını(vaza rekta) azaltabilir ve sonucunda Henle kulpunun çıkan kolunda sodyum reabsorbsiyonunu arttırabilir (109).

3. MATERYAL VE METOD

3.1. Çalışmanın Yapıldığı Yer

Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Diyabet ve Kardiyoloji Polikliniğine başvuran hastalar çalışmaya alındı. Tüm hastalar çalışma öncesi bilgilendirildi. Hastalar çalışmaya dahil olduklarını sözlü olarak kabul ettiler.

3.2. Çalışmaya Alınan Olguların Seçimi

Düzce üniversitesi tıp fakültesi hastanesi diyabet ve kardiyoloji polikliniğine herhangi bir nedenden dolayı başvuran hastalardan gönüllü 567 hasta çalışmaya dahil edildi. Son 8 saat kafein tüketmemiş, son 3 saat uyumamış, son 48 saatte alkol almamış, son 12 saat öncesinden yoğun egzersiz yapmamış, son 4 saat öncesinden hiçbir şey yememiş ve içmemiş, son 7 gün öncesinden idrar söktürücü ilaçlar almamış olan hastalar çalışmaya alındı.

Dışlanma kriterleri

1. Kilosu 150 kg üzeri ve 40 kg altı, boyu 180 cm üzeri veya 140 cm altı, 18 yaş altı veya 80 yaş üzeri olan hastalar,
3. Dekompense kalp yetmezliği olan hastalar,
4. Yatağa bağımlı hastalar,
5. Hemodiyalize giren hastalar,
6. Kalıcı kalp pili bulunan hastalar çalışmaya dâhil edilmedi.

3.3. Çalışmanın Dizaynı

Hastaların yaşı, cinsiyeti, kilosu, kullanmakta oldukları ilaçları kaydedildi. HT, hiperlipidemi, tip 2 DM, KAH aile öyküsü, tütün içiciliği gibi aterosklerotik risk faktörleri ayrıntılı olarak sorgulandı. Kronik kalp yetmezliği, Mİ, koroner revaskülarizasyon transfüzyonu öyküsü olup olmadığı soruldu.

Araştırma kapsamındaki hastaların kilogram cinsinden vücut ağırlıkları, metre cinsinden boyları ölçülerek kaydedildi. VKİ, kg cinsinden vücut ağırlığının,

metre cinsinden boy uzunluğunun karesine bölünmesiyle elde edildi. Vücut yağ doku yüzdesi (%), vücut kas doku yüzdesi (%), visseral yağ yüzdesi (%) BIA tekniği ile çalışan OMRON BF 510 marka vücut analizi aleti ile ölçüldü. Visseral yağ oranının %10 ve üstü değerleri artmış oran olarak kabul edildi (110). Alet 40 kg ile 150 kg arası kilo, 140 cm ile 180 cm arası boy, 18-80 arası yaş değerleri ile sınırlı ölçüm kapasitesindedir. Hastalar kuru ayakla OMRON aleti üzerine alınarak ölçüm yapıldı. Hastaların boy uzunlukları ayaklar birleşik durumda, topuklar, baş ve kalça arka bölüme yaslandırılarak ölçüldü. Bel çevresi ölçümü ten üzerinden esnemeyen mezür ile ölçüldü ve gerekli kayıtlar alındı. Bel çevresi, arkus kostarum ile prosesus spina iliaca anterior superior arasındaki çap ölçüldü. Triseps deri kalınlığı Skinfold deri kaliperi ile santimetre olarak ölçüldü. Hastaların sistolik ve diyastolik kan basınçları ölçüldü. Hastaların kan örnekleri “antecubital” venden alındı. 12 saatlik açlık sonrası açlık kan glukozu, TSH, LDL-K, HDL-K, TG, total kolesterol, üre, kreatin, hemogram, diyabeti olanlarda tokluk kan glukozu, HbA1c, insülin, idrarda mikroalbumin, kreatin seviyeleri ölçüldü. İnsülin direncini hesaplamak için ‘homeostasis model assessment-estimated insulin resistance’ (HOMA-IR) yöntemi kullanıldı(6). ADA kriterlerine göre glukoz yüksekliği olan ya da ilaç tedavisi alanlar tip 2 DM olarak kabul edildi (Tablo 4) (6).

Tablo 4. Diabetes mellitus tanı kriterleri.

| |
|--|
| A. Açlık plazma glukoz değerlerine göre; |
| Açlık plazma glukozu <100 mg/dl = normal |
| Açlık plazma glukozu 100-125 mg/dl = bozulmuş açlık glukozu |
| Açlık plazma glukozu ≥126 mg/dl = diabetes mellitus |
| B. OGTT değerlerine göre; |
| 2. saat plazma glukozu <140 mg/dl = normal |
| 2. saat plazma glukozu 140-199 mg/dl = bozulmuş glukoz toleransı |
| 2. saat plazma glukozu ≥ 200 mg/dl = diabetes mellitus |

Sistolik kan basıncı 140 mmHg’nin, diyastol kan basıncı 90 mmHg’nin üzerinde olan veya antihipertansif ilaç tedavisi alanlara HT tanısı konuldu (111). Lipid değerleri ATP III kriterlerine göre yüksek olan veya ilaç tedavisi alanlara hiperlipidemi tanısı konuldu (Tablo 5) (112).

Tablo 5. Hastaların ATP III Kriterine göre lipit düzeyleri.

| Serum Lipid düzeyi (mg/dL) | | |
|-----------------------------------|------------------|---------|
| LDL- Kolesterol | Optimal | <100 |
| | Kabul edilebilir | 100-129 |
| | Sınırdan Yüksek | 130-159 |
| | Yüksek | 160-189 |
| | Çok yüksek | ≥190 |
| Total Kolesterol | Kabul edilebilir | <200 |
| | Sınırdan Yüksek | 200-239 |
| | Yüksek | ≥240 |
| HDL kolesterol | Düşük | <40 |
| | Yüksek | ≥60 |
| Trigliserid | Normal | <150 |
| | Sınırdan yüksek | 150-199 |
| | Yüksek | 200-499 |
| | Çok Yüksek | ≥500 |

Metabolik sendrom tanısı IDF kriterlerine göre konuldu (Tablo 6) (6).

Tablo 6. Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri.

| |
|---|
| <ul style="list-style-type: none">Abdominal obezite (Bel çevresi: Avrupalı erkeklerde ≥ 94 cm, kadınlarda ≥ 80 cm) ve |
| Aşağıdakilerden en az ikisi |
| <ul style="list-style-type: none">Trigliserid ≥ 150 mg/dlHDL: erkekte < 40 mg/dl, kadında < 50 mg/dlKan basıncı ≥ 130/85 mmHgAçlık kan glukozu ≥ 100 mg/dl veya Tip 2 DM |

Kardiyovasküler hastalık TEKHARF riski risk skoru ve FRAMİNGHAM risk skoru kullanılarak puanlar hesaplandı ve bu puanlara denk gelen 10 yıllık kardiyovasküler riski belirlendi (Tablo 7,8) (113,114).

Tablo 7. TEKHARF risk puan şeması formu.

| 1. Cinsiyet ve yaş (yıl) | | | | | |
|---|--------------|--------------|------------|-------------------|--------------|
| | Erkek | Kadın | | Erkek | Kadın |
| 30-34 yaş | 0 | -7 | 35-39 yaş | 0 | -5 |
| 40-44 yaş | -2 | 1 | 45-49 yaş | 5 | 7 |
| 50-54 yaş | 7 | 10 | 55-59 yaş | 9 | 12 |
| 60-64 yaş | 11 | 14 | >65 yaş | 15 | 16 |
| 2. Sistolik kan basıncı (mmHg) | | | | | |
| 120'den az | 0 | | 120-129 | 1 | |
| 130-139 | 2 | | 140-159 | 3 | |
| >160 mmHg | 5 | | | | |
| 3. Halen düzenli olarak günde 1 veya daha fazla sigara | | | | | |
| İçmiyorsa | 0 | | İçiyorsa | Erkek 3, Kadın 1 | |
| 4. Şeker hastalığı | | | | | |
| Yoksa | 0 | | Varsa | Erkek 3, Kadın 4 | |
| 5. LDL-kolesterol düzeyi (mg/dl) | | | | | |
| 100 den az | 0 | | 100-129 | 2 | |
| 130-159 | 4 | | 160-189 | 6 | |
| >190 | 8 | | | | |
| 6. HDL-kolesterol düzeyi (mg/dl) | | | | | |
| 35 den az | 4 | | 35-44 | Kadın 3 | |
| 45-54 | 1 | | >55 | Erkek 1 , Kadın 3 | |
| 7. Trigliserid düzeyi (mg/dl) | | | | | |
| 100'den az | | 0 | | | |
| 100- 199 | | 1 | | | |
| >200 | | 2 | | | |
| 8. Bel çevresi | | | | | |
| Erkek 94 cm ya da azsa | 0 | | ≥95 cm ise | 1 | |
| Kadın 88 cm ya da azsa | 0 | | ≥89 cm ise | 1 | |
| 9. Çalışma zamanı dışında haftada 4 gün 30'ar dakika yürüyüş veya eşdeğer fiziksel etkinlik | | | | | |
| Yapıyorsa | 0 | | | Yapmıyorsa | 1 |
| Puanların toplamı erkek olarak 23, kadın olarak 27 veya daha yüksekse, 10 yıllık risk %20 ya da daha yüksektir. | | | | | |
| Puanların toplamı erkek için 18-22, kadın için 21-26 ise, risk %10-20 arasındadır. | | | | | |
| Daha düşük puanlarda risk %10'dan azdır. | | | | | |

Tablo 8. Framingham risk skoru.

| Erkekler | | | Kadınlar | | |
|-----------|------|--|-----------|------|--|
| Yaş (yıl) | Puan | | Yaş (yıl) | Puan | |
| 20-34 | -9 | | 20-34 | -7 | |
| 35-39 | -4 | | 35-39 | -3 | |
| 40-44 | 0 | | 40-44 | 0 | |
| 45-49 | 3 | | 45-49 | 3 | |
| 50-54 | 6 | | 50-54 | 6 | |
| 55-59 | 8 | | 55-59 | 8 | |
| 60-64 | 10 | | 60-64 | 10 | |
| 65-69 | 11 | | 65-69 | 12 | |
| 70-74 | 12 | | 70-74 | 14 | |
| 75-79 | 13 | | 75-79 | 16 | |

| Total kolesterol (mg/dl) | | | | | | | | | | | |
|--------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|---------|-------|-------|-------|-------|-------|
| Erkek | Yaş | | | | | Kadın | Yaş | | | | |
| | 20-39 | 40-49 | 50-59 | 60-69 | 70-79 | | 20-39 | 40-49 | 50-59 | 60-69 | 70-79 |
| <160 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | <160 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 160-199 | 4 | 3 | 2 | 1 | 0 | 160-199 | 4 | 3 | 2 | 1 | 1 |
| 200-239 | 7 | 5 | 3 | 1 | 0 | 200-239 | 8 | 6 | 4 | 2 | 1 |
| 240-279 | 9 | 6 | 4 | 2 | 1 | 240-279 | 11 | 8 | 5 | 3 | 2 |
| ≥280 | 11 | 8 | 5 | 3 | 1 | ≥280 | 13 | 10 | 7 | 4 | 2 |

| Sigara içiciliği | | | | | | | | | | | |
|------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| Erkek | 20-39 | 40-49 | 50-59 | 60-69 | 70-79 | Kadın | 20-39 | 40-49 | 50-59 | 60-69 | 70-79 |
| | Yok | 0 | 0 | 0 | 0 | | 0 | Yok | 0 | 0 | 0 |
| Var | 8 | 5 | 3 | 1 | 1 | Var | 9 | 7 | 4 | 2 | 1 |

| HDL seviyesi (mg/dl) | | | Kadın | | |
|----------------------|----|--|-------|----|--|
| Erkek | | | Kadın | | |
| ≥60 | -1 | | ≥60 | -1 | |
| 50-59 | 0 | | 50-59 | 0 | |
| 40-49 | 1 | | 40-49 | 1 | |
| <40 | 2 | | <40 | 2 | |

| Sistolik kan basıncı (mmHg) | | | | | |
|-----------------------------|------------|------------|------------|------------|---------|
| Erkek | Tedavi (-) | | Tedavi (+) | | Kadın |
| | Tedavi (-) | Tedavi (+) | Tedavi (-) | Tedavi (+) | |
| <120 | 0 | 0 | 0 | 0 | <120 |
| 120-129 | 0 | 1 | 1 | 3 | 120-129 |
| 130-139 | 1 | 2 | 2 | 4 | 130-139 |
| 140-159 | 1 | 2 | 2 | 5 | 140-159 |
| ≥160 | 2 | 3 | 3 | 6 | ≥160 |

| Toplam puan | Erkek | | Kadın | |
|-------------|-------------|------------------|-------------|------------------|
| | Toplam puan | 10 yıllık risk,% | Toplam puan | 10 yıllık risk,% |
| <0 | <0 | <1 | <9 | <1 |
| 0 | 0 | 1 | 9 | 1 |
| 1 | 1 | 1 | 10 | 1 |
| 2 | 2 | 1 | 11 | 1 |
| 3 | 3 | 1 | 12 | 1 |
| 4 | 4 | 1 | 13 | 2 |
| 5 | 5 | 2 | 14 | 2 |
| 6 | 6 | 2 | 15 | 3 |
| 7 | 7 | 3 | 17 | 4 |
| 8 | 8 | 4 | 18 | 5 |
| 9 | 9 | 5 | 19 | 6 |
| 10 | 10 | 6 | 20 | 8 |
| 11 | 11 | 8 | 21 | 11 |
| 12 | 12 | 10 | 22 | 14 |
| 13 | 13 | 12 | 23 | 17 |
| 14 | 14 | 16 | 24 | 22 |
| 15 | 15 | 20 | 25 | 27 |
| 16 | 16 | 25 | ≥25 | ≥30 |
| ≥17 | ≥17 | ≥30 | | |

3.4 İstatistiksel Analiz

Çalışmanın istatistiksel analizi SPSS sürüm 13,0 programı kullanılarak yapıldı. Sürekli değişkenler, aritmetik ortalama \pm standart sapma, kategorik değişkenler % olarak ifade edildi. İki grup arasında, sürekli değişkenler “t test”, kategorik değişkenler ise “ki-kare testi” ile karşılaştırıldı. P değerinin 0,05’den küçük olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4.BULGULAR

Çalışmaya alınan hastaların 249'u (% 43) erkek, 318'i (%57) kadın idi. Visseral yağ oranı istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşmasada kadınlarda daha fazlaydı (p=0,078). Visseral yağ oranı yüksek olan grup daha yaşlı idi (56,9±11,4'e 46,6±14,7, p<0,001) (Tablo 9).

Kardiyovasküler risk faktörlerinin her biri ile visseral yağ oranını karşılaştırdık. Visseral yağ oranı yüksek olanlarda tip 2 DM (p=0,005), HT (p<0,001), hiperlipidemi (p<0,001), sigara içiciliği (p=0,003), KAH aile öyküsü (p=,036) anlamlı olarak daha yüksek bulundu (Tablo 9).

Koroner arter hastalığı öyküsü visseral yağ oranı yüksek grupta daha fazlaydı. Primer koroner artere işlem uygulaması, koroner arter By-Pass operasyonu ve koroner anjiyografi ile plak saptanması visseral yağ oranı yüksek grupta daha fazlaydı (p=0,004). Mİ öyküsü (p=0,039) visseral yağ oranı yüksek grupta daha sık bulundu (Tablo 9).

Tablo 9. Visseral yağ oranı ile klinik risk faktörleri arasındaki ilişki

| | Visseral yağ normal (<% 10) (n=165) | Visseral yağ artmış (≥% 10) (n=402) | p değeri |
|----------------------------|---|--|----------|
| Yaş, yıl | 46,6 ± 14,7 | 56,9 ± 11,4 | <0,001 |
| Cinsiyet, Erkek, n (%) | 63 (38) | 186 (46) | 0,078 |
| Diabetes mellitus, n(%) | 75 (45) | 232 (58) | 0,009 |
| Hipertansiyon, n (%) | 86 (52) | 334 (83) | <0,001 |
| Hiperlipidemi, n (%) | 56 (34) | 227 (56) | <0,001 |
| Sigara, n (%) | 54 (33) | 83 (20) | 0,003 |
| Miyokard infarktüsü, n (%) | 17 (10) | 69 (17) | 0,039 |
| Aile öyküsü, n (%) | 41 (25) | 136 (34) | 0,036 |
| KAH hikayesi, n (%) | 30 (18) | 114 (28) | 0,004 |

KAH: koroner arter hastalığı

Fizik muayene ile ölçümleri ile visseral yağ oranları karşılaştırıldı. Visseral yağ oranı yüksek grupta sistolik (p<0,001) ve diyastolik (p<0,001) tansiyonlar, bel çevresi (p<0,001), triseps deri kalınlığı(p<0,001), VKİ (p<0,001) daha yüksek saptandı (Tablo 10).

Tablo 10. Visseral yağ oranı ile fizik muayene bulguları arasındaki ilişki

| | Visseral yağ normal (<%10) (n=165) | Visseral yağ artmış (≥%10) (n=402) | p değeri |
|--|---------------------------------------|---------------------------------------|----------|
| Bel çevresi (cm) | 88,7±9,8 | 105,4±10,9 | <0,001 |
| Triseps deri kalınlığı (cm) | 14,8±7,6 | 20,3±9,9 | <0,001 |
| Vücut kitle indeksi (kg/m ²) | 25,3±4,4 | 32,9±5,1 | <0,001 |
| Sistolik kan basıncı (mmHg) | 127,7±23,4 | 140,3±26,6 | <0,001 |
| Diyastolik kan basıncı (mmHg) | 80,5±11,9 | 86,1±14,5 | <0,001 |

Laboratuvar tetkikleri ile visseral yağ oranı karşılaştırıldı. Açlık kan şekeri (KŞ) (p<0,001), total kolesterol (p=0,015), insülin seviyesi (p=0,013), HOMA-IR (p=0,023) ve ürik asit (p=0,007) değerleri visseral yağ oranları artmış grupta anlamlı olarak daha yüksek bulundu (Tablo 11). HDL-K (p=0,005) visseral yağ oranı yüksek grupta anlamlı olarak daha düşük bulundu (Tablo 11).

Visseral yağ oranı yüksek grupta tokluk kan şekeri, TG, LDL-K, HbA1C, idrarda mikroalbumin ve mikroalbumin/creatin oranı değerlerinde istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşmayan bir yükseklik saptandı (Tablo 11).

Tablo 11. Visseral yağ oranı ile laboratuvar bulguları arasındaki ilişki.

| | Visseral yağ normal (<%10) (n=165) | Visseral yağ artmış (≥%10) (n=402) | p değeri |
|-----------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|----------|
| Açlık kan şekeri (mg/dl) | 128,6±69,5 | 141,0±69,3 | <0,001 |
| Tokluk kan şekeri mg/dl) | 214,8±120,5 | 226,1±108,5 | 0,057 |
| Trigliserid (mg/dl) | 124,0±84,7 | 165,9±107,0 | 0,058 |
| HDL-K (mg/dl) | 45,1±11,9 | 42,2±10,3 | 0,005 |
| LDL-K (mg/dl) | 110,8±35,7 | 116,8±38,7 | 0,092 |
| Total K (mg/dl) | 181,2±44,0 | 191,5±45,2 | 0,015 |
| HbA1C | 7,9±1,9 | 8,1±2,1 | 0,41 |
| HOMA-IR | 3,17±3,10 | 4,69±4,39 | 0,023 |
| İnsülin (µIU/ml) | 8,5±7,1 | 12,4±10,2 | 0,013 |
| Mikroalbumin (mg/dl) | 53,0±105,7 | 69,9±126,8 | 0,150 |
| Mikroalbumin/creatin (mg/g) | 56,9±129,6 | 73,3±183,4 | 0,335 |
| Ürik asit (mg/dl) | 4,1±3,0 | 4,9±3,0 | 0,007 |

HDL-K: yüksek dansiteli kolesterol LDL-K: düşük dansiteli kolesterol K:kolesterol HOMA-IR: homeostasis model assessment-estimated insulin resistance

Metabolik sendrom visseral yağ oranı yüksek kişilerde daha fazla saptandı (p<0,001) (Tablo 12).

Tablo 12. Visseral yağ oranı ile MS arasındaki ilişki

| | Visseral yağ normal (<% 10) (n=165) | Visseral yağ artmış (≥% 10) (n=402) | p değeri |
|---------------------------|--|--|----------|
| Metabolik sendrom olanlar | 35 | 254 | <0,001 |

Visseral yağ oranı yüksek grupta TEKHARF risk skoru ($p<0,001$) ve FRAMİNGHAM risk skoru ($p<0,001$) anlamlı olarak daha yüksek saptandı (Tablo 13).

Tablo 13. Visseral yağ oranı ile TEKHARF ve FRAMİNGHAM risk skorları arasındaki ilişki.

| | Visseral yağ normal (>% 10) (n=165) | Visseral yağ artmış (≥%10) (n=402) | p değeri |
|------------------|--|---------------------------------------|----------|
| TEKHARF skoru | 14,3±9,8 | 22,3±6,8 | <0,001 |
| FRAMİNGHAM skoru | 9,1±7,2 | 13,9±4,8 | <0,001 |

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda visseral yağ yüksekliğinin cinsiyetten bağımsız olduğunu bulduk ($p=0,078$). Visseral yağ oranı yüksek olan grup daha yaşlı idi ($p<0,001$). Kardiyovasküler risk faktörlerinden diyabet, HT, hiperlipidemi, sigara içiciliği, KAH aile öyküsü visseral yağ oranı yüksek grupta anlamlı olarak daha sık bulundu. KAH öyküsü visseral yağ oranı yüksek grupta daha fazlaydı. KAH oranı visseral yağ oranı yüksek grupta daha yüksek bulundu. Visseral yağ oranı yüksek grupta sistolik ve diyastolik arteriyel tansiyon, bel çevresi, triseps deri kalınlığı, VKİ daha yüksek saptandı. Açlık KŞ, total kolesterol, insülin seviyesi, HOMA-IR ve ürik asit değerleri visseral yağ oranı yüksek grupta daha yüksek bulundu. HDL-K visseral yağ oranı yüksek grupta daha düşük bulundu. MS visseral yağ oranı yüksek grupta daha fazla saptandı. Visseral yağ oranı yüksek grupta TEKHARF risk skoru ve FRAMİNGHAM risk skoru anlamlı olarak daha yüksek saptandı.

Visseral yağ dokusu aterojenik adipokinler ve SYA salgılar. Visseral yağ dokusunda artmış lipoliz sonucu artan SYA ile karaciğer, iskelet kasları ve kardiyovasküler sistem etkilenir. Karındaki yağlanmaya bağlı olarak kanda SYA artar. İnsülin antilipolitik etkisi nedeniyle kandaki fazla SYA' yı azaltmaya çalışır. Kandaki SYA artınca fazla insülin salgılanır, kandaki fazla insülin nedeniyle hücre zarındaki insülin bağlayıcı reseptörler azalır. İnsülin direnci oluşur. Kanda insülin olmasına karşın kandaki glukoz hücrelere giremez. Hücrelerde yetersiz enerji oksidatif strese yol açarak damar yapısının bozulmasına neden olur. İnsülin direnci nedeniyle ve hiperinsülinemi, glukoz intoleransı (karaciğerde glukoz üretimi artar, karaciğer ve iskelet kası glukoz alımı azalır), artmış TG, düşük HDL-K ve kardiyovasküler bozukluklar gelişir (115).

Visseral yağ dokusundan salınan adipokinlerin insülin direnci ve sistemik inflamasyondaki önemi yapılan çalışmalarla daha iyi anlaşılmaktadır. Obez hastalarda portal ven plazma IL-6 konsantrasyonu periferel arter kanından daha yüksektir. Bu durum visseral yağ dokusunun IL-6 için önemli bir kaynak olduğunu düşündürmektedir. Dahası, portal ven IL-6 düzeyi arteryel CRP konsantrasyonlarıyla doğrudan bir korelasyon göstermektedir. Bu sonuçlar visseral yağ kitlesiyle sistemik inflamasyon arasındaki ilişkinin direkt kanıtlarını teşkil etmektedir (50). İnsanlarda

dolaşımdaki artmış MCP-1 kardiyovasküler hastalık riskini de beraberinde taşımaktadır (52). Tip 2 DM'de de MCP-1 düzeyi artmıştır. Yapılan bir araştırmada visseral yağ dokusu hipertrofisi ile MCP-1 düzeyleri arasındaki pozitif korelasyon ortaya konulmuştur (53). Visseral yağ dokusundaki artmış MCP-1 makrofajların yağ dokusunda toplanıp inflamasyonun alevlenmesine ve diğer organlarda insülin sinyallemesini doğrudan etkileyerek insülin direncine neden olmaktadır (54).

Ruderman ve arkadaşları boy ve kiloları esas alındığında obez olmayan, ancak obez olan kişilerde olduğu gibi hiperinsülinemi, insüline dirençli tip 2 DM'ye yatkınlık, hipertigliseridemi ve prematür koroner arter hastalığı (MS özellikleri) bulguları gösteren kişilere dikkat çektiler. "Metabolik olarak obez" olarak adlandırılan bu grubun, aslında visseral yağ doku fonksiyon kusuru gösteren hastalar olabileceği tahmin edilmektedir (49). Oldukça obez ancak yoğun egzersiz programına bağlı olarak visseral yağ dokusu zayıf olan sumo güreşçilerinin metabolik tabloları normal bulunmaktadır (116). Parsiyel lipodistrofilerde periferik yağ dokusunda ciddi bir azalma olmasına rağmen ciddi ve ilerleyici metabolik bozuklukların görülmesi, aktivitesi zorlanan visseral yağ dokusunda gelişen fonksiyon kusurunun önemini açıkça ortaya koymaktadır(38). Amerikada doğup yaşayan Japonlarda yapılan çalışmalarda visseral yağ oranı arttıkça Tip 2 DM ve HT sıklığının arttığı ve visseral yağ oranının kardiyovasküler hastalıklar için bağımsız risk faktörü olduğu gösterilmiştir (117-119). Biz çalışmamızda visseral yağ oranı artmış kişilerde metabolik sendrom ($p<0,001$), tip 2 DM ($p = 0,009$), KAH ($p=0,004$), kardiyovasküler risk faktörlerini anlamlı olarak daha yüksek bulduk.

Visseral obezite, diyetteki enerji fazlalığının cilt altı yağ dokusu tarafından temizlenemediğinin de bir belirleyicisi olabilir (55). Visseral depo bir şekilde genişlediğinde, hipertrofiye uğramış visseral adipozitler hastanın durumunu daha da alevlendirecek ve hastanın diyabet ve koroner kalp hastalığı riskini artırabilecek bir kısır döngüye neden olacaktır. Ayrıca enerji fazlalığında primer nöroendokrin anormalliklere periferik yerine visseral adipozitlerin aşırı cevabının bir belirleyicisi olarak da visseral obezitenin olduğu ileri sürülmüştür (56). Visseral yağ deposunun yoğun glukokortikoid reseptör dansitesi, aktive olmuş hipotalamo-pitüter-adrenal aksa oldukça etkin bir cevap vererek visseral yağ toplanmasına neden olabilmektedir

(57). Bu nedenlerle, visseral obezite anormal nöroendokrin profilin bir işareti olarak insülin direncinin oluşumuna sebep olmaktadır. Visseral yağ dokusu insülinle indüklenmiş glukoz gerialımıyla ölçüldüğünde visseral yağ dokusunun insülin duyarlılığıyla negatif bir ilişkisi varken cilt altı yağ dokusuyla böyle bir ilişki olmadığı görülmüştür (120). Bu durum insülin direnci gelişimde visseral yağ dokusunun anahtar rol oynadığı hipotezine götürmüştür. Bu tezin desteklenmesinde obezite cerrahisi uygulanan ileri derecede obez hastalardaki belirgin visseral yağ dokusunun azalmasına bağlı düzelen insülin direnci gösterilmiştir (121). Buna zıt olarak, liposuction ile ciltaltı yağ dokusunu azaltmak obez hastalarda ne visseral yağ alanını azaltır, ne de insülin direncini düzeltir (122). Çalışmamızda visseral yağ oranı yüksek grupta insülin seviyesini ($p=0013$), HOMA-IR'yi ($p=0,023$) ve açlık kan şekerini ($p<0,001$) daha yüksek saptadık.

Yağ hücresindeki insülin direnci varlığı adipositten salgılanan hormonlar aracılığı ile hem kas hem de karaciğer dokusun da insülin direnci gelişmesini sağlayabildiği öne sürülmüştür (69). İnsülin direnci hiperglisemi ortaya çıkmadan yıllarca önce mevcuttur. İnsülin direnci geliştiğinde pankreas insülin sekresyonunu artırarak bunu kompanse eder ve böylece kan glukoz düzeyi normal kalır. Zamanla pankreasın insülin sekresyonu insülin direncinin ortaya çıkardığı ihtiyaçları karşılayamaz ve sonuçta diyabet ortaya çıkar. Glukoz intoleransının başlangıcı ve diyabet gelişimi arasındaki sürede insülin direncinin etkileri ortaya çıkar. Vasküler ve metabolik değişimler KAH riskini artırır (70-72). İnsülin direnci tip 2 DM ve obezitede sık görülmekle birlikte obez olmayan ve normal OGTT olan sağlıklı bireylerin %25'inde ve esansiyel HT'li hastaların da %25'inde insülin direnci saptanmıştır (83,84). Metabolik sendromun diğer bileşenlerine etkisi ve hastalığın seyri üzerindeki kritik rolü nedeniyle insülin direnci bu hastalığın merkezinde yer almaktadır. Visseral yağ dokusunun MS'yle olan ilişkisi cilt altı yağ dokusuna göre daha güçlü olduğu gösterilmiştir (15-17). MS aterosklerotik hastalıklar ve tip 2 DM'nin en önemli ve en sık görülen nedenleri arasında yer almaktadır. Kardiyovasküler morbidite riskini 3 kat, mortalite riskini 2 kat ve tip 2 DM riskini 5 kat artırmaktadır (22). Bizde çalışmamızda visseral yağ oranı yüksek grupta MS'yi daha sık bulduk ($p<0,001$).

Bilgisayarlı tomografi ile yapılan değerlendirmeye göre hipertansiflerle normotansiflerin cilt altı yağ dokusu alanı her ikisinde benzer bulunmuşken, hipertansiflerde visseral yağ dokusu alanı normotansiflere göre daha yüksek olduğu bulunmuş (98). Bizde visseral yağ oranı yüksek olan grupta anlamlı olarak daha sık HT olduğunu saptadık ($p<0,001$). Yapılan bir çalışmada yüksek yağlı diyetle beslenen farelerde cilt altı yağ dokusunda değil visseral yağ dokusunda anjiotensinojen gen reseptörlerinde artış gösterilmiştir (99). Adipozitlerin yaptığı anjiotensinojenden oluşturulan Angiotensin II, sekresyonu yine adipozitler tarafından uyarılan aldosteron ve hiperinsülinemi ve hiperleptineminin aracı olduğu artmış renal sempatik sinir sistemi aktivitesi proksimal ve distal tübülde direkt olarak sodyum reabsorbsiyonunu stimule edebilir (106-108). Ayrıca, iri abdominal yağ kitlesi de böbreğin üzerine bası yaparak tübüler sodyum reabsorbsiyonunu etkiliyor olabilir. Basının neden olduğu artan interstisyel hidrostatik basıncı medüller kan akımını (vaza rekta) azaltabilir ve sonucunda Henle kulpunun çıkan kolunda sodyum reabsorbsiyonunu arttırabilir (109). Klinik alışmalar diyabetik hastalarda yüksek kan basıncı ile KAH riskinin arttığını göstermektedir(102,103). Ramipril ve losartan ile yapılan antihipertansif tedavilerin diyabet gelişimi ve kan glukoz düzeylerine olumlu etkisi olduğu bildirilmiştir (104,105).

INTERHEART çalışmasında asemptomatik kontrol grubu ile abdominal yağ artışını gösteren bel kalça oranı arttıca miyokard enfarktüs oranı önemli bir artış olduğu gösterilmiş (123). Yakın zamanda European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition-Norfolk araştırmacıları bel ve kalça çevreleri ile kardiyovasküler hastalıkları arasındaki ilişkiyi 9,1 yıl takip ederek araştırdılar (124). Sonuçta bel çevresi arttıca kardiyovasküler hastalıkların arttığı, kalça çevresi artışı kardiyovasküler hastalıklara karşı koruduğunu rapor ettiler (124). Bizde bu verilerle aynı doğrultuda visseral yağ oranı yüksek hastalarda KAH ($p=0,004$) ve Mİ ($p=0,039$) sıklığını daha yüksek bulduk.

Quebec çalışmasında abdominal obezite ile beraber yüksek TG ve düşük HDL-K değerleri olduğu bulunmuştur (125). Birçok alışma ile kötü metabolik panelle visseral yağ dokusu arasında ilişki bulunmuştur ve cilt altı yağ dokusu ile kötü metabolik panel arasında bir ilişki bulunamamıştır (126-135). MR ve BT

görüntüleme yöntemleri ile yapılan çalışmalarda visseral yağ oranı artıkça cilt altı yağ dokusuna göre metabolik panelin bozulduğu saptanmıştır (136-139) . Helsinki Policemen, Busselton Study, Paris Prospective Study ve British Regional Heart Study çalışmalarında plazma insülin seviyeleri artıkça kardiyovasküler hastalıkların arttığı gösterilmiştir (140-143). Biz çalışmamızda düşük HDL-K ($p<0,005$), yüksek Total-K, yüksek açlık KŞ ($p<0,001$), yüksek insülin ($p=0,013$) ve yüksek ürik asit seviyeleri($p=0,007$) bulduk. LDL-K ($p=0,092$), TG ($p=0,058$), tokluk KŞ ($p=0,057$) seviyeleri visseral yağ oranı artmış kişilerde daha yüksek saptandı fakat istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşmadı.

Bel çevresi ölçümü abdominal obeziteyi gösterir (144). Fakat visseral yağ ile cilt altı yağ dokusunun ayırımı yapamaz. Bizde çalışmamızda visseral yağ oranı yüksek kişilerde bel çevresini daha yüksek bulduk ($p<0,001$).

American Diabetes Association ve European Association for the Study of Diabetes ve International Chair on Cardiometabolic Risk kardiyovasküler risk hesaplanması için Framingham, European risk skorları ile kardiyometabolik riskin hesaplanması önerilmiş (145,146). Fakat kanıtların visseral obezitede kardiyovasküler hastalıkların tam doğru bir şekilde hesaplayamadığını göstermiştir(147). Biz çalışmamızda FRAMİNGHAM ($p<0,001$) ve TEKHARF ($p<0,001$) risk skorlarını visseral yağ oranı yüksek grupta daha yüksek saptadık.

Geleneksel risk faktörleri HT, LDL-K artışı, sigara, diyabet kardiyovasküler hastalıkların nedenidir. Her ne kadar tedavi modaliteleri gelişede kardiyovasküler hastalıklardan dolayı morbidite ve mortalite halen dünya genelinde yaygın olarak ilk sırada yer almaktadır. Visseral obezite ile insülin direnci inflamatuvar ve ateroskleroza neden olurlar. Visseral obezite artışıyla paralel kardiyovasküler hastalıklar artar (148). Çalışmamızda visseral yağ oranı yüksekliği ile kardiyovasküler risk faktörleri arasında anlamlı bir ilişki bulduk. Visseral yağ oranı takibi ve tedavisi ile kardiyovasküler risk faktörlerinin oluşması ve kardiyovasküler hastalıkların gelişmesi engellenebilir. Bunun uzun süreli randomize klinik çalışmalar ile kanıtlanması gerekir. BİA yöntemi ile visseral yağ oranı pratik, hızlı, invaziv bir işlem uygulanmadan, radyasyona maruziyet olmadan ve ucuz bir şekilde günlük

linik kullanımda kullanılarak hastaların sağlıklı ve daha uzun bir hayat yaşamaları sağlanabilir.

6. SONUÇ

Visseral yağ oranı yüksekliği ile kardiyovasküler risk faktörleri arasında anlamlı bir ilişki bulduk. Bu grupta tip 2 DM, HT, hiperlipidemi, KAH aile öyküsü, KAH öyküsü daha sık saptandı. Yine bu grupta bel çevresi, triseps deri kalınlığı, VKİ daha yüksek saptandı. Ayrıca bu grupta açlık KŞ, total kolesterol, insülin seviyesi, HOMA-IR ve ürik asit değerleri de yüksek, HDL-K daha düşük saptandı. MS de grupta daha fazla saptandı. Ek olarak TEKHARF risk skoru ve FRAMİNGHAM risk skoru yüksek saptandı.

Visseral yağ oranının sıkı takibi ve azaltılmasına yönelik yaklaşımlar ile kardiyovasküler hastalıkların gelişmesi engellenebilir. BİA yöntemi ile visseral yağ oranı pratik, hızlı, invaziv bir işlem uygulanmadan, radyasyon maruziyeti olmadan ve ucuz bir şekilde rutin klinik kullanım ile hastaların daha sağlıklı ve daha uzun bir hayat yaşamaları sağlanabilir. Bu konuda çok merkezli randomize klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Jbilo O, Ravinet-Trillou C, Arnone M, et al. The CB1 receptor antagonist rimonabant reverses the diet-induced obesity phenotype through the regulation of lipolysis and energy balance. *FASEB J.*2005;19:1567-1569.
2. Pi-Funyer FX. The relation of adipose tissue to cardiometabolic risk. *Clin Cornerstone* 2006;8(Suppl):S14-S23.
3. Lewis GF, Carpenter A, Adeli K, Giacca A. Disordered fat storage and mobilization in the pathogenesis of insulin resistance and type 2 diabetes. *Endocr Rev* 2002;23:201-229.
4. Erol A. Adipobiology-based pharmacology. *Biomed Rev* 2006;17:73-87.
5. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. The metabolic syndrome a new worldwide definition. *Lancet* 2005; 366:1059-1062.
6. Metabolik sendrom klavuzu. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği 2009.
7. Reaven GM: Banting Lecture 1988: Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988;37:1595–1607.
8. Zimmet P, Alberti KG, Shaw J. Global and societal implications of the diabetes epidemic. *Nature* 2001; 414: 782–87.
9. Weiss R, Dziura J, Burgert TS, et al. Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents. *N Engl J Med* 2004;350:2362–74.
10. Onat A. Türkiye'de Obezitenin Kardiyovasküler Hastalıklara Etkisi. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2003;31:279-89.
11. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute scientific statement. *Current Opinion in Cardiology* 2006, 21:1–6.

12. Wajchenberg BL. Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome. *Endocr Rev* 2000;21:697-738.
13. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. The metabolic syndrome a new worldwide definition. *Lancet* 2005;366:1059-1062.
14. National Institutes of Health. Clinical guidelines on the identification, evaluation and treatment of overweight and obesity in adults: the evidence report. *Obes Res* 1998; 6: 51-209.
15. Fox CS, Massaro JM, Hoffmann U, Pou KM, Maurovich-Horvat P, Liu CY, Vasan RS, Murabito JM, Meigs JB, Cupples LA, D'Agostino RB Sr, O'Donnell CJ: Abdominal visceral and subcutaneous adipose tissue compartments: association with metabolic risk factors in the Framingham Heart Study. *Circulation* 116:39–48, 2007.
16. Goodpaster BH, Krishnaswami S, Harris TB, Katsiaras A, Kritchevsky SB, Simonsick EM, Nevitt M, Holvoet P, Newman AB: Obesity, regional body fat distribution, and the metabolic syndrome in older men and women. *Arch Intern Med* 165:777–783, 2005.
17. Pascot A, Lemieux S, Lemieux I, Prud'homme D, Tremblay A, Bouchard C, Nadeau A, Couillard C, Tchernof A, Bergeron J, Despres JP: Age-related increase in visceral adipose tissue and body fat and the metabolic risk profile of premenopausal women. *Diabetes Care* 22:1471–1478, 1999.
18. Huang PL. A comprehensive definition for metabolic syndrome. *Dis Model Mech.* 2009; 2: 231-237.
19. Türkiye'de Diyabet Profili. Diyabet Bakım, İzlem ve Tedavisinde Mevcut Durum Değerlendirmesi. Diyabetin Önlenmesi ve Korunma. 1. Çalışma Grubu Raporu. s. 17-47.
20. Hydrie MZI, Phil M, Shera AS et al. Prevalence of Metabolic Syndrome in Urban Pakistan (Karachi): Comparison of Newly Proposed International Diabetes Federation and Modified Adult Treatment Panel III Criteria. *Meta Syndr Relat Disord.* 2009; 7: 119-124.

21. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR et al. Diagnosis and Management of the Metabolic Syndrome. An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation*. 2005; 18: 2735-2752.
22. Bener A, Zirie M, Musallam M et al. Prevalence of Metabolic Syndrome According to Adult Treatment Panel III and International Diabetes Federation Criteria: A Population-Based Study. *Meta Syndr Relat Disord*. 2009; 7: 221-229.
23. Samur, G. Metabolik sendrom ve sağlıklı zayıflama diyeti, *Sendrom*, 17 (10):78-86, 2005.
24. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (ATP III), *Circulation*, December 17/24, 2002.
25. Martinez MA, Puig JG, Mora M. et al. Metabolic syndrome: prevalence, associated factors, and C-reactive protein. *Met Clin Experiment*. 2008; 57:1232-1240.
26. Hadaegh F, Zabetian A, Tohidi M, et al. Prevalence of Metabolic Syndrome by the Adult Treatment Panel III, International Diabetes Federation, and World Health Organization Definitions and their Association with Coronary Heart Disease in an Elderly Iranian Population. *Ann Acad Med Singapore*. 2009; 38: 142-9.
27. Welin L, Adlerberth A, Caidahl K et al. Prevalence of cardiovascular risk factors and the metabolic syndrome in middle-aged men and women in Gothenburg, Sweden. *BMC Public Hea*. 2008; 403-411.
28. Lehrke M, Lazar MA. Inflamed about obesity. *Nature Med* 2004;10:126-127.
29. Heilbronn L, Smith SR, Ravussin E. Failure of fat cell proliferation mitochondrial function and fat oxidation results in ectopic fat storage, insulin resistance and type II diabetes mellitus. *Int J Obes Relat Disord* 2004;28(Suppl. 4):S12-S21.
30. Erol A. Yağ Dokusu Biyolojisi ve Metabolik Sendrom Gelişiminde Visseral Yağ Dokusunun Önemi. *Clinic Medicine, Metabolik sendrom özel sayısı*, Mart 2008.

31. Bays H, Blonde L, Rosenson R. Adiposopathy: how do diet, exercise and weight loss drug therapies improve metabolic disease in overweight patients? *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2006;4:871-895.
32. Arner P. Regional differences in protein production by human adipose tissue. *Biochem Soc Trans* 2001;29:72-75.
33. Baker AR, Silva NF, Quinn DW, et al. Human epicardial adipose tissue expresses a pathogenic profile of adipocytokines in patients with cardiovascular disease. *Cardiovasc Diabetol* 2006;5:1-5.
34. Bays H, Mandarino L, DeFronzo RA. Role of the adipocyte, free fatty acids, and ectopic fat in pathogenesis of type 2 diabetes mellitus: peroxisomal proliferator-activated receptor agonists provide a rational therapeutic approach. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:463-478.
35. Fagot-Campagna A, Balkau B, Simon D, et al. High free fatty acid concentration: an independent risk factor for hypertension in the Paris Prospective Study. *Int J Epidemiol* 1998;27:808-813.
36. Moore HP, Silver RB, Mottillo EP, Bernlohr DA, Granneman JG. Perilipin targets a novel pool of lipid droplets for lipolytic attack by hormone sensitive lipase. *J Biol Chem* 2005;280:43109-43120.
37. Ouchi N, Kihara S, Funahashi T, Matsuzawa Y, Walsh K. Obesity, adiponectin and vascular inflammatory disease. *Curr Opin Lipidol* 2003;14:561-602.
38. Simha V, Garg A. Lipodystrophy: lessons in lipid and energy metabolism. *Curr Opin Lipidol* 2006;17:162-169.
39. Trayhurn P, Duncan IS. Adipokines:inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue. *Br J Nutr* 2004;92:347-355.
40. Rajala MW, Scherer PE. Mini review: The adipocyte- at the crossroads of energy homeostasis, inflammation, and atherosclerosis. *Endocrinology* 2003;144:3765-3773.

41. Bergman RN, Kim SP, Hsu IR, Catalano KJ, et al. Abdominal obesity: role in the pathophysiology of metabolic disease and cardiovascular risk. *Am J Med* 2007;120:3-8.
42. Garg A. Acquired and inherited lipodystrophies. *N Engl J Med* 2004;350:1220-1234.
43. Haugen F, Drevon CA. The interplay between nutrients and the adipose tissue. *Proceed Nut Soc* 2007;66:171-182.
44. Kabir M, Catalano KJ, Ananthnarayan S, et al. Molecular evidence supporting the portal theory: a causative link between visceral adiposity and hepatic insulin resistance. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2005;288:E454-E461.
45. Bjorntorp P. "Portal" adipose tissue as a generator of risk factors for cardiovascular disease and diabetes. *Arteriosclerosis* 1990;10:493-496.
46. Hotamisligil GS. Mechanisms of TNF-alpha-induced insulin resistance. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1999;107:119-125.
47. Steppan CM, Bailey ST, Bhat S, Lazar MA, et al. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature* 2001;409:307-312.
48. Bergman RN, Kim SP, Catalano KJ, et al. Why visceral fat is bad: mechanisms of the metabolic syndrome. *Obesity* 2006;14:S16-S19
49. Ruderman NB, Schneider SH, Berchtold P. The "metabolically-obese", normal-weight individual. *Am J Clin Nutr* 1981;34:1617-1621.
50. Fontana L, Eagon JC, Trujillo ME, Scherer PE, Klein S. Visceral fat adipokine secretion is associated with systemic inflammation in obese humans. *Diabetes* 2007;56:1010-1013.
51. Baldwin AS. Series introduction: the transcription factor NF-kB and human disease. 2001;107:3-6.

52. Lemos JA, Morrow DA, Sabatine MS, et al. Association between plasma levels of monocyte chemoattractant protein-1 and long-term clinical outcomes in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2003;107:690-695.
53. Bruun JM, Lihn AS, Pedersen SB, Richelsen B. Monocyte chemoattractant protein-1 release is higher in visceral than subcutaneous human adipose tissue(AT): implication of macrophages resident in the AT. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:2282-2289.
54. Kamei N, Tobe K, Suzuki R, et al. Overexpression of monocyte chemoattractant protein-1 in adipose tissues causes macrophage recruitment and insulin resistance. *J Biol Chem* 2006;281:26602-26614.
55. Lemieux I. Energy partitioning in gluteal-femoral fat: does the metabolic fate of triglyceride affect coronary heart disease risk? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24:795-797.
56. Bjorntorp P. Do stress reactions cause abdominal obesity and comorbidities? *Obes Rev* 2001;2:73-86.
57. Rebuffr-Scrive M, Walsh UA, McEwen B, Rodin J. Effect of chronic stress and exogenous glucocorticoids on regional fat distribution and metabolism. *Physiol Behav* 1992;52:583-590.
58. Alberti KG, Zimmet PZ, for the WHO Consultation. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Provisional report of a WHO consultation. *Diabetes Med* 1998;15:539-53.
59. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*. 2001;285:2486-97.

60. Cameron AJ, Shaw JE, Zimmet PZ. The metabolic syndrome: prevalence in worldwide populations. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2004; 33: 351–75.
61. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2002;287:356–9.
62. Balkau B, Charles MA, Drivsholm T, Borch-Johnsen K, Wareham N, Yudkin JS, et al. European Group For The Study Of Insulin Resistance (EGIR). Frequency of the WHO metabolic syndrome in European cohorts, and an alternative definition of an insulin resistance syndrome. *Diabetes Metab* 2002; 28:364–76.
63. Temizhan A. Metabolik sendrom epidemiyolojisi. *Clinic Medicine, Metabolik sendrom özel sayısı*, Mart 2008.
64. Azizi F, Salehi P, Etemadi A, Zahedi-Asl S. Prevalence of metabolic syndrome in an urban population: Tehran Lipid and Glucose Study. *Diabetes Res Clin Pract* 2003; 61: 29–37.
65. Onat A, Sansoy V. Halkımızda koroner hastalığının baş suçlusunu metabolik sendrom: sıklığı, unsurları, koroner risk ile ilişkisi ve yüksek risk kriterleri. *Türk Kardiyolojisi Dergisi* 2002; 30:8–15.
66. Kozan Ö, Oğuz A, Abacı A, Erol Ç, Öngen Z, Temizhan A, Çelik Ş. Prevalence of the metabolic syndrome among Turkish adults. *Eur J Clin Nutrition* 2007;61:548-53.
67. Gerich JE, Dailey G. Advances in diabetes for the millennium: understanding insulin resistance. *MedGenMed* 2004;6(3 Suppl):11.
68. Gören B, Fen T. Metabolik sendrom review. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2008;28:686-696.
69. Chan DC, Watts GF, Ng TW, Uchida Y, Sakai N, Yamashita S, et al. Adiponectin and other adipocytokines as predictors of markers of triglyceride-rich lipoprotein metabolism. *Clin Chem* 2005;51:578-85.

70. Ahrén B, Pacini G. Islet adaptation to insulin resistance: mechanisms and implications for intervention. *Diabetes Obes Metab* 2005;7:2-8.
71. Wittmann I, Soltész G, Jermendy G, Nagy J. [Decreased first-phase secretion of insulin may play a role in the development of insulin resistance] *Orv Hetil* 2004;145:2267-72.
72. Chiasson JL, Rabasa-Lhoret R. Prevention of type 2 diabetes: insulin resistance and beta-cell function. *Diabetes* 2004;53(Suppl 3):S34-8.
73. Ortega-González C, Luna S, Hernández L, Crespo G, Aguayo P, Arteaga-Troncoso G, et al. Responses of serum androgen and insulin resistance to metformin and pioglitazone in obese, insulin-resistant women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:1360-5.
74. Haffner SM, D'Agostino R, Saad MF, Rewers M, Mykkanen L, Selby J, et al. Increased insulin resistance and insulin secretion in non-diabetic African-Americans and Hispanics compared with non-Hispanic whites. The Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Diabetes* 1996;45:742-8.
75. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a World Health Organization consultation on obesity, Geneva, Switzerland, June 3-5, 1997.
76. National Institutes of Health. Clinical guidelines on the identification, evaluation and treatment of overweight and obesity in adults: the evidence report. *Obes Res* 1998; 6: 51-209.
77. Mokdad AH, Ford ES, Bowman BA, et al. Prevalence of obesity, diabetes, and obesity-related health risk factors, 2001. *JAMA* 2003; 289: 76-79.
78. Satman I, Yılmaz T, Sengül A et al. Population-Based Study of Diabetes and Risk Characteristics in Turkey Results of the Turkish Diabetes Epidemiology Study (TURDEP) *Diabetes Care* 2002; 25:1551-1556.
79. Onat A, Keleş İ, Sansoy V et al. Yetişkinlerimizin 10 yıllık takibinde obezite göstergeleri artışta: Beden kütle indeksi erkeklerde koroner olayları bağımsız öngördücüsü. *Türk Kardiol Dern Arş* 2001; 29: 430-436.

80. Çelik Ö, Yumuk V. Metabolik Sendrom ve Obezite. Clinic Medicine, Metabolik sendrom özel sayısı, Mart 2008.
81. Ford ES, Giles W H, Dietz WH. Prevalance of the metabolic syndrome among US adults: Finding from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. JAMA 2002; 287: 356-3599.
82. Yki-Jarvinen H. Role of insulin resistance in the pathogenesis of NIDDM. Diabetologia 1995;38:1378-88.
83. Altuntaş Y. İnsülin Direnci ve Prediabet Clinic Medicine, Metabolik sendrom özel sayısı, Mart 2008.
84. Hollenbeck C, Reaven GM. Variations i n insulin stimulated glucose uptake in healthy individuals with normal glucose tolerance. J Clin Endocrinol Metab 1987; 64: 1169-73.
85. Ferranini E, Buzzigoli G, Bonadonna R, et al. İnsulin resistance inessential hypertension. N Engl J Med 1987; 317: 350-57.
86. Lutt WW, Macedo MP, Sadri P, Legare DJ, Reid MA, Guarino MP. Pharmaceutical reversal of insulin resistance. Proc West Pharmacol Soc 2004;47:30-2.
87. Poulsen P, Levin K, Petersen I, Christensen K, Beck-Nielsen H, Vaag A. Heritability of insulin secretion, peripheral and hepatic insulin action, and intracellular glucose partitioning in young and old Danish twins. Diabetes 2005;54:275-83.
88. Chan DC, Watts GF, Ng TW, Uchida Y, Saka N, Yamashita S, et al. Adiponectin and other adipocytokines as predictors of markers of triglyceride-rich lipoprotein metabolism. Clin Chem 2005;51:578-85.
89. Moreno PR, Fuster V. New aspects in the pathogenesis of diabetic atherothrombosis. J Am Coll Cardiol 2004;44:2293-300.

90. Rask-Madsen C, King GL. Proatherosclerotic mechanisms involving protein kinase C in diabetes and insulin resistance. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;25:487-96.
91. Bell DS. Advances in diabetes for the millennium: the heart and diabetes. *MedGenMed* 2004;6(3 Suppl):7.
92. Inchiostro S. Measurement of insulin sensitivity in Type 2 diabetes mellitus: comparison between KITT and HOMA-%S indices and evaluation of their relationship with the components of the insulin resistance syndrome. *Diabet Med* 2005;22:39-44.
93. Festa A, D'Agostino R Jr, Howard G, Mykkanen L, Tracy RP, Haffner SM. Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Circulation* 2000;102:42-7.
94. Barış E, Kabakçı G. Metabolik Sendromda Dislipidemi. *Clinic Medicine, Metabolik sendrom özel sayısı*, Mart 2008.
95. Stampfer MJ, Krauss RM, Ma J, et al. A prospective study of triglyceride level, low-density lipoprotein particle diameter, and risk of myocardial infarction. *JAMA* 1996;276:882-8.
96. Zambon A, Hokanson JE, Brown BG, Brunzell JD. Evidence for a new pathophysiological mechanism for coronary artery disease regression: hepatic lipase-mediated changes in LDL density. *Circulation* 1999;99:1959-64.
97. Carr MC, Brunzell JD. Abdominal obesity and dyslipidemia in the metabolic syndrome: importance of type 2 diabetes and familial combined hyperlipidemia in coronary artery disease risk. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:2601-7.
98. Kantarcı G, Turkut N. Metabolik Sendrom ve Böbrek Hastalıkları İlişkisi. *Clinic Medicine, Metabolik sendrom özel sayısı*, Mart 2008.
99. Rahmouni K, Mark AL, Haynes WG et al. Adipose depot-specific modulation of angiotensinogen gene expression in diet-induced obesity. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2004; 286: E891-E895.

100. Pinkney JH, Stehouwer CD, Coppack SW, Yudkin JS. Endothelial dysfunction: cause of the insulin resistance syndrome. *Diabetes* 1997;46(Suppl 2):S9-13.
101. Desouza C, Pendergrass M, Fonseca V. The insulin resistance syndrome and its vascular complications. *Am J Cardiol* 1999;32:16-20.
102. 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;16:434-44.
103. Turner R, Holman R, Stratton I, Cull C, Frighi V, Manley S, et al. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *Br Med J* 1998; 317:703-12.
104. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000;342:145-53.
105. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, de Faire U, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002;359:995-1003.
106. Horita S, Zheng Y, Hara C et al. Biphasic regulation of Na⁺-HCO₃⁻ cotransporter by angiotensin II type 1A receptor. *Hypertension* 2002; 40: 707-712.
107. Ehrhart-Bornstein M, Lamounier-Zepter V, Schraven A et al. Human adipocytes secrete mineralocorticoid-releasing factors. *Proc Natl AcadSci USA* 2003; 100: 14211-14216.
108. Viaz M, Jennings G, Turner A et al. Regional sympathetic nervous activity and oxygen consumption in obese normotensive human subjects. *Circulation* 1997; 96: 3423-3429.
109. Hall J. Mechanism of abnormal renal sodium handling in obesity hypertension. *Am J Hypertension* 1997; 10: 49S-55S.

110. Omron Healthcare Co Ltd: Body Composition Monitor BF500 Instruction Manual [<http://www.pro2move.nl/images/HBF500%20gebruiksaanwijzing.pdf>], (accessed September 1, 2010).
111. Avrupa Hipertansiyon Derneği (ESH) ve Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC) Arteriyel Hipertansiyon Tedavisi Görev Grubu Arteriyel Hipertansiyon Tedavisi 2007 Kılavuzu.
112. NCEP Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults: Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001, 285:2486–2497.
113. Onat A: Türk yetişkinleri için kullanılmaya uygun bir koroner risk puanlaması. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2002; 30;604-11.
114. D'Agostino RB, Sr, Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM, et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2008; 117:743.
115. Unger RH. Lipotoxic diseases. *Annu Rev Med* 2002; 53: 319 – 336.
116. Matsuzawa Y. Pathophysiology and molecular mechanisms of visceral fat syndrome: The Japanese experience. *Diab Metab Rev* 1997;13:3-13.
117. Edward J, Willfred Y, Donna L, Laura N.M. Visceral Adiposity and Risk of Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 23:465-71,2000.
118. Tomoshige H, Edward J, Donna L, Marguerite J, Laura N.M, Steven E, Willfred Y. Visceral Adiposity and the Prevalence of Hypertension in Japanese Americans. *Circulation*. 2003;108:1718-1723.
119. Willfred Y, Donna L, Richard W, Laura N.M, Edward J, Jane B, Kwang-Weng C, Patria W. Visceral Adiposity and Incident Coronary Heart Disease in Japanese-American Men. *Diabetes Care* 22 :1808–1812, 1999.

120. Banerji MA, Lebowitz J, Chaiken RL et al. Relationship of visceral adipose tissue and glucose disposal is independent of sex in black NIDDM subjects. *Am J Physiol* 1997; 273: E425-E432.
121. Buchwald H, Avidor Y, Braunwald E et al. Bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2004; 292: 1724-1737.
122. Klein S, Fontana L, Young VL et al. Absence of an effect of liposuction on insulin action and risk factors for coronary heart disease. *N Engl J Med* 2004; 350: 2549-2557.
123. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Bautista L, Franzosi MG, Commerford P, Lang CC, Rumboldt Z, Onen CL, Lisheng L, Tanomsup S, Wangai P Jr, Razak F, Sharma AM, Anand SS. Obesity and the risk of myocardial infarction in 27,000 participants from 52 countries: a case-control study. *Lancet*. 2005;366:1640–1649.
124. Canoy D, Boekholdt SM, Wareham N, Luben R, Welch A, Bingham S, Buchan I, Day N, Khaw KT. Body fat distribution and risk of coronary heart disease in men and women in the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition in Norfolk cohort: a population-based prospective study. *Circulation*. 2007;116:2933 - 43.
125. Lemieux I, Alméras N, Maurie`ge P, Blanchet C, Dewailly E, Bergeron J, Despre´s JP. Prevalence of “hypertriglyceridemic waist” in men who participated in the Quebec Health Survey: association with atherogenic and diabetogenic metabolic risk factors. *Can J Cardiol*. 2002;18: 725–732.
126. Despre´s JP. Is visceral obesity the cause of the metabolic syndrome? *Ann Med*. 2006;38:52–63.
127. Despre´s JP, Moorjani S, Lupien PJ, Tremblay A, Nadeau A, Bouchard C. Regional distribution of body fat, plasma lipoproteins, and cardiovascular disease. *Arteriosclerosis*. 1990;10:497–511.

128. Pouliot MC, Despre's JP, Nadeau A, Moorjani S, Prud'homme D, Lupien PJ, Tremblay A, Bouchard C. Visceral obesity in men. Associations with glucose tolerance, plasma insulin, and lipoprotein levels. *Diabetes*. 1992;41:826–834.
129. Ross R, Aru J, Freeman J, Hudson R, Janssen I. Abdominal adiposity and insulin resistance in obese men. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2002;282:E657–E663.
130. Ross R, Freeman J, Hudson R, Janssen I. Abdominal obesity, muscle composition, and insulin resistance in premenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87:5044–5051.
131. Bjorntorp P. Metabolic implications of body fat distribution. *Diabetes Care*. 1991;14:1132–1143.
132. Goodpaster BH, Krishnaswami S, Resnick H, Kelley DE, Haggerty C, Harris TB, Schwartz AV, Kritchevsky S, Newman AB. Association between regional adipose tissue distribution and both type 2 diabetes and impaired glucose tolerance in elderly men and women. *Diabetes Care*. 2003;26:372–379.
133. Kissebah AH, Krakower GR. Regional adiposity and morbidity. *Physiol Rev*. 1994;74:761–811.
134. Matsuzawa Y, Shimomura I, Nakamura T, Keno Y, Kotani K, Tokunaga K. Pathophysiology and pathogenesis of visceral fat obesity. *Obes Res*. 1995;3 Suppl 2:187S–194S.
135. Nielsen S, Jensen MD. Obesity and cardiovascular disease: is body structure a factor? *Curr Opin Lipidol*. 1997;8:200–204.
136. Matsuzawa Y, Funahashi T, Nakamura T. Molecular mechanism of metabolic syndrome X: Contribution of adipocytokine adipocyte derived bioactive substances. *Ann NY Acad Sci* 1999; 18: 146 – 154.
137. Montague CT, O'Rahilly S. The perils of portliness: Causes and consequences of visceral adiposity. *Diabetes* 2000; 49: 883 – 888.

138. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet* 2005; 365: 1415 – 1428.
139. Despre's JP. Is visceral obesity the cause of the metabolic syndrome? *Ann Med* 2006; 38: 52 -63.
140. Pyorola M, Miettinen H, Laakso M, Pyorala K: Hyperinsulinemia predicts coronary heart disease risk in healthy middle-aged men: the 22-year follow-up results of the Helsinki Policemen Study. *Circulation* 98: 398–404, 1998.
141. Cullen K, Stenhouse NS, Wearne KL, Wel born TA: Multiple regression analyses of risk factors for cardiovascular disease and cancer mortality in Busselton, We s t e rn Australia: a 13-year study. *J Chron Dis* 36:371–377, 1983.
142. Fontbonne A, Charles MA, Thibult N,R i c h a rd JL, Claude JR, Wa rnet JM, Rosselin GE, Eschwege E: Hyperinsulinemia asa predictor of coronary heart disease mortality in a healthy population: the Paris Prospective Study, 15-year follow-up. *Diabetologia* 34:356–361, 1991.
- 143 . Perry IJ, Wannamethee SG, Whincup PH, Shaper AG, Walker MK, Alberti KGMM: Serum insulin and incident coronary heart disease in middle-aged British men. *Am J Epidemiol* 144:224–234, 1996.
144. Pouliot MC, Despre's JP, Lemieux S, Moorjani S, Bouchard C, Tremblay A, Nadeau A, Lupien PJ. Waist circumference and abdominal sagittal diameter: best simple anthropometric indexes of abdominal visceral adipose tissue accumulation and related cardiovascular risk in men and women. *Am J Cardiol.* 1994;73:460–468.
145. Kahn R, Buse J, Ferrannini E, Stern M. The metabolic syndrome:Time for a critical appraisal: Joint statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28: 2289 – 2304.
146. Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: The SCORE project. *Eur Heart J* 2003; 24: 987 – 1003.

147. Grundy SM. Metabolic syndrome: A multiplex cardiovascular risk factor. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 399 – 404.
148. Shimabukuro M. Cardiac Adiposity and Global Cardiometabolic Risk New Concept and Clinical Implication. *Circ J* 2009; 73: 27–34.