

**T.C.  
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ  
MERAM TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ENDOKRİNOLOJİ BİLİM DALI**

**NORMAL VE BOZUK GLİKOZ TOLERANSLI OBEZ  
KADINLARDA İNSÜLİN DİRENCİ VE KORTİZOL  
İLİŞKİLERİ**

**YAN DAL UZMANLIK TEZİ**

Danışman  
**Doç. Dr. Mustafa Sait GÖNEN**

Hazırlayan  
**Uzm. Dr. Kağan GÜNGÖR**

**KONYA – 2006**

## İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR .....	II
GENEL BİLGİLER.....	1
MATERYAL VE METOT.....	24
BULGULAR.....	27
TARTIŞMA .....	38
ABSTRACT.....	49
ÖZET .....	50
KAYNAKLAR .....	51

## TEŞEKKÜR

Konya'ya gelerek yan dal eğitimi alma imkanı sağlayan ve yan dal ihtisası eğitimim boyunca hep yanımda olan Sayın Hocam Doç. Dr. Mustafa Sait Gonen'e sonsuz teŐekkürlerimi sunarım. Konya'ya geldikten sonra kendilerinden yararlanma olanağı bulduğum Yrd. Doç. Dr. Mehtap akır, Doç. Dr. Gürcan Kısakol ve Prof. Dr. Ahmet Kaya'ya da bana destek ve yardımları için de teşekkür ederim

## GENEL BİLGİLER

Obesus latince de yemek yeme anlamına gelen “obedere”nin geçmiş zaman halidir. Eski çağlardan günümüze var olan obezite değişik dönemlerde bir çok uygarlık tarafından gücün, kudretin, ihtişamın, zenginliğin ve hatta güzelliğin simgesi olarak kabul edilmiştir. Bununla birlikte tarihte obezitenin önemli bir sağlık sorunu olduğunu fark edenler de bulunmaktadır. Tıbbın babası olarak kabul edilen Hipokrat (Hippocrates M.Ö. 410) şişmanlık sadece kendisi tek başına bir hastalık değil aynı zamanda pek çok hastalığa yol açan önemli bir sağlık sorunudur ve ani ölüm şişmanlarda zayıflara göre daha sık görülür diyerek obezitenin önemini vurgulamaktadır. Günümüzün kanıta dayalı modern tıbbi ventriküler ektopi ve dolayısı ile ani ölümün obezlerde daha sık olduğunu göstermiştir (1).

Obezite görece veya mutlak vücut kompozisyonunda yağ miktarının artması olarak tanımlanır (2). Erkeklerde vücut ağırlığının %25’inin, kadınlarda %35’inin üzerinde yağ dokusu olması obezite olarak tanımlanır (3). Vücut yağ oranına (VYO) göre obezite tanımlaması ile ilgili oranlar tablo-1’de gösterilmiştir.

TABLO-1. Kadın ve erkekte VYO

	NORMAL	% VYO KİLOLU	OBEZ
ERKEK	15-22	>22	>25
KADIN	8-32	>32	>35

Bray GA. Contemporary diagnosis and management of obesity. Handbooks in Health Care. 1998

VYO yaşla birlikte değişim gösteren bir parametredir kişi aynı kiloda kalsa bile vücut yağ dokusu miktarı ve oranı yaşla birlikte artış göstermektedir ve bu parametre Deurenberg ve arkadaşları tarafından önerilen aşağıda verilen formülle hesaplanabilir. Bu formülü öneren yazar erkekler için %12-20 ve kadınlar için %20-30 VYO değerini normal değer olarak bildirmektedir (4).

$$VYO = 1.2 (BKI) + 0.23 (YAŞ) - 10.8 (CİNSİYET) - 5.4$$

*BKİ: Beden Kitle İndeksi*

*Cinsiyet erkek için 1 kadın için 0 değeri formülde kullanılır.*

Literatürde ayrıca yaşa göre VYO normal değerleri öneren tablolar da bulunmaktadır. Bu tablolardan biri Gallagher ve arkadaşları (5) tarafından önerilmektedir (tablo-2).

TABLO-2. Kadın ve erkekte yaşa göre normal VYO

YAŞ		20-40	40-60	60-80
KADIN	NORMAL	21-33	23-34	24-36
	OBEZ	>39	>40	>42
ERKEK	NORMAL	8-20	11-22	13-25
	OBEZ	>25	>28	>30

Gallagher et al. Am J Clin Nutr 2000; 72: 694-791.

Vücut yağ miktarını ölçmek pratik klinik kullanımda zor işlemdir. Diğer yandan klinik kullanım açısından uygun kolay, ucuz ve güvenilir özelliklere sahip bir yöntem de bulunmamaktadır. Bu nedenle klasik olarak kilolu ve obez tanımları çok sık kullanılan antropometrik ölçümler olan boy ve kilo değerlerine göre yapılmaktadır. Boya uygun kilo tanımları sağlık sigorta sistemi normal kilo tabloları ya da genç erişkin popülasyonlarından belirlenen boya uygun kilo tablolarından (boya göre kilosu 85 persentilin içinde kalanlar normal kabul edilmiş) elde edilmiştir(6). Boya uygun kilo değerleri popülasyonları ya da grupları değerlendirirken faydalı olabilmekle birlikte kişisel değerlendirmelerde yetersiz kalmakta ayrıca bu normal değerler çok fazla varyasyon göstermekte olduğundan klinik kullanım bakımından uygun bulunmamaktadır. 1974’de Durnin ve Womersley (7) ve 1981’de Lohman (8) bir başka antropometrik ölçüm olan cilt deri kalınlığının vücut yağ dokusu miktarını gösterebildiğini gösteren çalışmalarını yayınlamışlardır. Cilt deri kalınlığı ölçümünün obezite arttıkça güvenilirliğinin düşüyor olması, ölçümün deneyimli ve eğitilmiş kişilerce yapılmasının gerekmesi güvenilir ve popüler bir parametre olarak kullanımını engellemektedir. İlk olarak 1871’de Quetelet (9) tarafından tanımlanan Beden Kütle İndeksi (BKİ) 1985 de Garrow ve Webster (10) tarafından vücut yağ dokusunun artışı ya da başka bir deyimle obeziteyi tanımlamak için klinik kullanıma sokulmuştur. Gallagher ve arkadaşları (11) tarafından yapılan çalışmada BKİ’nin VYO ile son derece iyi korelasyon gösterdiğini kanıtlanmıştır. Bununla birlikte BKİ mükemmel bir obezite parametresi de değildir, sporcular özellikle atletler gibi kaslı vücut yapısı olan kişilerde VYO düşük olduğu halde BKİ’nin normalden yüksek çıkabilmesi ve 152 cm den kısa kişilerde BKİ’nin VYO göstermede daha az güvenilir olması bu parametrenin handikaplarıdır (12). Tüm bu handikaplarına rağmen epidemiyolojik çalışmalarda BKİ’nin artışı ile morbidite ve mortalite artışı arasında sıkı korelasyon olduğunun gösterilmesi nedeni ile WHO (Dünya Sağlık Örgütü) tarafından 1997’de (13) NIH (14)

(Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüsü) tarafından 1998’de değerli bir ölçüt kabul edilerek obezite tanımı için kullanımı önerilmiştir. Obezite sınıflaması ve sağlık riski derecelemesi tablo-3 de sunulmuştur.

TABLO-3. Obezite sınıflaması ve BKİ ve bel çevresine göre hastalık riski

	BKİ kg/m <sup>2</sup>	Obezite derecesi	Bel çevresine* göre hastalık riski**	
			Erkek ≤ 102cm Kadın ≤ 88cm	Erkek ≥ 102cm Kadın ≥ 88cm
Düşük kilolu	<18.5			
Normal	18.5-24.9			
Kilolu	25.0-29.9		Artmış	Yüksek
Obez	30.0-34.9	I	Yüksek	Çok yüksek
	35.0-39.9	II	Çok yüksek	Çok yüksek
Aşırı obez	≥ 40	III	Aşırı yüksek	Aşırı yüksek

WHO 1997

\*Artmış bel çevresi normal kilolu kişiler için de artmış hastalık riskini göstermektedir.  
 \*\*Tip 2 diyabet, hipertansiyon ve koroner kalp hastalığı için hastalık riski.

Vücut kompozisyonu hakkında bilgi veren metotlar içinde klinikte kolay ulaşılabilen iki metot Biyoelektrik İmpedans (BEİ) ve Dual Energy X-Ray Absorpsiyometridir (DEXA). BEİ metodunda ayaklara ve ellere bağlanan elektrotlar aracılığı ile vücut suyu ölçülür, cihaz vücut suyu miktarını kullanarak vücut yağ miktarı ve yağsız vücut kitlesi hakkında tahmini bir hesaplama yapar. Bu metot sıvı elektrolit dengesizliği ve ödemi olan hastalarda hatalı sonuç verir. Ayrıca ölçümün yapıldığı ortamın sıcaklığı ve elektrotların bağlanma noktalarının değişiklikleri de sonuçlara olumsuz etki eder. DEXA iki farklı çok düşük enerjili X-Ray ışınının vücuttan geçirilmesi esasına dayalı olarak çalışır. Bu iki ışın kas, kemik ve yağ gibi farklı dokulardan farklı derecelerde geçmektedir. DEXA cihazı bu geçiş farklılıklarına göre yağsız vücut kitlesi, vücut yağ miktarı ve mineral içeriği hakkında bilgi verir. Bu metotta aynı toplumdaki alınmış normal örnek grubuna göre değerlendirme yapılır. DEXA yağ ölçümünde son derece güvenilir bir araçtır. Bu metodun zayıf noktası 100 kiloyu geçen hastaların cihaza sığmaması bu kilo değeri üzerinde ölçümün sağlıklı sonuç verememesidir. Vücut yağ miktarı ve oranı hakkında bilgi veren diğer metotlar ve güvenilirlikleri, ölçüm özellikleri ve maliyetleri tablo-4’de sunulmuştur(1, 15).

Tablo-4.Vücut yağ miktarı ve dağılımını ölçme yöntemleri

Yöntem ölçme	Maliyet	Zorluk	Doğruluk	Bölgesel yağ
BKİ	*	*	***	-
Deri kıvrımı	*	*	*	+
Bel ve kalça ölçümü	*	*	**	+
Ultrasonografi	**	**	**	+
Vücut yoğunluğu				
İmmersiyon	*	**	***	-
Pletismografi	***	***	***	-
Ağır su H <sup>3</sup>	****	***	***	-
Potasyum izotopu	****	***	***	-
BEİ	**	*	***	-
Yağda çözünen gaz	**	***	***	-
DEXA	***	*	***	+
Bilgisayarlı tomografi	****	***	***	+
Manyetik rezonans	****	***	***	+
Nötron aktivasyonu	****	***	***	-

Serter R. Obezite atlası. Ankara 2004.

\* Düşük \*\* Orta \*\*\*Yüksek \*\*\*\* Çok yüksek

Vücut yağ miktarı yanında bu yağın dağılımı da önemlidir. Yapılmış pek çok çalışmada obezlerde mortalite ve morbidite açısından yağ dağılımının BKİ'den daha önemli olduğunu ortaya koymuştur(16-21). Artmış viseral ya da abdominal yağ dokusu bir başka isimlendirmeye üst beden tipi veya android obezite metabolik ve kardiyovasküler hastalık riski ile ve çeşitli kronik hastalıklarla güçlü bir bağlantı göstermektedir(19-23). BKİ belirgin artmamış olsa bile santral obezitesi olanlarda hastalık risk artışı belirgindir(24). Kanada'da yayınlanan obezite rehberinde bel çevresi ve BKİ göre sağlık riski tanımlaması aşağıda gösterilen tabloda verilmiştir(25).

Tablo-5. BKİ ve bel çevresine göre sağlık riski

BEL ÇEVRESİ	BKİ KATEGORİSİ		
	Normal 18.5-24.9	Kilolu 25-29.9	Evre 1 obezite 30-34.9
Erkek<102 cm Kadın<88cm	Düşük risk	Artmış risk	Yüksek risk
Erkek≥102cm Kadın≥88cm	rtmış risk	Yüksek risk	Çok yüksek risk

CMAJ 2005 172: 8 ;995-998.

Sağlık riski özellikle santral obezite ile birlikte insülin direnci ve glikoz intoleransı olan hiperinsülinemik, diabetik, yüksek kan basınçlı, dislipidemik ve kardiyovasküler hastalıklı kişilerde çok yüksektir(26). Santral obeziteyi ölçme ve

değerlendirmede en iyi ve en güvenilir yöntem manyetik rezonans ve bilgisayarlı tomografidir ancak bu metotlar rutin klinik kullanım için çok pahalıdır ve ayrıca pratik de değildir (27, 28). Klinik kullanım açısından pratik, kolay ve ucuz olması nedeni ile antropometrik ölçüler santral obeziteyi ölçmek ve değerlendirmek için tercih edilmektedir. Santral obeziteyi ölçebilmek için en çok kullanılan antropometrik ölçüler bel ve kalça çevresi olmuştur. Bel/ kalça oranı yaygın olarak pek çok epidemiyolojik çalışmada santral obeziteyi göstermek adına kullanılmıştır. Erkeklerde 0.95'in kadınlarda 0.8'in üzerinde bel/kalça oranı santral obezite kriteri olarak kabul edilmiştir (29). Bel/ kalça oranı santral obezitenin önemli bir parametresi olarak alınırken hep kalça ölçüsünün fazla değişken olmayacağı tezi öne sürülmüştür. Aslında gerçekte durumun oldukça farklı olduğu zaman içinde yapılan araştırmalarla ortaya çıkmıştır. Kalça çevresi sanılanın aksine oldukça değişkendir farklı ırklar ve etnik gruplarda kalça çevresinin son derece fazla varyasyon gösterdiği saptanmıştır. Sonuç olarak bel/kalça oranının santral obeziteyi tanımlamak üzere kullanımından vazgeçilmiştir(12). Bel çevresi ölçümünün santral obeziteyi göstermede bel/kalça oranından daha üstün olduğu gösterilmiştir (30). Abdominal obezitesi olanlarda insülin direnci, diabetes mellitus ve kardiyovasküler hastalık riskinin yüksek olduğunun da gösterilmesinin ardından WHO 1997'de NIH 1998'de erkeklerde 102cm kadınlarda 88 cmnin üzerinde bel çevresi değerlerinin santral obezite olarak tanımlanmasını önermişlerdir(13, 14). Erkek ve kadın arasında santral yağ dağılımı açısından fark olmasının nedenleri araştırılmış erkeklerde santral obezitenin daha belirgin olmasından öncelikle testosteron ve başka etkenler sorumlu tutulmuştur(12). Björntorp stresin ve hipotalamo-hipofizer aksın santral obeziteye katkıda bulunduğunu göstermiştir(31). Yaşla santral obezite artmakta ve kadınlarda menopoza öncesi östrojenin santral obeziteden koruyucu özelliği bulunmaktadır. Hormon replasman tedavisi alan postmenopozal kadınlarda postmenopozal dönemde daha az santral yağ depolanması olduğu gösterilmiştir(12).

Bel çevresi ölçümünün doğru yapılması bu önemli parametrenin anlamlılığını arttırmak için son derece önemlidir. Bel çevresi ölçümünde dikkat edilmesi gereken 3 kural bulunmaktadır:

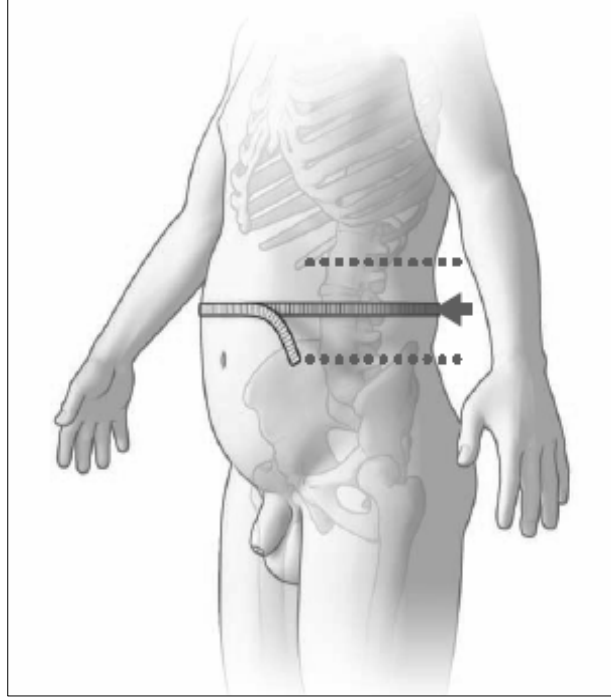
1. Ölçüm İliak kanat ile kotal kavsın alt kenarının tam ortasından ayakta ve her iki ayak arasındaki açıklık 25-30cm iken yapılmalıdır



2. Mezür karın cildi ile arasında boşluk kalmayacak şekilde sıkı olmalı ancak cilt ve yumuşak dokuları sıkıştırarak şekilde sarılmamalıdır.
3. Bel ölçümü normal ekspirasyonun sonuna en yakın 0.5 cm.de yapılmalıdır.

İdeal ölçümün nasıl yapılması gerektiği şekil-1’de gösterilmiştir.

Şekil-1: Bel ölçümü



CMAJ 2005; 172: 8; 995-998.

Ağustos 2005’deki IDF (International Diabetes Federation) toplantısında Avrupa ülkeleri için bel çevresinin erkeklerde 94cm ve kadınlar için 80cm ve altının normal olarak kabul edilmesi teklif edilmiştir(32).

Obezite prevalansı son dekatlarda endüstrileşmiş ve gelişmekte ülkelerde dramatik bir hızla artmaktadır. Dünya sağlık örgütü (WHO) obeziteyi önemini ihmal eden bir bakış açısı olan görsel yönünün aksine gelişmiş ve gelişmekte olan tüm ülkeleri tehdit eden son derece önemli bir halk sağlığı sorunu olarak tanımlamaktadır (33). Son on yılda fazla kilo ve obezite nedeni ile global olarak dünyada yaşanmakta olan problemler düşük kilo, malnütrisyon ve infeksiyon hastalıkları gibi dünyanın önde geldiği düşünülen problemlerini aşmıştır. Yapılan çalışmalar BKİ 21 kg/m<sup>2</sup> değerini aşan değerlerde diyabet, hipertansiyon ve dislipidemi riskinin artmaya başladığını ortaya koymuştur(34). Azalmış yaşam beklentisine ve hızla artan medikal, sosyal ve ekonomik sorunlara yol açan kilo fazlalığı sorunu dünya çapında altıncı en önemli hastalığa yol

açan risk faktörü olarak kabul edilir olmuştur(35). Birleşik Krallık'ta (İngiltere) obeziteye bağlanan ölüm sayısı kabaca yılda 30000 olarak kabul edilmektedir, bu rakam Amerika Birleşik Devletleri'nde İngiltere'dekinin 10 katı kadardır ve ABD verilerine göre ilk defa 2005'de obeziteye bağlanan ölümlerin sayısı sigaraya bağlanan ölümlerin sayısını aşmıştır(34). Dünyada obezite gelişmiş ülkelerin dışında kişi başına düşen milli geliri 5000 US dolarını aşan ülkelerin özellikle fakir kesimlerinde yaygın olarak görülmektedir (36). Tüm dünyada her yaş grubunda biyolojik nedenlerden dolayı obezite kadın cinsiyetinde daha sıktır. Uluslararası Obezite Görev Gücüne(The International Obesity Task Force) göre tüm dünyada 1.1 milyar kişi fazla kilolu ve 312 milyon kişi obez olarak sınıflanmaktadır. Asyalılarda özellikle Çinli ve Japonlarda ırksal özellikler nedeni ile BKİ'nin üst sınırının 23 kg/m<sup>2</sup>, bel çevresi üst sınırının erkeklerde 90 cm kadınlarda 80 cm alınması gerektiği düşünülmektedir hesaplama yeniden yapılırsa bu sayı 1.7 milyara kadar artmaktadır(34).

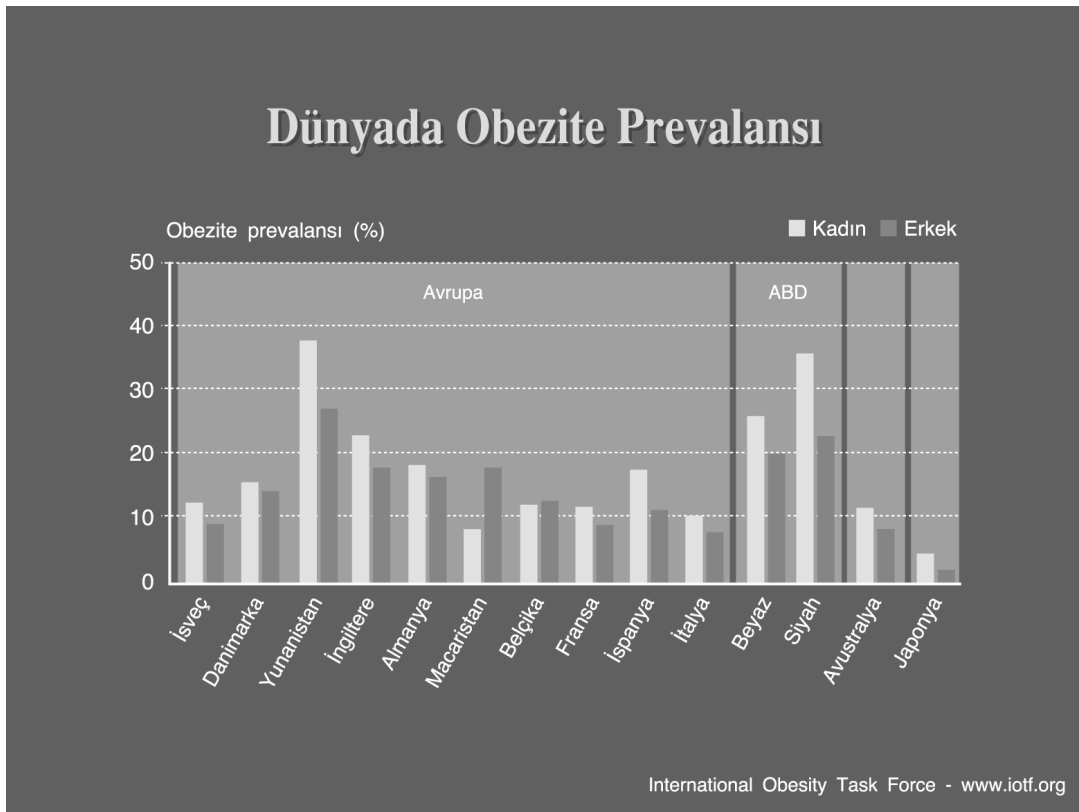
Elli yıl öncesinde bile gençlik yıllarında kilolu ya da obez olanların erken ölecekleri öngörüldüğünden özel sigorta şirketleri tarafından bu kişilere özel sağlık sigortası yapılmamaktaydı. Son yıllarda yapılmış çalışmalar 40 yaş üzerinde obezitenin yaşam süresini kısalttığını göstermiştir(37). Genç yaşlarda obezitenin ömür beklentisi üzerine belirgin etkisi BKİ' deki her bir birim artış ile ölüm riskinde paralel artışın 40-75 yaş arasında yaş ilerledikçe giderek yavaşlamaktadır(38). İngiliz devlet istatistiklerinden hesaplandığı kadarı ile BKİ > 25 olanlarda yaşam beklentisinin 2 yıl kadar azalmış olduğu, obezitenin epidemik şeklinde progresif olarak artması ile birlikte 2050 yılında bu azalmanın 5 yıla çıkmasının beklendiği açıklanmıştır(34). Orta derecede ılımlı kilo verme ile (vücut ağırlığının %10 undan daha az) diabetle ilgili mortalitede %30-40 azalma olabileceğini gösterilmiştir.(39). Yeni tanı konmuş diabetli hastalardan hastalıklarının ilk yılında 10 kilo kadar zayıflatılanların yaşam süresinde 4 yıl artış olduğu görülmektedir(40).

Obezite mortaliteye neden oluşunun yanında aynı zamanda çok önemli bir morbidite nedeni de kabul edilmektedir. Bir çok hastalığın önemli bir kısmının obeziteye bağlı olarak ortaya çıktığı düşünülmektedir. Bu konuda önemli rakamlar Wolf ve arkadaşları (41) tarafından yapılmış bir araştırmanın sonuçları tablo-6'da gösterilmiştir.

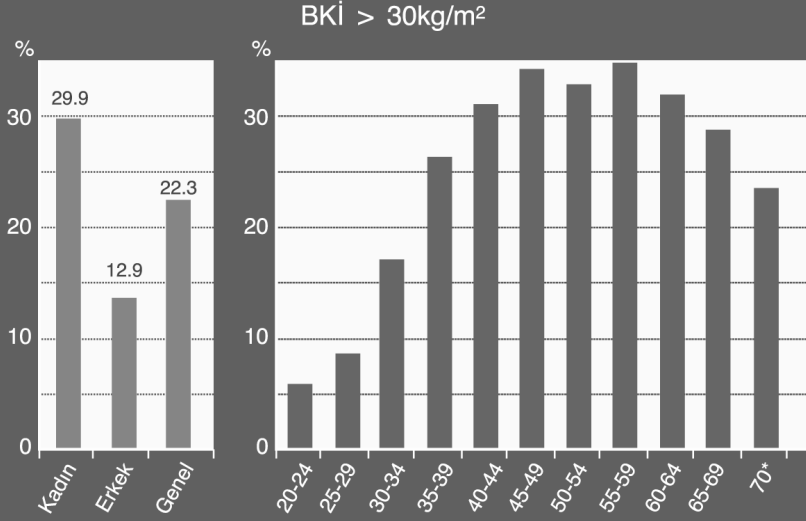
Hastalık	% Prevalans
Tip 2 Diabetes Mellitus	61
Safra kesesi hastalığı	34
Osteoartrit	30
Hipertansiyon	24
Koroner kalp hastalığı	17
Meme kanseri	11
Kolon kanseri	11

Wolf AM. Obes Res 1998; 6:97-106

Obezite prevalansı tüm dünyada ve ülkemizde hızla artmaktadır. Aşağıdaki grafikler dünyada ve ülkemizde obezite prevalansları hakkında bilgi vermektedir.



## Türkiye’de Obezite Prevalansı



Satman İ ve ark. Diabetes Care 2002; 25(9):1551-6

Obezite sıklığı açısından Onat ve arkadaşları tarafından yapılmış TEKHARF (Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı Risk Faktörleri) çalışması verilerine göre 1990 yılında erişkinlerde obezite prevalansı % 18.6 iken 2000 yılında bu prevalans %21.9 olarak saptanmıştır. Bu 10 yıllık bir sürede %17.7lik bir artışa karşılık gelmektedir ve ülkemizde de obezite prevalansının giderek artmakta olduğunu gösteren çok önemli bir veridir. Yine aynı çalışmanın sonuçlarına göre erkeklerde kiloluluk kadınlarda obezite sıklığı önde gelmekte olan sağlık sorunumuz olarak göze çarpmaktadır(42, 43). Ülkemizde 2002’de 25888 kişi üzerinde yapılmış bir başka çalışma olan TOHTA (Türkiye Obezite ve Hipertansiyon Taraması) çalışmasında ülkemizde fazla kilolu olma sıklığı %41 obezite sıklığı %25,2 olarak bulunmuştur. Obezite prevalansı kadınlarda %36.17 ve erkeklerde %21.56 olarak tespit edilmiştir(44). Konya’da alışveriş merkezlerinde Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalımızın yaptığı obezite ve diabet tarama çalışmasında obezite prevalansı %29.09 olarak saptandı. Bu oran erkeklerde %20.9 ve kadınlarda %39.4 olarak belirlendi(45). Bu veriler tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde ve Konya il merkezinde de özellikle kadınlarda olmak üzere ciddi oranlarda obeziteye rastlandığını göstermektedir.

İnsan obezitesinin çok büyük bölümünde etyoloji açıkça bilinmemektedir. Obezite multifaktöriyel bir hastalık olarak kabul edilmekte ve çok sayıda metabolik biyokimyasal yolağın, diyetsel ve davranışsal faktörlerin obezitenin ortaya çıkmasında katkısı olduğu kabul edilmektedir (2). Obeziteye neden olan çok sayıda nöro-endokrin hastalık bulunmaktadır, bu hastalıklar akla gelmeli ve öncelikle bu hastalıklar ayırıcı tanıda düşünülmelidir. Ayırıcı tanı yapma gerekliliği nedeni ile iyi anamnez almak, dikkatli ve titiz fizik muayene yapmak ilk ve en önemli yapılması gerekenlerdir. Obez hastaya anamnezde sorulması ve fizik muayenede araştırılması gerekenler aşağıda sıralanmıştır(12, 46).

1. Hipotalamus bölgesi ile ilgili travma, yine bu bölgenin tümörleri ve inflamatuvar hastalıkları ve bu bölgeye uygulanmış cerrahi girişimler hiperfajiye neden olacakları için sorgulanmalıdır.
2. Cushing sendromu belirti ve bulguları
3. Hipotiroidi belirti ve bulguları
4. Polikistik over sendromu belirti ve bulguları
5. İlaç anamnezi mutlaka titizlikle sorgulanmalı ve değerlendirilmelidir. Antipsikotikler, antidepresanlar insülin dahil antidiabetik ilaçların kullanımı ile ilgili mutlaka bilgi edinilmelidir.
6. Diğer çok sık rastlanan bir başka kilo alma nedeni olan sigara bırakma sorgulanmalıdır.
7. Yaşam tarzı değişikliği ve sonuçta kilo almaya neden olan durumlar; okula başlama, okuldan mezun olma, işe başlama, işten ayrılma veya iş değiştirme, evlenme, boşanma, çocuk doğurma, hastalık ve hastanede yatma gibi yeme alışkanlıklarını, egzersiz yapma ve günlük aktiviteleri etkileyen durumlar.
8. Alkol alışkanlığı Cushingsendromunda olduğu gibi hiperkortizolizm ve santral obeziteye yol açmaktadır.
9. Yeme davranış bozuklukları; çok kısa sürede çok aşırı miktarlarda gıdayı tüketme şeklinde yeme bozukluğu olan kişilerde psikiyatrik bozukluklar tedavi edilmeden obezite tedavisinden kalıcı sonuç almak olası değildir.

10. Obezitenin başlangıç yaşı çocukluk yaşından başlayan obezite daha çok hiperplazik tipte yağ doku artışı ile ilgili iken erişkin yaşta sonradan başlayan obezite daha çok yaşam tarzı değişikliklerine bağlı
11. Obezite ile ilgili çok açık bir genetik yatkınlık söz konusudur. Obez kişilerin ebeveynlerini, kardeşlerini, ikizlerini ve eşlerini inceleyen bir çalışmaya göre obezite etyolojisinde genetik katkının payı %25-40 arasında değişmektedir.
12. Hastanın daha önceki diyet ve kilo verme denemeleri ve sonuçları sorulmalı, bu denemelerde kullandığı ilaçlar ve sonuçları yan etkileri, kilo verme amaçlı kullandığı bitkisel kökenli maddeler çaylar araştırılmalıdır.
13. En son olarak hastadan mutlaka diyet ve egzersiz anamnezi ve günlük olarak ne yediği ne tür faaliyetleri olduğu ile ilgili bilgi alınmalıdır.

Obezite etyolojisinin çok az bir kısmı tek gen mutasyonu ile ilgilidir ve obezite ilgili yapılmış genetik çalışmalarda bir çok gen ve bir çok DNA dizisinin obezitenin meydana gelmesine katkıda bulunduğu gösterilmiştir. Toplumda yapılmış taramalarda 250den daha fazla gen, marker ya da kromozom bölgesi obeziteyle ilişkili olarak bulunmuştur ve bunlardan bazıları obeziteye ciddi derecede eğilime neden olmaktadır. Bu genlerin obeziteye neden olduğunu iddia edebilmedeki en büyük zorluk genlerle çevresel faktörler arasındaki etkileşimlerin sonucunda obezitenin ortaya çıkmasıdır. Çevresel faktörler söz konusu olduğunda enerji alımı ile harcaması arasındaki dengeler gündeme gelmektedir. Total Enerji Tüketimi (TET) üç unsurdan oluşmaktadır:

1. Dinlenmede Enerji Tüketimi (DET): TET'in yaklaşık %70ini oluşturur.
2. Aktivite ile Enerji Tüketimi (AET): TET'in yaklaşık %20sini oluşturur.
3. Gıdaların Termik Etkileri (GTE): TET'in yaklaşık %10unu oluşturur.

DET postabsorbantif dinlenme durumunda normal hücre ve organ fonksiyonlarını idame ettirebilmek için gerekli enerjidir. AET istemli ya da spontan kas kasılmaları, postürü ve vücut pozisyonunu koruma gibi istemsiz kas aktiviteleri ile harcanan enerji olarak tanımlanır. Gıda alımı sonrasında sindirim ve emilim faaliyetleri ve sempatik sinir sistemi aktivasyonu ile tüketilen enerji ise GTE olarak adlandırılır. Obezlerde kesitsel yapılmış çalışmalar bu üç enerji tüketim parametresinde değişimleri inceleyen çalışmalarda obezlerde bu üç parametrede de azalma olmadığını göstermektedir.

Beklenenin aksine obezlerde yağlı ve yağsız vücut kitlesindeki artışa paralel olarak DET ve AET’de de artış bulunmaktadır. Diyetle kilo veremeyen kişilerde bu iki parametrede azalma olmadığı bu kişilerin gıda alımında kendi ifadelerinin gerçeği yansıtmadığı gıda günlüklerinde belirttikleri miktarların iki katına kadar varan gıda alımının olduğu görülmüştür. Obezlerin günlük fiziksel aktiviteler sırasında zayıf kişilere göre daha az hareketli oldukları için zayıflardan daha az enerji tükettikleri görüşü kanıtlanmamıştır. Ağırlık kaldırılmayan, bisiklet gibi fiziksel aktivitelerde zayıflarla obezlerin aynı miktarda aktivite ile tükettikleri enerji birbirine eşittir. Ancak ağırlık kaldırılan fiziksel aktivitelerde obezler daha fazla vücut kitlesini taşıdıkları ya da kaldırdıkları için zayıflardan daha fazla enerji tüketmektedirler. Çalışmalarda elde edilen kanıtlara göre obez kişiler zayıf kişilerden daha az miktarda gıdaların termik etkileri ile enerji harcamaktadırlar, bu miktar günlük olarak yaklaşık 75kcal civarında küçük bir miktar olarak hesaplanmıştır. Obezlerdeki GTE’deki bu azalma obezitedeki insülin direnci ve sempatik sistem aktivitesindeki küntleşmeye bağlanmaktadır(47).

Obezite bir çok ciddi medikal komplikasyonla güçlü bir ilişki göstermektedir. Obezite neden olduğu sorunlarla kişinin yaşam kalitesini bozmasının yanında önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir(46, 47).

Obezite ile ilişkilendirilen semptom, hastalık ve özel sorunlar:

1. Kardiyovasküler sistem: Koroner kalp hastalığı, hipertansiyon, pulmoner emboli ve variköz ven gelişimi
2. Gastrointestinal sistem: Kolelitiasis, gastroözofajiyal reflü hastalığı, kolon kanseri, hepatik steatoz, herniler ve nonalkolik steatohepatit.
3. Deri ve ekleri: selülit, karbonkül, hijyen sorunları, intertrigo ve bacaklarda venöz staz.
4. Kas-iskelet sistemi: İmmobilite, sırt ağrısı ve osteoartrit.
5. Genitoüriner sistem: Hipogonadizm, prostat kanseri ve üriner stres inkontinans.
6. Nörolojik sistem: İdiopatik kranyal hipertansiyon, meralgia parestetika ve inme.
7. Psikososyal: Depresyon, toplumda ve iş hayatında ayrıma maruz kalmak ve çalışmamak.

8. Reprodüktif/endokrin sistem: Amenore, meme kanseri, Cushing sendromu, tip 2 diabet, dislipidemi, glukoz intoleransı, hipotiroidizm, infertilite, insülin direnci, uterin kanser ve polikistik over sendromu.
9. Solunum sistemi: Dispne ve halsizlik, obezite hipoventilasyon sendromu (Pick-Wick sendromu) ve obstrüktif uyku apne sendromu.

Obezite ile ilişkili mortalite ve morbiditeden daha çok santral obezite sorumlu tutulduğu ve santral obezitenin varlığında BKİ fazla artmamış bile olsa sağlık riskinin arttığı gösterildiği daha önce de belirtilmişti. Santral obezite kardiyovasküler hastalıklar, tip 2 diabet ve inme ile yakından ilişkilidir, ayrıca insülin direnci, dislipidemi, hipertansiyon ve trombojenik faktörlerle birlikte dir(19-22). Bu birliktelik ilk defa Reaven tarafından 1988'de bir dizi bulgunun birlikteliği ile metabolik sendrom ya da sendrom X olarak tanımlanmıştır(48). Bu tanımlamada insülin direnci, santral obezite, dislipidemi ve hipertansiyon birlikteliği metabolik sendrom adlandırılmıştır. Hipertansiyonun insülin direnci ve hiperinsülineminin sonucu olduğu ifade edilmiştir.

Metabolik sendrom tanımı ilk kez 1988'de Reaven tarafından yapılmış olsa da abdominal obezitenin önemi çok daha öncelerden beri bilinmektedir.1920lerde İsveçli bilim adamı Kylin hipertansiyon, hiperglisemi ve gut arasındaki ilişkiyi yayınlamış, 1921de Kretschmer(49) ve 1947de Vague (50) santral ve periferik obezitenin sistematik tanımlamalarını yapmışlardır. 1940'lı yıllarda android ya da erkek tipi obezitenin tip 2 diabet ve kardiyovasküler hastalıklarla ilişkili olduğu bildirilmektedir. Reaven'ın tanımlamasından sonra ise giderek önemi daha iyi anlaşılmış ve asıl sağlık riskinin abdominal obezite ve metabolik sendrom nedeni ile ortaya çıktığı fark edilmiştir. Bir çok yazara göre ılımlı düzeylerde periferik tip obezite bir sağlık riskine neden olmamakta sadece kozmetik bir sorun olarak görünmektedir. Oysa metabolik sendrom hiç de selim özellikler göstermemektedir. Metabolik sendromu olanlarda tip 2 diabet riskinin 5 kat kardiyovasküler hastalık riskinin 2-3 kat arttığı gösterilmiştir. Kardiyovasküler hastalık ve ölüm riskinin artmış olmasından dolayı metabolik sendromu ölümcül dörtlü olarak isimlendirmiş yazarlar da bulunmaktadır. Metabolik sendrom literatürde ayrıca insülin rezistans sendromu, sendrom X ve medenileşme sendromu gibi isimlerle de literatürde karşımıza çıkabilmektedir. En çok uygun bulunan ve kabul edilen isim metabolik sendromdur(51).



Metabolik sendrom tanımlanmasının hemen sonrasında WHO(52)ve NCEP-ATP3(53) (Ulusal Kolesterol Eğitim Programı- Erişkin Tedavi Paneli-3) tarafından birbirinden farklı tanı kriterleri belirlenmiştir. Her iki gruba göre de obezite, hiperglisemi, dislipidemi ve hipertansiyon temel unsurlardır. Bununla birlikte tanımlamalarda sınır değerlerde ve tanımlama şekillerinde birbirlerinden farklar bulunmaktadır. Birbirinden farklı tanımların kavram karmaşasına yol açması yanında ırklar arası farkların ortaya çıkması tanımın iyice karmaşık hale gelmesine neden olmuştur. Bu nedenle IDF 2005' de metabolik sendrom tanımı ile ilgili bir konsensüs raporu ve yeni bir tanım yayınlarak bu karmaşayı ortadan kaldırmıştır.

### **1999 WHO METABOLİK SENDROM TANI KRİTERLERİ**

#### **AŞAĞIDAKİLERDEN EN AZ BİRİ**

- İnsülin direnci
- Bozuk glikoz toleransı
- Aşikar diabet

#### **YUKARIDAKİLERE İLAVE OLARAK AŞAĞIDAKİLERDEN EN AZ İKİSİ**

- Hipertansiyon (TA > 140/ 90 olmak ya da antihipertansif alıyor olmak)
- Dislipidemi (Trigliserid >150 mg/dl veya HDL erkeklerde <35mg/dl, kadınlarda <39 mg/dl olması)
- Abdominal obezite (BKİ >30 kg/m<sup>2</sup> veya bel/kalça oranı erkekte>0.9 kadında >0.85 olması)
- Mikroalbuminüri (idrar albumin atılımı 20mcgr/dakika veya albumin/kreatinin >30mg/gr olması)

### **2001 NCEP-ATP3'E GÖRE METABOLİK SENDROM TANI KRİTERLERİ**

- Abdominal obezite (bel çevresi erkekte >102cm kadında >88 cm olması)
- Hipertrigliseridemi (Trigliserid ≥ 150 mg/dl)
- Düşük HDL (erkeklerde <40 mg/dl ve kadınlarda <50 mg/dl)
- Hipertansiyon (Kan basıncı ≥130/85 mmHg)
- Hiperglisemi (Açlık kan Glikoz ≥110 mg/dl)

Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Derneği (TEMĐ) metabolik sendrom çalışma grubu metabolik sendromu insülin direnciyle başlayan abdominal obezite glukoz intoleransı veya diabetes mellitus, dislipidemi, hipertansiyon ve koroner arter hastalığı gibi sistemik bozuklukların birbirine eklendiği ölümcül bir endokrinopatidir şeklinde tanımlamaktadır(54).

### **TEMĐ METABOLİK SENDROM TANI KRİTERLERİ**

#### **AŞAĞIDAKİLERDEN EN AZ BİRİ**

- İnsülin direnci
- Bozuk glikoz toleransı
- Aşikar diabet

#### **YUKARIDAKİLERE İLAVE OLARAK AŞAĞIDAKİLERDEN EN AZ İKİSİ**

- Hipertansiyon (Kan basıncı  $\geq 130/85$  mmHg veya antihipertansif alıyor olmak )
- Dislipidemi (Trigliserid  $>150$  mg/dl veya HDL erkeklerde  $<40$  mg/dl, kadınlarda  $<50$  mg/dl olması)
- Abdominal obezite (BKİ  $> 30$ kg/m<sup>2</sup> veya bel çevresi erkeklerde  $>102$ cm kadınlarda  $>88$  cm olması)
- Mikroalbuminüri (idrarda albumin atılımı 20mcgr/dakika veya albumin/kreatinin  $>30$ mg/gr olması)

### **IDF 2005 KONSENSUSUNA (32) GÖRE METABOLİK SENDROM TANI KRİTERLERİ**

- Santral obezite ( Avrupalı erkeklerde bel çevresi  $\geq 94$  cm ve kadınlarda  $\geq 80$ cm olması bu değer Güney Asyalı erkeklerde  $\geq 90$  cm kadınlarda  $\geq 80$  cm Japon erkeklerde  $\geq 85$  cm kadınlarda  $\geq 90$  cm olarak ırklara göre sınır değerler verilmiştir.)

#### **YUKARIDAKİ KRİTERE EK OLARAK AŞAĞIDAKİLERDEN EN AZ İKİSİ**

- Artmış serum trigliserid düzeyleri ( trigliserid  $\geq 150$  mg/dl veya (1.7mmol/L) ya da bu lipid anormalliği için spesifik tedavide olmak)
- Azalmış serum HDL-kolesterol düzeyleri ( erkeklerde  $<40$ mg/dl kadınlarda  $<50$  mg/dl) (ya da bu lipid anormalliği için spesifik tedavide olmak)

- Artmış kan basıncı (sistolik kan basıncı  $\geq 130$  mmHg veya diastolik kan basıncı  $\geq 85$  mmHg) ya da hipertansiyon tedavisi alıyor olmak.
- Bozuk açlık glisemisi (açlık kan glukozu  $\geq 100$  mg/dl) veya daha önceden tanı almış diabetes mellitus tip 2 olması.

Dokuların glukokortikoid etkisine uzun süre maruz kalması sonucu özellikle abdominal bölgedeki yağ kitlesinde artış ve Cushing sendromunun klinik bulguları ortaya çıkar. İnsülin direnci sonucu ortaya çıkan metabolik sendrom da Cushing sendromu ile santral obezite, dislipidemi ve hipertansiyon gibi ortak özellikler taşımaktadır. Santral obezitede cushingoid özelliklerin görüldüğüne dikkat çekilmekte ve bu durum önemli yazarlarca özellikle ve sıkça vurgulanmaktadır(55, 56) Her iki durumda da ortak olan abdominal yağ depolanmasındaki artış, insülin direnci, hipertansiyon, diabet ve serebrovasküler hastalık gelişme riskindeki artış nedeni ile özellikle abdominal obezitesi olanlarda kortizol sekresyonu ile ilgili çalışmalar yapılmıştır ve santral obezitesi olanlarda kortizol sekresyonunun artmış olduğu bulunmuştur. Ayrıca obezite ile birlikte alkol kullanımı ve depresyon da Cushing sendromunun hiperkortizolemi ile birlikte bir çok özelliğini paylaşmaktadır. Bu nedenle Cushing sendromunun bazı özelliklerini paylaşan ve hiperkortizolemi ile seyreden bu üç durum pseudo Cushing sendromu olarak adlandırılır(57).

Obezlerde kortizol sekresyonu ile ilgili yapılmış çok sayıda çalışmada obezlerde kortizol üretiminin artmış olduğu, fakat dolaşımdaki kortizol düzeylerinin normal ya da düşük olduğu saptanmıştır. Dolaşımda artmış kortizol üretimine rağmen normal ya da düşük kortizol düzeyleri saptanmasının nedeni artmış metabolik klirens ve periferik kortizol metabolizmasına bağlanmaktadır. Fakat bu çalışmalar obezlerde yapılmış çalışmalar olmasına rağmen bu çalışmalarda santral ve periferik obezite ayrımı yapılmamıştır. Bu çalışmalarda santral ve periferik obezler ayrılarak analiz yapılırsa arada farkın ortaya çıkması beklenen bir bulgu olacağını düşünmekteyiz. Gerçekten de bel/kalça oranı arttıkça idrarda kortizol atılımı artmakta, ACTH'nın ve stresin uyardığı kortizol sekresyonları artmaktadır. Dahası CRH ile uyarılan hem ACTH hem de kortizol salgısı bel/kalça oranı yüksek olan santral obez kadınlarda bel/kalça oranı düşük olan kadınlara göre daha yüksek bulunmuştur. Bununla birlikte artmış kortizol sekresyonuna rağmen hipotalamus-hipofiz adrenal (HHA) aksının bozulmadığı 1 mg dexametasone ile yapılan çalışmalarda ortaya çıkmıştır(58).

Obezlerde neden kortizol metabolizmasında değişimler olduğu ve bu değişimlerin nasıl meydana geldiği sorularına uzun yıllardır yanıt aranmaktadır. Obezite etyolojisi açıklanmaya çalışılırken hem genetik hem de çevresel etkenlerin katkısı olduğu vurgulanmakla birlikte genetik ve çevresel etkenlerin nasıl ortaya çıktığı ve ne şekilde obeziteye neden olduğu tam anlamı ile anlaşılamamıştır. Ancak bu konuda değişik fikirler bulunmakta değişik teorilerle bu konuya açıklık getirilmeye çalışılmaktadır. Tutumlu genotip ve tutumlu fenotip teorileri günümüzde de geçerliliği hala kabul görmekte olan ve bu sorulara yanıt veren çok önemli iki teoridir.

### **TUTUMLU GENOTİP VE FENOTİP**

İnsanoğlunun beslenme alışkanlıkları kültür ve çevresel etmenlerin etkilediği doğuştan gelen ve öğrenilen bir dizi süreç tarafından belirlenmektedir. Doğuştan gelen etmenler bir yandan insanlık gelişiminin filojenik ve ontojenik zaman skalası içinde çok uzun bir geçmişe diğer yandan anne karnında fetal hayatta karşılaşılan çevresel koşullara dayanmaktadır. Obezite ve nedenleri araştırılırken bu iki zaman skalası içinde insanoğlunun geçmişinin izleri irdelenmektedir. Evrim süreci içinde insanlığın beslenme davranışlarını ve enerji homeostasisini etkileyen önemli gelişmeler gerçekleşmiştir. Evrim sürecinde insanoğlunun hayatta varlığını sürdürebilmesi üzerindeki temel tehdit her dönemde kıtlık ve açlığa maruz kalması olmuştur. Bu nedenle açlık ve kıtlığa direnebilen hayatta kalabilmeyi başaran insan ırkında tutumlu genlerin 'thrifty genotype' doğal seleksiyonla hakim olduğu ileri sürülmektedir. Tutumluluk metabolik, adipojenik, fizyolojik, oburluk, tembellik ve davranışsal olarak bir dizi değişikliğin sonucu olarak gerçekleşmektedir:

1. Metabolik olarak enerjiyi koruyan kendi kendine yeten metabolizma değişimi,
2. Adipojenik olarak hızlı ve çabuk biçimde büyük miktarda yağ depolama,
3. Fizyolojik olarak yaşamsal önemi çok gerekli olmayan süreçleri gereğinde devre dışı bırakarak enerji tasarrufu etme,
4. Oburluk gıda bulunduğunda çok büyük miktarlarda beslenme,
5. Tembellik hareketsiz kalarak enerjiyi koruma eğilimi ve
6. Davranışsal olarak toplumda istifçilik ve stok yapma, pıntılık ve hırsızlık

insan ırkında açlığın sonucu evrimsel ortaya çıkan bir dizi değişimdir(59).1962'de Neel(60) ve arkadaşları literatürde ilk kez thrifty genotype terimini kullanmış, diabetes

mellitusun genotip değişimi sonucu ortaya çıkan zarara çalışan bu sürecin sonucu olduğunu ileri srmşlerdir. İleri sürülen bu tez çevresel etmenler olan yaşam biçimleri ve beslenme tarzları hızla değiştirilen Arizona'daki Pima yerlileri ve Polinezya'daki Nauru'larda çok yüksek oranlarda obezite ve diabetes mellitus görülmesini açıklamada kullanılmıştır. Bu tez hızlı kültürel ve davranış değişimi geçirmiş yerlilerde obezite ve diabet görülme oranını açıklamada günümüzde de kabul görmektedir(61).

Yaşam süreci içinde karşılaşılan çevresel koşulların sonraki yaşam üzerinde etkileri incelenmiş, embriyoner ve ftal hayatta karşılaşılan nütrisyonel koşulların fetsde hızlı bir biçimde fizyolojik adaptasyona yol açtığı ileri sürülmüştür. Son iki dekada ortaya atılan bu kavram Hales ve Barker (62, 63) ve Stocker (64) tarafından gündemde tutulmuştur. Bu teze ilgili birkaç özel ve spesifik gözlem özellikle gelişmekte olan ülkelerde yapılmıştır. Gelişmekte olan ülkelerde gestasyonel yaşa göre küçük doğan (SGA 'small for gestational age') bebeklerde yaşamın erken evrelerinde büyümenin kötü nütrisyonel evre tarafından kısıtlanması sonucu bir dizi metabolik değişimin olduğu düşünülmektedir. Bu bebekler ve anneler sağlıklı anne ve bebeklerle karşılaştırıldığında daha küçük yapılı ve kilolu olmalarına rağmen daha fazla abdominal yağ dokusuna sahip oldukları, kordon kanında daha yüksek glukoz ve insülin düzeyleri bulunduğu ve bu bebeklerde daha çocukluk yıllarından itibaren erken dönemde insülin direnci bulguları görülmektedir. Bu bebeklerde ileri yaşlarda insülin direnci sonucu daha yüksek oranda metabolik sendromun, kardiyovasküler hastalık ve diabetes mellitusun görüldüğü de saptanmıştır(65, 66). Doğum yaşına göre küçük doğan bu bebeklerdeki fenotipik değişiklikler tutumlu fenotip 'thrifty phenotype' olarak isimlendirilmiştir(59).

## **STRES VE NÖROENDOKRİNOLOJİK SONUÇLARI**

İnsanoğlunun günümüze hayatta kalabilmesini sağlayan bir başka özelliği stres karşısında verdiği fizyolojik yanıttır. Stres çok sık ve yaygın olarak kullanılan ancak anlamı çok iyi anlaşılamamış bir tanımlamadır. Biyolojik anlamı ile stres organizmanın homeostatik ya da "allosatik" denge mekanizmalarında zorlanmaya ya da güçlüğe neden olan durum olarak tanımlanır. Stres karşısında insanoğlunun iki farklı yanıtı söz konusudur. Stres karşısında aktif yanıt savaş ya da kaç uzaklaş şeklinde pasif yanıt ise stresi uzaklaştır ret şeklinde dir(67). Geçmiş boyunca mücadele gücü olan stres ya da bir başka deyişle hayatı tehdit altında iken savaşabilen ya da savaşmak olası değilse

kaçabilenler hayatta kalmayı başarabilmiştir. İnsanoğlunun savaşabilmesini ya da kaçabilmesini sağlayan ise beyinde limbik- hipotalamik bölgeden başlayan hipotalamus hipofiz adrenal aksı yolu ile çalışan sistemdir. Bu sistem sempatik sinir sistemi beta adrenerjik sistem ve özellikle de beta 3 reseptörleri ve insüline direnci yüksek olan hızlı kasılan kas lifleri aracılığı ile çalışmaktadır. Bu sistemin aktive edilmesinin sonuçları :

1. Kardiyak rezerv: Sempatik uyarı ile kardiyak atım volümünün artırılması ve su ve tuz tutulması, amaç; savaşabilecek kaçabilecek dolaşım rezervi sağlamak.
2. Metabolik rezerv: İnsülin direnci ile glukojen depolarının mobilizasyonu azaltılırken yeni glukojen depolanmasının artırılması amaç; acil durumlarda kullanılmak üzere enerji depolanması.
3. Trombosit agregasyonunun arttırılmadan trombositlerin aktive edilmesi amaç; savaşma ya da mücadele sırasında oluşabilecek yaralanmalarda kan kaybını azaltmak.

Günümüzde ise bu savunma mekanizmaları insanoğlu aleyhine işler duruma gelmiştir. Artmış dolaşım rezervi ve sempatik aktivite hipertansiyona, artmış metabolik rezerv obeziteye ve uyarılmış trombositler ise aterosklerosisi hızlandırarak sonuçta insanoğlunun başındaki en önemli sorun olan metabolik sendrom ve kardiyovasküler hastalıklara yol açmaktadır(68).

Gerek evrim boyunca edindiğimiz genetik yapı tutumlu genotip, gerek yaşam sürecimizde edindiğimiz fenotipik özellikler tutumlu fenotip gerekse de limbik sistem-hipotalamus-hipofiz-adrenal aksı ve sempatik sinir sistemi yolu ile verilen stres yanıtı hep birlikte değerlendirildiğinde yaşamda kalabilmeyi amaçlayan bu mekanizmaların ortak yönü her birinde insülin direncinin bulunuyor olmasıdır.

### **HİPOTALAMUS-HİPOFİZ-ADRENAL AKSININ ÖNEMİ**

Metabolik sendromlu hastalarda görülen obezite, hiperinsülinemi, düşük büyüme hormonu ve testosteron düzeyleri bulgularına majör depresyonu olan hastalarda da çok sık olarak rastlandığı pek çok çalışmanın sonuçlarında dikkat çekmektedir. Hiperkortizolemik depresyonu olan hastalarda yapılan bir çalışmada visceral yağ depolanmasının normokortizolemik depresyonu olanlara göre anlamlı olarak daha fazla olduğu saptanmıştır. Bu sonuç hipotalamus-hipofiz adrenal aksının bu hastalarda duyarlılığının artması ile açıklanmaktadır(69-71). Depresyon hastalarında obezite,

hiperkortizolemi, insülin direnci, lipid profili ve antidepresan tedavinin bu parametrelere etkisi inceleyen bir çalışmada;

1. Normal kiloda olan depresyonlu hastalarda insülin direnci ile hipotalamus-hipofiz-adrenal aksı aktivitesi arasında çok yakın bağlantı olduğu,
2. Normal kilolu depresyonlu hastalarda aks aktivitesi ile total ve LDL kolesterol arasında ters bir bağlantı olduğu,
3. Antidepresan tedavi ile depresyondaki aterosjenik lipid profilinde düzelme olduğu,
4. Trigliseridlerdeki değişimin daha çok kilo ile bağlantılı olduğu saptanmıştır.
5. Metabolik parametreleri belirleyen en önemli üç değişkenin obezite, hiperkortizolemi ve insülin direnci olduğu sonucuna varılmıştır. Bu çalışmada da bu üç değişken üzerinde aksın etkisi ve önemi vurgulanmaktadır(72).

Aksın aktivitesini ve önemini vurgulayan bir başka önemli bilgi ise koroner arter hastalığında depresyonun bağımsız bir risk faktörü olduğu sonucuna varılması ve depresyonun koroner arter hastalığında riski iki kat arttırdığını gösterilmesidir(73).

## **HİPOTALAMUS-HİPOFİZ-ADRENAL AKSININ AKTİVİTESİNİN SONUÇLARI**

Cushing sendromu ile abdominal obezite ve metabolik sendromda ortaya çıkan klinik tablo bir çok ortak özellik içerdiğinden obezitede kortizol sekresyonu ve obezlerde hipotalamus-hipofiz-adrenal aksının durumu pek çok araştırmanın konusu olmuştur. Kortizol suprakiazmatik hipotalamik nükleuslardan başlayan uyarı ile hipotalamus-hipofiz-adrenal aksı boyunca kontrol edilen sistemler yolu ile gündüz-gece diurnal ritme uygun bir şekilde sekrete edilmektedir. Bu nükleuslar merkezi sinir sisteminin önemli merkezlerini içermekte olup bu nükleuslara beslenme ve doyma uyarını da dahil olmak üzere bir çok uyaran gelmektedir. Bu nükleuslarda yer alan merkezler organizmanın dengesini tehdit eden durumlarda tehditlerle mücadele edebilmek üzere organizmanın stres yanıtını düzenlemektedir. Tehditlere karşı glukokortikoid yanıtı asıl olarak hipokampus bölgesinde yer alan glukokortikoid reseptörleri aracılığı ile kontrol edilmekte ve stres düzeyinin üzerinde aşırı kortizol salgısı olduğunda hipokampusdaki bu reseptörler aracılığı ile kortizol yanıtı baskılanmaktadır(55).

Literatürdeki veriler hipotalamus-hipofiz adrenal aksını uyaran ve sempatik sinir sistemini aktive eden çevresel streslerin periferik endokrinolojik, metabolik ve hemodinamik sonuçları olduğunu düşündürmektedir. Çevresel stresin uzun sürdüğünde obezite, diabetes mellitus, kardiyovasküler hastalıklar ve inme açısından dramatik sonuçları olduğu görülmüştür. Bu dramatik etkinin hipotalamus-hipofiz adrenal aksı aracılığı ile oluştuğu düşüncesi bildirilmektedir. Çevresel streslere karşı kişilerin duyarlılığı ve bu streslerle mücadele yeteneği oldukça değişkendir. Çevresel streslerle karşılaşıldığında hipokampusdaki glukokortikoid reseptörleri aracılığı ile stres yanıtı dengelenemediğinde hipotalamus-hipofiz adrenal aksı sürekli uyarılmakta ve sonuçta bu hassas kişilerde stres olumsuz sonuçlara yol açabilmektedir. Burada glukokortikoid reseptörlerinde ya da uyarıcılarında genetik defekt ya da gen polimorfizmi olmasına bağlı bir kusur olduğu düşünülmektedir. Abdominal obezite ve insülin direnci aksın kronik ve sürekli uyarılması sonucu karşımıza çıkan temel durumdur ve orta yaş popülasyonunda her iki durum da %20-25 sıklıkla bulunur(55).

### **STRES HİPOTALAMUS-HİPOFİZ-ADRENAL AKS AKTİVİTESİ VE OBEZİTE**

Stres gelişmiş dünyanın karşı karşıya olduğu önemli bir fenomendir. Stres fizyolojik yanıtların yanında yetersizlik durumlarının ve bazı somatik hastalıkların da önemli nedenleri arasında kabul edilmektedir. Stres bir çok hastalığın nedenleri arasında tartışılırken “burned out”(oluşan yangın nedeni ile çaresizlik durumunda ortada kalma) durumu sıklıkla gündeme getirilmektedir. Bu deyim stres sonucu fizyolojik durumu nedeni ile tüm endojen enerjisini tüketmiş olma hissini, psikososyal yaşamın stres nedeni ile ciddi zarar görmesini ifade etmekte ve bu durumun düzelebilmesi için uzun bir uzaklaşma, dinlenme ve iyileşme süresine ihtiyaç olmaktadır. Günümüz dünyasının yarışmacı koşullara dayalı hayat koşullarında bu durumda çok fazla sayıda insan bulunmaktadır. Çevresel koşullar sürekli olarak artmış üretkenlik ve buna bağlı kişisel gelir üzerine kuruludur. Bu koşulların sonucu daha fazla çalışmak ve daha fazla sorumluluk ve yük anlamına gelmektedir. İnsanoğlu eğitim, sosyal statü, iş ve yaşam şartları gündeme geldiğinde her birinde stres ve psikolojik yetersizlik durumu ile karşılaşmaktadır. Kaçınılmaz olarak bu yetersizlik, anksiyete ve depresyona yol açmaktadır. Anksiyete ve depresyonla baş edebilmek üzere başvuru alan sigara, alkol ve diğer maddeler ise kişinin durumunu daha da zora sokmaktadır. Günümüzün sıklıkla



rastlanan sorunu olan stresin birinci ve en önemli sonucu ise aks aktivitesinin artışıdır. Stres aracılığı ile bir yandan CRH ve ACTH salgısı uyarılmakta bu şekilde adrenallerden daha çok glukokortikoid salgılanmakta diğer yandan hipokampusdaki glukokortikoid reseptörleri baskılanarak artan glukokortikoid sekresyonunun kontrol altına alınması engellenmektedir. Ortaya çıkan sonuç sempatik aktivitenin, insülin direncinin ve abdominal obezitenin ortaya çıkmasıdır(74).

### **HİPERKORTİZOLEMİ VE OBEZİTE**

Glukokortikoid fazlalığının nasıl obeziteye neden olduğu sadece metabolik değişikliklerle yeterince açıklanamamaktadır. Cushingsendromunda olduğu gibi strese bağlı aks aktivasyonunda da obezite sıklıkla ortaya çıkan bir durumdur. Melankolik depresyon ve hiperkortizolemiye yol açan tüm durumlarda iştahı ve gıda alımı artmakta artan enerji alımı ise obeziteyle sonuçlanmaktadır. Hiperkortizoleminin gıda ve enerji alımını nasıl arttırdığı ise iki mekanizma ile açıklanmaktadır. Birincisi hiperkortizoleminin leptin düzeylerini arttırması bu artışın yanında leptinin artan düzeylerine rağmen leptinin etkisizleşmesi ve sonuçta gıda alımının artışıdır. Bunun bir başka ifadesi obezlerde leptin direnci ortaya çıktığı ve hiperkortizoleminin leptin direnci olan bir obeziteye yol açtığıdır(75). Diğer yandan ikinci mekanizma hiperkortizoleminin gıda alımını arttıran bir merkezi uyarıcı olan nöropeptid Y (NPY) düzeylerini arttırmasıdır(76). Ciddi fiziksel ya da mental stres durumlarında kortizol düzeylerindeki artışa paralel NPY düzeylerinde de artış olduğu gösterilmiştir(77, 78). Strese bağlı aşırı yeme ya da strese bağlı yeme davranış bozukluklarının bu iki mekanizmanın sonucu ortaya çıktığı düşünülmektedir(74).

### **OBEZİTEDE KORTİZOL SEKRESYONU İLE İLGİLİ ÇALIŞMALAR**

Obezitede kortizol sekresyonunu araştıran ilk çalışmalarda obezlerde kortizol üretim hızının arttığı şeklinde bildirilmekteydi. Artan kortizol üretim hızı idrarla atılan kortizol metaboliti olan 17 hidroksikortikoidlerin (17OHKS) miktarına dayanılarak dolaylı yoldan hesaplanmaktaydı(58, 79). Beden kitlesi daha iri olan erkeklerde kadınlardan, vücut kitlesi daha büyük olan kadın ve erkeklerde vücut kitlesi daha küçük olan kadın ve erkeklere göre daha fazla kortizol üretildiğinin gösterilmesi ile bu konuda fikir ayrılığı ortaya çıkmıştır. Vücut yüzey alanına göre zayıf ve obezlerde kortizol üretim hızını inceleyen bir çalışma sonrasında obezlerde kortizol üretim hızının vücut yüzeyine göre düzeltildiğinde de artmış olduğunun gösterilmiştir(80). Literatürde

obezlerde kortizol üretim hızının artmadığı yönünde sonuç bildiren çalışmalar da bulunmaktadır(81). Literatürde bu konuda karşıt sonuç ve yorumlarına rağmen obezite ve metabolik sendromu nöroendokrin bir bozukluk olarak kabul eden Björntorp'a göre obezlerde kortizol üretim hızı artmıştır. Günümüzde genel olarak obezlerde kortizol sekresyonunun artmış olduğu ancak kortizol metabolizmasının da artması sonucu dolaşımdaki kortizol miktarı bakımından obezler normal kontrollerle karşılaştırıldığında arada fark bulunmadığı kabul edilmektedir. Obezlerde hipotalamus-hipofiz-adrenal aksının sağlıklı ve normal olduğu 1 mg dexametason baskılama testi ile gösterilmiştir. Bu konunun dünyada en önde gelen isimlerinden olan Björntorp'un bu konuda yapılmış olan çalışmalara getirdiği en önemli eleştiri yapılmış çalışmalarda obezite kortizol ilişkisi incelenirken periferik ve santral obezitenin ayrımının yapılmadan obezitenin genel olarak alınıp obezite kortizol ilişkisinin sorgulanmasında hata olduğu şeklindeki eleştirisidir(51) Gerçekten de literatürdeki yapılmış çalışmalarda sonuç genel olarak verilmekte santral obezitede durumun periferik obeziteden farklı olduğu bir alt sonuç olarak sunulmaktadır. Oysa Björntorp'un da vurguladığı ve bazı çalışmalarda ortaya çıktığı üzere iki tür obezite arasında çok önemli farklar bulunmakta ve bu iki tür obezitede kortizol sekresyonu arasında fark olması beklenmektedir.

Literatürde santral obezite ile hiperkortizolemi arasındaki bağlantılar vurgulanmakla birlikte normal ve bozuk glikoz toleranslı obezlerin kortizol metabolizmalarının incelendiği ve bu bakımdan her iki obez hasta grubu arasında fark olup olmadığına bakılmadığı dikkat çekmektedir. Bu çalışmanın amacı normal ve bozuk glikoz toleransı olan obez kadınlarda kortizol sekresyonu arasındaki farkı ve insülin direnci ile kortizol sekresyonu arasındaki ilişkiyi incelemektir.

## MATERYAL VE METOT

Bu çalışma 2005 yılı haziran-eylül ayları arasında Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Polikliniğine başvuran obez kadınlarda yapılmıştır. Çalışmaya erişkin yaşta olan ve anamnezinde diabeti olmayan alkol kullanmayan ve alkolizm ve depresyon hikayesi olmayan hastalar dahil edilmiştir. Daha önceden diabeti olduğu bilinmeyen ve çalışma sırasında OGTT ile diabeti saptanan hastalar da çalışma dışında tutulmuştur.

Çalışmaya alınan hastaların boyu kilosu bel ve kalça çevresi ölçüldü. Hastalar biyoelektrik impedans metodu ile çalışan TANİTA cihazında tartıldı, bu cihazla kilonun yanında vücut yağ kitlesi, vücut yağ yüzdesi, yağsız vücut kitlesi, total vücut suyu ve BMH (Bazal Metabolizma Hızı) verileri elde edildi. Boy ve kilodan Beden Kitle İndeksi ağırlığın kilogram cinsinden değeri boyun metre cinsinden değerinin karesine bölünerek hesaplandı. Bel çevresi kalça çevresine bölünerek bel/kalça oranı hesaplandı. Hastalara hipertansiyon ya da iskemik kalp hastalığı adet düzensizliği ve hirsutizm olup olmadığı, obezitenin çocukluktan ya da sonradan ortaya çıktığı soruldu. Hastanın birinci derece yakınlarında diabet hipertansiyon obezite iskemik kalp hastalığı sorgulandı. Hastalar 10 dakika bekletilip dinlendirildikten sonra tansiyon nabız ölçümü yapıldı. Tüm hastalardan sabah 08 00 de 12 saat açlıktan sonra açlık kan şekeri, insülin,kortizol, total kolesterol, LDL- kolesterol, HDL-kolesterol, trigliserid, üre, kreatinin, ürik asit,ferritin, AST, ALT, GGT, ALP ve 24 saatlik idrarda serbest kortizol ve mikroalbuminüri tetkikleri yapıldı. HOMA-IR insülin direnci indeksi insülin ve açlık kan şekeri değeri çarpımı 22.5 sabit sayısına bölünerek hesaplandı. Yapılan tetkiklerinde açlık kan şekeri normal olarak saptanan hastalara önce standart şartlarda 75 gram glukozla Oral Glukoz Tolerans Testi (OGTT) yapıldı, hastalar OGTT’de normal glukoz toleranslı ve bozuk glukoz toleranslı olmak üzere iki gruba ayrıldı. Bozuk açlık glisemisi ve diabeti saptananlar çalışma dışı tutuldu. Bu iki hasta grubuna da 1 mg dexametasone ile dexametasone süpresyon testi yapıldı saat gece 2300 de 1 mg dexametasone verilen hastalarda sabah 0800 plazma kortizol düzeyi 1.8µg/dl üzerine çıkan hastalar çalışma dışı tutuldu.

Çalışma verileri standart bir form aracılığı ile toplandı ve toplanan veriler SPSS 10.0 programı kullanılarak bilgisayar ortamına aktarıldı. Normal ve bozuk glukoz toleranslı hastalarda saat 08 00 kortizolü ve 24 saatlik idrarda serbest kortizol ve

mikroalbüminüri düzeyleri ve HOMA-IR insülin direnci indeksi arasındaki farklar ve HOMA-IR ile sabah 0800 plazma kortizolü, 24 saatlik idrar serbest kortizolü (plazma ve idrar kortizolü Beckman Coulter DXI 800 cihazında, cihazla aynı marka kit ile kemilumisens metodu ile çalışıldı) ve mikroalbüminüri (mikroalbuminüri Beckman Coulter Synchron LX 20 cihazında aynı marka kit ile turbidimetrik metod ile çalışıldı) değerleri arasındaki korelasyonlar araştırıldı. Hastalarda veri toplamak amacı ile kullanılan standart form aşağıda sunulmuştur.

NORMAL VE BOZUK GLUKOZ TOLERANSLI OBEZLERDE KORTİZOL  
METABOLİZMASI VE İNSÜLİN DİRENCİ

ADI SOYADI:

YAŞ: CİNSİYET:

ADRES:

TELEFON NO: CEP TELEFONU:

ALKOL ALAN DEPRESYON ANAMNEZİ OLANLAR DIŞLANACAK

DİABETES MELLİTUS IGT VE IFG ANAMNEZİ:

OBEZİTE ÇOCUKLUKTAN YA DA SONRADAN:

ANNE BABA KARDEŞLER HALA TEYZE AMCA DAYI

HİPERTANSİYON ANAMNEZİ: SİGARA:

İSKEMİK KALP HASTALIĞI ANAMNEZİ:

KADINLARDA HİRSÜTİZM ADET DÜZENSİZLİĞİ VE OLİGOMENORE:

AİLEDE İSKEMİK KALP HASTALIĞI ANAMNEZİ:

AİLEDE ERKEN YAŞTA İSKEMİK KALP HASTALIĞI:

AİLEDE OBEZİTE VE DİABET :

BOY: KİLO: BKİ:

BEL : KALÇA : BEL/KALÇA ORANI:

TA: NABİZ :

YAĞ YÜZDESİ: YAĞ KİTLESİ :

YAĞSIZ VÜCUT KİTLESİ: TOTAL VÜCUT SUYU:

BAZAL METABOLİZMA HIZI:

AÇLIK İNSÜLİN : AÇLIK KŞ: HOMA IR :

OGTT 2 SAAT KŞ :

TRİGLİSERİD : TKOLESTEROL: HDLK : LDLK:

AST: ALT: ALP: GGT:

SABAHA AÇLIK 0800 KORTİZOL:

24 SAATLİK İDRARDA SERBEST KORTİZOL:

1 MG DEXAMETASONE SÜPRESYON TESTİ KORTİZOL:

24 SAATLİK İDRARDA MİKROALBÜMİNÜRİ:

## BULGULAR

Çalışma 1 Haziran - 31 Ağustos 2005 tarihleri arasında Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Endokrinoloji Polikliniğinde yaşları 21 ile 62 arasında değişmekte olan toplam 38 obez kadın olgu üzerinde yapılmıştır. Olgular OGTT’de 2. saat kan glukoz düzeyi “140’ın altında” Normal Glukoz Toleranslı (NGT) (n=21) ve “140 ve üzerinde” Bozuk Glukoz Toleranslı (BGT) (n=17) obez olgular olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. Olguların ortalama yaşı  $40.63 \pm 9.73$ ’tür.

**Tablo 1: Demografik özelliklere göre grupların dağılımı**

		OGTT				Test ist.; p
		NGT		BGT		
		Ort.	SD	Ort.	SD	
<b>Yaş</b>		39,62	9,53	41,88	10,13	<i>t</i> :-0,708; <i>p</i> :0,484
<b>BKİ</b>		39,00	5,14	41,28	9,91	<i>t</i> :-0,859; <i>p</i> :0,399
<b>Bel çevresi</b>		107,28	10,50	109,94	14,50	<i>t</i> :-0,655; <i>p</i> :0,517
<b>Bel/Kalça oranı</b>		0,84	0,06	0,94	0,04	<i>t</i> :0,236; <i>p</i> :0,815
		<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	
<b>Ailede DM</b>	<b>Var</b>	10	47,6	7	41,2	$\chi^2$ :0,158; <i>p</i> :0,691
	<b>Yok</b>	11	52,4	10	58,8	
<b>Obezite</b>	<b>Çocukluktan</b>	10	47,6	9	52,9	$\chi^2$ :0,106; <i>p</i> :0,744
	<b>Sonradan</b>	11	52,4	8	47,1	
<b>Ailede Obezite</b>	<b>Yok</b>	3	14,3	2	11,8	$\chi^2$ :1,077; <i>p</i> :0,584
	<b>1-2 kişide</b>	5	23,8	2	11,8	
	<b>3 ve üstü kişide</b>	13	61,9	13	76,5	

*t*: Student *t* testi

$\chi^2$ : Ki-kare testi

Normal glukoz toleranslı olgular ile bozuk glukoz toleranslı olguların yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p > 0.05$ ).

BKİ düzeyi, bel çevresi ve Bel/Kalça oranına göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p > 0.05$ ).

Ailede diyabet varlığına gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p > 0.05$ ). Normal glukoz toleranslı olguların ailesinde diyabet görülme oranı % 47.6 iken; bozuk glukoz toleranslı olguların ailelerinde diyabet görülme oranı % 41.2’dir.

Çocukluk yaşlarından başlayan obezite varlığı açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ). Normal glukoz toleranslı olgularda çocukluktan beri obezite görülme oranı % 47.6 iken; bozuk glukoz toleranslı olgularda çocukluktan beri obezite görülme oranı % 52.9'dur.

Ailede obezite varlığına gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ).

**Tablo 2: Nabız ölçümlerine göre grupların dağılımı**

	OGTT				Test ist.; p
	< 140		≥ 140		
	Ort.	SD	Ort.	SD	
<b>Sistolik Arter Basıncı</b>	140,47	19,87	141,17	16,16	<i>t:-0,117;</i> <i>p:0,907</i>
<b>Diastolik Arter Basıncı</b>	92,14	12,10	90,88	13,49	<i>t:0,303;</i> <i>p:0,763</i>
<b>Nabız Sayısı</b>	83,47	11,60	80,53	9,58	<i>t:0,840;</i> <i>p:0,406</i>

*t: Student t testi*

Sistolik arter basıncı düzeyine göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ).

Diastolik arter basıncı düzeyine göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ).

Nabız sayısına göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ).

**Tablo 3: TANİTA ile ölçülen vücut kompozisyonu ve bazal metabolizma hızı**

	OGTT				Test ist.; p
	NGT		BGT		
	Ort.	SD	Ort.	SD	
<b>Yağ yüzde oranı</b>	42,72	4,94	44,07	4,99	<i>t:-0,835;</i> <i>p:0,409</i>
<b>Yağ kitlesi (kg)</b>	42,66	10,96	46,18	15,53	<i>t:-0,818;</i> <i>p:0,419</i>
<b>Yağsız kitle (kg)</b>	55,77	5,29	56,43	6,37	<i>t:-0,345;</i> <i>p:0,732</i>
<b>Total vücut suyu</b>	40,80	3,80	41,34	4,69	<i>t:-0,389;</i> <i>p:0,699</i>
<b>BMH (kcal)</b>	1708,14	161,42	1737,35	219,95	<i>t:-0,472;</i> <i>p:0,640</i>

*t: Student t testi*

Yağ yüzde oranına göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ).

Yağ kitlesi ortalamasına göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ).

Yağsız kitle ortalamasına göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ).

Toplam vücut suyuna göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ).

BMH düzeyine göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ).

**Tablo 4: Biyokimyasal parametrelere göre grupların karşılaştırılması**

	OGTT				Test ist.; p
	NGT		BGT		
	Ort.	SD	Ort.	SD	
<b>İnsülin</b>	12,61	7,60	11,61	4,67	<i>t:0,473; p:0,639</i>
<b>Homa IR</b>	3,01	1,79	3,02	1,32	<i>t:-0,034; p:0,973</i>
<b>Trigliserit</b>	141,71	57,80	145,29	55,11	<i>t:-0,194; p:0,847</i>
<b>Kolesterol</b>	192,28	31,96	205,29	33,57	<i>t:-1,220; p:0,231</i>
<b>HDL</b>	39,90	7,29	44,00	7,95	<i>t:-1,653; p:0,107</i>
<b>LDL</b>	124,81	28,54	132,17	28,90	<i>t:-0,787; p:0,437</i>

*t: Student t testi*

İnsülin ve Homa IR düzeyine göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ).

Total kolesterol, HDL-k, LDL-k ve trigliserid düzeylerine göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ).



**Tablo 5: Kan kortizolü, idrar kortizolü ve ürik asit düzeyine göre grupların karşılaştırılması**

	OGTT				Test ist.; p
	NGT		BGT		
	Ort.	SD	Ort.	SD	
<b>Kan Kortizolü</b>	12,23	4,17	11,78	4,81	<i>t:0,311;</i> <i>p:0,758</i>
<b>İdrar kortizolü (24 saatlik)</b>	137,87	68,37	168,36	60,59	<i>t:-1,430;</i> <i>p:0,161</i>
<b>Ürik asit</b>	5,24	1,08	5,57	1,07	<i>t:-0,949;</i> <i>p:0,349</i>

*t: Student t testi*

Kan kortizolü ve 24 saatlik idrarda serbest kortizol düzeylerine göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ).

Ürik asit düzeyine göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ).

**Tablo 6: Mikroalbuminüri ve ferritin düzeylerine göre grupların karşılaştırılması**

	OGTT				Test ist.; p
	NGT		≥ 140		
	Ort.± SD	Medyan	Ort.± SD	Medyan	
<b>Mikroalbuminüri</b>	9,49±4,28	8,10	44,64±75,42	9,96	<i>Z:-0,558;</i> <i>p:0,577</i>
<b>Ferritin</b>	19,17±13,05	12,80	28,48±26,80	19,44	<i>Z:-1,336;</i> <i>p:0,182</i>

*Z: Mann Whitney U testi*

Mikroalbuminüri düzeyine göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ).

Ferritin düzeyine göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ).

**Tablo 7: Homa IR ile kan kortizolü, idrar kortizolü ve mikroalbüminüri korelasyonu**

OGTT		HOMA IR	
		r	p
NGT	Kan Kortizolü	r: 0,169	0,464
	İdrar Kortizolü	r: -0,185	0,423
	Mikroalbüminüri	r <sub>s</sub> : 0,095	0,683
BGT	Kan Kortizolü	r: 0,629	0,007**
	İdrar Kortizolü	r: -0,206	0,428
	Mikroalbüminüri	r <sub>s</sub> : -0,167	0,523

r: Pearson korelasyon testi

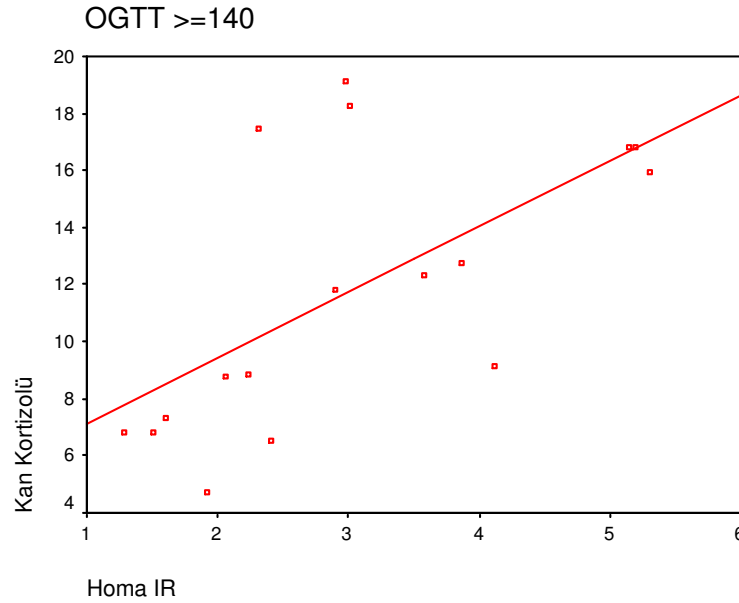
r<sub>s</sub>: Spearman's rho korelasyon testi

\*\* p<0.01 ileri düzeyde anlamlı

**Normal glukoz toleranslı olguların;** Homa IR düzeyleri ile kan kortizolü, idrar kortizolü ve mikroalbüminüri düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır (p>0.05).

**Bozuk glukoz toleranslı olguların;** Homa IR düzeyleri ile idrar kortizolü ve mikroalbüminüri düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmazken (p>0.05); Homa IR ile kan kortizolü arasında pozitif yönde, % 62.9 düzeyinde ve istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bir korelasyon bulunmaktadır (p<0.01).

**Şekil 1: OGTT 2 saat glukoz düzeyi ≥140 olan grupta Homa IR ile Kan Kortizolü korelasyon grafiği**



**Tablo 8: Kan kortizolü, idrar kortizolü ve mikroalbüminüri korelasyonu**

		Kan Kortizolü		İdrar Kortizolü	
		r	p	r	p
NGT	İdrar Kortizolü	r: 0,186	0,418		
	Mikroalbüminüri	r <sub>s</sub> : 0,439	0,047*	r <sub>s</sub> : 0,558	0,009**
BGT	İdrar Kortizolü	r -0,079	0,764		
	Mikroalbüminüri	r <sub>s</sub> :-0,047	0,859	r <sub>s</sub> :0,225	0,384

r: Pearson korelasyon testi

r<sub>s</sub>: Spearman's rho korelasyon testi

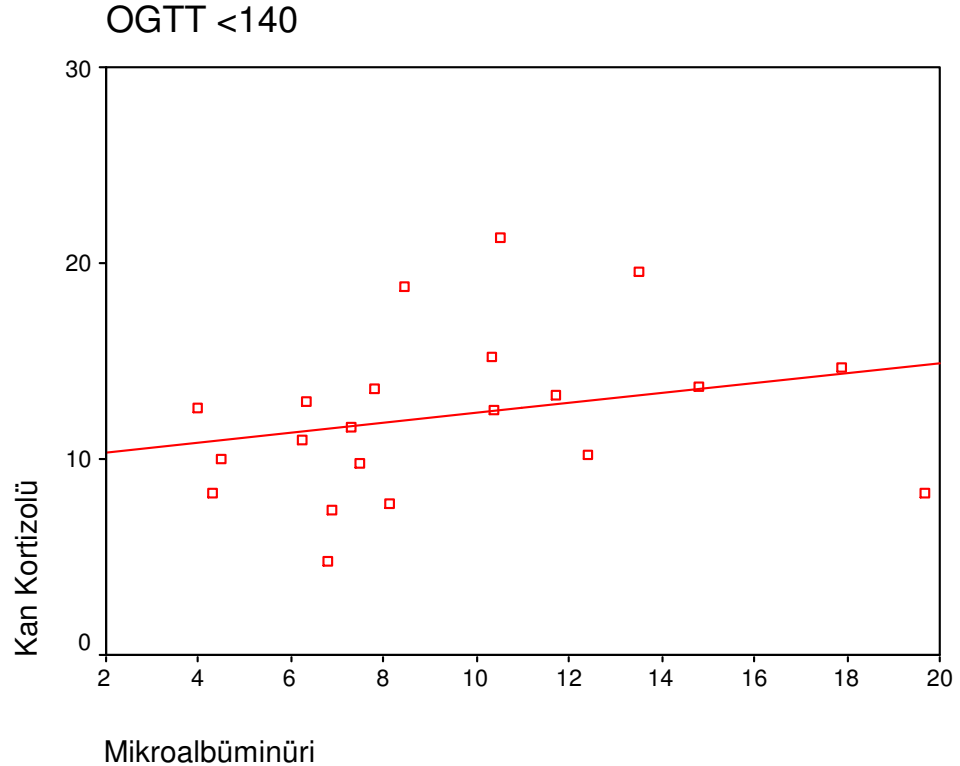
\* p<0.05 düzeyinde anlamlı

\*\* p<0.01 ileri düzeyde anlamlı

**Normal glukoz toleranslı olguların;** kan kortizolü ile idrar kortizolü arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunmamaktadır (p>0.05).

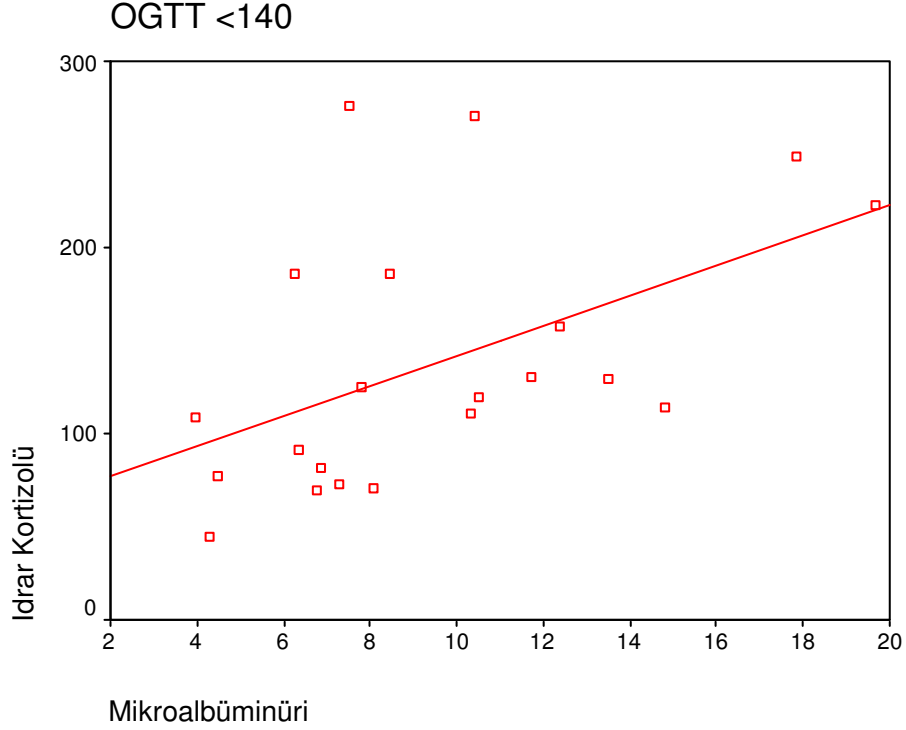
Mikroalbüminüri düzeyi ile kan kortizolü arasında pozitif yönde, % 43.9 düzeyinde ve istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunmaktadır (p<0.05).

**Şekil 2: OGTT 2 saat glukoz düzeyi <140 olan grupta Kan Kortizolü ile Mikroalbüminüri korelasyon grafiği**



Mikroalbüminüri düzeyi ile kan kortizolü arasında pozitif yönde, % 55.8 düzeyinde ve istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bir korelasyon bulunmaktadır (p<0.01).

**Şekil 3: Normal glukoz toleranslı grupta İdrar Kortizolü ile Mikroalbüminüri korelasyon grafiği**



**Bozuk glukoz toleranslı olguların;** kan kortizolü ile idrar kortizolü arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ).

Mikroalbüminüri düzeyi ile kan kortizolü ve idrar kortizolü düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ).

**Tablo 9: Kan kortizolü ile yağ kitlesi, yağsız kitle, toplam vücut suyu ve BMR korelasyonu**

		Kan Kortizolü	
		r	p
NGT	Yağ kitlesi	0,293	<b>0,198</b>
	Yağsız kitle	0,173	<b>0,453</b>
	Toplam vücut suyu	0,173	<b>0,453</b>
	BMR	0,224	<b>0,329</b>
BGT	Yağ kitlesi	0,063	<b>0,811</b>
	Yağsız kitle	-0,101	<b>0,701</b>
	Toplam vücut suyu	-0,092	<b>0,725</b>
	BMR	0,057	<b>0,827</b>

r: Pearson korelasyon testi

*Normal glukoz toleranslı olguların;* kan kortizolü düzeyleri ile yağ kitlesi, yağsız kitle, toplam vücut suyu ve BMR düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ).

*Bozuk glukoz toleranslı olguların;* kan kortizolü düzeyleri ile yağ kitlesi, yağsız kitle, toplam vücut suyu ve BMR düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ).

**Tablo 10: İdrar kortizolü ile yağ kitlesi, yağsız kitle, toplam vücut suyu ve BMR korelasyonu**

		İdrar Kortizolü	
		r	p
NGT	Yağ kitlesi	0,086	<b>0,710</b>
	Yağsız kitle	0,134	<b>0,561</b>
	Toplam vücut suyu	0,136	<b>0,557</b>
	BMR	0,071	<b>0,760</b>
BGT	Yağ kitlesi	-0,057	<b>0,828</b>
	Yağsız kitle	0,157	<b>0,547</b>
	Toplam vücut suyu	0,159	<b>0,543</b>
	BMR	0,056	<b>0,831</b>

r: Pearson korelasyon testi

*Normal glukoz toleranslı olguların;* idrar kortizolü düzeyleri ile yağ kitlesi, yağsız kitle, toplam vücut suyu ve BMR düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ).

*Bozuk glukoz toleranslı olguların;* idrar kortizolü düzeyleri ile yağ kitlesi, yağsız kitle, toplam vücut suyu ve BMR düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ).

**Tablo 10: İdrar kortizolü ile yağ kitlesi, yağsız kitle, toplam vücut suyu ve BMR korelasyonu**

		İdrar Kortizolü	
		r	p
< 140	Yağ kitlesi	0,086	<b>0,710</b>
	Yağsız kitle	0,134	<b>0,561</b>
	Toplam vücut suyu	0,136	<b>0,557</b>
	BMR	0,071	<b>0,760</b>
≥ 140	Yağ kitlesi	-0,057	<b>0,828</b>
	Yağsız kitle	0,157	<b>0,547</b>
	Toplam vücut suyu	0,159	<b>0,543</b>
	BMR	0,056	<b>0,831</b>

r: Pearson korelasyon testi

**Normal glukoz toleranslı olguların;** idrar kortizolü düzeyleri ile yağ kitlesi, yağsız kitle, toplam vücut suyu ve BMR düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ).

**Bozuk glukoz toleranslı olguların;** idrar kortizolü düzeyleri ile yağ kitlesi, yağsız kitle, toplam vücut suyu ve BMR düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ).

**Tablo 11: Homa IR ile yağ kitlesi, yağsız kitle, toplam vücut suyu ve BMR korelasyonu**

		HOMA IR	
		r	p
< 140	Yağ kitlesi	0,378	<b>0,092</b>
	Yağsız kitle	0,319	<b>0,158</b>
	Toplam vücut suyu	0,318	<b>0,160</b>
	BMR	0,513	<b>0,017*</b>
≥ 140	Yağ kitlesi	0,135	<b>0,606</b>
	Yağsız kitle	-0,012	<b>0,964</b>
	Toplam vücut suyu	-0,001	<b>0,997</b>
	BMR	0,070	<b>0,788</b>

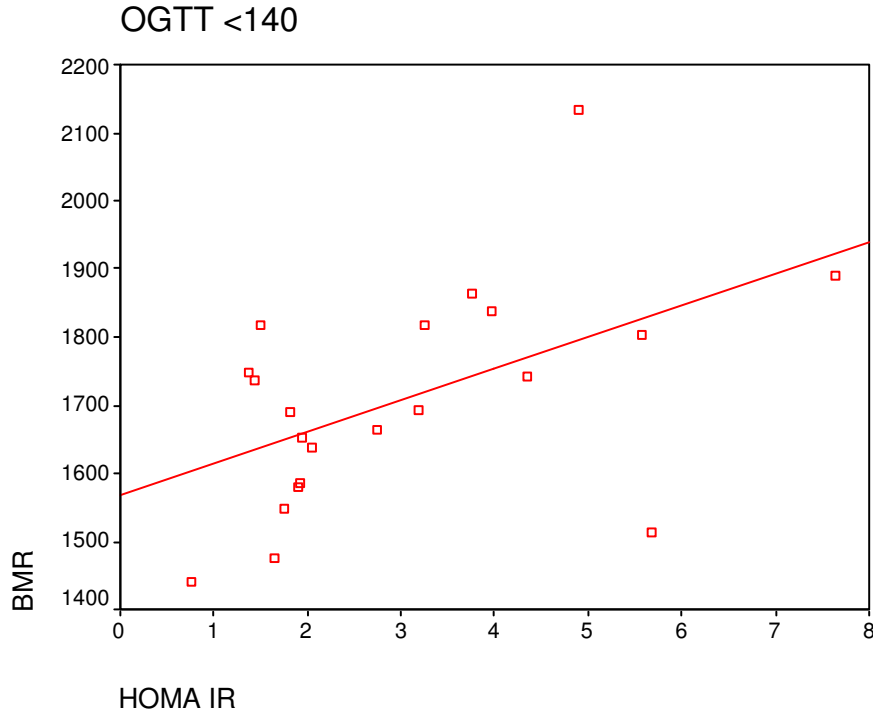
r: Pearson korelasyon testi

\*  $p<0.05$  düzeyinde anlamlı

**Normal glukoz toleranslı olguların;** Homa IR düzeyi ile yağ kitlesi, yağsız kitle, toplam vücut suyu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmazken ( $p>0.05$ );

Homa IR düzeyi ile BMR arasında pozitif yönde, % 51.3 düzeyinde ve istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunmaktadır ( $p < 0.05$ ).

**Şekil 4: Normal glukoz toleranslı grupta Homa IR ile BMR korelasyon grafiği**



**Bozuk glukoz toleranslı olguların;** Homa IR düzeyi ile yağ kitlesi, yağsız kitle, toplam vücut suyu ve BMR düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ( $p > 0.05$ ).

#### **İstatistiksel İncelemeler**

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 10.0 programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotların (Ortalama, Standart sapma) yanı sıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında student t testi; normal dağılım göstermeyen parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Mann Whitney U test kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare testi kullanıldı. Korelasyon testlerinde normal dağılım gösteren parametreler için pearson korelasyon testi, normal dağılım göstermeyen parametreler için ise Spearman's rho korelasyon testi

kullanıldı. Sonuçlar % 95'lik güven aralığında, anlamlılık  $p<0.05$  düzeyinde değerlendirildi.



## TARTIŞMA

### GLUKOZ TOLERANSININ GÜN İÇİ DEĞİŞKENLİĞİ

Beta hücre fonksiyonu ve plazma glukoz konsantrasyonu hipotalamusun suprakiazmatik nükleusları aracılığı kontrol edilmekte ve düzenlenmektedir. Beta hücresi, plazma glukoz konsantrasyonu ve kişinin glukoz toleransı gün içinde gece gündüz siklusunun sirkadyen ritmine uygun bir şekilde değişkenlik göstermektedir(82, 83). Bu ritmin plazma kortizol düzeyi ile paralelliği nedeni ile kortizol başta olmak üzere kontrinsülin hormonların kişide glukoz toleransının değişkenliğinin sorumlusu ya da aracı hormonu olduğu kabul edilmektedir(84, 85).

### SAĞLIKLI VE BGT KİŞİLERİN GLUKOZ TOLERANSI FARKLARI

Glukoz toleransı normal olan sağlıklı kişilerde; oral glukoz toleransı(86) eşdeğer miks meal(87), sürekli enteral besleme(88) ve sürekli glukoz infüzyonu(89) metotları uygulanarak yapılmış çalışmaların tümünde günün ilerleyen saatlerinde glukoz toleransının azaldığı gösterilmiştir. Tip 2 diabeti olan hastalarda ise bu bulgunun tam aksi gözlenmekte sabahtan akşama doğru giderek glukoz toleransı artmakta ve bu bulgu akşama doğru insülin duyarlılığının artışı ile açıklanmaya çalışılmaktadır(90). Sağlıklı kişilerde günün ilerleyen bölümlerinde özellikle akşam saatlerinde insülin sekresyonu ve insülinin etkinliğinin azalmış olduğu gösterilmiştir. Sağlıklı kişilerde sabah kahvaltısının kalori değeri öğle ve akşamın neredeyse yarısı olmasına rağmen öğle ve akşamla eşit insülin sekresyonu olmaktadır. Bu gece boyunca beta hücrelerinin dinlenmesi, sabah saatlerindeki azalmış insülin sensitivitesine sirkadyen ritim içindeki değişen parametrelerin etkileri ile açıklanmaya çalışılmıştır. Bozuk glukoz toleranslı hastalarda yapılmış henüz basılmamış bir çalışmanın sonuçlarına göre bozuk glukoz toleransı olan hastalarda sağlıklı kişilere benzer şekilde akşam saatlerinde glukoz toleransının azaldığı görülmüştür. Bozuk glukoz toleranslı hastalarda her üç öğünde de plazma glukoz konsantrasyonu daha yüksek bulunurken normal glukoz toleranslı kişilere benzer insülin ve proinsülin düzeyleri göstermektedirler. Sabah saatlerinde bozuk glukoz toleranslı hastalarda gözlenen önemli bir başka özellik ise bozuk glukoz toleranslı hastaların sabah yükselen glukoz düzeylerine yükselen insülin yanıtı verebilmeleridir. Bunun anlamı bozuk glukoz toleranslı hastalarda sabah saatlerinde daha fazla insülin direnci olduğudur. Bozuk glukoz toleranslı hastalarda normal glukoz toleranslı kişilere benzer şekilde sabah saatlerinde azalmış glukoz toleransı görülürken,

günün ilerleyen bölümlerinde akşam saatlerinde tip 2 diabetlilerde olduğu gibi glukoz toleransı düzeltilmektedir(91).

### **SANTRAL OBEZİTENİN NÖROENDOKRİNOLOJİK ÖNEMİ**

Literatürdeki buraya kadar anlatılanlar kısaca özetlenirse gerek evrimsel geçmişimizden gelen genler gerek çevresel etmenler hipotalamus-hipofiz-adrenal aksının obezitede önemini yadsınamaz biçimde açıkça ortaya koymaktadır. Santral obezitenin ve santral obezite insülin direnci birlikteliğinin önemi özellikle metabolik sendrom ile ilgili çalışmalarda önemle vurgulanmıştır. Obezitenin nöroendokrinolojik ilişkilerini inceleyen çalışmalar Björntorp'un da eleştirdiği gibi obezitenin santral ya da periferik olması konusunda bir ayırım yapmamış kabaca tüm obezlerde bu konuyu incelemiştir. Periferik obeziteyi kozmetik bir sorun santral obeziteyi ise kardiyovasküler hastalıklar ve ölüme yol açması nedeni çok ciddi ve önemli halk sağlığı sorunu olarak tarif eden Björntorp literatürde bu bakış açısı ile yapılmış çok az sayıda çalışma olmasına rağmen santral obezitenin önemini ve santral obezite ile nöroendokrinolojinin ilişkilerini önemle gündeme getirmektedir. Yazarın yaptığı çalışmaların sonuçları da santral obezitenin hipotalamus-hipofiz-adrenal aksındaki bozukluklarla ve aksın aktivitesinin artışı ile ilgisini doğrular niteliktedir(51).

### **SABAHA AÇLIK PLAZMA KORTİZOLÜ DÜZEYLERİ**

Obezlerde kortizol sekresyonu konusunda yapılmış çalışmalarda insülin direnci olan ve olmayan, glukoz toleransı olan ve olmayan obezler kortizol üretimi bakımından karşılaştırılmamıştır. Eldeki tüm veriler santral obezitenin, insülin direncinin önemini vurgular, bozuk glukoz toleranslı hastalarda sabah saatlerinde insülin direncinin arttığı saptanmış ve normal glukoz toleranslı kişilerden farklı bir glukoz toleransı değişkenliği gözlenirken bu konuda çalışma yapılmamış olması ilgimizi çekmiştir. Bu nedenle bu çalışmanın amacı glukoz toleransı olan ve olmayan obezlerin kortizol sekresyonu açısından farkını ortaya koymak ve kortizol sekresyonu ile insülin direnci arasında bir bağlantı olup olmadığını saptamak olarak belirlenmiştir. Çalışmamızda demografik özellikleri bakımından arada fark bulunmayan kadın olgularımızda normal ve bozuk glukoz toleranslı obezlerin sabah plazma kortizol düzeyleri arasında fark bulunmamasına karşın bozuk glukoz toleranslı obezlerde sabah plazma kortizol düzeyleri ile HOMA-IR ile bakılan insülin direnci indeksi arasında korelasyon bulunması literatürde buraya kadar ayrıntılı olarak ele alınan bulgularla uyumludur.

Literatürde obezlerde plazma kortizol konsantrasyonunu inceleyen bazı çalışmalarda genellikle tek bir değer plazma kortizolü ölçümü önerilmemektedir bunun nedeni kortizolün pulseler şeklinde epizodik olarak salgılanıyor olmasıdır. Bu nedenle 24 saatlik ortalama plazma kortizolünü ölçen teknikler tarif edilmektedir. Bu teknikler kullanılarak obezlerde plazma kortizol düzeylerine bakılarak yapılan çalışmalarla obezlerde plazma kortizol düzeyleri subnormal düzeylerde dir sonucuna varılmıştır(58). Yalnız literatürde tüm yazarlar aynı görüşte değildir, sadece sabah açlık plazma kortizolünün tek değerini alarak yapılmış çalışmalar da bulunmaktadır. Güney Asyalılarda metabolik sendrom ve kortizol düzeyleri isimli çalışmada aynı bizim de çalışmamızda yaptığımız gibi tek sabah açlık kortizolü kullanılmıştır. Bu çalışmada sabah 09da alınan kandan bakılan açlık plazma kortizol düzeyleri ile abdominal adipozite ve kardiyovasküler risk faktörleri arasında önemli korelasyon olduğu sonucuna varılmıştır(92). Çalışmamızda 24 saatlik idrarda bakılan serbest kortizol düzeyi ile insülin direnci indeksi arasında korelasyon saptanmamış olması da ilgi çekicidir. Literatürde kortizol üretim hızının artmasına karşın kortizol metabolizmasının yani yıkımının da artarak dolaşımdaki ortalama kortizol düzeylerinin değişmemesi bilgisi ile 24 saatlik idrarda bakılan serbest kortizol düzeyinin her iki obez grupta da artmamış olması verimiz birbirini destekler niteliktedir. Aslında gerçekten de hem bozuk glukoz toleranslı grupta hem normal glukoz toleranslı grupta dolaşımdaki gün içi ortalama dolaşan kortizol düzeyleri birbirinden farklı değildir. Ancak her iki obez grubun sabah açlık plazma kortizol düzeyleri arasında fark olmamasına rağmen bozuk toleranslı grupta sabah açlık plazma kortizol düzeyi ile insülin direnci arasında korelasyon olması tarafımızdan bozuk glukoz toleranslı hastalarda literatürde bildirilen sabah saatlerinde insülin direncinin artması verisi ile birlikte değerlendirildiğinde hipotalamus-hipofiz-adrenal aksının muhtemelen sabah saatlerinde daha aktif olduğu şeklinde yorumlanmıştır. Gece sabaha karşı olan kontrinsüliner sistem aktivasyonunun, aksın duyarlılığının artmasının ve kortizol yanıtının normal glukoz toleranslı kişilerden daha fazla olduğunu düşünmekteyiz. Ancak bu iddia doğru olsa iki grubun sabah kortizol düzeyleri arasında neden fark yok sorusuna ise sabah saatlerinde muhtemelen artanın kortizol üretim hızı olduğu şeklinde yanıt verilebilir. Gerçekten sabah plazma açlık kortizol düzeyi kortizol üretim hızını gösteren belirleyici parametrelerden sadece bir tanesidir bununla birlikte plazma kortizol düzeyleri kadar kortizol metabolizması da

önemlidir. Obezlerde kortizolün metabolik yıkımının artmış olduğunu dolaylı biçimde de olsa gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Kortizolün yapım hızı ile metabolik yıkımı arasındaki denge dolaşımdaki kortizol miktarını belirlemektedir. Sabah saatlerinde sirkadyen ritme uygun biçimde artan kortizol yapımı ile beta hücre fonksiyonları da etkilenmektedir, insülin direncine yol açan bu etkinin bozuk glukoz toleranslı obezlerde daha abartılı olduğunu düşünmekteyiz. Sabah saatlerinde abdominal obezitesi olan erkeklerde tükürük kortizol düzeylerinin artışı ile abdominal obezite arasında ilişkinin bulunduğu gösterilmiş olması sabah saatlerinde aks aktivitesinin ve kortizol üretim hızının artmış olduğunun bir başka kanıtıdır(93). Bu kanıt bizim bozuk glukoz toleranslı obez hasta grubumuzda sabah saatlerinde aks aktivitesinin ve kortizol üretim hızının normal kişilerden daha abartılı artmış olduğu iddiamızı destekleyen dolaylı bir başka bulgudur.

### **HÜCRESEL DÜZEYDE KORTİZOL METABOLİZMASI**

Obezlerde dolaşımdaki kortizol düzeyleri insülin direnci ve bozuk glukoz toleransı olsun ya da olmasın mademki birbirinden farksız obezlerde özellikle insülin dirençli bozuk glukoz toleranslı obezlerde karşımıza çıkan klinik bulgularla Cushing sendromu arasında nasıl oluyor da bu kadar benzerlik bulunmaktadır. Bu sorunun yanıtı hücresel ve enzim düzeyinde aranmalıdır. Bu bölüme kadar tartışılan obezlerde dolaşımda bulunan kortizol miktarı ya da sistemik olarak kortizol yapımı ile yıkımı arasındaki dengeler ve bu dengenin olası neden olabilecekleri üzerinedir. Sorulması gereken soru kortizol yapım hızı ve/veya dolaşımdaki plazma kortizol düzeyindeki artışların hücre içinde kortizol düzeyini arttırıp arttırmadığı olmalıdır. Literatürdeki çalışmaların tümüne yakın çoğunluğu obezitede sistemik hiperkortizoleminin olmadığını göstermiştir. Bu çalışmanın sonuçlarına göre de sonucu obezlerde sistemik hiperkortizolemi olduğunu düşündürecek bir veri sonuç ya da çıkarımımız bulunmamaktadır. Son yıllarda yapılan çalışmaların sonuçları obezlerde sistemik hiperkortizolemi olmaksızın intraselüler düzeyde kortizol artışı olabileceğini düşündürmektedir. Artmış intraselüler kortizol düzeyinin obezitede artmış 11 $\beta$  hidroksisteroid dehidrogenaz tip1(11  $\beta$  HSD) enzim aktivitesi ile ilgili olabileceği düşünülmektedir(94).

## 11BETA HİDROKSİSTEROİD DEHİDROGENAZ ENZİMİ

11 $\beta$  hidroksteroid dehidrogenaz enzimi aktif kortizolu inaktif kortizona dönüştüren bir enzimdir. İlk kez 1953'de bildirilen(95) ve varlığı yarım asrı aşkın süredir bilinen bu enzimin son yıllarda glukokortikoid metabolizmasında önemi giderek daha çok vurgulanmaktadır. Bu enzimin iki farklı izoformu bulunur bu iki form tip 1 ve tip2 olarak adlandırılır. 11 $\beta$  HSD tip 1 ağırlıklı olarak karaciğerde bulunur ve inaktif kortizonu aktif kortizol şekline dönüştürür, 11 $\beta$  HSD tip 2 ise ağırlıklı olarak böbreklerde bulunur ve aktif kortizolu inaktif kortizona dönüştürür(94). Bu dönüşüm sistemi kortizol-kortizon şantı olarak da adlandırılmaktadır.

Mineralokortikoid reseptörleri ilk keşfedildiğinde bu reseptörlerin seçici olmadığı ve glukokortikoid ve mineralokortikoidleri eşit affinitede bağladığı saptanmıştı ancak son yıllarda gayet iyi bildiğimiz bir gerçek ise distal nefrondaki mineralokortikoid reseptörlerine sadece mineralokortikoidler bağlanabilmektedir. 1980lerin sonunda Edinburg ve Melburn'daki araştırmacılar distal nefrondaki bu selektivitenin 11 $\beta$  HSD enzimi sayesinde gerçekleştiğini bildirdiler. Bu bölgede 11 $\beta$  HSD enzimi bir dehidrogenaz enzimi gibi etki ederek fizyolojik glukokortikoidleri (kortizol ve kortikosterone) inert keto formlarına (kortizone ve 11-dehidrokortikosterone) dönüştürerek metabolik olarak inaktive etmektedir. Bu enzim prereseptör enzimatik bir bariyer oluşturarak mineralokortikoid reseptörlerini glukokortikoid etkisinden korumaktadır(96, 97). Bu koruyucu bariyerin konjenital yokluğunda glukokortikoidler mineralokortikoid reseptörlere bağlanarak belirgin mineralokortikoid aşırılığı tablosuna yani sodyum retansiyonu, hipertansiyon ve hipokalemiye neden olmaktadır. 11 $\beta$  HSD 2 izoenzimi olarak adlandırılan NAD (Nikotinamid Adenin Dinükleotid) bağımlı bir dehidrogenaz olan bu enzim aldosterone sensitif hedef dokularda (böbrek, kolon, tükrük bezleri ve plasenta) aktif kortizolu inaktif kortizona dönüştürerek plazmada aldosterone düzeyinin katlarca fazlası serum düzeylerinde bulunan kortizol etkilerinden aslında affinite olarak eşit ve nonselektif mineralokortikoid reseptörlerini korumaktadır. SAME (Syndrome of Apparent Mineralocorticoid Excess) aşık mineralokortikoid aşırılığı sendromu (sodyum retansiyonu, hipertansiyon ve hipokalemi) 11 $\beta$  HSD 2 enzimideki mutasyona bağlanmaktadır(98, 99).

11  $\beta$  HSD 1 enzimi ise ilk keşfedildiği yıllarda önemi çok iyi anlaşılammış olan bir enzimdir. Bu enzim NADPH bağımlı bir hidrogenaz enzimidir ve 11 $\beta$  HSD 2

enziminin yaptığının tam aksini yapmakta ve inaktif kortizonu aktif kortizole dönüştürmektedir. Genetik olarak ilk klonlandığı 1989'da(100) sadece tip2 enzimin karşıtı görevi olduğu düşünülen bu enzimin çok yüksek derecede transkripsiyona uğraması ve transkripsiyona uğrayan çok sayıda promoter bağlanma bölgesi içermesi dikkati çekmiştir. Bu bağlanma bölgelerine glukokortikoidler, tiroid hormonları, seks steroidleri, insülin, IGF-1, lipidler, GH, PPAR ligandları ve pek çok sitokinin bağlanabilmesi obezite etyolojisi açısından önemini açıkça ortaya çıkarmıştır. Enzim özellikle başta karaciğer ve yağ dokusu olmak üzere gonadlar, beyin ve damarsal yapılar gibi mineralokortikoid reseptörlerinden daha çok glukokortikoid reseptörleri bulunan dokularda bulunmaktadır. Bu dokularda ligand reseptör bağlanmasında düzenleyici rolü üstlenmekte olan 11  $\beta$  HSD 1 enzimi idiopatik obezite, diabetes mellitus polikistik over sendromu ve demans gibi hastalıklarda ve bu hastalıklarda Cushing sendromunun periferik bulguları ile ortak bulguların ortaya çıkmasından sorumlu kabul edilmektedir(101). 11 $\beta$  HSD tip 1 enziminin yağ dokusunda ekspresyonunun artışının sistemik hiperkortizolemi olmaksızın abdominal obezite ve metabolik sendromun ortaya çıkmasından sorumlu olduğu düşünülmektedir(102).

11 $\beta$  HSD 1 enzimi ile ilgili araştırmalar ilk obezite eğilimli insülin direnci olan obez Zucker sıçan hayvan modeli ile başlamış sonrasında ob/ob obez genetik obezitesi olan bir diğer sıçan modeli ile devam etmiştir. Bu hayvan modeli çalışmalarında ve insanlarda yapılan obezitede doku çalışmalarında adipoz dokuda 11 $\beta$  HSD 1 mRNA ve aktivitesinde 2-3 katı artış gösterilmiştir(103). Obezlerde yağ dokusunda artan 11 $\beta$  HSD 1 aktivitesinin aksine karaciğerde bu enzimin aktivitesi azalmaktadır(104). Karaciğerde enzim aktivitesi azalması karaciğeri artan glukokortikoid yükünden korumaya yönelik bir değişiklik olarak yorumlanmaktadır. Yağ dokusu ve karaciğerdeki birbirine paradoks bu değişiklik lokal olarak yağ dokusunda Cushing sendromu benzeri değişikliklere yol açmaktadır(105). Artmış doku kortikosterone düzeylerinin belirgin insülin direnci, yağlı beslenme ile hızla ortaya çıkan glukoz intoleransı, artmış yağ asidi ve trigliserid düzeyleri, belirgin leptin direnci, hiperfaji ve hipertansiyonla ilgili olduğu düşünülmektedir(106). Hipertansiyon yağ dokusunda angiotensinogen artmış ekspresyonu ile uyarılan renin-anjiotensin-aldosterone sistem aktivasyonuna bağlanmaktadır. Bu modellerde yağ dokusunda artmış glukokortikoid etki ile adiponektin ekspresyonu azalmakta, tümör nekrosis faktör alfa ve rezistin düzeyleri

artmakta sonuç olarak insülin sensitivitesi azalmaktadır(107). 11 $\beta$  HSD 1 enziminin artmış ekspresyonu metabolik sendrom modelini açıklamakta anahtar konumda bulunmaktadır. Hayvan modellerinde yağ dokusunda iki katı artmış kortikosterone düzeyleri ve buna paralel artmış portal ven kortikosterone düzeyleri tespit edilmesine rağmen dolaşımda plazma kortikosterone düzeyleri artmamıştır(108). Bu metabolik sendrom modelinde karaciğerin artan glukokortikoid yükünün metabolik sendrom özelliklerinin ortaya çıkmasına katkısı nedir sorusu sorulmaktadır. Omental yağ dokusunda artan kortizol dönüşümüne rağmen portal vende kortizol düzeyinin artmadığı artan glukokortikoidin kortizon olduğu bir çalışmada bildirilmektedir(108). Bu soruya net cevap bulunmamaktadır ancak hepatik 11 $\beta$  HSD 1 ekspresyonu artan transgenik sıçan modellerinde metabolik sendrom benzeri fenotip, orta derecede insülin direnci, hipertrigliseridemi ve hepatosteatoz ortaya çıkmasına rağmen bu sıçanların obez ve glukoz intoleranslı olmadıkları dikkat çekmektedir(106). Yağlı karaciğeri ve myotonik distrofisi olan insülin dirençli ve metabolik sendromlu hastalarda ve diğer insülin dirençli durumlarda kompensatuar olarak 11 $\beta$  HSD 1 enzimi down-regülasyonu olduğu gösterilmesi dokuda spesifik glukokortikoid fazlalığı durumlarında pleomorfik yolların varlığını düşündürmektedir(99). Yapılan insan doku çalışmalarında da obezitede hem 11 $\beta$  HSD 1 enzim aktivitesi hem de enzimin mRNA ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir(109-111). Bu çalışmalardan Lindsay ve arkadaşları tarafından yapılan çalışma ve yorumu kendi çalışmamız açısından önemli bulgular ve ilgi çekici yorumlar içermektedir. Pima Kızılderilileri ve beyazlarda obezite ve metabolik sendromda 11 $\beta$  HSD 1 enzimi sonuçlarını inceleyen bu çalışmada metabolik sendrom, insülin direnci ve obeziteye oldukça eğilimli oldukları bilinen Pimalarla beyazlar arasında yağ doku enzim aktivitesi bakımından fark bulunmadığı sonucuna varılmıştır. Yazarlar bu sonucu yorumlarken etnik farklılığa rağmen enzim aktivitesinin farksız olmasını enzimin lokal etkenlerle enzim regülasyonunun bozulmasından çok hipotalamik nedenlere ve aks aktivasyonuna bağlamakta ve bu yorumlarını Tiosano ve arkadaşlarının hipotalamik obezitede 11 $\beta$  HSD 1 enzimi enziminin arttığı sonucu ile desteklemektedirler(112). Gerçekten de bizim çalışmamızın sonuçlarını ve elimizdeki dolaylı verilere dayanarak ileri sürdüğümüz olgularımızda sabah kortizolü ve insülin direnci arasında bozuk glikoz toleranslı olgularda saptadığımız korelasyon ve

korelasyonu hipotalamik nedenler ve stres teorileri ile yorumlamamız bu çalışmaların sonuçları ve yorumlanmaları ile paralellik göstermektedir.

### **11 $\beta$ HSD 1 ENZİMİ İLE İLGİLİ DİĞER BULGULAR**

Her ne kadar buraya kadar bildirilen çalışmalar ve sonuçları 11 $\beta$  HSD 1 enzim aktivitesi ile insülin direnci arasındaki paralelliği gösterse de enzim aktivitesi ile viseral yağ dokusu arasında korelasyon bulunamamış ve dokuda enzim aktivitesi ile dokuda hücre içi kortizol düzeyinin arttığı gösterilememiştir ancak bu konudaki çalışmalar ve sonuçları henüz tartışmalıdır(99). İdiopatik insan obezitesinin yanında hipotalamik obezitede, erişkin büyüme hormonu eksikliğinde ve hipopituitarizmde yapılan çalışmalarda kortizol metabolizması ile enzim aktivasyonu arasındaki bağlantıları ortaya koymuştur. Büyüme hormonu ve IGF-I ile 11 $\beta$  HSD 1 enzimi baskılanmaktadır ve büyüme hormonu tedavisi ile kortizol: kortizon oranı azalmaktadır. Gerek büyüme hormonu eksikliğinde gerek idiyopatik obezitede büyüme hormonu ile abdominal obezitenin düzelmesi bu sayede açıklanabilmektedir(113).

İnsülin direnci olan tip 2 diabetiklerde santral ve periferel glukokortikoid duyarlılığının arttığı gösterilmiş 11 $\beta$  HSD 1 enziminin karaciğerde aktivitesinin bozulduğu fakat yağ dokusunda enzim aktivitesinin değişmediği saptanmıştır(114). Aynı şekilde insülin direnci olan polikistik over sendromlu kadınlarda kortizol: kortizon oranının değişmediği ve arttığı yönünde birbirine çelişen iki farklı sonuç bulunmakta bu enzimin polikistik over sendromunda obeziteye katkısı tartışılmaktadır(115, 116).

Bozuk glukoz toleranslı hastalarda 11 $\beta$  HSD 1 enzimi ile ilgili çalışmaya literatürde rastlanmamıştır. Bu konuda henüz baskıda olan Santos ve arkadaşlarının(91) bozuk glukoz toleranslı hastalarda glukoz toleransındaki gün içi değişimler araştırılan ve bozuk glukoz toleranslı hastalarda sabah saatlerinde artan insülin direncinin hipotalamik-hipofizer-adrenal aksın bu saatlerde duyarlılığının artışı ya da aktivasyonu ile ilgili olduğunu ve bu aktivasyonun doku düzeyinde enzim aktivitesine etki etmiş olabileceğini düşünmekteyiz. Biz de pek çok çalışmada ve özellikle de Santos ve arkadaşlarının çalışmasında olduğu gibi kendi sonuçlarımızı aks aktivasyonu ile açıklayabilmekteyiz.



## 11 $\beta$ HSD 1 ENZİM İNHİBİSYONU

Bugüne kadar pek çok maddenin 11 $\beta$  HSD enzimlerini baskıladığı gösterilmiş olmasına rağmen seçici ve etkin baskılama yapabilen ve ilaç olarak kullanılabilen bir madde henüz keşfedilememiştir. Glycyrrhetic asid ve carbenexolene (eski bir antiülser ilaç) gibi liquorice bazlı maddeler etkin ancak seçici olmayan bir şekilde hem tip1 hem de tip 2 enzim aktivitesini baskılamaktadır(117). 11 $\beta$  HSD 2 enzim baskılaması sonucu hipertansiyon, sıvı tutulumu ve hipokalemi bu ilaçların yan etkisi olarak ortaya çıkmaktadır. Alkol, bioflavonoidler, pamuk tohumundaki polifenoller, greylift suyu, çay ve çevresel ajanlardan gossypol gibi maddeler bilinen enzim baskılayıcılarıdır(99). Tedavide kullandığımız ilaçlardan kenedooksikolik asit enzimin tip 1 formunun seçici ancak etkinliği zayıf bir baskılayıcısıdır(118). Geliştirilmekte olan arylsulfonamidthiazoller seçici ve etkin tip 1 enzimi baskılayıcısıdır ve yeni bir ilaç grubu olarak üzerinde çalışılmaktadır(119). İnsülin direncini kıran diabet tedavisinde kullanılan ilaçlar olan tiazolidindionların (PPAR- $\gamma$  agonistleri) doku kültüründe adipositlerde yapılan çalışmalarda 11 $\beta$  HSD 1 enzimini baskıladıkları gösterilmiştir(120). Yine benzer şekilde lipid tedavisinde kullanılmakta olan bir ajan olan fenofibrat da (PPAR- $\alpha$  agonisti) karaciğerde hepatositlerde 11 $\beta$  HSD 1 enzimini baskılamaktadır(121).

## SONUÇLAR

- Obezite genetik ve çevresel etkenlerin sorumlu olduğu oldukça kompleks bir etyolojiye sahiptir. Obezite gelişiminde insanlığın evrim sürecinden gelen bir çok genetik ve öğrenilmiş davranış biçiminin yanında daha anne karnında fetal hayattan itibaren karşılaşılan çevresel etkenler son derece önemli role sahiptir.
- Nöroendokrin aks aktivitesi obezite oluşumunda önemlidir.
- Stres aks aktivitesini uyararak genetik duyarlı insan organizmasında obezite ve metabolik sendroma yol açmaktadır.
- Özellikle anksite ve depresyon durumlarında ortaya çıkan aks aktivasyonu ile hiperkortizolemi ortaya çıktığı ve bunun obeziteye neden olduğu bilinmektedir.
- Hiperkortizolemi leptin düzeylerini arttırmasına rağmen leptin direncine neden olarak ve nöropeptid Y düzeylerini arttırarak iştah açılmasına yol açarak daha fazla enerji alımına ve kilo alımına yol açmaktadır.
- Obezitede kortizol üretim hızı artmasına rağmen kortizol metabolizması da arttığından ortalama plazma kortizol düzeyleri artmamaktadır.
- Glukoz toleransı ve beta hücre fonksiyonları insan organizmasında hormonların sirkadyen ritmine özellikle de başta kortizol gibi kontrinsüliner hormonların aktivitesine göre değişkendir.
- Bozuk glukoz toleranslı hastalarda normal glukoz toleranslı kişilere benzer gün içi glukoz tolerans değişimi olmasına rağmen sabah saatlerinde daha belirgin insülin direnci görülmekte bu da kontrinsüliner sistemin bir başka deyişle aksın aktivitesindeki artış ile açıklanmaya çalışılmıştır.
- Sabah saat 09 plazma kortizol düzeylerinin adipozite ve insülin direncinin belirleyicisi olduğu gösterilmiştir.
- Bizim çalışmamızda da plazma sabah saat 09 kortizol düzeyleri ile insülin direnci arasında sadece bozuk glukoz toleranslı grupta korelasyon bulunmuştur.
- Normal glukoz toleranslı grup ile bozuk glukoz toleranslı grup arasında insülin direnci, sabah saat 09 kortizol ve 24 saatlik idrar serbest kortizol düzeyleri arasında fark bulunmamış olması obezlerde kortizol yıkımının arttırılarak

kortizol üretimi artsa da plazma kortizol düzeylerinin değişmemesine bağlanmıştır.

- Bozuk glukoz toleranslı obezlerde aksın daha fazla aktive olduğu kortizol üretiminin daha fazla arttığı ve sonuç olarak bu nedenle kortizolün üretim artışının insülin direncine yol açtığı şeklinde yorumladık.
- Obezlerde Cushing sendromu benzeri periferik bulgulara yol açan plazmadaki ortalama kortizol düzeyinden çok doku düzeyinde hücre içi kortizol metabolizmasıdır ve burada en önemli role 11 $\beta$  HSD sahiptir.
- 11 $\beta$  HSD 1 izoenzimi karaciğer ve yağ dokusunda inaktif kortizonu aktif kortizole 11 $\beta$  HSD 2 izoenzimi böbreklerde aktif kortizolü inaktif kortizona dönüştürmektedir.
- 11 $\beta$  HSD 1 enziminin obezite ve metabolik sendrom etyolojisinde çok önemli bir yeri bulunmaktadır.
- 11 $\beta$  HSD 1 enziminin hipotalamik ve hipofizer hastalıklarda aktivitesinin değiştiği gösterilmiştir.
- Çalışmamızda aks duyarlılığının arttığını düşündüğümüz bozuk glukoz toleranslı hastalarda aks duyarlılığı artışının kortizol üretimini daha fazla arttırmış ve bunun da enzim aktivitesini arttırmış olabileceğini düşünmekteyiz. Bu şekilde bozuk glukoz toleranslı grupta plazma kortizol düzeyleri ile insülin direnci arasında saptadığımız korelasyonu açıklamaya çalışmaktayız.
- 11 $\beta$  HSD 1 enzimini baskılayan spesifik inhibitörlerin geliştirilmesi ve kullanılması ile bu konuda daha büyük ilerlemeler elde edilebilecek ve enzimin obezite ve metabolik sendromunda öneminin daha da iyi anlaşılabilceğini düşünmekteyiz.

## ABSTRACT

Obesity has many similarities with Cushing's disease which has led to suggestion that hypothalamus-pituitary-adrenal axis (HPA) over activation may be underlying mechanism. As a consequence of stress, stimulated HPA axis accepts as a cause of hypercortisolemia in genetically sensitive patients and that may be one of the reasons of obesity.

In this study we have investigated the relationships between fasting morning cortisol and insulin resistance defined as HOMA-IR in obese women with normal and impaired glucose tolerance. We enrolled total 38 patients; 21 with normal and 17 with impaired glucose tolerance. While we did not find any correlation between fasting morning cortisol and insulin resistance in normal glucose tolerant patients but there was a strong correlation between fasting morning cortisol and insulin resistance in impaired glucose tolerant patients.

Although obesity is characterized by increased production of cortisol rate, fractional turnover rate of cortisol is increased in obesity too. Because of this circulating plasma cortisol level is normal or lower normal according to normal weight subjects. However increased fasting morning plasma cortisol level is associated with glucose intolerance and insulin resistance in patients with metabolic syndrome. In patients with impaired glucose tolerance, there is diminished glucose tolerance in morning as type 2 diabetes patients but glucose tolerance is same with normal glucose tolerance patients in the evening. This difference in impaired glucose tolerance patients could be due to over activation of axis and increased secretion of the contrainsuliner hormones especially cortisol in the morning. We found parallel result with these data that there was correlation between fasting plasma cortisol levels and insulin resistance only in patients with impaired glucose tolerance. The axis may be more active in patients with impaired glucose tolerance than patients with normal glucose tolerance but because of increased peripheral clearance of cortisol there is no difference between both groups of plasma cortisol.

We conclude that axis over activity may be one of the most important reasons of increased insulin resistance in impaired glucose tolerant obese women.

## ÖZET

Obezite ve Cushing hastalığının çok sayıda benzer özellik göstermesi obezitede de hipotalamus hipofiz adrenal aksının aşırı uyarılmasının obezitenin ortaya çıkmasında altta yatan neden olduğunu düşündürmektedir. Genetik olarak duyarlı kişilerde stres sonucu aksın aşırı aktivitesini yol açtığı hiperkortizoleminin obezite oluşumunda önemli nedenlerden biri olabileceği düşünülmektedir.

Bu çalışmada normal ve bozuk glikoz toleranslı kadınlarda sabah açlık kortizol düzeyleri ile HOMA-IR ile tanımlanan insülin direnci indeksi arasındaki bağlantı incelenmiştir. Çalışmaya 21 normal, 17 bozuk glikoz toleranslı toplam 38 kadın hasta dahil edildi. Normal glukoz toleranslı obezlerde sabah açlık kortizolü ile insülin direnci arasında korelasyon bulunmazken bozuk glukoz toleranslı obezlerde sabah açlık kortizolü ile insülin direnci arasında sıkı korelasyon olduğu saptandı.

Obezite artmış kortizol yapımı ile karakterize olmasına karşın obezlerde aynı zamanda kortizolün fraksiyonel dönüşümü de artmıştır. Bu nedenden dolayıdır ki obezlerde plazma kortizol düzeyleri normal kilolu kişilere göre normal ya da düşük-normal düzeylerde bulunur. Bununla birlikte artmış sabah açlık plazma kortizol düzeyleri metabolik sendromlu hastalarda insülin direnci ve bozuk glukoz toleransı ile yakın ilişkili bulunmuştur. Bozuk glukoz toleranslı kişilerde sabah saatlerinde glukoz toleransı tip 2 diabetiklere benzer şekilde daha çok bozulmuşken akşam saatlerinde glukoz toleransı sağlıklı kişilerden farksız bulunmuştur. Bozuk glukoz toleranslı kişilerdeki bu farklılığın sabah saatlerinde aksın aşırı uyarılmasına ve sonuç olarak başta kortizol olmak üzere kontrinsüliner hormonların sekresyonunun artmasına bağlı olabileceği düşünülmektedir. Bizim çalışmamızda sabah açlık plazma kortizolü ile insülin direnci arasında sadece bozuk glukoz toleranslı obezlerde korelasyon bulunması buraya kadar bahsedilen bulgulara paraleldir. Aksın sabah saatlerinde bozuk glukoz toleranslı hastalarda normal glukoz toleranslı obezlerden daha aktif olduğunu ancak aynı zamanda artmış periferik kortizol klirensi nedeni ile her iki grup arasında plazma kortizolü açısından fark olmadığını düşünmekteyiz.

Sonuç olarak aks aktivitesindeki artışın bozuk glukoz toleranslı kadınlarda insülin direncinin önemli bir nedeni olabileceğini düşünmekteyiz.

## KAYNAKLAR

1. Serter R. Obezite atlası. Ankara 2004.
2. Hellerstein MK, Parks EJ. Obesity & Overweight. In Greenspan FS, Gardner DG (eds). Basic and Clinical Endocrinology, 7Ed. San Fransisco: Lange Medical Book/ McGraw-Hill: 2004; 794-813.
3. Bray GA. Who are the obese? Body composition and prevalence. Contemporary diagnosis and management of obesity. Newtown Pennsylvania, USA: Handbooks in Health Care Co: 1998; 9-34.
4. Deurenberg P, Weststrate JA, Seidell JC. Body mass index as a measure of body fatness: age- and sex specific prediction formulas. Br J Nutr 1991; 65: 105-114.
5. Gallagher D, Heymsfield SB, Heo M, Jebb SA, Murgatroyd PR, Sakamoto Y. Healthy percentage body fat ranges: an approach for developing guidelines based on body mass index. Am J Clin Nutr. 2000; 72(3): 694-701.
6. Najjar MF, Rowland M. Anthropometric reference data and prevalence of overweight, United States, 1976-80. Vital Health Stat 11. 1987; (238):1-73.
7. Durnin JV, Womersley J. Body fat assessed from total body density and its estimation from skinfold thickness: measurements on 481 men and women aged from 16 to 72 years. Br J Nutr. 1974; 32(1):77-97.
8. Lohman TG. Skinfolds and body density and their relation to body fatness: a review. Hum Biol. 1981; 53 (2):181-225.
9. Quetelet LAJ. Anthropometrie ou mesure des differentes facultes de l'homme (anthropometry or measurement of different characteristic of man), 1871; p 479 Brussel: Muquerdet.
10. Garrow JS, Webster J. Quetelet's index (W/H<sup>2</sup>) as a measure of fatness. Int J Obes. 1985; 9(2):147-53.
11. Gallagher D, Visser M, Sepulveda D, Pierson RN, Harris T, Heymsfield SB. How useful is body mass index for comparison of body fatness across age, sex, and ethnic groups? Am J Epidemiol. 1996; 143(3):228-39.
12. Pi-Sunyer FX. Obesity: criteria and classification. Proc Nutr Soc. 2000; 59 (4): 505-9.
13. World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation on obesity. Geneva 1997.
14. National Institute of Health. Clinical guidelines on the identification, evaluation and treatment of overweight and obesity in adults- the evidence report. Obesity Research 1998; 6 suppl. 2, 51s-209s.
15. Segal KR, Gutin B, Presta E, Wang J, Van Itallie TB. Estimation of human body composition by electrical impedance methods: a comparative study. J Appl Physiol. 1985; 58 (5): 1565-71.
16. Albrink MJ, Meigs JW. Interrelationship between skinfold thickness, serum lipids and blood sugar in normal men. Am J Clin Nutr. 1964; 15: 255-61.

17. Blair D, Habicht JP, Sims EA, Sylwester D, Abraham S. Evidence for an increased risk for hypertension with centrally located body fat and the effect of race and sex on this risk. *Am J Epidemiol.* 1984; 119 (4): 526-40.
18. Hartz AJ, Rupley DC, Rimm AA. The association of girth measurements with disease in 32,856 women. *Am J Epidemiol.* 1984; 119 (1): 71-80.
19. Larsson B, Svardsudd K, Welin L, Wilhelmsen L, Bjorntorp P, Tibblin G. Abdominal adipose tissue distribution, obesity, and risk of cardiovascular disease and death: 13 year follow up of participants in the study of men born in 1913. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1984; 288(6428): 1401-4.
20. Stevens J, Keil JE, Rust PF, Verdugo RR, Davis CE, Tyroler HA, Gazes PC. Body mass index and body girths as predictors of mortality in black and white men. *Am J Epidemiol.* 1992; 135 (10):1137-46.
21. Folsom AR, Kaye SA, Sellers TA, Hong CP, Cerhan JR, Potter JD, Prineas RJ. Body fat distribution and 5-year risk of death in older women. *JAMA.* 1993; 27; 269 (4): 483-7.
22. Despres JP, Moorjani S, Lupien PJ, Tremblay A, Nadeau A, Bouchard C. Regional distribution of body fat, plasma lipoproteins, and cardiovascular disease. *Arteriosclerosis.* 1990; 10(4): 497-511.
23. Reeder BA, Senthilselvan A, Despres JP, Angel A, Liu L, Wang H, Rabkin SW. The association of cardiovascular disease risk factors with abdominal obesity in Canada. Canadian Heart Health Surveys Research Group. *CMAJ.* 1997; 1; 157 Suppl 1:S39-45.
24. Ohlson LO, Larsson B, Bjorntorp P, Eriksson H, Svardsudd K, Welin L, Tibblin G, Wilhelmsen L. Risk factors for type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. Thirteen and one-half years of follow-up of the participants in a study of Swedish men born in 1913. *Diabetologia.* 1988; 31(11): 798-805.
25. Overweight and obesity. Canadian guidelines for bodyweight classification in adults: application in clinical practice to screen for overweight and obesity and to assess disease risk. *CMAJ.* 2005; 172 (8): 995-998.
26. Pi-Sunyer FX. Medical hazards of obesity. *Ann Intern Med.* 1993; 119: 655-60.
27. Albu JB, Murphy L, Frager DH, Johnson JA, Pi-Sunyer FX. Visceral fat and race-dependent health risks in obese nondiabetic premenopausal women. *Diabetes.* 1997; 46(3): 456-62.
28. Abate N, Garg A, Peshock RM, Stray-Gundersen J, Adams-Huet B, Grundy SM. Relationship of generalized and regional adiposity to insulin sensitivity in men with NIDDM. *Diabetes.* 1996; 45(12): 1684-93.
29. Lean ME, Han TS, Seidell JC. Impairment of health and quality of life in people with large waist circumference. *Lancet.* 1998; 21; 351(9106): 853-6.
30. Lemieux S, Prud'homme D, Bouchard C, Tremblay A, Despres JP. A single threshold value of waist girth identifies normal-weight and overweight subjects with excess visceral adipose tissue. *Am J Clin Nutr.* 1996; 64(5): 685-93.

31. Bjorntorp P. Visceral obesity: a "civilization syndrome". *Obes Res.* 1993; 1(3): 206-22.
32. International Diabetes Federation. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. Brussels: IDF, 2005. Ulaşılan internet adresi [http://www.idf.org/webdata/docs/IDF\\_definition.pdf](http://www.idf.org/webdata/docs/IDF_definition.pdf). (Temmuz 2006da ulaşılmıştır.)
33. WHO. Obesity: preventing and managing the global epidemic. WHO Technical Report Series number 894. Geneva: WHO 2000.
34. Haslam DW, James WP. Obesity. *Lancet.* 2005; 366 (9492): 1197-209.
35. Ezzati M, Lopez AD, Rodgers A, Vander Hoorn S, Murray CJ; Comparative Risk Assessment Collaborating Group. Selected major risk factors and global and regional burden of disease. *Lancet.* 2002; 360(9343):1347-60.
36. Ezzati M, Vander Hoorn S, Lawes CM, Leach R, James WP, Lopez AD, Rodgers A, Murray CJ. Rethinking the "diseases of affluence" paradigm: global patterns of nutritional risks in relation to economic development. *PLoS Med.* 2005; 2(5): e133.
37. Peeters A, Barendregt JJ, Willekens F, Mackenbach JP, Al Mamun A, Bonneux L; NEDCOM, the Netherlands Epidemiology and Demography Compression of Morbidity Research Group. Obesity in adulthood and its consequences for life expectancy: a life-table analysis. *Ann Intern Med.* 2003; 138(1):24-32.
38. Stevens J, Cai J, Pamuk ER, Williamson DF, Thun MJ, Wood JL. The effect of age on the association between body-mass index and mortality. *N Engl J Med.* 1998; 338(1):1-7.
39. Williamson DF, Pamuk E, Thun M, Flanders D, Byers T, Heath C. Prospective study of intentional weight loss and mortality in never-smoking overweight US white women aged 40-64 years. *Am J Epidemiol.* 1995; 141(12):1128-41.
40. Lean ME, Powrie JK, Anderson AS, Garthwaite PH. Obesity, weight loss and prognosis in type 2 diabetes. *Diabet Med.* 1990; 7(3): 228-33.
41. Wolf AM, Colditz GA. Current estimates of the economic cost of obesity in the United States. *Obes Res.* 1998; 2:97-106.
42. Sansoy V. Obesity, abdominal obesity and their relation with other risk factors in Turkish adults. In: Onat A (ed.). *TEKHARF. MAS: Istanbul*, 2003; 64-69.
43. Yumuk VD. Prevalence of obesity in Turkey. *Obes Rev.* 2005; 6(1):9-10.
44. Hatemi H, Yumuk VD, Turan N, Arık N. Prevalance of overweight and obesity in Turkey. *Metab Syndr Relat Disord.* 2003; 1: 285-290.
45. Gönen MS, Kısakol G, Dikbas O, Güngör K, Koruk İ, Hidayetoğlu T, Poçan E, Tolu A, Küçükkartallar F, Kaya A. Konya metropolündeki alışveriş merkezlerinde diabet ve ilgili risk faktörlerinin toplum tabanlı taranması. *Endokrinolojide Yönelişler* 2004; 13; 3: 93-97.
46. Aronne LJ. Classification of obesity and assessment of obesity-related health risks. *Obes Res.* 2002; 10 Suppl 2:105S-115S.



47. Klein S, Romijn JA. Obesity. In Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS (eds). *Williams Textbook of Endocrinology*, 10. Ed. Pennsylvania: Saunders: 2003, 1619–1641.
48. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*. 1988; 37(12):1595-607.
49. Kretschmer E. *Körperbau und character*, 1 st edn. Berlin, Springer 1921.
50. Vague J. La differentiation sexuelle. Facteur determinant des formes de l'obesite. *Presse medical* 1947; 55: 339-341.
51. Bjorntorp P, Rosmond R. The metabolic syndrome-a neuroendocrine disorder? *Br J Nutr*. 2000; 83 Suppl 1:S49-57.
52. WHO, Department of Noncommunicable Disease Surveillance. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus: Report of a WHO Consultation. Geneva, WHO, 1999.
53. 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(19):2486-97.
54. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Metabolik Sendrom Çalışma Grubu Metabolik Sendrom Kılavuzu. <http://www.temd.org.tr/newsfiles/425metabolik.pdf> (Temmuz 2006'da ulaşılmıştır).
55. Bjorntorp P, Rosmond R. Neuroendocrine abnormalities in visceral obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2000; 24 Suppl 2:S80-5.
56. Rask E, Walker BR, Soderberg S, Livingstone DE, Eliasson M, Johnson O, Andrew R, Olsson T. Tissue-specific changes in peripheral cortisol metabolism in obese women: increased adipose 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 activity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002; 87(7): 3330-6.
57. Stewart PA. The adrenal cortex. In Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS (eds). *Williams Textbook of Endocrinology*, 10. Ed. Pennsylvania: Saunders: 2003, 491-551.
58. Salehi M, Ferenczi A, Zumoff B. Obesity and cortisol status. *Horm Metab Res*. 2005; 37(4):193-7.
59. Prentice AM. Early influences on human energy regulation: thrifty genotypes and thrifty phenotypes. *Physiol Behav*. 2005; 15; 86(5):640-5.
60. Neel JV. Diabetes mellitus: a "thrifty" genotype rendered detrimental by "progress"? *Am J Hum Genet*. 1962; 14:353-62.
61. Prentice AM, Rayco-Solon P, Moore SE. Insights from the developing world: thrifty genotypes and thrifty phenotypes. *Proc Nutr Soc*. 2005; 64(2): 153-61.
62. Hales CN, Barker DJ. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: the thrifty phenotype hypothesis. *Diabetologia*. 1992; 35(7): 595-601.

63. Hales CN, Barker DJ. The thrifty phenotype hypothesis. *Br Med Bull.* 2001; 60:5-20.
64. Stocker CJ, Arch JR, Cawthorne MA. Fetal origins of insulin resistance and obesity. *Proc Nutr Soc.* 2005; 64(2): 143-51.
65. Yajnik C. Interactions of perturbations in intrauterine growth and growth during childhood on the risk of adult-onset disease. *Proc Nutr Soc.* 2000; 59(2):257-65.
66. Prentice AM. Intrauterine factors, adiposity, and hyperinsulinaemia. *BMJ.* 2003; 327(7420):880-1.
67. Bjorntorp P, Holm G, Rosmond R, Folkow B. Hypertension and the metabolic syndrome: closely related central origin? *Blood Press.* 2000; 9 (2-3): 71-82.
68. Philipp T, Schaefer S. Metabolic syndrome and arterial hypertension. In: Hanefeld M, Leonhardt W (eds). *The Metabolic Syndrome.* Gustav Fischer, Stuttgart 1997; 71–75.
69. Weber-Hamann B, Hentschel F, Kniest A, Deuschle M, Colla M, Lederbogen F, Heuser I. Hypercortisolemic depression is associated with increased intra-abdominal fat. *Psychosom Med.* 2002; 64(2):274-7.
70. Heuser I. Anna-Monika-Prize paper. The hypothalamic-pituitary-adrenal system in depression. *Pharmacopsychiatry.* 1998; (1): 10-3.
71. Weber B, Schweiger U, Deuschle M, Heuser I. Major depression and impaired glucose tolerance. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2000; 108(3):187-90.
72. Kopf D, Westphal S, Luley CW, Ritter S, Gilles M, Weber-Hamann B, Lederbogen F, Lehnert H, Henn FA, Heuser I, Deuschle M. Lipid metabolism and insulin resistance in depressed patients: significance of weight, hypercortisolism, and antidepressant treatment. *J Clin Psychopharmacol.* 2004; 24(5): 527-31.
73. Lett HS, Blumenthal JA, Babyak MA, Sherwood A, Strauman T, Robins C, Newman MF. Depression as a risk factor for coronary artery disease: evidence, mechanisms, and treatment. *Psychosom Med.* 2004; 66(3): 305-15.
74. Bjorntorp P. Do stress reactions cause abdominal obesity and comorbidities? *Obes Rev.* 2001; (2): 73-86.
75. Zakrzewska KE, Cusin I, Sainsbury A, Rohner-Jeanrenaud F, Jeanrenaud B. Glucocorticoids as counterregulatory hormones of leptin: toward an understanding of leptin resistance. *Diabetes.* 1997; 46(4): 717-9.
76. Zukowska-Grojec Z. Neuropeptide Y. A novel sympathetic stress hormone and more. *Ann N Y Acad Sci.* 1995; 29; 771: 219-33.
77. Morgan CA 3rd, Wang S, Southwick SM, Rasmusson A, Hazlett G, Hauger RL, Charney DS. Plasma neuropeptide-Y concentrations in humans exposed to military survival training. *Biol Psychiatry.* 2000; 47(10): 902-9.

78. Guidi L, Tricceri A, Vangeli M, Frasca D, Riccardo Errani A, Di Giovanni A, Antico L, Menini E, Sciamanna V, Magnavita N, Doria G, Bartoloni C. Neuropeptide Y plasma levels and immunological changes during academic stress. *Neuropsychobiology*. 1999; (4): 188-95.
79. Zumoff B, Fukushima DK, Hellman L. Intercomparison of four methods for measuring cortisol production. *J Clin Endocrinol Metab*. 1974; 38(2): 69-75.
80. Migeon CJ, Green OC, Eckert JP. Study of adrenocortical function in obesity. *Metabolism*. 1963; 12:718-39.
81. Prezio JA, Carreon G, Clerkin E, Meloni CR, Kyle LH, Canary JJ. Influence of body composition on adrenal function in obesity. *J Clin Endocrinol Metab*. 1964; 24:481-5.
82. Boden G, Ruiz J, Urbain JL, Chen X. Evidence for a circadian rhythm of insulin secretion. *Am J Physiol*. 1996; 271(2 Pt 1): E246-52.
83. La Fleur SE, Kalsbeek A, Wortel J, Fekkes ML, Buijs RM. A daily rhythm in glucose tolerance: a role for the suprachiasmatic nucleus. *Diabetes*. 2001; 50(6):1237-43.
84. Van Cauter E, Blackman JD, Roland D, Spire JP, Refetoff S, Polonsky KS. Modulation of glucose regulation and insulin secretion by circadian rhythmicity and sleep. *J Clin Invest*. 1991; 88(3):934-42.
85. Van Cauter E, Polonsky KS, Scheen AJ. Roles of circadian rhythmicity and sleep in human glucose regulation. *Endocr Rev*. 1997; 18(5):716-38.
86. Jarrett RJ, Baker IA, Keen H, Oakley NW. Diurnal variation in oral glucose tolerance: blood sugar and plasma insulin levels morning, afternoon, and evening. *Br Med J*. 1972; 1(794):199-201.
87. Van Cauter E, Shapiro ET, Tillil H, Polonsky KS. Circadian modulation of glucose and insulin responses to meals: relationship to cortisol rhythm. *Am J Physiol*. 1992; 262(4 Pt 1):E467-75.
88. Simon C, Follenius M, Brandenberger G. Postprandial oscillations of plasma glucose, insulin and C-peptide in man during continuous enteral nutrition. *Diabetologia*. 1987; 30(10):769-73.
89. Shapiro ET, Tillil H, Polonsky KS, Fang VS, Rubenstein AH, Van Cauter E. Oscillations in insulin secretion during constant glucose infusion in normal man: relationship to changes in plasma glucose. *J Clin Endocrinol Metab*. 1988; 67(2):307-14.
90. Boden G, Chen X, Urbain JL. Evidence for a circadian rhythm of insulin sensitivity in patients with NIDDM caused by cyclic changes in hepatic glucose production. *Diabetes*. 1996; 45(8):1044-50.
91. Santos ML, Aragon FF, Padovani CR, Pimenta WP. Daytime variations in glucose tolerance in people with impaired glucose tolerance. *Diabetes Res Clin Pract*. 2006; May 25 (BASKIDA)

92. Ward AM, Fall CH, Stein CE, Kumaran K, Veena SR, Wood PJ, Syddall HE, Phillips DI. Cortisol and the metabolic syndrome in South Asians. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2003; 58(4):500-5.
93. Wallerius S, Rosmond R, Ljung T, Holm G, Bjorntorp P. Rise in morning saliva cortisol is associated with abdominal obesity in men: a preliminary report. *J Endocrinol Invest*. 2003; 26(7):616-9.
94. Seckl JR. 11beta-hydroxysteroid dehydrogenases: changing glucocorticoid action. *Curr Opin Pharmacol*. 2004; 4(6):597-602.
95. Amelung D, Hubener HJ, Roka L, Meyerheim G. Conversion of cortisone to compound F. *J Clin Endocrinol Metab*. 1953; 13(9):1125-6.
96. Edwards CR, Stewart PM, Burt D, Brett L, McIntyre MA, Sutanto WS, de Kloet ER, Monder C. Localisation of 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase--tissue specific protector of the mineralocorticoid receptor. *Lancet*. 1988; 29; 2(8618): 986-9.
97. Funder JW, Pearce PT, Smith R, Smith AI. Mineralocorticoid action: target tissue specificity is enzyme, not receptor, mediated. *Science*. 1988; 28; 242(4878): 583-5.
98. Mune T, Rogerson FM, Nikkila H, Agarwal AK, White PC. Human hypertension caused by mutations in the kidney isozyme of 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase. *Nat Genet*. 1995; 10(4):394-9.
99. Wake DJ, Walker BR. 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 in obesity and the metabolic syndrome. *Mol Cell Endocrinol*. 2004; 27; 215(1-2):45-54.
100. Agarwal AK, Monder C, Eckstein B, White PC. Cloning and expression of rat cDNA encoding corticosteroid 11 beta-dehydrogenase. *J Biol Chem*. 1989; 264(32):18939-43.
101. Seckl JR, Walker BR. Minireview: 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1- a tissue-specific amplifier of glucocorticoid action. *Endocrinology*. 2001; 142(4):1371-6.
102. Aron DC, Findling JW, Tyrell JB. Glucocorticoids & Adrenal Androgens. In Greenspan FS, Gardner DG (eds). *Basis and Clinical Endocrinology*, 7Ed. San Francisco: Lange Medical Book/ McGraw-Hill: 2004; 362-413.
103. Livingstone DE, Jones GC, Smith K, Jamieson PM, Andrew R, Kenyon CJ, Walker BR. Understanding the role of glucocorticoids in obesity: tissue-specific alterations of corticosterone metabolism in obese Zucker rats. *Endocrinology*. 2000; 141(2):560-3.
104. Rask E, Olsson T, Soderberg S, Andrew R, Livingstone DE, Johnson O, Walker BR. Tissue-specific dysregulation of cortisol metabolism in human obesity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001; (3):1418-21.
105. Bujalska IJ, Kumar S, Stewart PM. Does central obesity reflect "Cushing's disease of the omentum"? *Lancet*. 1997; 349(9060):1210-3.

106. Masuzaki H, Paterson J, Shinyama H, Morton NM, Mullins JJ, Seckl JR, Flier JS. A transgenic model of visceral obesity and the metabolic syndrome. *Science*. 2001; 294(5549):2166-70.
107. Masuzaki H, Yamamoto H, Kenyon CJ, Elmquist JK, Morton NM, Paterson JM, Shinyama H, Sharp MG, Fleming S, Mullins JJ, Seckl JR, Flier JS. Transgenic amplification of glucocorticoid action in adipose tissue causes high blood pressure in mice. *J Clin Invest*. 2003; 112(1):83-90.
108. Aldhahi W, Mun E, Goldfine AB. Portal and peripheral cortisol levels in obese humans. *Diabetologia*. 2004; 47(5):833-6.
109. Lindsay RS, Wake DJ, Nair S, Bunt J, Livingstone DE, Permana PA, Tataranni PA, Walker BR. Subcutaneous adipose 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 activity and messenger ribonucleic acid levels are associated with adiposity and insulinemia in Pima Indians and Caucasians. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003; 88(6):2738-44.
110. Paulmyer-Lacroix O, Boullu S, Oliver C, Alessi MC, Grino M. Expression of the mRNA coding for 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 in adipose tissue from obese patients: an in situ hybridization study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002; 87 (6):2701-5.
111. Wake DJ, Rask E, Livingstone DE, Soderberg S, Olsson T, Walker BR. Local and systemic impact of transcriptional up-regulation of 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 in adipose tissue in human obesity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003; 88(8):3983-8.
112. Tiosano D, Eisentein I, Militianu D, Chrousos GP, Hochberg Z. 11 beta-Hydroxysteroid dehydrogenase activity in hypothalamic obesity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003; 88(1):379-84.
113. Tomlinson JW, Crabtree N, Clark PM, Holder G, Toogood AA, Shackleton CH, Stewart PM. Low-dose growth hormone inhibits 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 but has no effect upon fat mass in patients with simple obesity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003; 88(5):2113-8.
114. Andrews RC, Herlihy O, Livingstone DE, Andrew R, Walker BR. Abnormal cortisol metabolism and tissue sensitivity to cortisol in patients with glucose intolerance. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002; 87(12):5587-93.
115. Stewart PM, Shackleton CH, Beastall GH, Edwards CR. 5 alpha-reductase activity in polycystic ovary syndrome. *Lancet*. 1990; 335(8687):431-3.
116. Rodin A, Thakkar H, Taylor N, Clayton R. Hyperandrogenism in polycystic ovary syndrome. Evidence of dysregulation of 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase. *N Engl J Med*. 1994; Feb 330 (7):460-5.
117. Monder C, Stewart PM, Lakshmi V, Valentino R, Burt D, Edwards CR. Licorice inhibits corticosteroid 11 beta-dehydrogenase of rat kidney and liver: in vivo and in vitro studies. *Endocrinology*. 1989; 125(2):1046-53.

118. Diederich S, Grossmann C, Hanke B, Quinkler M, Herrmann M, Bahr V, Oelkers W. In the search for specific inhibitors of human 11beta-hydroxysteroid-dehydrogenases (11beta-HSDs): chenodeoxycholic acid selectively inhibits 11beta-HSD-I. *Eur J Endocrinol.* 2000; 142(2):200-7.
119. Barf T, Vallgarda J, Emond R, Haggstrom C, Kurz G, Nygren A, Larwood V, Mosialou E, Axelsson K, Olsson R, Engblom L, Edling N, Ronquist-Nii Y, Ohman B, Alberts P, Abrahmsen L. Arylsulfonamidothiazoles as a new class of potential antidiabetic drugs. Discovery of potent and selective inhibitors of the 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1. *J Med Chem.* 2002; 45(18):3813-5.
120. Berger J, Tanen M, Elbrecht A, Hermanowski-Vosatka A, Moller DE, Wright SD, Thieringer R. Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma ligands inhibit adipocyte 11beta -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 expression and activity. *J Biol Chem.* 2001; 276(16):12629-35.
121. Hermanowski-Vosatka A, Gerhold D, Mundt SS, Loving VA, Lu M, Chen Y, Elbrecht A, Wu M, Doebber T, Kelly L, Milot D, Guo Q, Wang PR, Ippolito M, Chao YS, Wright SD, Thieringer R. PPAR alpha agonists reduce 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 in the liver. *Biochem Biophys Res Commun.* 2000; 279(2):330-6.