TC DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

KANSER HASTALARINDA DİABETES MELLİTUS, GLUKOZ İNTOLERANSI VE ABDOMİNAL OBEZİTE İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Semiha HAVAY

İZMİR 2013

TC DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

KANSER HASTALARINDA DİABETES MELLİTUS, GLUKOZ İNTOLERANSI VE ABDOMİNAL OBEZİTE İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Semiha HAVAY

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Tuğba YAVUZŞEN

TEŞEKKÜR

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı'ndaki uzmanlık eğitim ve öğrenimim süresince her konuda bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen başta Ana Bilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Fatoş Önen olmak üzere tüm değerli hocalarıma, tez danışman hocam Doç. Dr. Tuğba Yavuzşen'e asistanlık dönemimde olduğu gibi, tezimi hazırlama sürecinde vermiş olduğu bilimsel katkı ve manevi desteğinden dolayı teşekkür ederim. Tezimin istatistikleri konusunda yardımcı olan Dokuz Eylül Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü Preventif Onkoloji Ana Bilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Hülya Ellidokuz'a, tezimin oluşturulması aşamasında verdiği fikirler nedeniyle Yrd. Doç. Dr. Rüksan Çehreli'ye, yaptığı katkılardan dolayı Prof. Dr. Fırat Bayraktar'a; ayrıca tez hastalarımın büyük bir bölümünün toplanmasında büyük fedakarlık gösteren Gündüz Tedavi Merkezi Kemoterapi Ünitesi hemşiresi Ulviye Aysever'e teşekkürlerimi sunarım.

Her zaman yanımda olan değerli dostlarım Dr. Saadet Koç Okudur, Dr. Sinem Burcu Kocaer ve asistanlığım süresince birlikte çalıştığım tüm doktor arkadaşlarıma, Gündüz Tedavi Merkezi Kemoterapi Ünitesi tüm çalışanlarına teşekkür ederim.

Son olarak hayatımın her aşamasında sonsuz destek ve sevgileriyle her zaman yanımda olan ve sabırları hiç tükenmeyen aileme teşekkürlerimi bir borç bilirim.

Saygılarımla

Dr. Semiha HAVAY

İÇİNDEKİLER

ŞEKİL LİSTESİ III

TABLO LİSTESİ III

KISALTMALAR V

ÖZET VII

SUMMARY IX

1. GİRİŞ - AMAÇ 1

2. GENEL BİLGİLER 3

2.1. Solid Organ Malignitelerine Genel Bakış 3

2.2. Metabolik Sendrom 6

2.2.1. *Tanım* *6*

2.2.2. *Epidemiyoloji* 6

2.2.3. *Tanı Kriterleri* 8

2.3. İnsülin Direnci 10

2.3.1. *Tanım* 10

2.3.2. *Etiyopatogenez* 10

2.3.2.1. *Prereseptör Düzeyinde İnsülin Direnci* 11

2.3.2.2. *Reseptör Düzeyinde İnsülin Direnci* 11

2.3.2.3. *Postreseptör Düzeyinde İnsülin Direnci* 11

2.3.3. *Ölçüm Yöntemleri* 11

2.4. Obezite 12

2.4.1. *Tanım* 12

2.4.2. *Epidemiyoloji* 12

2.4.3. *Yağ Dokusu* 13

2.4.4. *Ölçümü ve Tanısı* 14

2.5. DM ve Glukoz Tolerans Bozuklukları 16

2.5.1. Tanım 16

2.5.2. Epidemiyoloji 16

2.5.3. DM Tanısı ve Sınıflaması 17

2.5.4. Tanı Kriterleri 18

2.6. Dislipidemiler 19

2.7. Hipertansiyon 20
2.8. Metabolik Sendrom, Glukoz Tolerans Bozukluğu ve Kanser 21
2.8.1. İnsülinin Mitojenik ve Anti-Apoptotik Etkileri 22
2.8.2. IGF-1, İnsülin Direnci İle Hücre Proliferasyonu ve Sağkalım 24
2.8.3. İnsülin Direnciyle İlişkili Prokarsinojenik Özellikler 25
2.8.4. Obezite Kanser İlişkisi *27*
2.8.5. DM, Hiperglisemi ve Kanser Riski *29*
2.8.6. DM Tedavisi ve Kanser *31*
3. GEREÇ VE YÖNTEM 33
4. BULGULAR 36
5. TARTIŞMA 53
6. SONUÇ VE ÖNERİLER 60
7. KAYNAKLAR 61

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Dünya genelinde her iki cinsiyette kanser sıklığı ve mortalitesi

Şekil 2: Metabolik sendrom ve kanser gelişimi arasındaki bağlantıları gösteren diyagram

Şekil 3: İnsülin reseptörünün uyarılması ile aktive olan ana sinyal yolakları

Şekil 4: İnflamasyon, insülin direnci ile hücre proliferasyonu ve sağkalımı arasındaki etkileşimler

Şekil 5: Visseral obezite, adipokinler, protümörojenik çevre

Şekil 6: Obezite, insülin direnci ve hücre proliferasyonu ile sağkalımı arasındaki etkileşimler

Şekil 7: İnsülin - Kanser Hipotezi

Şekil 8: Tüm hastaların (A) ve tanı gruplarının (B) cinsiyete göre dağılımı

Şekil 9: Çalışmaya alınan hastaların malignite alt tipleri

Şekil 10: Hastaların ve tanı gruplarının metastaz varlığı açısından dağılımı

Şekil 11: Hastaların sigara (A) ve alkol (B) kullanım durumu

Şekil 12: Hastaların düzenli egzersiz (A) ve günlük aktivite durumu (B)

Şekil 13: Menopoz durumuna göre metabolik sendrom varlığı

Şekil 14: Hastalarda IDF'e göre metabolik sendrom kriterlerinin dağılımı

Şekil 15: Hastalarda VKİ dağılımı

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: DSÖ Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri

Tablo 2: NCEP ATP III Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri

Tablo 3: IDF Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri

Tablo 4: DSÖ VKİ Sınıflaması

Tablo 5: Cinsiyete göre bel çevresi ölçümleri

Tablo 6: 2010 ADA DM Tanı Kriterleri

Tablo 7: Hastaların demografik özellikleri

Tablo 8: Tanı gruplarında hipertansiyon varlığı

Tablo 9: Cinsiyete göre metabolik sendrom varlığı
Tablo 10: Tanı gruplarında metabolik sendrom varlığı
Tablo 11: Tanı gruplarında IDF'e göre metabolik sendrom kriterlerinin varlığı
Tablo 12: Tanı gruplarında VKİ dağılımı
Tablo 13: Cinsiyete göre obezite parametre ortalamaları
Tablo 14: Tanı gruplarında obezite parametre ortalamaları
Tablo 15: Tanı gruplarında santral obezite varlığı
Tablo 16: Cinsiyete göre santral obezite varlığı
Tablo 17: Cinsiyete göre BKO büyük ve küçük olanlar
Tablo 18: Tanı gruplarında BKO büyük ve küçük olanlar
Tablo 19: Meme kanserli kadınlarda menopoz statüsüne göre obezite parametreleri
Tablo 20: Cinsiyete göre lipid parametre ortalamaları
Tablo 21: Cinsiyete göre HDL dağılımı
Tablo 22: Tanı gruplarında HDL dağılımı
Tablo 23: Tanı gruplarında lipid parametreleri
Tablo 24: Hastalarda hipertrigliseridemi varlığı
Tablo 25: Tanı gruplarında LDL dağılımı
Tablo 26: Menopoz statüsüne göre lipid parametreleri
Tablo 27: Tanı gruplarında glukoz tolerans bozukluğu
Tablo 28: Cinsiyete göre glukoz tolerans bozukluğu
Tablo 29: Cinsiyete göre AKŞ, TKŞ, HbA1C ortalamaları
Tablo 30: Tanı gruplarında AKŞ, TKŞ, HbA1C ortalamaları
Tablo 31: Meme kanserli hastalarda menopoz durumuna göre AKŞ, TKŞ, HbA1C

KISALTMALAR

AACE:	Amerikan Klinik Endokrinologlar Birliği
ABD:	Amerika Birleşik Devletleri
ACS:	Amerikan Kanser Derneği
ADA:	Amerikan Diyabet Birliği
AKŞ:	Açlık kan şekeri
AMP:	Adenozin monofosfat
AMPK:	Adenozin monofosfat kinaz
BAG:	Bozulmuş açlık glukozu
BGT:	Bozulmuş glukoz toleransı
BKO:	Bel / Kalça çevresi oranı
BMI:	Body mass indeks
CETP:	Kolesterol ester transfer protein
CIGMA:	Glukozun sürekli infüzyon modeli
CRP:	C - reaktif protein
DM:	Diabetes mellitus
DSÖ:	Dünya Sağlık Örgütü
EGIR:	Avrupa İnsülin Direnci Çalışma Grubu
ESC:	Avrupa Kardiyoloji Derneği
Gab-1:	Büyüme faktör reseptör 2 ilişkili bağlayıcı protein-1
GDM:	Gestasyonel diabetes mellitus
GLUT:	Glukoz transporter
GTB:	Glukoz tolerans bozukluğu
HbA1C:	Hemoglobin A1C
HDL:	Yüksek dansiteli lipoprotein
HECT:	Hiperinsulinemik öglisemik klemp testi
HHA:	Hipotalamo - Hipofizer - Adrenal Aks
HOMA:	Homeostazis model assesment
IDF:	Uluslararası Diyabet Fedarasyonu
IGF:	İnsülin benzeri büyüme faktörü
IGFBP:	İnsülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein
IL:	İnterlökin
IR:	İnsülin reseptörü
IRS:	İnsülin reseptör substrat
İVGTT (FSIVGTT):	Sık aralıklı intravenöz glukoz tolerans testi
LDL :	Düşük dansiteli lipoprotein
LPL:	Lipoprotein lipaz
MAPK:	Mitogen activated protein kinase
MCP-1:	Monosit kemoatraktan protein - 1
METSAR:	Türkiye Metabolik Sendrom Araştırması
mTOR:	Mammalian target of rapamycin
NCEP ATP III:	Amerikan Ulusal Kolesterol Eğitim Programı 3. Erişkin Tedavi Paneli

NF-Kb:	Nükleer faktör kappa beta
NHANES:	National Health and Nutrition Examination Survey
NO:	Nitrik oksit
OGTT:	Oral glukoz tolerans testi
PAI-1:	Plazinojen aktivatör inhibitör - 1
PDK-1:	Pyruvate dehydrogenase kinase
PI3K:	Fosfadidilinsitol 3 kinaz
PIP3:	Fosfatidilinositol 3,4,5 - trifosfat
PKB:	Protein kinaz B
PKC:	Protein kinaz C
PKOS:	Polikistik over sendromu
PPAR:	Peroksisom proliferatör aktive reseptör
PTEN:	Phosphatase and tensin homolog
PTPaz:	Fosfotirozin fosfataz
RAS:	Renin angiotensin sistemi
RBP:	Retinol bağlayıcı protein
RIA:	Radioimmunoassay
ROS:	Reaktif oksijen türleri
Shc:	Src homoloji ve kollajen
SYA:	Serbest yağ asidi
TEKHARF:	Türkiye'de Erişkinlerde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri Sıklığı
TEMD:	Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Derneği
TG:	Trigliserid
TGF:	Transforme edici büyüme faktörü
TKŞ:	Tokluk kan şekeri
TNF:	Tümör nekrozis faktör
TURDEP:	Türkiye Diyabet Epidemiyolojisi
VKİ:	Vücut kitle indeksi
VLDL:	Çok düşük dansiteli lipoprotein
WHO:	World Health Organisation
YSH:	Yaşa standardize hız

ÖZET

KANSER HASTALARINDA DİYABETES MELİTUS, GLUKOZ İNTOLERANSI VE ABDOMİNAL OBEZİTE İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Semiha HAVAY

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı 35340 İnciraltı/İzmir

shavay@hotmail.com

Amaç: Visseral obezite, diyabet, hiperglisemi, metabolik sendrom ve subklinik inflamasyon durumlarında kanser riski artışını gösteren birçok kanıt bulunmaktadır. Bu çalışma ile kanser hastalarında metabolik sendrom, abdominal obezite ve GTB (glukoz tolerans bozukluğu) değerlendirilerek aralarında anlamlı ilişkinin olup olmadığı sorularına yanıt aranması amaçlanmıştır.

Yöntem: Çalışmaya Temmuz 2012 - Ocak 2013 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Tıbbi Onkoloji polikliniğine başvuran yeni tanı 118 kanser hastası alınmıştır. Her hastaya özgeçmiş, soygeçmiş, alışkanlıklar, fiziksel aktivitenin değerlendirildiği anket uygulandı. Boy, kilo, BÇ (bel çevresi), KÇ (kalça çevresi) ölçüldü, VKİ (vücut kitle indeksi), BKO (bel kalça oranı) hesaplandı. Rutin tetkikler sırasında bakılan lipid parametreleri AKŞ (açlık kan şekeri), TKŞ (tokluk kan şekeri), HBA1C değerleri kullanıldı. Hastalar meme, GİS (gastrointestinal sistem kanserleri), akciğer kanseri olarak üç gruba ayrıldı. IDF'e göre metabolik sendrom kriterleri irdelenerek kanser ile ilişkisi değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya 33 akciğer, 31 kolorektal, 30 meme, 12 mide, yedi pankreas, dört özofagus, bir safra yolu karsinomlu hasta dahil edildi. Hastaların 73 (%61,9)'ü erkek; 45 (%38,1)'i kadın; ortalama yaşı 57,7 ± 11,2 yıldır. Hastaların %39,83'de; kadınların %57,8; erkeklerin %28,8'de metabolik sendrom saptandı (p=0,002). Meme kanserli hastalarda (p=0,014) ve postmenopozal dönemde (p=0,024) daha sık olduğu görüldü. VKİ ortalaması hastalarda 26 ± 4,5 kg/m² olup; kadınlarda ve meme kanserinde daha yüksek saptandı (p=0,000). Hastaların %61; kadınların %82,2; erkeklerin %47,9'unun santral obez olduğu görüldü (p=0,000). Meme kanserli hastaların %90; GİS kanserlilerin %58,18; akciğer kanserlilerin %39,39'da santral obezite saptandı (p=0,000). Meme kanserli hastaların BKO (p=0,008), BÇ (p=0,016),

VKİ (p=0,063) ortalamaları postmenopozal dönemde daha yüksek bulundu. Hastaların %40,7'de HDL düzeyi düşüktü. Cinsiyet ve tanı grupları arasında AKŞ, TKŞ, HbA1C ortalamaları yönünden anlamlı fark saptanmadı. Postmenopozal meme kanserli hastalarda HbA1C ortalaması daha yüksek bulundu (p=0,000). Tanı grupları ve cinsiyete göre GTB varlığı yönünden anlamlı fark saptanmadı.

Sonuç: Kanser metabolik sendrom ilişkisini incelediğimiz bu çalışmamızda metabolik sendrom ve santral obezitenin kadınlarda, meme kanserli hastalarda ve postmenapozal dönemde daha sık olduğunu saptadık; cinsiyet ve tanı grupları arasında GTB yönünden anlamlı fark saptamadık. Türk toplumundaki metabolik sendrom kanser ilişkisini ve altta yatan mekanizmayı açıklayacak daha kapsamlı ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Kanser, metabolik sendrom, glukoz intoleransı, obezite

SUMMARY

THE ASSESSMENT OF THE RELATIONSHIP BETWEEN DIABETES MELLITUS, GLUCOSE INTOLERANCE AND ABDOMINAL OBESITY IN CANCER PATIENTS

Semiha HAVAY M.D.

Dokuz Eylul University School of Medicine, Department of Internal Medicine

Dokuz Eylul University School of Medicine, Department of Internal Medicine, 35340 Inciraltı/Izmir, shavay@hotmail.com

OBJECTIVE: Several studies show evidence of increasing the risk of cancer by visceral obesity, diabetes, hyperglycemia, metabolic syndrome, subclinical inflammation. The main objective of this study is searching for answer to the question whether there is a significant relationship between metabolic syndrome, abdominal obesity and glucose tolerance disorders (GTD) in cancer patients by evaluating each of them.

METHOD: The 118 new diagnosed cancer patients who were admitted to the Dokuz Eylul University School of Medicine Division of Medical Oncology outpatient clinic in July 2012 - January 2013 were included in the study. Each of the patients were applied a questionnaire which evaluating medical history, family history, habits, physical activity. Height, weight, waist circumference, hip circumference were measured, BMI and WHR were calculated. Total cholesterol, triglycerides, HDL, LDL, fasting blood glucose (FBG), postprandial blood glucose (PPG), HbA1c values were used that were examined routinely. Patients with breast, GIS cancers, lung cancer were divided into three groups. Relationship between metabolic syndrome and cancer were evaluated by examining criteria of metabolic syndrome according to IDF individually.

FINDINGS: 73 of the patients (61.9%) were male, 45 were (38.1%) female; mean age was 57.7 ± 11.2 years. 33 lung, 31 colorectal, 30 breast, 12 stomach, seven pancreas, four esophagus, one bile duct carcinoma patients were included to the study. Metabolic syndrome was detected in 39.83% of the patients; 57.77% of the

women, 28.76% of the men (p = 0.002). It was found more frequent among the patients who have breast cancer (p = 0.014) and postmenopausal women (p = 0.024). The average of BMI was 26 ± 4,5 kg / m² and in women and patients with breast cancer were higher (p = 0.000). 61% of the patients, 82.2% of the women and 47.9% of the men were found to be centrally obese (p = 0.000). Central obesity was found in 90% of breast cancer, 58.18% of GİS cancer, 39.39% of AC cancer patients (p = 0.000). The average of WHR (p = 0.008), WC (p = 0.016), BMI (p = 0.063) in breast cancer patients were found higher in postmenopausal period. 40.7% of the patients had lower levels of HDL. There was no significant difference in FBG, PPG, and HbA1C between gender and diagnostic groups. The mean of HbA1C was higher in postmenopausal breast cancer patients (p = 0.000). There was no significant difference in GTD between gender and diagnostic groups.

RESULTS: In this study that we examined the relationship between metabolic syndrome and cancer. We found that metabolic syndrome was more frequent in women, breast cancer patients and postmenopausal period; obesity was more frequent in women and breast cancer patients; central obesity was more frequent in women, breast cancer patients and postmenopausal period. There was no significant difference in GTD between gender and diagnostic groups. Further comprehensive researches are required to evaluate the relationship between metabolic syndrome and cancer and underlying mechanisms of them.

Keywords: Cancer, metabolic syndrome, glucose intolerance, obesity

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kanser, hem dünyada hem de ülkemizde kardiyovasküler hastalıklardan sonra ikinci ölüm nedenidir. Son yılların verilerine bakınca kanseri bir toplum sağlığı problemi olarak görmek yanlış olmayacaktır. Özellikle ortaya çıkışının önlenebildiği, taramalarla ölümün yok edilebildiği ve erken tedavinin yaşam kalitesine çok şey katabildiği kanserleri göz önüne alırsak birincil ve ikincil korunmanın öneminin boyutu anlaşılacaktır [1].

Metabolik sendrom; insülin direnci temelinde ortaya çıkan, klinik tablosunda BGT, DM, santral obezite, esansiyel hipertansiyon, dislipidemi, proinflamatuar ve protrombotik öğeleri bulunduran, prematür aterosklerozun yer aldığı, kardiyovasküler hastalık riskinin artışı ile ilişkili olan bir risk faktörü topluluğudur [2]. Lipolitik aktivitesi ve salgıladığı adipositokinler aracılığı ile metabolik sendrom gelişiminde ve sonuçlarının ortaya çıkmasında özellikle abdominal obezitenin önemli etkileri vardır [3].

Dünyada ve ülkemizde hızla artan bir halk sağlığı problemi olan obezite, bazı proinflamatuar sinyal yolaklarının aktivasyonu ve anormal adipositokin üretimi ile karakterize, kronik bir inflamatuvar cevap ile ilişkilidir [4-6]. İnsülin direnci ile birlikte gözlenen abdominal obezite, tip 2 DM, hiperglisemi, metabolik sendrom, subklinik inflamasyon, glisemik indeksi ve doymuş yağ içeriği yüksek diyet ile beslenme durumlarında kanser gelişimi ya da kanser öncesi değişimleri eşleyen birçok kanıt bulunmaktadır [7]. Yapılan çalışmalarda obezitenin meme (postmenopozal), endometrium, kolon, böbrek, özofagus adenokarsinom, pankreas, safra kesesi, over, serviks, prostat ve karaciğer kanserleri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Hematolojik maligniteler içinde özellikle NHL, lösemiler ve multiple myeloma gelişimi ile obezite ve insülin direnci arasında ilişki olabileceği de rapor edilmiştir [8].

DM ve kanser arsındaki biyolojik bağlantılar tam olarak anlaşılamamakla beraber; epidemiyolojik araştırmalardan elde edilen birçok kanıt bu iki hastalığın yakından ilişkili olduğunu göstermiştir. Yaş, cinsiyet, etnik köken gibi değiştirilemeyen risk faktörleri ile obezite, diyet, fizik aktivite, alkol, sigara kullanımı gibi hayat tarzı değişikliği ile değiştirilebilen risk faktörlerini paylaştıkları bilinmektedir [9,10].

Hipertansiyonun apoptozisi engelleyip modifiye ederek kanser riskini arttırabileceğine dair yayınlar vardır [11].

Tüm bu bilinen sonuçlara rağmen metabolik sendrom kanser ilişkisini ortaya koyan epidemiyolojik çalışma sayısı literatürde azdır.

1- Metabolik sendrom, obezite, DM ve kanser insidansı ve prognozu arasında anlamlı bir ilişki var mı?

2- Metabolik sendrom, obezite, DM ve kanserde yaygın risk faktörleri neler?

3- Metabolik sendrom, obezite, DM ve kanser arasındaki potansiyel biyolojik bağlantılar neler?

Metabolik sendrom, diyabetes mellitus, obezite ve kanser arasındaki bağlantıların daha net anlaşılmasıyla gelecekte kanseri önleme ve en uygun hasta yönetimine olanak sağlayan sonuçlara ulaşılabilecektir.

Bu çalışma ile yeni tanı almış kanser hastalarında metabolik sendrom, abdominal obezite ve glukoz metabolizma bozukluğu değerlendirilerek ortak risk faktörleri, aralarında anlamlı ilişkinin olup olmadığı sorularına yanıt aranması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Solid Organ Malignitelerine Genel Bakış

Yüzlerce farklı dokunun değişik molekuler mekanizmalarla ortaya çıkmış proliferatif, invaziv ve saldırgan yapıya sahip hastalıklarına topluca kanser denilse de, kanserlerde cok değişik klinik seyir ve tedaviye cevap farklılıkları mevcuttur. Kanser hem dünyada hem de ülkemizde %22' lik oran ile kardiyovaskuler hastalıklardan sonra ikinci ölüm nedenidir. Özellikle ortaya çıkışının önlenebildiği, taramalarla ölümün yok edilebildiği ve erken tedavinin yaşam kalitesine cok şey katabildiği kanserleri göz önüne alırsak birincil ve ikincil korunmanın öneminin boyutu anlaşılacaktır. Bir başka açıdan bakışla her üç kanserin biri beslenme hataları, biri de tütün kullanımı ile ilgilidir. Bu, her üç kanserli hastadan ikisinin bilinçli bir toplum yaratılarak kanser olmaktan kurtarılabileceği anlamına da gelmektedir [1].

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) Uluslararası Kanser Araştırmaları Kurumunun yayınladığı 2008 Dünya Kanser Raporuna göre; kanserden ölümler tüm ölümlerin sekizde birini oluşturmaktaysa da doğrudan ölüm nedeni kanser olmadığı halde öldüğünde kanser hastası olan insanlar da eklenirse sayısı daha da fazla olacaktır. 2008'de dünya genelinde 12,4 milyon (erkeklerde 6.672.000 ve kadınlarda 5.779.000) yeni kanser vakası ve 7,6 milyon (erkeklerde 4.293.000 ve kadınlarda 3.300.000) kanser nedenli ölüm meydana geldiği, kanserli 25 milyon kişinin halen hayatta oldugu tahmin edilmektedir. Kanser görülme sıklığı yüz binde 150 - 300 arasıdadır. Küresel kanser yükü geçtigimiz 30 yılda iki kattan daha fazla artmıstır. Dünya nüfusunun süregelen artışı ve yaşlanması kanser yükü üzerinde de büyük değişikliklere yol açacaktır. 2030'a gelindiğinde 27 milyon kanser vakası, kanserden kaynaklanan yıllık 17 milyon ölüm ve son beş yıl içinde kanser tanısı konmus 75 milyon kişi rakamlarına ulaşılması beklenmektedir. Yaşam boyunca her iki erkekten ve her üç kadından birisinde kanser gelişmesi beklenmektedir [12].

2007 yılında dünyada meydana gelen toplam 60 milyon ölümün yaklaşık olarak 7,9 milyonu (%13) kanserden kaynaklanmıştır. Ülkemizde ise 2000 yılındaki toplam 430,459 ölümün 56,250'si (%13,1) kanserlerden meydana gelmiş olup dünya ile benzerlik göstermektedir. Türkiye'de kanser insidansı 2002 yılı için yüzbin nüfusta 133,8; 2003 yılında 148,5; 2004 yılında ise 167,7 olmuştur. 2006 yılında Türkiye'de

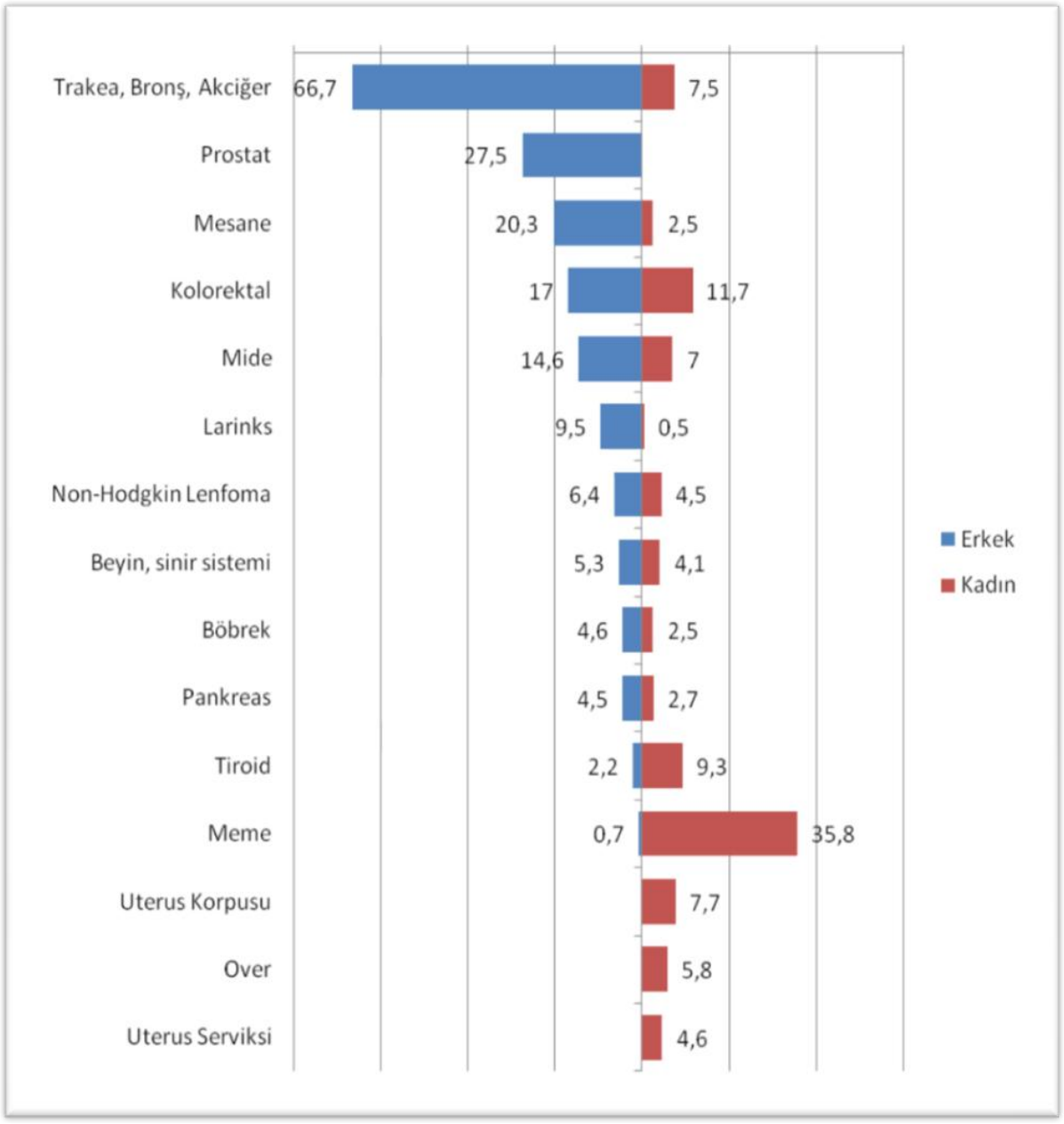
toplam kanser insidans hızı yüzbin nüfusta 229,0, erkeklerde 256,4; kadınlarda ise 158,1 olarak bulunmuştur. Yıllara göre söz konusu duruma bakıldığında her iki cinsiyet için ülkemizde düzenli olarak yeni vaka sayısında artış bulunmaktadır. Ulusal düzeyde ölüm nedenlerinin temel hastalık gruplarına göre dağılımına bakıldığında kanserler 2. sırada gelmektedir [1].

Tüm dünyada insidans açısından en sık kanser türleri akciğer (1.52 milyon vaka), meme (1.29 milyon) ve kolorektal (1.15 milyon) kanserlerdir. Akciğer kanseri prognozu çok kötü olduğu için en sık ölüm nedenidir (1.31 milyon). Bunu 780 000 ölüm ile mide kanseri ve 699 000 ölüm ile karaciğer kanseri takip etmektedir. Ülkemizde ise 2002 yılında en sık akciğer kanseri görülmektedir. İkinci sırada meme (%7.79), üçüncü sırada mide (%4.29), dördüncü sırada deri ve beşinci sırada mesane kanserleri gelmektedir [1].

Amerikan Kanser Derneği (ACS) 2008 yılı verilerine göre; Amerika Birleşik Devletleri (ABD) de toplam 1.437.180 yeni kanser olgusu görülmüş olup (derinin bazal ve epidermoidhücreli karsinomu, mesane insitu karsinom vakaları hariç) bunların ilk sırasında 215.120 (% 14.96) olgu ile akciğer ve bronşlara ait kanserler gelmektedir. İkinci sırada ise 186.320 (% 12.96) olgu ile prostat kanseri, üçüncü sırada meme kanseri 182.460 (%12.69) olguları gelmektedir. Bunları sırasıyla kolorektal (% 10.35), nonhodgkin lenfoma (% 4.60), malign melanom (% 4.34) takip etmektedir. Cinsiyetlere göre kanser görülme sıklıkları incelendiğinde ise erkeklerde % 25 ile en fazla prostat kanseri, ikinci sırada % 15 ile akciğer ve bronş kanserleri, üçüncü sırada % 10 ile kolorektal kanserler gelmektedir. Kadınlarda bu sıralama % 26 ile meme, ikinci sırada % 14 ile akciğer ve bronşlar, üçüncü sırada % 10 ile kolorektal kanserler gelmektedir [13-15].

Globocan 2002'de yer alan Türkiye tahminleri şöyledir: Erkeklerde deri dışındaki tüm kanserler icin kaba insidans hızı yüz binde 110, YSH (yaşa standardize hız, dünya standart nüfusu) yüz binde 137,3'dir. Erkeklerde en sık görülen kanserler akciğer, mide, mesane, kolorektal, larinks, prostat (sırasıyla YSH 47,7; 12,2; 11,0; 9,1; 8,0; 8,0) kanserleri olarak tahmin edilmiştir. Kadınlarda deri dışındaki tüm kanserler için kaba hız yüz binde 82, YSH yüz binde 91,2'dir. İlk altı sırada ise meme, kolorektal, mide, over, akciğer kanserleri ve lösemiler (sırasıyla YSH 22.0;8.5; 6.4; 5.4; 5.3; 4.7) yer almaktadır. Erkeklerde deri dışındaki tüm kanserler için kaba

mortalite hızı yüz binde 85,7, YSH yüz binde 107,8; kadınlarda deri dışında tüm kanserler için kaba mortalite hızı yüz binde 82, YSH yüz binde 91,2 olarak tahmin edilmiştir [1].



Şekil 1: Dünya genelinde her iki cinsiyette kanser sıklığı ve mortalitesi (http://globocan.iarc.fr/factsheets/populations/factsheet.asp)

Küresel çapta akciğer kanseri en fazla ölüme (1,31 milyon) neden olan kanserken onu mide kanseri (780.000 ölüm) ve karaciğer kanseri (699.000 ölüm) izlemiştir. Kanser vakalarının yarıdan fazlası ve ölümlerin %60'ı az gelişmiş ülkelerde meydana gelmektedir. Zengin ülkelerde akciğer, meme, prostat ve kolorektal

kanserler çoğunluktadır; kanserlerin üçte biri tütün kullanımından ve %10'u kronik enfeksiyonlardan kaynaklanır. Orta ve fakir ülkelerde ise mide, karaciğer, ağız boşluğu ve farenks ile serviks kanserleri çoğunluktadır; bunların dörtte biri kronik enfeksiyon kaynaklı görünmektedir, ancak tütünün neden olduğu kanserlerin oranı artmaktadır [12].

Kanserden korunmanın oldukça önem kazandığı günümüzde; korunma yöntemlerinin bilinmesi, tarama, erken tanı yöntemleri tedaviden elde edilen basarının artmasında önemli bir yere sahiptir [16,17]. Kanserin yaş, cinsiyet, coğrafi dağılım, çevre faktörlerine göre özelliklerinin, sıklığının belirlenmesi, kanser tarama, korunma ve kontrol çalısmalarında stratejilerin belirlenmesinde ve gereken önlemlerin alınmasında önemli bir yere sahiptir [18].

2.2. Metabolik Sendrom

2.2.1. *Tanım*

Metabolik sendrom, insülin direnci temelinde ortaya çıkan, klinik tablosunda glukoz tolerans bozukluğu, diabetes mellitus, santral obezite, esansiyel hipertansiyon, dislipidemi, proinflamatuar ve protrombotik öğeleri bulunduran, prematür aterosklerozun yer aldığı, kardiyovasküler hastalık riskinin artışı ile ilişkili olan bir risk faktörü topluluğudur [2].

İsveçli araştırmacı Dr. Eskil Kylin 1920'li yılların başlarında hipertansiyon, hiperglisemi ve hiperürisemiden oluşan bir bulgu topluluğu ile karakterize bir bozukluk tanımlamıştır [19]. Daha sonra 1960'lı ve 1970'li yıllarda, özellikle hipertansiyon, diyabetes mellitus, dislipidemi ve obezite başta olmak üzere çeşitli kardiyovasküler risk faktörlerinin bir araya toplanması açıklanmış, Reaven 1988 yılında bu kardiyovasküler risk faktörleri topluluğunu Sendrom X olarak adlandırmış ve altta yatan neden olarak insülin direncini ileri sürmüştür [20].

2.2.2. Epidemiyoloji

ABD'de, NHANES III (National Health and Nutrition Examination Survey) verilerine göre metabolik sendrom prevalansı, genel popülasyonda % 22, 20-29 yaş grubunda % 7, 60-69 yaş grubunda % 44, 70 yaş üzerinde % 42 olarak bildirilmiştir [21].

1990'ların başında, Framingham Kalp Çalışmasında başlangıçta metabolik sendrom prevalansı erkeklerde %26,8; kadınlarda % 16,6 bulunmuş, 8 yıllık takip sonrasında yaşa göre düzeltilmiş değerlerde, prevalansta erkeklerde %56, kadınlarda %47'lik artış saptanmıştır [22].

Ülkemizde TEKHARF (Türkiye'de Erişkinlerde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri Sıklığı) çalışmasında ise, metabolik sendrom sıklığı 30 yaş ve üstü erkeklerde %28, kadınlarda %45 olarak tespit edilmiştir. Aynı çalışmada obezite sıklığı erkeklerde %21, kadınlarda %43 oranında bulunmuş, insülin direnci göstergesi olarak açlık insülin konsantrasyonlarının ≥10 mlU/l olma sıklığı her beş kişiden ikisinde saptanmıştır [23].

2004 yılı METSAR (Türkiye Metabolik Sendrom Araştırması) sonuçlarına göre 20 yaş ve üzeri erişkinlerde metabolik sendrom sıklığı % 35 olup, kadınlarda % 41,1; erkeklerde % 28,8 'dir [24].

1997-1998 'de Türkiye Diyabet Epidemiyolojisi 1 (TURDEP-I) çalışmasında Türkiye'de DM sıklığı % 7,2 ve bozulmuş glukoz toleransı (BGT) %6,7; genel obezite; % 22,3, santral obezite %34; hipertansiyon sıklığı %28,9 bulunmuştur. 2010 yılında TURDEP-II (Türkiye diyabet, hipertansiyon, obezite ve endokrinolojik hastalıklar prevelans çalışması 2) çalışmasının ilk sonuçlarına göre Türkiye'de son 12 yılda erişkin nüfusun yaş ortalaması 4 yıl yükselmiştir. Ayrıca kadınlarda ortalama kilo 6 kg, bel çevresi 6 cm, kalça çevresi 7 cm; erkeklerde ise ortalama kilo 8 kg, bel çevresi 7 cm, kalça çevresi 2,8 cm artmıştır. TURDEP 1 populasyonuna göre standardize edilmiş hesaplamalara göre Türkiye'de obezite sıklığı %31,2, santral obezite %46,3 ve hipertansiyon sıklığı %25,6 oranında bulunmuştur. Erkeklerde kilo fazlalığının, kadınlarda ise obezitenin daha yaygın olduğu gözlenmektedir. Genel olarak erişkin yaşlardaki Türk toplumunun 2/3'ü kilolu veya obez olduğu bulunmuştur. TURDEP 1 populasyonuna göre standardize edildiğinde diyabet prevalansının son 12 yılda %90 artış ile %13,7'e ulaştığı hesaplanmıştır. Aynı şekilde BGT sıklığı son 12 yılda %107 oranında, genel ve/veya santral obezite ise %40 civarında artış göstermiştir. Bu süreçte hipertansiyonun %11 oranında azalmış olduğu görülmektedir. Bu rakamlar 2010 yılı itibarı ile Türkiye'de DM nüfusunun 6,5 milyon civarında olduğuna işaret etmektedir. Diyabetlilerin %50'sinde genel obezite,

%71,4'ünde santral obezite, %53'ünde hipertansiyon ve %32'sinde hem obezite hem hipertansiyon mevcuttur [25].

TEKHARF ve Türk Kalp Çalışması'nda metabolik sendrom bileşenlerinden biri olan HDL (High Density Lipoprotein) kolesterol düzeylerinin Türk halkında düşük olduğu bildirilmiştir [26].

Türk Hipertansiyon ve Böbrek Hastalıkları Derneği tarafından yapılan Hipertansiyon Prevalansı Çalışması'nda, ülkemizde 18 yaş ve üzerinde hipertansiyon görülme sıklığı %31,8 olarak saptanmış, bu oran erkeklerde %27,5 kadınlarda %36,1 bulunmuştur. Metabolik Sendrom Derneği tarafından 2008'de yapılan ve Türkiye'nin birçok ilinde 1296 kişinin incelendiği "Kardiyometre" başlıklı araştırmanın sonuçlarına göre, toplumumuzda ortalama olarak kadınlarının kilosu 74,3 kg iken erkeklerin kilosunun ise 80,6 kg olduğu ortaya konulmuştur. Bel çevresi ortalaması erkeklerde 94,7 cm, kadınlarda 89,7 cm olarak saptanmış, Türkiye'de genel obezite oranı %39,7 iken, erkeklerde obezite oranı %27,7 ve kadınlarda %45,3 olduğu belirlenmiştir. Hipertansiyonun 20-44 yaş arasında %19; 45-64 yaş arasında %58; 65 yaş üzerinde ise %79,8 oranında görüldüğü rapor edilmiştir [27].

2.2.3. Tanı Kriterleri

1998'de DSÖ DM, glukoz intoleransı, bozulmuş açlık glisemisi (BAG) veya insülin direnci ile beraber, hipertansiyon, dislipidemi (hipertrigliseridemi ve/veya düşük HDL), obezite veya mikroalbuminüriden en az ikisinin bulunmasını metabolik sendrom olarak tanımlamıştır [28]. Avrupa İnsülin Direnci Çalışma Grubu'nun (European Group for the Study of Insulin Resistance; EGIR) 1999'daki tanımlaması, insülin direncini temel unsur olarak alması açısından DSÖ tanımı ile benzerdir. Farklı olarak, insülin direnci için açlık insülin düzeyi ölçümünü yeterli kabul eder [29, 30]. 2001'deki Ulusal Kolesterol Eğitim Programı Erişkin Tedavi Paneli (National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III; NCEP-ATP III) raporunda ise, insülin direncine metabolik sendrom tanımında yer verilmemiştir [31]. NCEP-ATP III, Oral Glukoz Tolerans Testini (OGGT) gerekli görmemesi ve açlık kan şekerini temel alması nedeniyle daha pratiktir. Bu tanımda eksik görülen nokta, insülin direnci olan hastaları kapsamamasıdır [32].

Uluslararası Diyabet Cemiyeti (IDF), 2005'te santral obeziteyi, metabolik sendrom patogenezindeki önemine dikkat çekerek, tanımlamanın merkezine almıştır (23). DSÖ obezite kriterlerinin Asya halkında pratik olmadığından yola çıkarak, IDF sınıflamasında, obezite için etnik farklılıklar göz önünde bulundurulmuştur [29].

Şu ana kadar uluslararası federasyon ve kurullar tarafından kabul edilmiş metabolik sendrom kriterleri tablo 1-3'de özetlenmiştir.

Tablo 1: DSÖ Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri – 1999 [28].

Asağıdakilerden en az biri:
- İnsülin direnci
- Bozulmuş glukoz toleransı
- Aşikar DM ve
Asağıdakilerden en az ikisi:
- Hipertansiyon (>140/90 mmHg veya ilaç kullanıyor olmak)
- Dislipidemi (TG >150 mg/dL veya HDL E <35 mg/dL, K <39mg/dl)
- Abdominal obezite (BKİ>30 kg/m² veya BKO erkekte 0,90, kadında 0,85)
- Mikroalbuminüri (idrar albumin atılımı >20mcg/dk veya albumin/kreatinin oranı >30mg)

DM: Diyabetes mellitus, TG: Trigliserid, HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein, E: Erkek, K: Kadın, BKİ: Bedenkütle indeksi

Tablo 2: NCEP ATP III Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri – 2001 [33].

Aşağıdakilerden en az üçü:
- Abdominal obezite (Bel çevresi: E >102 cm, K >88 cm)
- Hipertrigliseridemi (TG >150 mg/dL)
- Düşük HDL (E <40 md/dL, K <50 mg/dL)
- Hipertansiyon (KB >130/85mmHg)
- Hiperglisemi (Açlık kan glukozu >110 mg/dL)

TG: Trigliserid, HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein, E: Erkek,K: Kadın, KB: Kan basıncı.

Tablo 3: IDF Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri – 2005 [23].

-Santral obezite (Bel çevresi: E >94 cm, K >80 cm)
İlaveten asağıdakilerden ikisi
- Hipertrigliseridemi (TG >150 mg/dL veya TG düsürücü tedavi alıyor olmak)
- Düşük HDL (E <40 md/dL, K <50 mg/dL veya HDL yükseltici tedavi alıyor olmak)
- Hipertansiyon (KB >130/85 mmHg veya antihipertansif tedavi alıyor olmak)
- Hiperglisemi (Açlık kan glukozu >100 mg/dL veya önceden Tip2 DM tanısı almış olmak)

DM: Diyabetes mellitus, TG: Trigliserid, HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein, E: Erkek, K: Kadın

2.3. İnsülin Direnci

2.3.1. *Tanım*

İnsülin direnci kavramı ilk kez 1936'da Himsworth tarafından insüline duyarlı ve insüline duyarlı olmayan iki diyabetik hastanın bulunduğunu ileri sürülerek gündeme getirilmiştir. Reaven 1988'de insülin direnci, hiperinsülinemi, obezite, glukoz tolerans bozukluğu, hipertrigliseridemi, azalmış HDL kolesterol konsantrasyonu, hipertansiyon ve koroner arter hastalığından oluşan insülin direnci sendromunu (Sendrom X'i) tarif etmiştir [20, 34]. İnsülin direncinin ana özelliklerini yağ dokusunda artmış lipoliz, kaslarda azalmış glukoz alımı ve artmış glukoneogenez oluşturur. Obezite, metabolik sendrom, tip 2 DM, lipodistrofi, polikistik over sendromu (PKOS) ve kronik enfeksiyon gibi bir çok hastalık insülin direnci ile ilişkilendirilmiştir [35].

2.3.2. Etiyopatogenez

İnsülin, karaciğer, kas ve yağ gibi hedef dokularda etkinlik göstererek enerji homeostazisini kontrol eden bir hormondur. İnsülin direnci, hedef dokuların insülin miktarına göre beklenen yanıttan daha zayıf biyolojik yanıt vermeleri ile ortaya çıkar. Hedef dokular, insüline uygun yanıt vermeyerek, hiperglisemiye ve pankreatik beta hücrelerinden daha fazla insülin sekrete edilmesine (hiperinsülinemi) neden olurlar [34]. İnsülin direncinin oluşmasında reseptör ve özellikle postreseptör düzeyindeki defektler daha önemli olup, prereseptör düzeyindeki defektler daha az rol oynar [36].

2.3.2.1. Prereseptör Düzeyinde İnsülin Direnci

a) Anormal beta hücre salgı ürünleri: İnsülin geninde yapısal mutasyonlar sonucu, anormal defektif insülin molekülleri oluşur, proinsülin-insülin dönüşümü tam olmaz, endojen insüline karşı doku yanıtı azalarak direnç oluşur.

b) Dolaşan insülin antagonistleri: kortizol, büyüme hormonu, glukagon, katekolamin gibi hormonal antagonistler, serbest yağ asitleri, anti insülin antikorları ve insülin reseptör antikorları.

c) İskelet kası kan akımında ve kapiler endotel hücrelerde bozukluklar [36].

2.3.2.2. Reseptör Düzeyinde İnsülin Direnci:

İnsülinin bağlanma defekti ile ilgili olup, reseptör sayısının azalması ve reseptördeki mutasyonlara bağlı iki tip bozukluk söz konusudur. Tip 2 diyabetiklerde reseptör afinitesinde herhangi bir değişiklik olmaksızın, insülin reseptör sayısında azalma mevcuttur [36].

2.3.2.3. Postreseptör Düzeyinde İnsülin Direnci:

Son yıllarda insülin direncinin oluşmasında en önemli katkıyı postreseptör düzeydeki defektlerin oluşturduğu ileri sürülmektedir [37]. Postreseptör düzeyindeki defektler;

- İnsülin reseptör tirozin kinaz aktivitesinin azalması
- İnsülin reseptör sinyal ileti sistemindeki anormallikler
- Glukoz transportunda azalma
- Glukoz fosforilizasyonunda azalma
- Glukojen sentaz aktivitesinde bozulma
- Glukoliz / glukoz oksidasyon işlevlerinde bozukluklar olarak sayılabilir [36].

2.3.3. Ölçüm Yöntemleri

*İndirekt Metodlar***:** İnsülin direncinin kalitatif değerlendirilmesidir. Açlık insülin düzeyi, açlık insülin / glisemi oranı, açlık insülin / C-peptid oranı, OGTT'de 1. saat insülin düzeyi, OGTT'de 1. saat insülin / glisemi oranı.

*Direkt Metodlar***:** İnsülin direncinin kantitatif değerlendirilmesidir. Homeostasis model assesment (HOMA), continuous infusion of glucose with model assesment (CIGMA), minimal model [sık aralıklı intravenöz glukoz tolerans testi (İVGTT), hiperglisemik klemp, öglisemik hiperinsülinemik klemp testi (HECT), insülin tolerans testi [36].

2.4. Obezite

2.4.1. *Tanım*

Önemli bir halk sağlığı sorunu haline gelen obezite günümüzde beraberinde kişiye yüklediği ek hastalıklar ve toplumsal problemler nedeniyle; kronik, ilerleyici, mortalite ve morbiditesi yüksek bir hastalık olarak kabul edilmektedir [38].

Aşırı kilo ve obezite terimleri bilimsel literatürde ve günlük yazışmalarda genellikle birbirlerinin yerine kullanılsa da, bu iki kavram farklıdır. Obezite vücutta aşırı yağ birikimi icin kullanılan bir terimdir ve insan sağlığı açısından major bir risk faktörü olan genel bir halk sağlığı problemidir. Kilo fazlalığı ise vücut ağırlığının referans değerlerinden fazla olması olarak tanımlanmaktadır [23].

2.4.2. Epidemiyoloji

Obezite prevalansı son üç dekatta keskin bir artış göstermiştir. NHANES III'e göre, ABD'nde erişkinlerin %32'si aşırı kilolu ve %22,5'u obezdir. NHANES 2 ve 3 çalışmaları karşılaştırıldığında obezite sıklığında %8'lik artış görülmüştür. NHANES III'te, metabolik sendrom, normal kiloda olanların % 5, kilolu olanların % 22, obezlerin ise % 60'ında saptanmıştır [3].

ABD'de 900000 erişkini içeren ileriye yönelik bir çalışmada kansere bağlı ölümlerin kadınlarda %20, erkeklerde %14'ünden obezitenin sorumlu olduğu bulunmuştur [24].

Ülkemizde yapılan TEKHARF çalışmasında 1997/1998 kohortunun bütününde ≥30 kg/m² olanların prevalansı erişkin erkeklerde %18,7; erişkin kadınlarda %38,8 idi [39]. Türkiye'de 15 ilde yapılan TURDEP-1 çalışmasına göre beden kitle indeksi (BKİ) ≥30 kg/m² olanların sıklığı % 22,3 bulunmuştur. Kadınlarda obezite %30, erkeklerde %13 oranında saptanmıştır. Bu çalışmaya göre; obezite sıklığı kırsal alanda yaşayanlarda (%19,6) kentlerde yaşayanlara (%23,8) göre daha düşüktür. Obezite

prevalansı Doğu Anadolu'da en düşük (%17,2), İç Anadolu'da en yüksek (%25) bulunmuştur. Orta yaş grubunda (40-65 yaş) obezite oranı ise %30 civarındadır. Bel çevresi ölçümü dikkate alındığında (kadınlarda >88 cm, erkeklerde >102 cm) santral tip obezite sıklığı %34,9 olarak saptanmıştır [40]. TURDEP-II çalışmasının sonuçlarına göre kadınlarda ortalama kilo 6 kg, bel çevresi 6 cm, kalça çevresi ise 7 cm; erkeklerde ise ortalama kilo 8 kg, bel çevresi 7 cm, kalça çevresi ise 2,8 cm artmıştır. TURDEP - 1 populasyonuna göre standardize edilmiş hesaplamalara göre Türkiye'de obezite %31,2; santral obezite sıklığı ise %46,3 oranında bulunmuştur. Genel olarak erişkin yaşlardaki Türk toplumunun 2/3'ünün kilolu veya obez olduğu bulunmuştur [25].

2.4.3. Yağ Dokusu

Yağ dokunun lokalizasyonunu, bozulmuş metabolik tabloda önemlidir. Toplam vücut yağı ne olursa olsun, viseral yağ doku fazlası olanlarda, insülin direnci ve metabolik sendrom riski fazladır [41].

Yağ doku, sadece lipidlerin depolanma ve metabolizmasından sorumlu olmayıp endokrin fonksiyonları da olan bir organdır. Özellikle viseral yağ dokusu, parakrin ve otokrin aktiviteleri olan adipokin denilen bazı maddeler salgılar. Adipokinler, ateroskleroz ve metabolik sendrom ile yakından ilişkili olan insülin direnci, inflamasyon, dislipidemi hiperokoagulobilite ve endotel disfonksiyonuna neden olabilirler [42,43]. Yağ dokusundan salgılanan sitokin ve hormonların çoğu kan glukoz homeostazisinde görev alırlar. Obezlerde leptin, rezistin, TNFα, IL-6 plazma düzeyi artarken, adiponektin düzeyi azalır. Yağ hücresinde ve diğer hücrelerde transkripsiyon faktorü olarak bulunan peroksizom proliferatoraktive edici reseptor (PPARγ), yağ hücresinin farklılaşması ve vücut yağ kitlesinin oluşmasında anahtar rol oynar ve insuline hassasiyeti düzenler. Yağ hücresinden salgılanan TNFα, rezistin ve adiponektin, PPARγ'nın transkripsiyonel olarak kontrolu altındadır ve beslenme ve obezite arasındaki ilişkiyi düzenler [44-47].

Fizyolojik görevlerine göre adipositokininler iki gruba bölünebilir: Rezistin, TNF-alfa, interlökin-6 gibi"insülin direncine neden olan faktörler" ve leptin, adiponektin ve visfatin gibi "insülin duyarlılığnı arttıran faktörler" [48].

Adiponektin: Anti-diyabetik, anti-aterosklerotik ve anti-inflamatuar aktivitelere sahiptir. Visseral obezitesi olanlarda, adiponektin düzeyi düşüktür. Adiponektin düzeyi ile CRP, fibrinojen düzeyleri, hipertansiyon ve endotel fonksiyonları ters orantılıdır [32].

Leptin: Hepatositlerde insülin etkisini inhibe eden ve glukoneogenezi arttıran leptin düzeyi obezitede artar [49]. Metabolik sendromlu kişilerde çözünebilir membrana bağlı olmayan reseptörlerin azaldığı ve serbest leptinin plazma düzeyinin yükseldiği ve leptinin santral etkilerinin zayıfladıgı söylenebilir [50].

Rezistin: Özellikle beyaz yağ dokusunun bir ürünü olup, kahverengi yağ dokusundan oldukça az salgılanır. Genetik olarak obez olan veya beslenme ile obez hale getirilen farelerde plazma rezistin düzeyinin arttığı saptanmıştır [51].

2.4.4. Ölçümü ve Tanısı

Obezitenin tanımında yaygın olarak kullanılan antropometrik parametre beden kitle indeksidir; ancak günümüzde daha çok vücuttaki lokal yağ dağılımını gösteren konvansiyonel antropometrik ölçüm yöntemleri üzerinde durulmaktadır. Vücuttaki yağ miktarının tahmin edilmesinde bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) yöntemi oldukça gerçeğe yakın sonuçlar verebilmektedir. Ancak bu yöntemlerin pahalı olması ve yaygın olarak bulunmayışı geniş çaplı epidemiyolojik calışmalarda kullanımını kısıtlamaktadır [52-55]. Vücut yağ miktarı ve dağılımını belirlemede kullanılan başlıca yöntemler şunlardır:

Vücut Kitle İndeksi (VKİ): Quetelet indeksi (body mass index, VKİ) Antwerp'li Lambert Adolpe Jaccques Quetelet tarafından 1835 tarif edilen bu indeks bir asırdan fazla süredir vücut kompozisyonunun belirlenmesinde kullanılmaktadır. VKİ vücuttaki yağ oranından daha çok vücut yağ miktarı ile ilişki göstermektedir.

VKİ (kg/m²) = Ağırlık (kg) / boy (m²)

Aşırı kas kitlesi bulunan kişilerde yüksek VKİ değerleri gözlenebilmektedir. VKİ ile vücut yağ oranının arasındaki ilişkinin etnik gruplara göre değişim gösterdiği akılda tutulmalıdır [56, 57].

Tablo4: DSÖ VKİ Sınıflaması [56].

VKİ (kg/m²)	DSÖ Sınıflandırması
<18.5	Düşük kilo
18.5.24.9	Normal
25.0-29,9	Pre-obez
30.0-34,9	Obez (hafif)
35-39,9	Obez (orta)
≥40	Obez (ağır)

Bel Çevresi (BÇ): Bel çevresi ölçümlerine columna vertabralis dışında önemli kemikler ve büyük kaslar girmez. Total yağ miktarından daha çok yağ dağılımı ile ilgili bilgiler vermektedir. DSÖ cinsiyete özgü artmış sağlık riski için anlamlı olan (≥80 cm kadın için ve ≥ 94 cm erkek için) ve yüksek sağlık riski belirten (≥ 88 cm kadın için, ≥102 cm erkek için) bel çevresi ölçümünü tanımlamıştır [56].

Tablo 5: Cinsiyete Göre Bel Çevresi Ölçümleri [56].

	Kilolu (Risk)	Şişmanlık (Yüksek Risk)
Erkek	≥94 cm	≥102 cm
Kadın	≥80 cm	≥88 cm

Bel çevresi / Kalça Çevresi Oranı (BKO): Subkutan ve intraabdominal adipoz doku dağılımını tanımlayan basit bir yöntemdir. BKO, VKİ'den bağımsız olarak koroner kalp hastalığı ve Tip 2 diyabet nedenli mortalite ile de ilişkili olduğu gösterilmiştir. Adipoz dokunun bedenin değişik bölgelerine dağılımı genetik olup, erkek ve kadında farklıdır. Yağın daha çok bedenin alt bölümünde (kalçada) toplanması "jenoid tip" olarak adlandırılıp kadınlarda daha sık görülürken, yağın bedenin üst tarafında (bel ve üst karında) toplanması "android tip" olarak adlandırılıp erkeklerde daha sık görülmektedir [56, 58]. Kadınlarda bel / kalça çevresi oranının 0,80; erkeklerde 0,95'ten büyük olması obeziteyi işaret eder [19]. Bazı araştırıcılar ise

erkek tipi ile kadın tipi obezite arasındaki ayrım noktası olarak kadınlarda 0,80; erkeklerde 1,0 ‘i kabul etmektedir [59].

Bel / kalça oranı üst alt vücut şişmanlığını ayırt etmede kullanılırken, bel çevresi visseral yağ miktarının bir ölçüsü olarak değerlendirilmektedir [56].

2.5. DM ve Glukoz Tolerans Bozuklukluarı

2.5.1. *Tanım*

DM insülin salınım eksikliği, insülinin biyolojik etkinliğinin azalması veya her ikisinin birlikteliği sonucu oluşan hiperglisemi ile seyreden bir karbonhidrat metabolizması bozukluğu ve hızlanmış aterosklerozla birlikte mikrovasküler, makrovasküler komplikasyonlarla seyreden kronik, metabolik bir hastalıktır [60].

Plazma glukoz seviyelerindeki artışlar değişik şekillerde karşımıza çıkabilir. Bunların en hafif formu bozulmuş glukoz toleransıdır (BGT). Bu anormallik, açlık plazma glukozu normal olan kişilerde oral glukoz tolerans testi ile saptanır. Karşılaşabileceğimiz bir diğer anormallik olan BAG’da açlık kan glukozu 100-125 mg/dL aralığındadır. Diyabetteki yüksek plazma glukoz düzeyleri makro ve mikrovasküler komplikasyonların en önemli nedenidir. Diger yandan BGT ve BAG gibi daha düşük plazma glukozuna neden olan olaylar da kardiyovasküler hastalıklar için önemli risk faktörleridir [61]. Bu prediyabetik dönemin özelligi insülin direnci ve hiperinsülineminin varlığıdır. Glukoz tolerans bozuklugu saptanan olguların % 30’unda 10 yıl içerisinde aşikar diyabet geliştigi gözlenmiştir [62]. Glukoz tolerans bozukluğu, BAG ve Tip 2 DM metabolik sendromun değişmez bir bileşeni olarak kabul edilmektedir. Metabolik sendrom tedavisinin hedefleri Tip 2 DM tedavisinin hedefleri ile benzer olmalıdır ve her iki durumun tedavisi veya önlenmesi aynı patofizyolojik sürecin geriye döndürülmesi ile olasıdır [63].

2.5.2. Epidemiyoloji

Dünyada diyabetli hasta sayısı 2009 yılı sonunda, 2007 yılına göre 40 milyon artarak 285 milyona ulaşmıştır. Bu sayı, dünya erişkin nüfusunun yaklaşık %7'sine karşılık gelmektedir. Bu değerler, diyabetin epidemik doğasını, gelecek nesillerde önlenmesi ve ayrıca mevcut vakaların tedavisi için ürkütücü boyutlara varan

güçlükleri gözler önüne sermektedir [64]. IDF diyabet atlasının beşinci baskısına göre dünyadaki diyabetli nüfus 2011 yılı sonu itibarı ile 366 milyona ulaşmıştır [65].

Türkiye'de popülasyona dayalı ilk diyabet taraması 1999 - 2000 yıllarında TURDEP tarafından yapılmış ve diyabetin prevalansı erişkin yaş nüfusta %7,2 ve bozulmuş glukoz toleransının prevalansı %6,7 olarak bildirilmiştir [15]. Her iki bozukluk da kadınlarda erkeklere göre, şehirde yaşayanlarda kırsal kesimlere göre anlamlı bir şekilde daha fazla bulunmuştur [37]. TURDEP - II çalışmasında ise Türk erişkin toplumunda diyabet sıklığının %13,7'ye ulaştığı görülmüştür. Diyabet sıklığı erkeklerde kadınlardan hafifçe daha düşük bulunmuş olup kadın ve erkekler arasında çok anlamlı bir fark görülmemiştir. Bölgesel diyabet prevalansı Kuzey Anadolu'da %14.5 ile en az, Doğu Anadolu'da ise %18.2 ile en fazladır. Erkeklerde açlıkta gizli diyabet, kadınlarda ise toklukta gizli diyabet oranı daha fazladır. Sonuç olarak 1998'de yapılan TURDEP - I'e göre, yeni tamamlanan TURDEP - II çalışmasında Türkiye'de 12 yılda diyabet sıklığı %90, obezite ise %44 artmıştır [25]. Diyabetin güncel sınıflaması ve tanı kriterleri aşağıda verilmiştir [66].

2.5.3. DM Tanısı ve Sınıflaması

I. Tip 1 DM: Mutlak insülin eksikliğine sebep olan β-hücre yıkımı vardır

II. Tip 2 DM: İnsülin direnci zemininde ilerleyici insülin sekresyon defekti

III. Gestasyonel diabetes mellitus (GDM): Gebelik sırasında ortaya çıkan ve genellikle doğumla birlikte düzelen diyabet)

IV. Diğer spesifik diyabet tipleri

A. ß-hücre fonksiyonlarının genetik defekti (monogenik diyabet formları): MODY1-6, Mitokondriyal DNA, Neonatal Diyabet

B. İnsülinin etkisindeki genetik defektler: Leprechaunism, Lipoatrofik Diyabet, Rabson-Mendenhall Sendromu, Tip A İnsülin Direnci

C. Pankreasın ekzokrin doku hastalıkları: Fibrokalkulöz Pankreatopati, Hemokromatoz, Kistik fibroz, Neoplazi, Pankreatit, Travma/Pankreatektomi

D. Endokrinopatiler: Akromegali, Aldosteronoma, Cushing Sendromu, Feokromositoma, Glukagonoma, Hipertiroidi, Somatostatinoma

E. İlaç veya kimyasal ajanlar: Atipik antipsikotikler, Antiviral ilaçlar, ß-Adrenerjik Agonistler, Diazoksid, Fenitoin, Glukokortikoidler, α-İnterferon,

Nikotinik asit, Pentamidin, Proteaz inhibitörleri, Tiyazid grubu diüretilkler, Tiroid hormonu

G. İmmun aracılıklı nadir diyabet formları: Antiinsülin reseptör antikorları, Stiff-man Sendromu

H. Diyabetle ilişkili genetik sendromlar (Monogenik diyabet formları): Alström Sendromu, Down Sendromu, Friedreich Tipi Ataksi, Huntington Korea, Klinefelter Sendromu, Laurence-Moon-Biedl Sendromu, Miyotonik Distrofi, Porfiria, Prader-Willi Sendromu, Turner Sendromu, Wolfram (DIDMOAD) Sendromu

2.5.4. DM Tanı Kriterleri

Diyabetin sınıflamasına ait ilk uzlaşma kararı, 1979 yılında Ulusal Diyabet Çalışma Grubu tarafından yayınlanmış ve 1980'de DSÖ tarafından küçük değişikliklerle kabul edilmiştir. Son olarak 2010 yılında ADA, HbA1C'nin DM tanısında kullanılmasını önermiştir. Buna göre diyabetin güncel sınıflaması ve tanı kriterleri aşağıda verilmiştir [66].

Tablo 6: 2010 ADA DM Tanı Kriterleri [66].

1.Semptomlar + Rastgele plazma glukozu ≥ 200mg/dl
Diyabete özgü semptomların (poliüri, polidipsi ve açıklanamayan kilo kaybı v.b) varlığına ek olarak günün herhangi bir zamanında ölçülen plazma glukoz değerinin ≥ 200mg/dl (11,1 mmol/L) olması,
2.Semptomlar + Açlık kan şekeri ≥ 126 mg/dl
Açlık plazma glukoz değerinin 126mg/dl (7.0 mmol/L) veya daha yüksek olması (Açlık: en az 8 saat hiç kalori alınmamış olması demektir)
3. Oral Glukoz Tolerans Testi (OGTT) 2.saat değeri ≥ 200mg/dl
75 gr glukoz ile yapılan OGTT sırasında 2.saat glukoz değerinin ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/L) olması.
4.HbA1C ≥6,5%

Tablodaki 4 kriterden, herhangi birisinin varlığı, DM tanısı için yeterli bulunmuştur. Aşikâr hiperglisemi semptomları bulunmayan hastalarda tanı testlerin tekrarlanması ile tanı doğrulanmalıdır [66].

Prediyabet: “Sınırda diyabet” ya da “latent diyabet” diye adlandırılan BGT ve BAG, prediyabet olarak kabul edilmektedir. Her ikisi de diyabet ve kardiyovasküler hastalık için önemli risk faktörleridir. Kombine BAG + BGT olarak bilinen durumda hem AKŞ 100-125 mg/dl, hem de 2. saat KŞ 140-199 mg/dl arasındadır. Her iki durumda da normal veya normalin üst sınırlarında glikozile hemoglobin düzeylerine rastlanır. Bozulmuş glukoz toleransı ve bozulmuş açlık glukozu metabolik insülin direnci ile yakın ilişkili gösterirler. Bozulmuş glukoz toleransının 20-44 yaş grubunda %3-5 olan sıklığı 65-74 yaş grubunda %20-30‘a yükselmektedir [67].

2.6. Dislipidemiler

Trigliserid (TG) seviyesi için 150 mg/dL değeri, metabolik sendrom için sınır değerdir. Bu sınır değer HDL için ATP III’de erkeklerde 40 mg/dL ve kadınlarda 50 mg/dL olarak bildirilmiştir. Metabolik sendrom için bir hastayı değerlendirirken total kolesterol veya düşük dansiteli lipoprotein (LDL) değeri kapsama kriteri olarak kullanılmaz [68]. Metabolik sendromlu hastalar, hipertrigliseridemi, apo B düzeylerinde ve küçük yoğun LDL düzeylerinde artış, özellikle HDL 2 fraksiyonunda olmak üzere HDL kolesterol düzeylerinde düşüklük ile karakterize özel bir dislipidemi gösterirler. Aterojenik dislipidemide temel bozukluk, apoB içeren lipoproteinlerin dolaşıma verilmesindeki artıştır [69]. Bu lipoproteinlerin aşırı üretilmesindeki asıl neden ise serbest yağ asitlerinin (SYA) aşırı miktarda karaciğere gelmesidir. İnsülin direncinin varlığında, yağ dokusunda hormon duyarlı lipaz aktivitesi baskılanamaz bu nedenle yağ dokusundan SYA çıkısında artış olur [70]. Dolaşımdaki aşırı trigliseridler diğer lipoproteinleri de etkiler. Hipertrigliseridemi, iki yolla HDL’yi düşürür. Birincisi; lipoprotein lipaz (LPL) aktivitesinin azalmasına bağlı olarak lipolizdeki bozulmadır. Lipoliz sırasında ortaya çıkan kalıntılar, HDL’nin olgunlaşmasını sağlamaktadır. Lipoliz azalınca HDL’nin oluşumu için gerekli yüzey kalıntıları da azalacaktır. İkinci neden ise çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL) ve HDL arasında kolesterol esteri ve trigliseridlerin transportunun kolesterol ester transfer protein (CETP) aracılığı ile artışıdır [71]. LDL kolesterol düzeyi metabolik sendromlu kişilerde yüksek olmasa bile küçük yoğun LDL partikülleri artmakta bunlar da ateroskleroz riskini artırmaktadır [72]. Bunun nedeni küçük yoğun LDL partiküllerinin normal LDL partiküllerine göre damar duvarını kolaylıkla geçmesi, okside olması ve LDL reseptörlerine bağlanma

afinitesinin düşük olmasıdır [73]. Okside LDL, antijenik karakter alır ve antikor yapımını uyarır, endotel hücrelerini hasara uğratır, nitrik oksit yapımını engeller, monositleri damar düz kasına çeker ve subintimal aralığa göçünü artırır. Ayrıca büyüme faktörlerini uyarır; adhezyon molekülleri, sitokin ve inflamatuar moleküllerin yapımını uyarır [74]. Küçük yoğun LDL'ler izole olarak nadiren görülürler. Genellikle hipertrigliseridemi, HDL düşüklüğü, abdominal obezite, insülin direnci ve endotel fonksiyon bozukluğu ve tromboza duyarlılığın arttığı bir seri metabolik bozuklukla birliktedir [72].

2.7. Hipertansiyon

Metabolik sendrom kriteri olarak kan basıncı sınırlarında, kılavuzlar arasında farklılık vardır. ATP III kılavuzunda kan basıncı kriteri 130/85 mmHg ve üzeri iken, DSÖ ve EGIR sınıflamalarında 140/90 mmHg alt sınırdır [75].

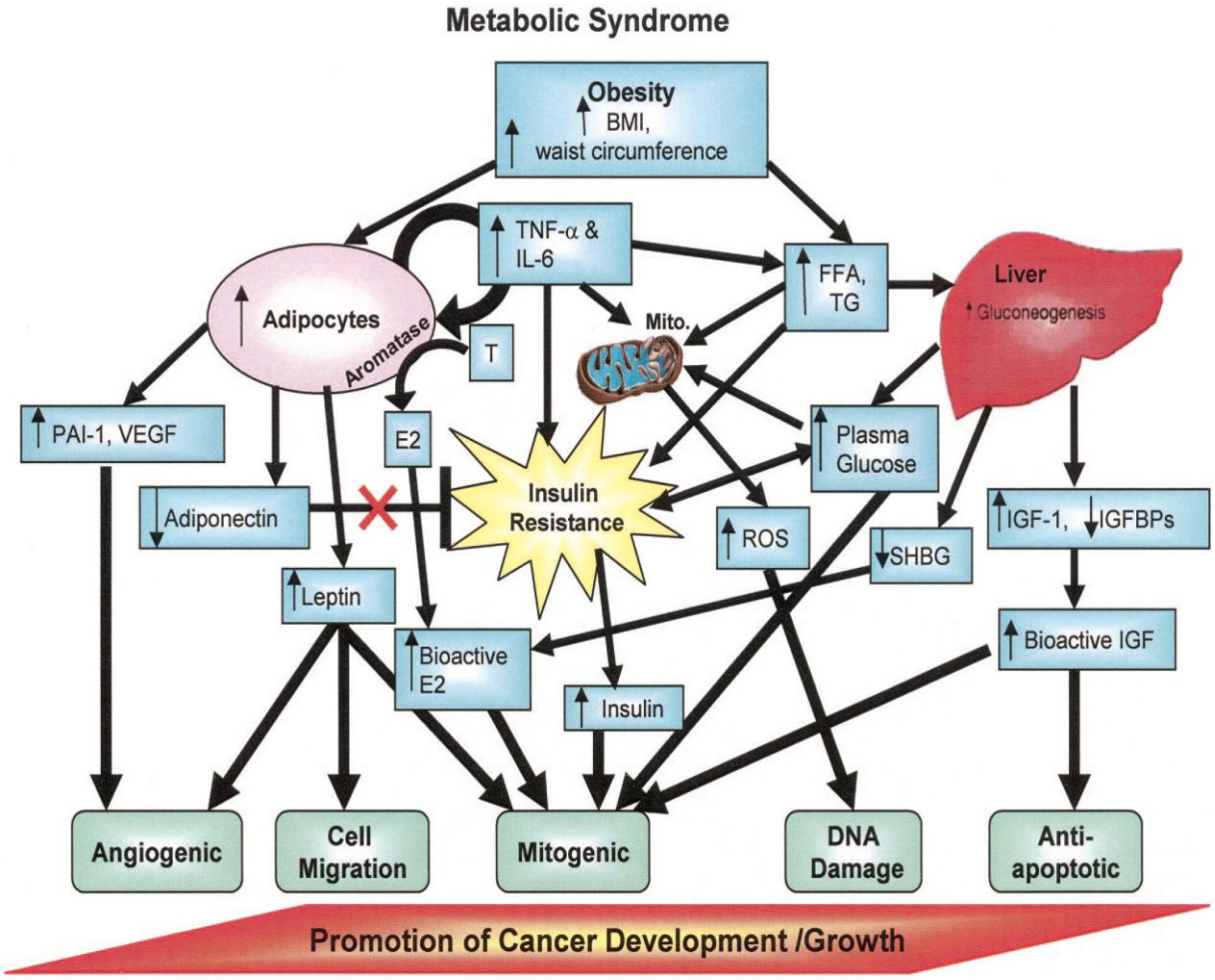
Hipertansif hastalarda glukoz, insülin ve lipoprotein metabolizma bozuklukları vardır ve bu patolojiler hipertansiyon patogenez ve komplikasyonlarından da sorumludur [76]. İnsülin, sağlam endotelde nitrik oksit (NO) yoluyla vazodilatasyon sağlar. İnsülin direncinde azalmış NO, endotelin-1'in vazokonstriktif etkisini karşılayamadığı için arteriyel vazokonstriksiyon olur [32]. İnsülin direnci ve hiperinsülinemi ile renal sodyum atılımında azalma, sempatik sistem aktivasyonu ve vasküler fonksiyonlarda bozulma hipertansiyon gelişiminde etkilidir [77].

Çok sayıda insan ve hayvan çalısması, obezitede hipertansiyonun sıvı retansiyonu ile ilgili olduğunu göstermektedir. Sıvı retansiyonunun insülin direnci, böbrekte yapısal değişiklikler, vasküler fonksiyondaki değişimler, sempatik sinir sistemi, renin-angiotensin sistem (RAS) aktivasyonu ve hipotalamo-hipofizer-adrenal akstaki (HHA) değişimlerle ilgili oldugu belirtilmiştir. Obez kişilerde hipertansiyon yaygınlığının yüksek olmasının bir nedeni de psikososyal etkenlerdir. HHA; metabolik sendrom, obezite, hipertansiyon ve kronik stresi birbirine bağlayan anahtar mekanizma olduğu ileri sürülmüştür. Stres anında insülin direnci yanında RAS aktivite artışı, endotel fonksiyon bozukluğu yapar ve proinflamatuar sitokinlerin düzeyini arttırarak, vasodilatasyonu engelleyebilir. Strese karsı yanıt olarak gelişen deri ve kas vasodilatasyonun yetersiz olması obezitede gözlenen abartılı kan basıncı artışına katkıda bulunabilir [78].

2.8. Metabolik Sendrom, Glukoz Metabolizması Bozukluğu ve Kanser

İnsülin direnci ile birlikte gözlenen abdominal obezite, tip 2 DM, hiperglisemi, metabolik sendrom, subklinik inflamasyon, glisemik indeksi ve doymuş yağ içeriği yüksek diyet ile beslenme durumlarında kanser gelişimi ya da kanser öncesi değişimleri eşleyen birçok kanıt bulunmaktadır [7]. Solid organ tümörleri oluşumunda, organ ve dokuların karsinogenez sürecinde insülin direnci yanısıra insülin benzeri büyüme faktörleri, adipokinler, seks steroidleri, obezite bağıntılı inflamatuvar sitokinler, nükleer faktör kappa beta sistemi ve oksidatif stres sorumlu tutulmaktadır. Yapılan çalışmalarda obezitenin meme (postmenopozal), endometrium, kolon, böbrek, özofagus adenokarsinom, pankreas, safra kesesi, over, serviks, prostat ve karaciğer kanserleri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Daha az sıklıkla karşımıza çıkan hematolojik maligniteler içinde özellikle NHL ve az da olsa lösemiler ve multiple myeloma gelişimi ile obezite ve insülin direnci arasında ilişki olabileceği de rapor edilmiştir. Birçok farklı malignite ile değişik düzeyde glukoz metabolizma bozukluğunun birlikteliği tanımlanmıştır. Hem hiperglisemi hem de hipoglisemi aynı kanser tiplerinde beraber görülebileceği gibi, farklı kanser tiplerinde de ayrı ayrı birliktelik gösterebilirler. Pankreas kanseri, karaciğer kanseri, kolorektal kanser, lenfoma ve lösemi hastaları ile hipergliseminin; lösemi ve özefagus kanserinde ise hipogliseminin görülme sıklığının belirgin olarak yüksek olduğu saptanmıştır. Aynı çalışmada hipoglisemiden ziyade hiperglisemi ile malignite birlikteliğinin çok daha belirgin olduğu belirtilmiştir [8].

Karsinogenez multifaktoriyel ve çok evreli bir süreçtir ve bu evrelerden biri de insülin reseptörlerinin aşırı ekspresyonu olduğu düşünülmektedir. İnsülin direnci ardından gelişen kompanzatuvar hiperinsülinemi ile ekpresyonu ve duyarlılığı artmış insülin reseptörleri hücre proliferasyonu ve sağkalım için ek uyarı oluşturur. Dolayısıyla nonmalign ancak insüline hassas ve insülin reseptör ekspresyonu artmış bir hücrede malign bir transformasyon gelişebilir [80].



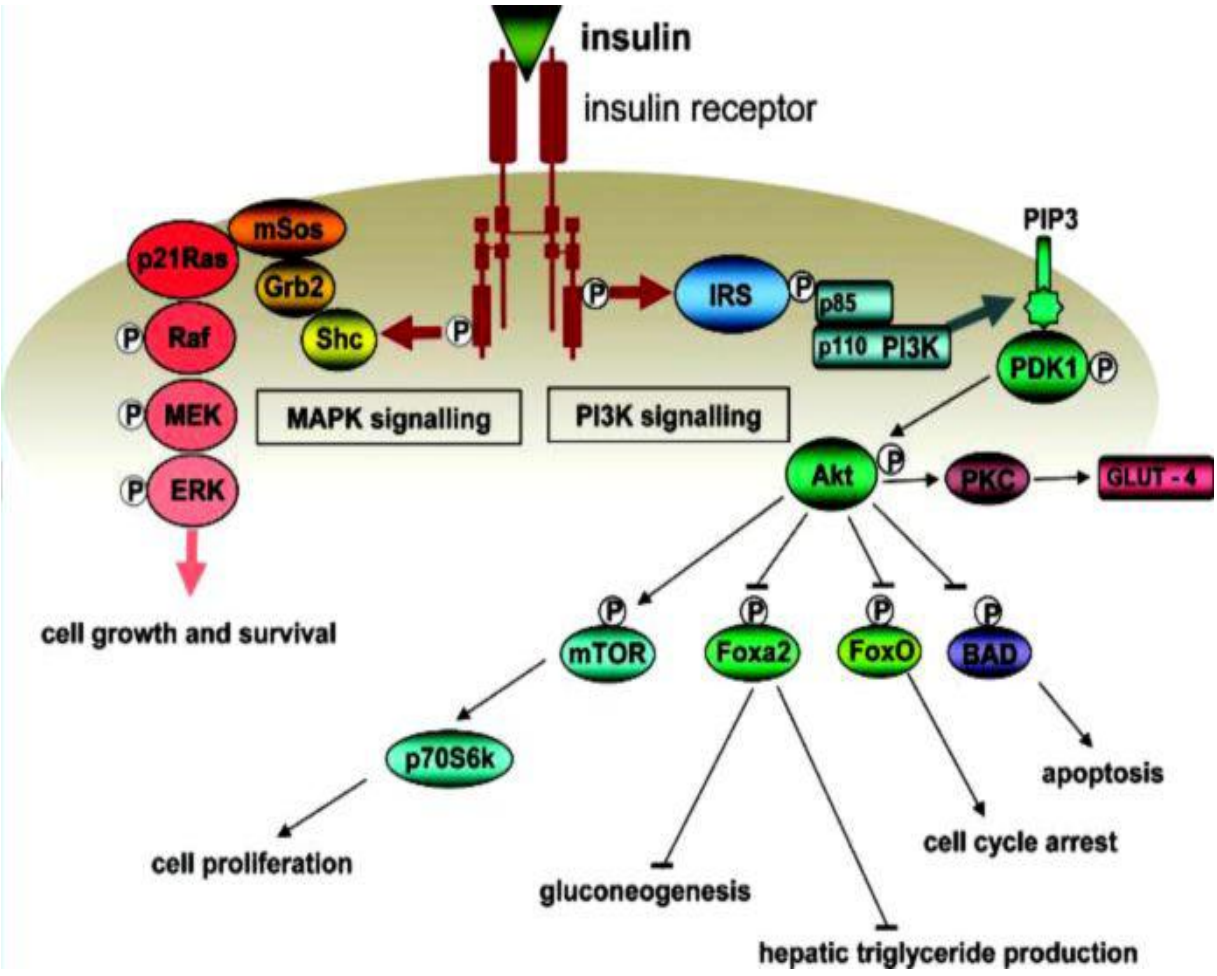
Şekil 2: Metabolik sendrom ve kanser gelişimi arasındaki bağlantıları gösteren diyagram [79]. Kısaltmalar: E;östron; E2:östradiol; A:androjenler; mito:mitokondri; ROS:reaktive oksijen ürünleri; SHBG:seks hormon bağlayıcı globülin; FFA:serbest yağ asitleri; TG:trigliserid; IGFBPs:insulin benzeri büyüme faktörü taşıyıcı proteinler.

2.8.1. İnsülinin Mitojenik ve Antiapoptotik Etkileri

İnsülin, reseptörüne bağlandıktan sonra, beta subünit tirozin kinazı aktive eder. İnsülin reseptörünün tirozin otofosforilizasyonu ve insülin reseptör substratların üzerindeki tirozin rezidülerinin fosforilizasyonu gerçekleşir. Bu basamaktan sonra PI3K (fosfadidilinsitol 3 kinaz) ve MAPK (mitogen activated protein kinase) fosforilasyon kaskadları ile insülin sinyallerinin iletilmesi sağlanır. PI3K sinyal yolağında; PDK-1'in (pyruvate dehydrogenase kinase) aktive olması ile serin / treonin protein kinaz Akt'nın fosforile olması sağlanır. Akt fosforilasyonu ile lipid ve karbonhidrat metabolizması yanında hücre büyümesi, bölünmesi ve sağkalımını etkileyen birtakım proteinlerin inhibisyon ve aktivasyonunu gerçekleşir. Bunun

yanında proapoptotik Bcl-2 ailesi üyesi BAD, Foxa2 ve FOXO1a gibi metabolizma ve büyümeyle alakalı Fox (forkhead box) transkripsiyon faktörleri ve büyümeyle alakalı mTOR ve bunun aşağı efektör kinaz p70S6K (p70 S6 kinaz)'ı uyarır. PI3K yolunun hücre proliferasyonu ve sağkalım için önemi, yüksek PIP3 seviyesi ve yüksek PI3K sinyallerine yol açan PIP3-fosfataz PTEN'de (kromozom 10'da silinmiş fosfataz ve tensin homoloğu) hücre fonksiyonu kaybının birtakım kanserlerde yüksek görülme oranından anlaşılmaktadır [81].

İnsülinin hücre proliferasyonu üzerine bir diğer etkisi de GTPazların aktivitesini arttırarak MAPK yolağı üzerinden gerçekleşir. Hiperinsülinemi ile insüline spesifik olduğu düşünülen farnesil transferaz etkinliği artar, böylece p21Ras-GTP havuzu giderek genişler, bu duruma büyüme faktörü sinyal yolu aracılığı ile olan genel p21 Ras-GTP up-regülasyonu da eklenir [82]. Bu noktada hem insülin hem de büyüme faktörlerinin büyümeyi stimüle etmek için sinerji içinde davrandığı söylenebilir [83].



Şekil 3: İnsülin reseptörünün uyarılması ile aktive olan ana sinyal yolakları [84].

İnsülin reseptörünün iki izoformu bulunur; fetal dokularda A izoformu ve yetişkin dokularda B izoformu baskındır. İnsülinin bağlanmasının yanında, reseptör türü A izoformuna IGF-2 de bağlanır ve insülin reseptörlerinin aşırı eksprese edildiği kanser hücrelerindede A türü baskın bulunmuştur, bu durum insülin reseptörlerinin aşırı ekpresyonu halinde IGF-2'nin büyümeyi destekleyen etkilerine maruz bırakmaktadır [85]. Kanser hücreleri hiperinsülinemiye cevap olarak insülin reseptör ekspresyonunu azaltamamakta ve insülin reseptör ekpresyonu arttırılmış hücrelerin belli bir insülin konsantrasyonu ile p21Ras-GTP üretimini normal hücrelere göre 7 kat arttırabildiği ve insülinin hücre büyümesi üzerindeki etkisini arttırdığı belirtilmektedir [86-88].

2.8.2. IGF-1, İnsülin Direnci İle Hücre Proliferasyonu ve Sağkalım

IGF (İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü) sistemi, iki ligand (IGF-1 ve IGF-2), iki reseptör (IGF-IR ve IGF-IIR), altı yüksek afiniteli bağlayıcı protein (IGFBP 1-6) ve birçok bağlayıcı protein proteazından oluşan karmaşık bir moleküler ağdır [89]. IGF-1 büyük kısmı karaciğerden olmak üzere adipoz doku, kemik gibi periferik dokulardan sentez edilip dolaşıma salınan, büyüme, gelişme, hücre farkılaşması ve metabolizmada rol alan bir moleküldür [90]. İnsülin direnci ve uzamış hiperinsülinemi, insülin benzeri büyüme faktörü taşıyıcı proteinlerinin (IGFBP-1, IGFBP-2) üretimini inhibe ederek düzeylerini azaltır. Bu sayede serbest veya biyoaktif IGF-1 artarak, tümör gelişimini destekleyen hücresel bir çevre oluşturur. Burada hem insülin hem de IGF-1 mitojenik, antiapoptotik, proinflamatuvar etkilerinin yanında birçok farklı etki ile tümör gelişimine katkı yapar [91,92]. IGF-1'in kendi reseptörü üzerinden hücre proliferasyonu ve sağkalım üzerinde, insülinden çok daha kuvvetli bir etkisi vardır [93]. İnsülin reseptörü ve IGF-1 reseptörü arasında oldukça benzer bir homoloji vardır, insülin IGF-1 reseptörüne bağlanabilir ve bunu aktive edebilir, dolayısıyla IGF sinyallerini güçlendirebilir [94]. Ancak bu mitojenik etkinin insülinin suprafizyolojik dozlarında oluştuğu düşünülmektedir [92].

Tanımlanmış olan altı IGFBP'den en çok görüleni IGFBP-3, dolaşımdaki IGF-1'lerin yaklaşık %80'ine bağlanır ve belirgin antitümörojenik özellikleri olduğu belirtilmektedir ve bu özelliğinin farnesil transferaz aktivitesininin engellenmesinden ve apoptozisi destekleklemesinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Dolayısıyla

hiperinsülineminin neden olduğu direkt hepatik IGF-1 salınımının arttırılması ve IGFBP-3 düzeyinin azalması ile biyoaktif serbest IGF-1 düzeyinin artması ve IGFBP-3'ün azalmasının antitümörojenik özelliklerin kaybına olan katkısı ile kanser gelişimine yatkın bir ortam oluşmaktadır [7]. IGF-1'in tümör gelişimine neden olan etkileri özetleyecek olursak;

- Mitojenik ve antiapoptotik etki,
- Proanjiyogenik, hipoksi ile indüklenen faktör (HIF)-1'in uyarılması ile vasküler endotelyal faktör üretiminin artırılması,
- Tümör aracılı lenfanjiyogenezin uyarılması,
- Hücre migrasyonunun artırılması,
- Hücre diferansiyasyonu ve büyümesinin regüle edilmesi,
- Diğer hücre büyüme stimülanlarının etkilerinin potansiyelize edilmesi
- Beta-kateninin lokasyon, stabilizasyon ve transkripsiyonel etkilerinin düzenlenmesi [92].

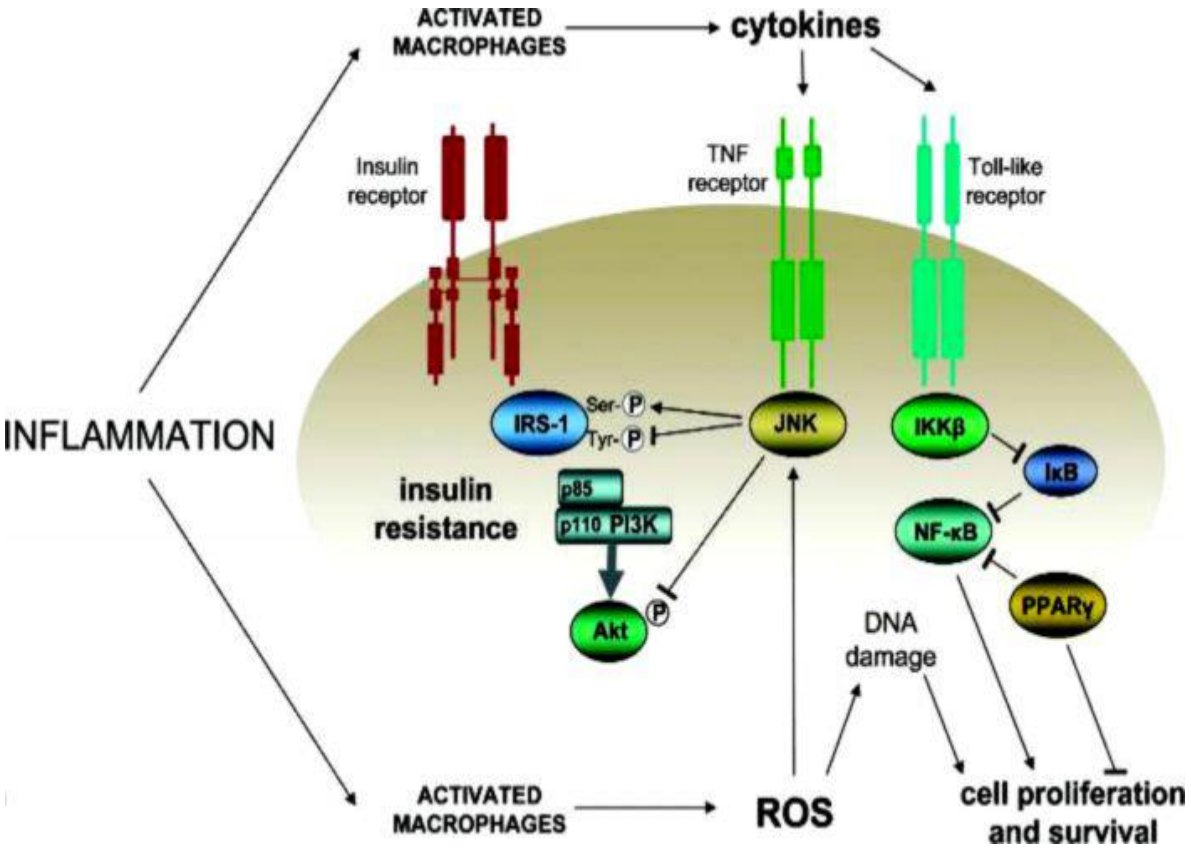
2.8.3. İnsülin Direnciyle İlişkili Prokarsinojenik Özellikler

Klinik ve subklinik inflamasyon, tümörogenez ve kanser progresyonunda anahtar bir faktör olarak görülmektedir [95]. İmmün sisteminin aktive hücrelerinin patojenlere karşı korumalarını arttırmaları için bir önlem olarak ROS (reaktif oksijen türleri) üretilir ve ROS, DNA'da oksidatif hasar yaratabilir, bu tümörogenezin sebeplerinden olan somatik mutasyonlar için anahtar bir faktördür [80].

İmmün sistem TNF-α'nın, JNK ve NF-κB aktivasyonu üzerinden insülin direncine katkı sağlamaktadır [96]. Bir çalışmada karsinogenezin desteklenmesinde, NF-κB inhibisyonuna yol açan aspirin ve diğer NSAID'lerin (nonsteroid anti-enflamatuvar ajanlar) kullanımıyla ilişkili kanser riskindeki azalma olduğu belirtilmiştir [97]. İnflamasyon, insülin direnci ve kanser arasındaki diğer bir bağlantı da, nükleer reseptör PPAR-γ (peroksisom-proliferatör aktive reseptör-γ) ile ilişkilidir. İnsülin etkisinin iyi bilinen bir ayarlayıcısı olan PPAR-γ, NF-κB'yi antagonize eder ve insan kolon kanseri hücrelerinde prokarsinojenik değişiklikleri engeller [98].

Özellikle seks hormon bağımlı meme, prostat ve endometrium kanserlerinde, insülin direnci varlığında SHBG (seks hormon bağlayıcı globulin) seviyeleri düşer çünkü hiperinsülinemi ile karaciğerde SHBG üretimi baskılanır. Bu durum serbest

seks hormon düzeylerini arttırır ve seks hormonuna bağlı kanser gelişimini daha fazla destekleyen bir ortam oluşur [99,100]. Bunun tersine, insülin duyarlılığını arttıran ve hücre proliferasyonu ile sağkalımını azaltan bazı intrasellüler odak noktaları da vardır. Bu noktalardan biri deasetilaz SIRT1 (sirtuin-1)'dir. Sirtuinlerin inflamasyonu azalttığı, ROS üretimini baskıladığı, adiponektin gen transkripsiyonunu arttırdığı ve postreseptör insülin sinyallerini güçlendirerek insülin duyarlılığını arttırdığı belirtilmektedir. Diğer yandan SIRT1'in hücre döngüsünü ve apoptozis üzerine düzenleyici etkilerinin olduğu, hücre döngüsünü inhibe ettiği, daha etkili DNA onarımı sağladığı düşünülmektedir. Bu bağlamda in vivo çalışmalarda deneysel olarak arttırılan SIRT1 seviyelerinin, tümör oluşumunu engelleyici etki gösterdiği saptanmıştır [101-103].



Şekil 4:İnflamasyon, insülin direnci ile hücre proliferasyonu ve sağkalımı arasındaki etkileşimler [84].

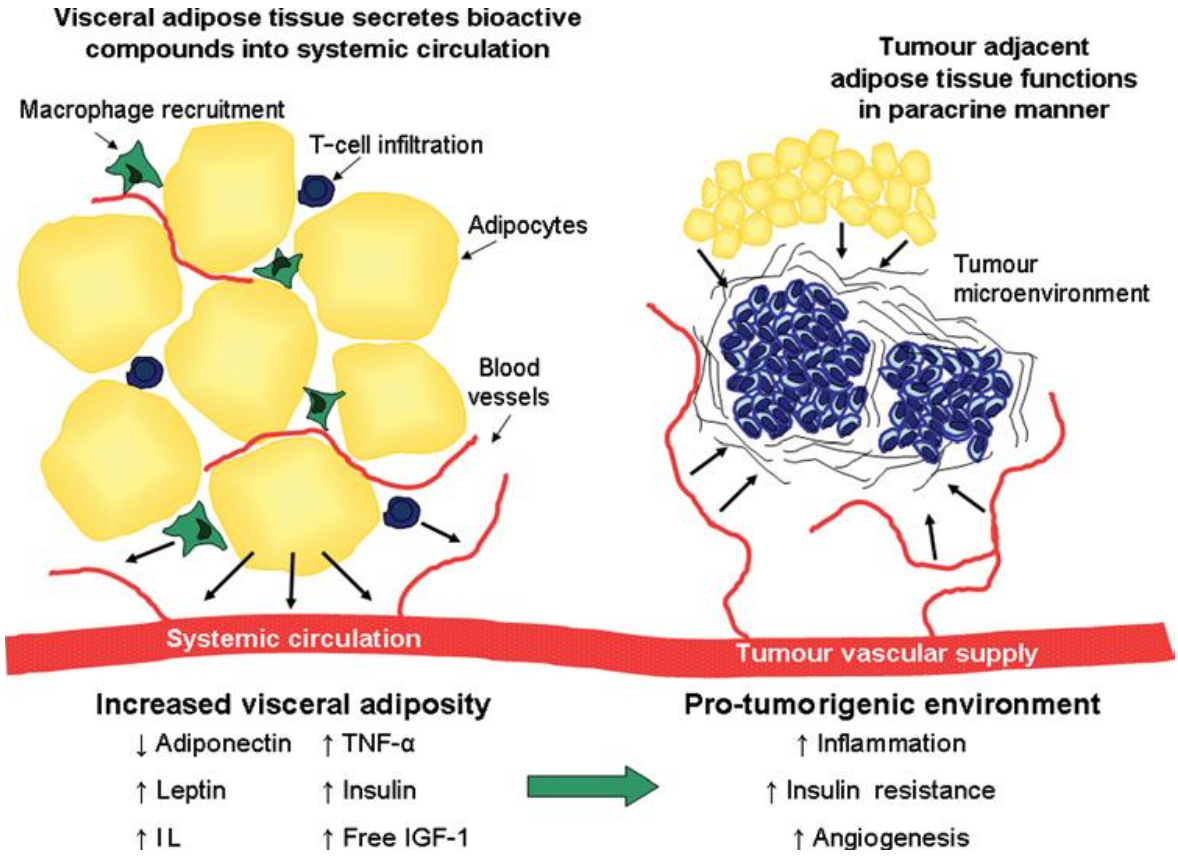
2.8.4. Obezite Kanser İlişkisi

Adipoz dokudan salınan adipositokinlerin insülin direnci oluşumuna katkıları yanında proonkojenik etkileri de vardır. Ayrıca artan nonesterifiye yağ asitleri, metabolik yakıt olarak glukozla yarışarak, insülin direncine katkı sağlarken, yağ asidi oksidasyonunu ve ROS üretimini de arttırmaktadır [104].

Obezite ile erkeklerde kolon, rektum, pankreas, mide, bobrek, safra kesesi, prostat kanseri; kadınlarda ise mide, kolon, böbrek, safra kesesi, meme, endometrium, over ve serviks kanseri riski artar. Meme kanseri genel obezite ile çok ilişkili görünmemesine karşın viseral yağ miktarındaki artış meme kanseri riskinde artışla sonuçlanır [56]. Kilo verilmesi, endojen östrojen seviyelerinin düşmesine ve meme kanser riskinin azalmasına yol açmaktadır [105]. Obezitenin, özofagus adenokarsinomu için bir risk faktörü olan gastroözofagiyal reflü ile ilişkisi bilinmektedir. Obez erişkinlerde bu tip kanserler zayıf erişkinlere göre 16 kat daha sık görülür [106]. Artmış adipozite aromataz enzim aktivitesinin arttırılması ile testosterondan östradiol ve androstenediondan östron sentezini artmasına neden olur. Artan östradiol meme ve endometrium dokusu üzerine belirgin mitojenik etki gösterir, bunun yanı sıra endometriyal dokuda lokal olarak IGF-1 sentezini de arttırır [107]. Epidemiyolojik çalışmlarda postmenopozal kadınlarda artan östradiol düzeyleri, artmış endometrium kanser riski ile birliktelik göstermektedir. Aynı şekilde insülin direnci ile sık birliktelik gösteren PKOS ve obeziteye sahip pre ve postmenopozal kadınlarda artmış endometrium kanser riski saptanmıştır [108].

Leptin: Proonkojenik etkileri olan leptin, in vitro koşullarda normal ve kanser hücrelerinde proliferasyonu arttırır ve anjiyogenezi uyarır [109, 110]. Obezite ile artan leptin düzeyi, adipoz dokunun aromataz enzim aktivitesini artırarak, mitojenik seks hormon östradiol düzeylerini artırır [111]. Birbiri ile bağlantılı bilinen dört tip leptin reseptörü vardır. Bunlar içinde uzun form (LRb) olarak adlandırılan reseptör, leptinin hücre içi etkinliğinin hemen tümünü gösterir. LRb'nin PI3 kinaz, MAPK ve STAT (signal transducer and activator of transcription) sinyal yolakları üzerinden hücre sağkalım, proliferasyon ve diferansiyasyon üzerine etki yaptığı saptanmıştır [112, 113]. LRb reseptörlerinin özellikle ER (+) meme kanser hücrelerinde ER aktivitesi üzerinden etkili olduğu, MAPK üzerinden etki yapan kısa form reseptörlerin ise daha çok yüksek metastatik özellik gösteren meme kanseri hücrelerinde etkili olduğu

saptanmıştır [114]. Ratlarda, kolon kanseri gelişiminin kalori kısıtlaması ile yavaşladığı ve beraberinde serum leptin düzeylerinin de gerilediği saptanmıştır [41].

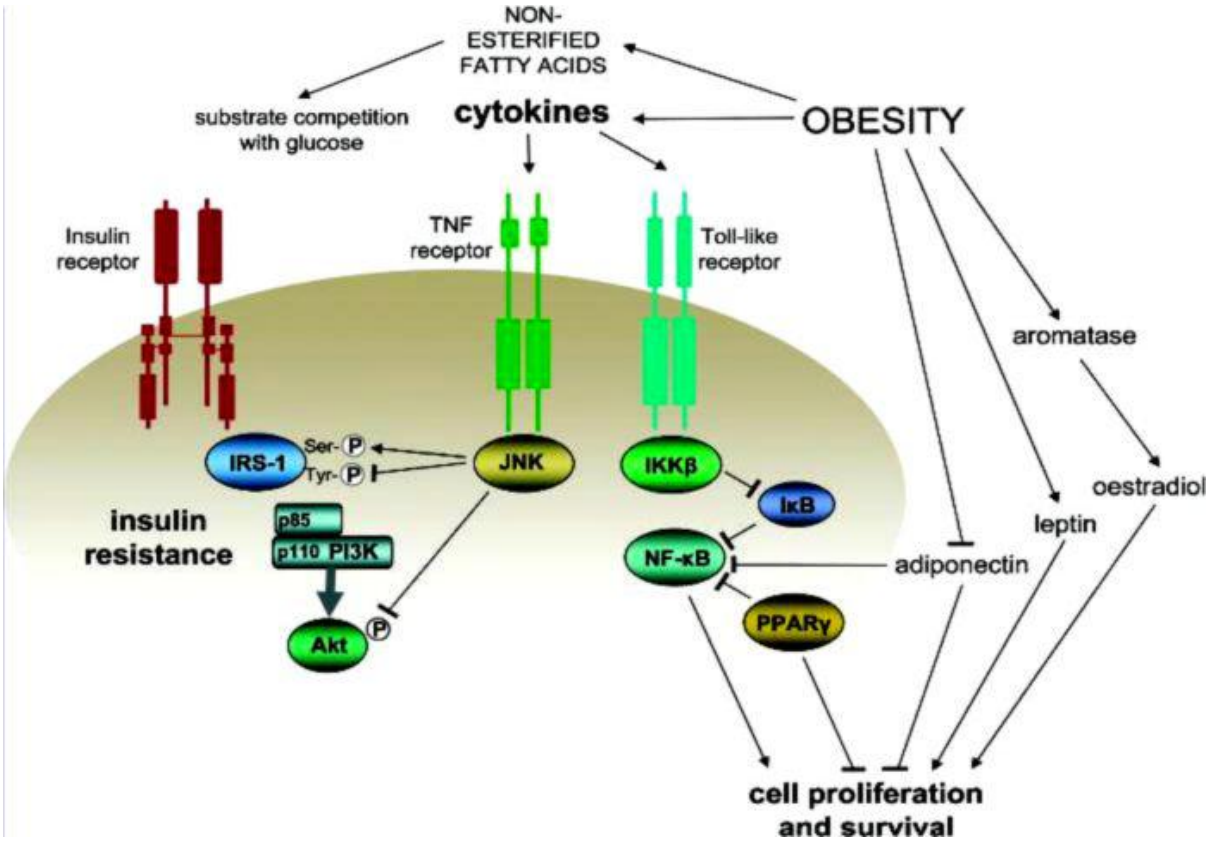


Şekil 5: Visseral obezite, adipokinler, protümörojenik çevre [115].

Adiponektin: Antiproliferatif, proapoptotik ve antianjiyogenik etkileri ile tümör gelişimini engeller [116]. Antiinflamatuvar etkisi ile TNF-α'nın blokajı üzerinden NF-Kb aktivasyonunu inhibe etmektedir [117]. Antiaterosklerotik etki ile vasküler adezyon moleküllerinin azalmasına yol açar, tümör yayılımını engeller [118]. Son zamanlardaki çalışmalarda, adiponektinin endotelyal hücre proliferasyonunu ve migrasyonunu güçlü bir şekilde inhibe ettiği ve hücre ölümüne neden olan -8, -9 ve -3 kaspazlarının kaskad aktivasyonuna neden olduğu gösterilmiştir [119].

Düşük adiponektin seviyeleri özellikle endometrium (özellikle genç bayanlarda), meme (pre ve postmenopozal), prostat, kolorektal ve gastrik kanser riski artışıyla ilişkilendirilmiştir [120]. Bir vaka kontrollü çalışmada, pankreas kanseri riskinde, en güçlü risk azalmasının yüksek adiponektin konsantrasyonu ile ilişkili

olduğu bildirilmiştir [96]. Postmenopozal kadınlarda, IGF-I'in, leptinin, VKİ'nin ve diğer parametrelerin etkisinden bağımsız olarak dolaşımdaki adiponektin seviyeleriyle meme kanseri arasında güçlü bir birliktelik saptamıştır [97].



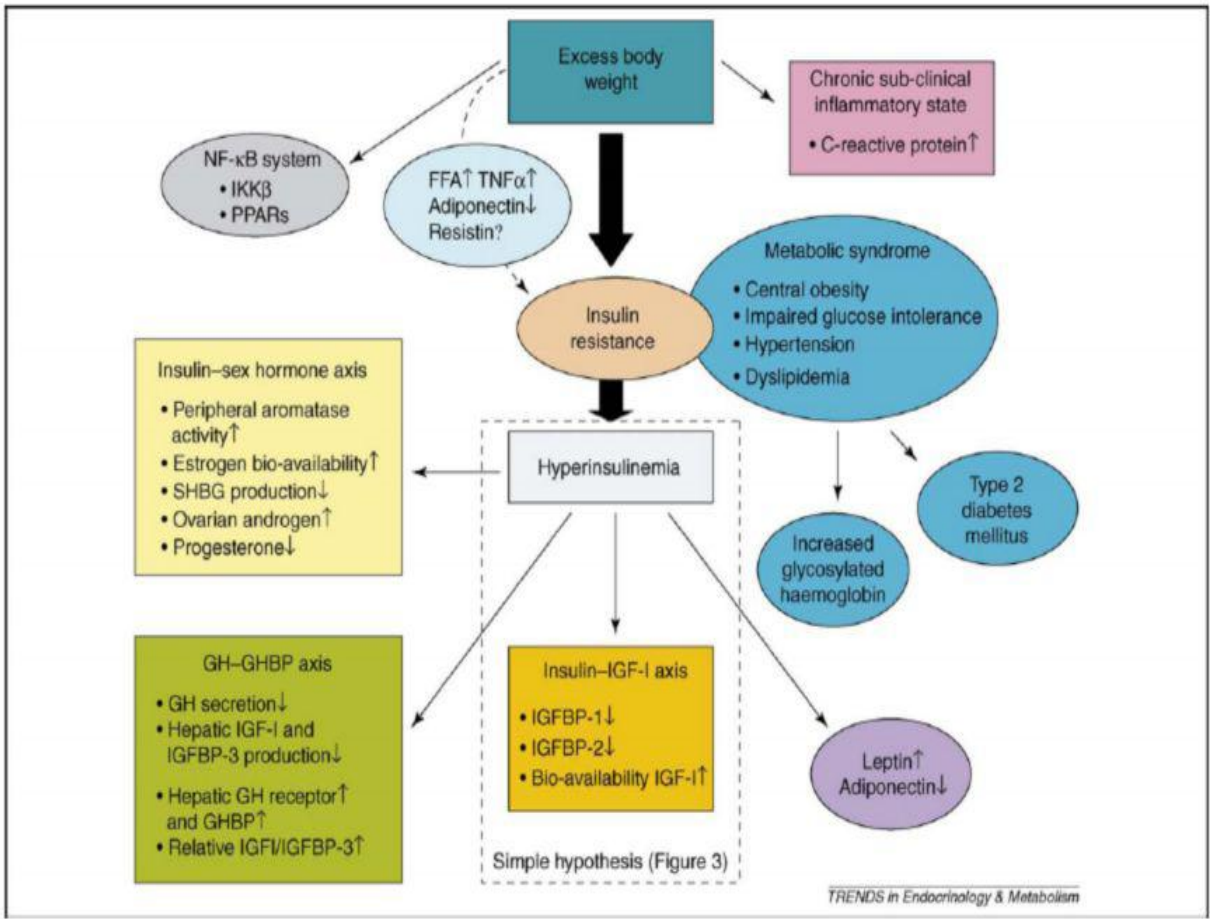
Şekil 6:Obezite, insülin direnci ve hücre proliferasyonu ile sağkalımı arasındaki etkileşimler [121]. Kısaltmalar: NF-κβ: Nükleer faktör-κβ, IKKβ: IκB kinaz β, PPARs: Peroksizom proliferatör aktive reseptörleri.

2.8.5. Diyabet, Hiperglisemi ve Kanser Riski

DM ve kanser birçok ortak risk faktörlerini paylaşmaktadır. İki hastalık arsındaki biyolojik bağlantılar tam olarak anlaşılamamakla beraber epidemiyolojik araştırmalardan elde edilen kanıtlar bu iki hastalığın yakından ilişkili olduğunu yaş, cinsiyet, etnik köken gibi değiştirilemeyen risk faktörlerini ve obezite, diyet, fizik aktivite, alkol, sigara kullanımı gibi hayat tarzı değişikliği ile değiştirilebilen risk faktörlerini paylaştıklarını göstermektedir [9,10].

Tip 2 DM, birçok epidemiyolojik çalışmada farklı kanser türleri ile ilişkilendirilmiştir. Nondiyabetik kişilere kıyasla diyabetik hastalar, %30 daha fazla

kolorektal kanser gelişimi riski taşımaktadır [122]. Benzer şekilde, diyabetik kadınlarda postmenopozal meme kanser riskinin arttığı gözlenmiş ve endometriyal kanser riskinin, nondiyabetik hastalara göre, diyabetik hastalarda iki kat daha fazla olduğu saptanmıştır [123,124]. Pankreas, böbrek, karaciğer ve safra yolu kanser risklerinin diyabetle ilişkili olduğu sıklıkla rapor edilmiştir [125,126]. Buna karşın diyabet geçmişi, azalmış prostat kanseri riskiyle ilişkilendirilmiştir [127].



Şekil 7: İnsülin - Kanser Hipotezi [92]. *Kısaltmalar GH:Büyüme hormonu, IGF:İnsulin benzeri büyüme faktörü, IGFBP:İnsulin benzeri büyüme faktörü taşıyıcı protein, GHBP:Büyüme hormonu taşıyıcı protein, SHBP:Seks hormonu bağlayıcı protein.*

Differansiyasyon gösteren ve prolifere olan metabolik olarak aktif olan insan dokuları glukoz, glutamin ve lipitleri enerji kaynağı olarak kullanırlar. Kanser hücrelerinin proliferasyonu enerjiye bağımlıdır ve normal dokular enerji ihtiyacını temel olarak mitokondriyal oksidatif fosforilasyon ile karşılarken, kanser hücreleri temel olarak aerobik glikolize bağımlıdır, bu glukoz bağımlı durum Warburg Effect

olarak bilinir [128]. Kanser hücrelerinin enerjiye bağımlı olduğu, bunun da diyabetiklerde ve obezlerde kanser riskini artıran durumlardan biri olduğu vurgulanmaktadır [107,129]. Ancak hiperglisemiyi kanserle ilişkilendirilen çalışmalarda her zaman glukozun ilişkiye aracılık ettiği gösterilememiş, bunun yanında Tip 1 DM ortamı oluşturulan in vivo çalışmalarda insülin eksikliği durumunda hiperglisemik durumun tümör büyüme artışına yol açmadığı gösterilmiştir [130]. Yapılan bir çalışmada HbA1C düzeyleri yüksek, glisemi kontrolü başarısız olan tip 2 diyabetik hastaların kolorektal kanser açısından daha agresif (daha erken yaşta oluşma, daha ileri evrede tanı konma, daha düşük beş yıllık sağ kalım oranı) seyrettiği saptanmıştır [99]. Bir başka çalışmada ise; tip 2 diyabetik olan kolorektal kanserli hastaların neoadjuvan kemoradyoterapi tedavisine diyabetik olmayan hastalara göre daha kötü yanıt verdiği gösterilmiştir [100]. Diyetteki yüksek glisemik yükün mide kanseri gelişme riskiyle doğrudan ilişkili olduğu bildirilmiştir [103].

2.8.6. DM Tedavisi ve Kanser

Metformin: Metformin tedavisi genellikle insülin direnci ve hiperinsülinemisi bulunan hastalarda hem plazma glukoz konsantrasyonu hemde insülin düzeylerini azaltır. İskelet kasında ve adipoz dokuda insülin senstitif GLUT-4 ve GLUT-1 upregülasyonunu sağlayarak glukoz alımını arttırır. Etki mekanizması tam olarak anlaşılamamakla beraber AMP ile aktive protein kinaz aktivasyonu (AMPK) yolu ile etkisini gösterdiğine dair kuvvetli deliller elde edilmiştir [131,132]. Bazı çalışmalarda AMPK nin metformin ile indüklenen aktivasyonunun büyüme inhibisyonu yapabileceği bununda tümör gelişimini engelleyebileceği öne sürülmüştür [133]. Metformin kullanan diyabetik hastaları diğer ilaç tedavisi alan diyabetiklerle karşılaştıran gözlemsel çalışmalarda metforminin kanser riskini azaltıcı ve kanser prognozunu iyileştirici etkisi olduğu belirtilmiştir [134,135].

*Pioglitazon***:** Antihiperglisemik etkilerinin yanısıra, lipid metabolizması, endotel fonksiyonu, oksidatif stres ve vasküler inflamasyon üzerinde de pozitif etkileri vardır [136]. İnvitro çalışmalarda PPARγ agonistlerinin büyüme inhibisyonu, apoptoz ve hücre diferansiyasyonu indüksiyonu gibi birkaç anti kanser aktivitesi olduğu gösterilmiştir [137]. Ancak kemirgenlerde yapılan çalışmalarda PPARγ agonistlerinin tümörogenezi potansiyalize ettiği de gösterilmiştir [138].

İnsülin sekretegogları: Az sayıda gözlemsel çalışmada sülfonilüre ile tedavi edilen diyabetik hastalarda diğer antidiyabetikleri kullanan hastalara göre kanser ve kanserden ölüm riskinin daha fazla olduğu rapor edilmiştir [135,139,140].

İnsülinler: Ekzojen insülin uygulamaları sistemik dolaşımda insülin düzeylerinin endojen insülin salgılanmasından anlamlı derecede daha yüksek olması ve daha uzun süreli insülin maruziyeti ile sonuçlanır. Bu uzun süreli ve yüksek insülin maruziyeti insülinin değişik yolaklar üzerinden mitojenik ve antiapoptotik etkileride göz önüne alındığında neoplastik hücre çoğalmasını etkileyebileceği varsayılabilir. Bu bağlamda yapılan bir dizi epidemiyolojik analizde insulin kullanımı ve uzun etkili insulin glargine kullanımını ile kanser arasında olası ilişkiler incelenmiştir [141-143]. Bu çalışmalarda insan insülini ve analog insülinler arasındaki IGF-1 reseptörlerine bağlanma afinitesindeki farklılıklar vurgulanmıştır, insülin glarginin insan insülinine ve diğer analog insülinlere nazaran IGF-1 reseptörüne daha yüksek afinitesi ve daha yüksek mitojenik gücü saptanmıştır. İnsan meme epitel hücre kültürlerinde, IGF-1 reseptörlerinin yok edilmesinin insülin glargine yanıt olarak habis hücre proliferasyonunu ortadan kaldırıldığı gösterilmiştir [144,145]. Osteosarkom hücre kültürlerinde mitojenik aktivitesi olduğu gösterilmiştir ayrıca prostat, kolorektal kanser hücre kültürlerinde yapılan çalışmalarda da insülin glargine ve detemirin proliferatif ve antiapoptotik aktivitesi olduğu bulunmuştur [146,147]. İAspB10 insulinin preklinik çalışmalarında kansere neden olduğu tesbit edilmiş ve geliştirme aşamasından kaldırılmıştır. Ancak son yapılan araştırmalarda insulin reseptörlerinin neoplastik hücreler üzerinde mevcut olduğu ve bazı neoplastik davranışları bizzat insulin reseptörlerinin etkileyebileceği gösterilmiş ve NPH insüline karşı insülin glargine ile yapılan 5 yıllık randomize klinik çalışmanın sonucunda insülin glargininin kanser riskini artırdığına dair kanıt sağlanamamıştır [146-148].

3. GEREÇ VE YÖNTEM

07/06/2012 tarih ve 626-GOA protokol numaralı 2012/21-26 karar numarası ile görüşülen etik kurul onayı sonrası Temmuz 2012 - Ocak 2013 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı polikliniğine başvuran 18 yaş üzeri yeni tanı konmuş ve kemoterapi, radyoterapi, hormonoterapi almamış solid organ maligniteli hastalar onamları alındıktan sonra çalışmamıza dahil edildi. Tıbbi Onkoloji polikliğine günlük bir veya iki yeni tanı kanser hastası başvurduğundan altı aylık süreçte 120 - 240 hastanın başvurması beklendi; ancak dışlama kriterlerine uyanlar, yazılı onam vermeyenler ve nadir görülen herhangi bir gruba dahil edilemeyen hastalar çıkarıldığında 118 hasta çalışmamıza katıldı. Batında asit, multiple endokrin neoplazi (MEN) ve tip 1 DM gibi endokrin hastalıklar, kronik kortikosteroid tedavisi alma, kronik karaciğer hastalığı olan ve son bir ay içinde majör cerrahi işlem geçiren hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Tüm hastalara özgeçmiş, soygeçmiş, alışkanlıklar, sosyal yaşam, beslenme şekilleri, fiziksel aktivite gibi özelliklerin değerlendirildiği anket uygulandı. Hastaların öykülerinde hipertansiyon, DM varlığı ayrıca antihipertansif, antidiyabetik ilaç kullanımları sorgulandı. Hastaların eşlik eden diğer komorbid hastalıkların varlığı sorgulandı; koroner arer hastalığı, kalp yetmezliği, romatizmal hastalık, astım, KOAH tanıları kaydedildi.

Poliklinik tartısında oda giysileri ile ölçülerek kilogram biriminde kaydedilen ağırlık ve ayakkabısız ölçülen metre birimindeki boy değerleri alındı.

Vücut Kitle İndeksi (VKİ) = Ağırlık(kg) / Boy(m)² formülüyle hesaplandı. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) 1998 yılı önerileri doğrultusunda;

Tablo 4: DSÖ VKİ Sınıflaması

VKİ (kg/m²)	Sınıflama
<18,5	**Zayıf**
18,5 - 24,9	**Normal**
25,0 - 29,9	**Aşırı kilolu**
≥30,0	**Obez**

Bel çevresi; açlıkta, ayakta ve ekspiryum ortasında, en alt kot sınırıyla spina iliaca anterior superior ortasından, bu bölge çıplak olarak sabit gerilimli mezura ile ölçülerek santimetre biriminde kaydedilen değer alındı. IDF 2005 yılı önerileri doğrultusunda bel çevresi normal değerleri erkekler için < 94 cm, kadınlar için < 80 cm kabul edildi, bu değerler ve üzerindeki olgular abdominal obez olarak değerlendirildi. Kalça çevresi gluteus maksimus kasının en çıkıntılı noktasından ve pubis uzerinden gecen hat hizasında ölçüldü. BKO = Bel Çevresi (cm) / Kalça Çevresi (cm) formülü ile bel kalça oranı hesaplandı. BKO oranı için eşik değer kadınlarda 0,80; erkeklerde 0,95 olarak kabul edildi.

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya laboratuarında rutin tetkikler sırasında bakılan total kolesterol, trigliserid, HDL - Kolesterol, LDL - Klolesterol, açlık kan şekeri, tokluk kan şekeri, HbA1C değerleri kullanıldı. Glukoz Abbott Architect marka cihazda, fotometrik heksokinaz yöntemiyle; HbA1C Adams A1C marka cihazda HPLC (yüksek performanslı likit kromatogrofisi) yöntemiyle; Lipid parametreleri Abbott Architect marka cihazda fotometrik enzimatik yöntemiyle çalışıldı.

ADA 2010 tanı kriterlerine göre, açlık kan şekeri < 100 mg/dl olanlar normal, AKŞ = 100 - 125 mg/dl olanlar BAG ve AKŞ ≥ 126 mg/dl olanlar tip 2 diyabet olarak kabul edildi. Metabolik sendrom tanısında, IDF tanı kriterleri kullanıldı. Bu kriterler doğruldusunda lipid düşürücü tedavi alanlar ve TG > 150 mg/dl, HDL< 40/50 mg/dl (E/K) olan hastalar dislipidemi olarak değerlendirildi. Her ne kadar metabolik sendrom kriterleri içinde olmasa da hastalarıntotal kolesterol > 200 mg/dl, LDL > 130 mg/dl olması dislipidemi olarak kabul edildi.

Tablo 3: IDF Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri - 2005

- Santral obezite (Bel çevresi: E >94 cm, K >80 cm)
İlaveten asağıdakilerden ikisi
- Hipertrigliseridemi (TG >150 mg/dL veya TG düsürücü tedavi alıyor olmak)
- Düşük HDL (E < 40 md/dL, K < 50 mg/dL veya HDL yükseltici tedavi alıyor olmak)
- Hipertansiyon (KB >130/85 mmHg veya antihipertansif tedavi alıyor olmak)
- Hiperglisemi (Açlık kan glukozu >100 mg/dL veya önceden Tip2 DM tanısı almış olmak)

Çalışmaya dahil edilen hastalar akciğer, meme ve GİS kanserleri olmak üzere üç gruba ayrıldı. Gruplar arasında ve iki cinsiyet arasındaki fark demografik veriler, metabolik sendrom varlığı, genel ve santral obezite, dislipidemi, glukoz tolerans bozukluğu yönünden analiz edildi. Meme kanserli hastalar premenopozal ve postmenopal iki gruba ayrılarak subgrup analiz yapıldı.

İstatistiksel Analiz

Araştırmadan elde edilen verilerin değerlendirilmesinde SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 15.0 bilgisayar istatistik paket programı kullanıldı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki Kare testi ve Fisher Kesin Testi kullanıldı. Ölçümle elde edilen değişkenler için üç grubun ortalamasının karşılaştırılmasında Varyans analizi, iki grubun karşılaştırılmasında t Testi ve Mann Whitney U testi kullanıldı. İstatistik analizde anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ kabul edildi.

4. BULGULAR

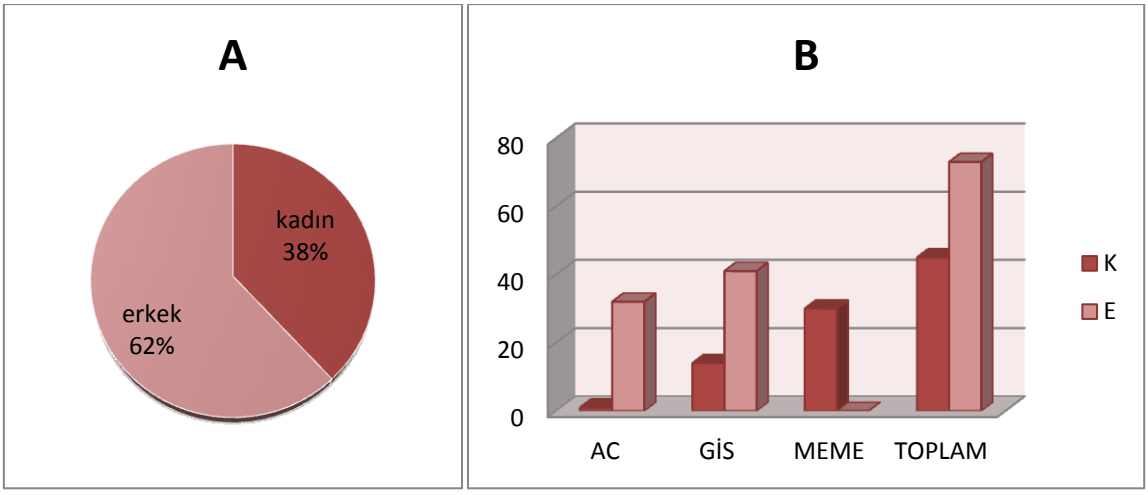
Çalışmaya yeni tanı almış solid organ maligniteli 73 (%61,9) erkek; 45 (%38,1) kadın olmak üzere toplam 118 hasta alındı. Hastaların ortalama yaşı 57,7±11,2 yıl; kadın cinsiyette 54,4 ±12,2, erkek cinsiyette 59,7±10,1 yıl idi. Her iki cinsiyet (p=0,012) ve tanı grupları (p=0,018) arasında yaş ortalaması yönünden anlamlı fark saptandı (tablo 7, şekil 8).

Tablo 7: Hastaların Demografik Özellikleri

		AC	GİS	Meme	Toplam	P
Yaş (ort±S)		61,4±6,6	57,8±11,6	53,5±13,1	57,7±11,2	0,018
Cinsiyet	Kadın (N)	1	14	30	45	0,000
	Erkek (N)	32	41	0	73	
Evre	Met. (N)	10	11	1	22	0,022
	Nonmet.(N)	23	44	29	96	
Sigara	Evet (N)	31	36	14	81	0,000
	Hayır (N)	2	19	16	37	
Alkol	Evet (N)	19	19	4	42	0,001
	Hayır (N)	14	36	26	76	
Asa Kullanımı	Evet (N)	7	10	5	12	0,301
	Hayır (N)	26	45	25	106	
Vitamin / Mineral	Evet (N)	1	8	4	13	-
	Hayır (N)	32	47	26	105	
Komorbid Hastalık	Var (N)	13	34	20	67	0,054
	Yok (N)	20	21	10	51	
Ailede DM	Var (N)	7	10	11	28	0,148
	Yok (N)	26	45	19	90	
Ailede Kanser	Var (N)	13	20	15	48	0,466
	Yok (N)	20	35	15	70	

AC: akciğer kanseri, GİS: gastrointestinal sistem kanserleri, DM: diabetes mellitus, met: metastatik, nonmet: metastatik olmayan.

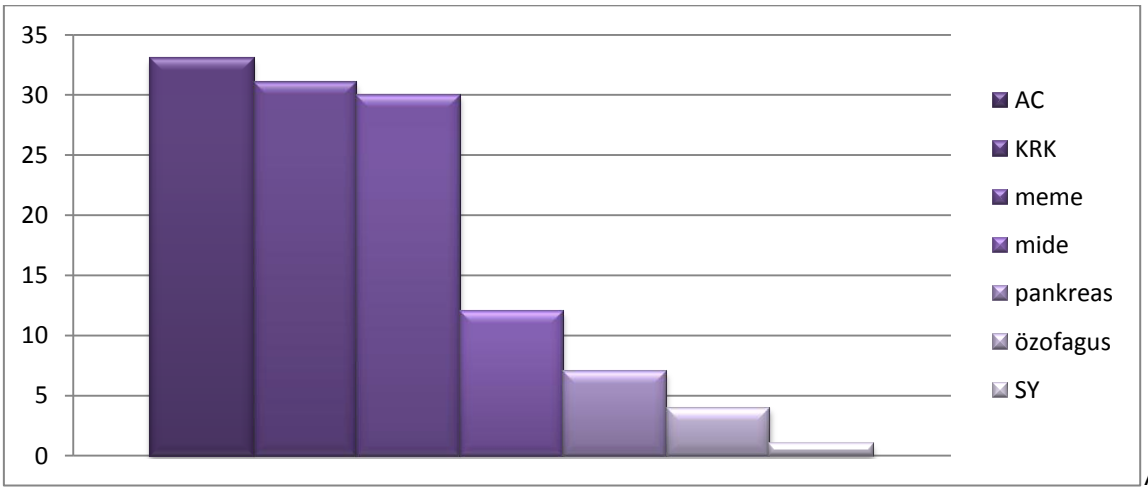
Şekil 8: Tüm Hastaların (A) ve Tanı Gruplarının (B) Cinsiyete Göre Dağılımı



AC: Akciğer kanseri, GİS: Gastrointestistanl kanserler, K:kadın, E:erkek

Kanserin tanılara göre dağılımı: 33 (%28) akciğer, 31 (%26,3) kolorektal, 30 (%25,4) meme, 12 (%10,2) mide, yedi (%5,9) pankreas, dört (%3,4) özofagus, bir (%0,8) safra yolu karsinomu idi (şekil 9). Hastalar AC 33 (%28), meme 30 (%25,4), GİS 55 (%46,4) olmak üzere üç gruba ayrıldı. Tanı gruplarında cinsiyet dağılımında akciğer kanserinde bir kadın, 32 erkek; GİS kanserlerinde 14 kadın 41 erkek; meme kanserinde 30 kadın, sıfır erkek hasta olduğu görüldü (tablo 7,şekil 8B).

Şekil 9: Çalışmaya Alınan Hastaların Malignite Alt Tipleri

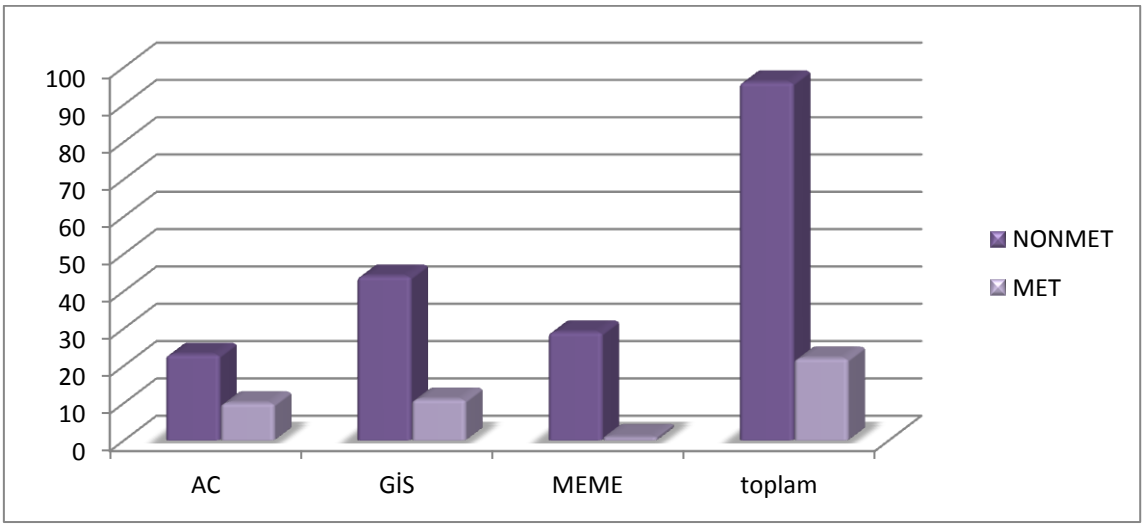


AC: Akciğer kanseri, KRK: Kolorektal kanser, SY: Safra yolu kanseri

Yirmi iki (%18,6) hastada tanı anında metastaz saptanırken 96 (%81,4) hastada metastaz yoktu. Tanı anında metastaz oranı en yüksek akciğer kanserinde iken en az oranda meme kanserinde olduğu görüldü (tablo 7,şekil 10).

Kırk sekiz (%40,7) hastanın ailesinde kanser öyküsü varken, 70 (%59,3) hastanın ailesinde kanser öyküsü yoktu. 28 (%23,7) hastanın ailesinde DM öyküsünün olduğu; 90 (%76,3) hastanın ailesinde DM öyküsünün olmadığı görüldü (tablo 7).

Şekil10: Hastaların ve Tanı Gruplarının Metastaz Varlığı Açısından Dağılımı



AC: Akciğer kanseri, GİS: Gastrointestistanl kanserleri, met: metastaz var, nonmet: metastaz yok.

Altmış yedi (%56,8) hastanın eşlik eden komorbid hastalığı varken, 51 (%43,2) hastanın komorbid hastalığı yoktu. Tanı alt grupları arasında komorbid hastalık varlığı akciğer kanserinde 23 (%40) GİS kanserlerinde 34 (%62), meme kanserinde 20 (%67) olup fark istatistiksel olarak sınırda anlamsız saptandı (p=0,054) (tablo 7). Klinik öykü ve ilaç kullanımı sorgulandığında 44 (%37,3) hastanın bilinen hipertansiyon tanısının olduğu, 74 (%62,7) hastanın ise bilinen hipertansiyon tanısının olmadığı öğrenildi. Tanı grupları arasında hipertansiyon yönünden anlamlı fark saptanmadı (tablo 8).

Tablo 8: Tanı Gruplarında Hipertansiyon Varlığı

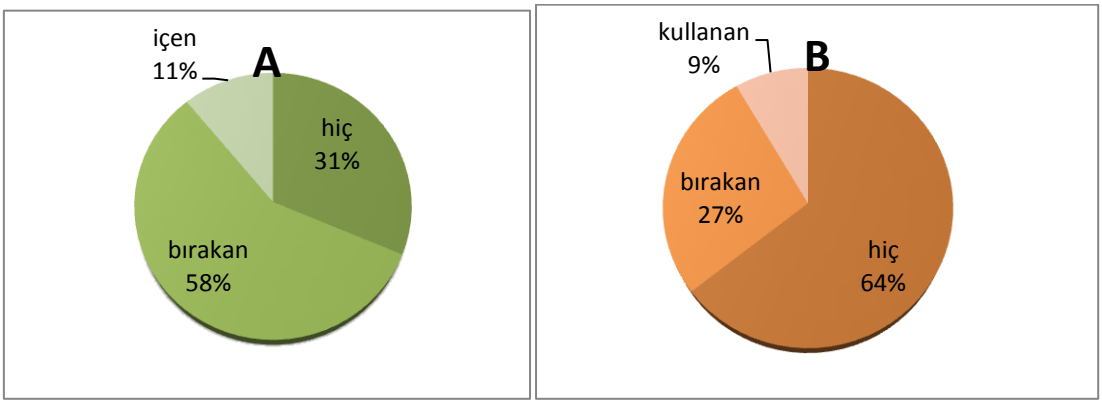
	HİPERTANSİYON		P
	Var	Yok	
AC N (%)	11 (33,3)	22 (66,7)	0,701
GİS N (%)	20 (36,4)	35 (63,6)	
Meme N (%)	13 (43,3)	17 (56,7)	
Toplam N (%)	44 (37,3)	74 (62,7)	

AC: Akciğer kanseri. GİS: Gastrointestinal sistem kanserleri, HT: Hipertansiyon.

37 (%31,4) hasta hiç sigara kullanmadığını, 68 (%57,6) hasta kullanıp bıraktığını, 13 (%11) hasta ise hala sigara kullandığını belirtti (şekil 11 A). Toplamda 81 (%68,64) hastanın; tanı gruplarına bakıldığında ise akciğer kanserinde 31 (%93,93), GİS kanserlerinde 36 (%65,45), meme kanserinde 14 (%46,66) hastanın sigara kullanım öyküsünün olduğu saptandı (tablo 7).

Alkol kullanımına bakıldığında 76 (%64,4) hasta hiç kullanmadığını; 32 (%27,1) hasta kullanıp bıraktığını, 10 (%8,5) hasta ise hala kullandığını ifade etti (şekil 11B).

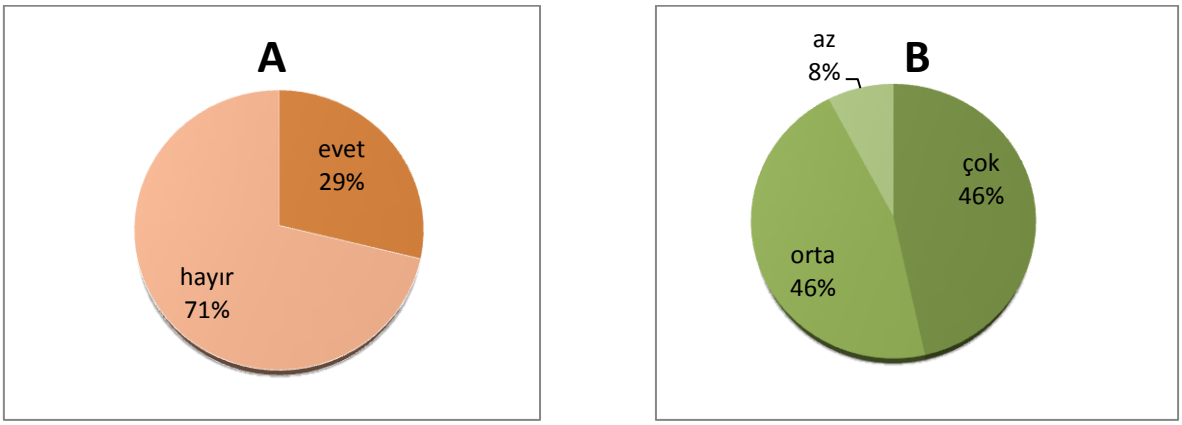
Şekil 11: Hastaların Sigara (A) ve Alkol (B) Kullanım Durumu



Otuz dört (%28,8) hasta düzenli egzersiz yaptığını belirtirken 84 (%71,2) hasta ise düzenli egzersiz yapmadığını ifade etti (şekil 12A). Günlük hayatta aktivite

durumuna bakıldığında 54 (%45,8) hasta çok; 53 (%44,9) hasta orta; 9 (%7,6) hasta az hareketli olduğunu belirtti (şekil 12B).

Şekil 12: Hastaların Düzenli Egzersiz (A) ve Günlük Aktivite Durumu (B)



IDF kriterlerine göre toplam 47 (%39,83) hastada metabolik sendrom saptandı. Cinsiyete göre bakıldığında kadınların 26 (%57,77); erkeklerin 21 (%28,76)'de metabolik sendrom olduğu görüldü. Ki kare ile yapılan analizde metabolik sendrom varlığı açısından iki cinsiyet arasında istatiksel olarak anlamlı fark bulundu (p=0,002) (tablo 9).

Tablo 9: Cinsiyete Göre Metabolik Sendrom Varlığı

	Metabolik Sendrom		P
	Var	Yok	
KadınN (%)	26 (57,8)	19 (42,2)	0,002
Erkek N (%)	21 (28,8)	52 (71,2)	
Toplam N (%)	47 (39,8)	71 (60,2)	

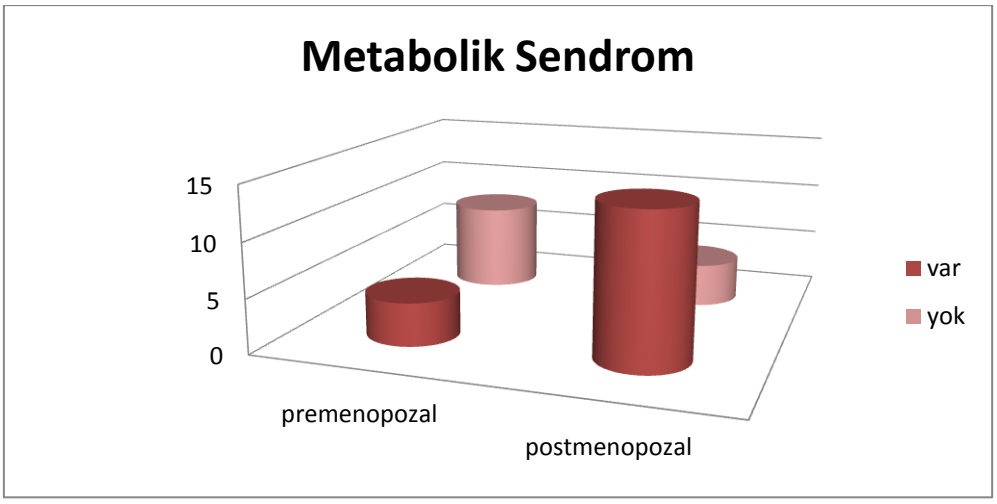
Tablo 10: Tanı Gruplarında Metabolik Sendrom Varlığı

	Metabolik Sendrom		P
	Yok	Var	
AC N (%)	25 (75,8)	8 (24,2)	0,014
GİS N (%)	34 (61,8)	21 (38,2)	
Meme N (%)	12 (40,0)	18 (60,0)	
Toplam N (%)	71 (60,2)	47 (39,8)	

AC: Akciğer kanseri, GİS: Gastrointestinal sistem kanserleri

Tanı gruplarında meme kanserinde 18 (%60); GİS kanserlerinde 21 (%38.18); kanserinde sekiz (%24,24) hastada metabolik sendrom saptandı. Tanı alt tipleri arasında metabolik sendromun meme kanserinde daha sık olduğu görüldü, bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,014) (tablo 10). Meme kanseri premenopozal ve postmenopozal olarak 2 gruba ayrıldığında ise Mann-Whitney U testi ile yapılan analizde postmenopozal meme kanserli hastalarda metabolik sendromun daha sık olduğu görüldü (p=0,024) (şekil 13).

Şekil 13: Menopoz Durumuna Göre Metabolik Sendrom Varlığı



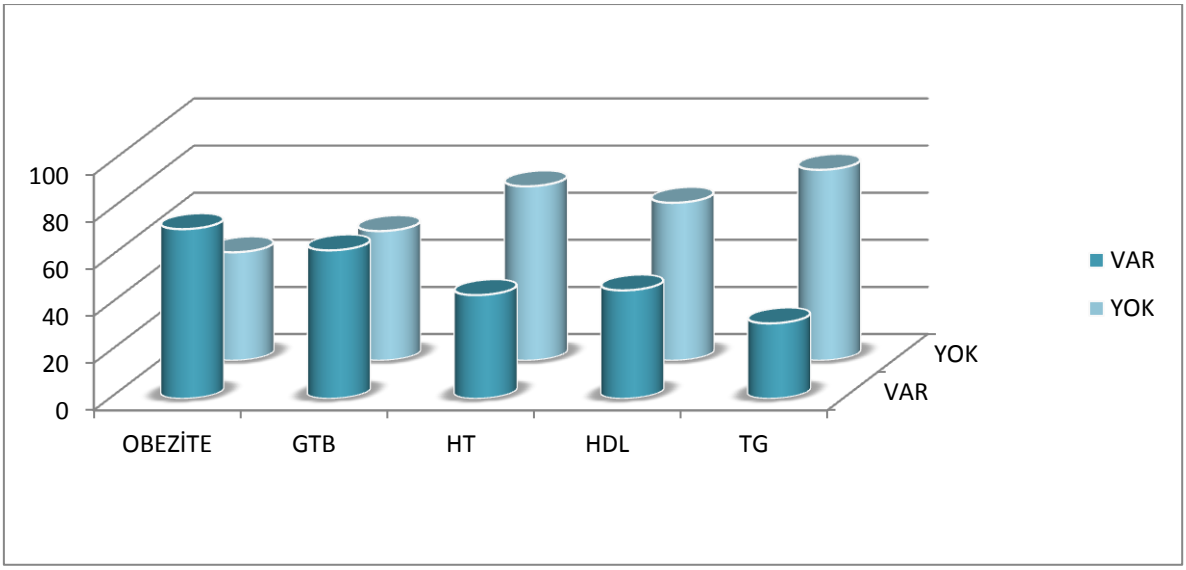
Tablo 11:Tanı Gruplarında IDF'e Göre Metabolik Sendrom Kriterlerinin Varlığı

	AC N (%)	GİS N (%)	MEME N (%)	TOPLAM N (%)
OBEZİTE	13 (39,4)	32 (58,2)	27 (90,0)	72 (61,0)
GTB	18 (56,2)	29 (55,8)	16 (55,2)	63 (55,8)
HT	11 (33,3)	20 (36,4)	13 (43,3)	44 (37,3)
HDL	12 (37,5)	21 (40,4)	13 (44,8)	46 (40,7)
TG	6 (18,2)	17 (32,7)	9 (28,1)	32 (28,3)

AC: Akciğer kanseri, GİS: Gastrointestinal sistem kanserleri, GTB: Glukoz tolerans bozukluğu, HT: Hipertansiyon. HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein, TG: Trigliserid.

IDF'e göre metabolik sendrom kriterleri tek tek incelendiğinde; obezite en fazla bulunan kriter olup, 72 (%61,0) hastada saptandı; GTB 63 (%55,8) hastada, HDL düşüklüğü 46 (%40,7), HT 44 (%37,3), hipertrigliseridemi 32 (28,3) hastada saptandı (şekil 14).

Şekil 14: Hastalarda IDF'e Göre Metabolik Sendrom Kriterlerinin Dağılımı

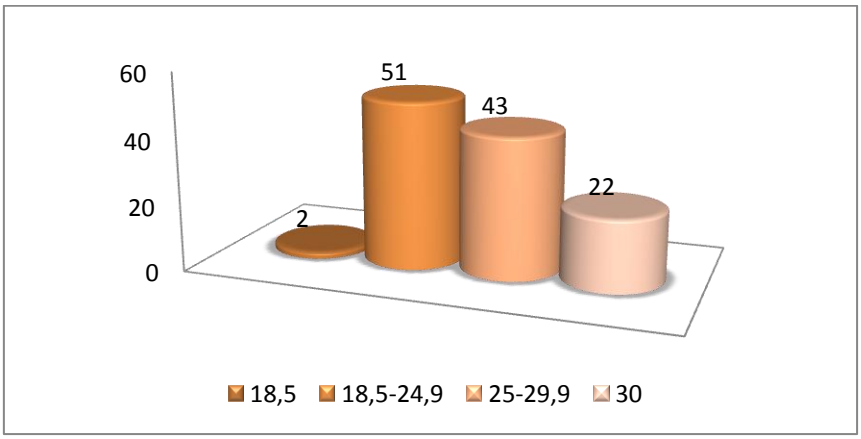


GTB: Glukoz tolerans bozukluğu, HT: Hipertansiyon, HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein, TG: Trigliserid

Hastaların VKİ ortalaması 26 ± 4,5 kg/m². Kadın cinsiyetin ortalama VKİ: 27,8 ± 5 kg/m² iken, erkek cinsiyetin ortalama VKİ: 24,9 ± 3,7 kg/m² olduğu görüldü, iki cinsiyet arasında VKİ ortalaması yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p:0,000) (tablo 13). VKİ sonucuna göre; 2 (%1,7) hastanın zayıf (<18,5 kg/m²), 51

(%43,2) hastanın normal (18,5-24,9 kg/m²), 43 (%36,4) hastanın fazla kilolu (24,9-30 kg/m²), 22 (%18,6) hastanın obez (≥30 kg/m²) olduğu gözlendi (şekil 15).

Şekil 15: Hastalarda VKİ Dağılımı



Hasta gruplarına bakıldığında meme kanserli hastaların %43,3'ü obez, %36,7'si fazla kilolu, %20'si normal; AC kanserli hastaların %63,6'sı normal, %27,3'ü fazla kilolu, %9,1'i obez; GİS kanserlerinde ise %47,3'ü normal, %41,8'i fazla kilolu, %10,9'unun ise obez olduğu görüldü (tablo 12). Meme kanserinde VKİ ortalamasının yüksek olması anlamlı bulundu (p=0,000) (tablo 13).

Tablo 12: Tanı Gruplarında VKİ Dağılımı

	VKİ		
	Normal	Fazla kilolu	Obez
AC N (%)	21 (63,6)	9 (27,3)	3 (9,1)
GİS N (%)	26 (47,3)	23 (41,8)	6 (10,9)
Meme N (%)	6 (20,0)	11 (36,7)	13 (43,3)
Toplam N (%)	53 (44,9)	43 (36,5)	22 (18,6)

AC: Akciğer kanseri, GİS: Gastrointestistanl sistem kanserleri, VKİ: Vücut kitle indeksi.

Tablo 13: Cinsiyete Göre Obezite Parametre Ortalamaları

	Cinsiyet	N	Ort ± S	P
VKİ (kg/m²)	K	45	27,8 ± 5	0,000
	E	73	24,9 ± 3,7	
BÇ (cm)	K	45	90,7 ± 12,2	0,303
	E	73	93 ± 11,4	
KÇ (cm)	K	45	104,9 ± 9,7	0,001
	E	73	99,1 ± 8,1	
BKO	K	45	0,86 ± 0,09	0,000
	E	73	0,93 ± 0,06	

VKİ: Vücut kitle indeksi, BÇ: Bel çevresi, KÇ: Kalça çevresi, BKO: Bel kalça oranı, K: Kadın, E: Erkek

Hastaların bel çevresi (BÇ) ortalaması 92,2 ± 11,7 cm; kadınların 90,7 ± 12,2 cm; erkeklerin 93 ± 11,4 cm olarak hesaplandı. Kadın ve erkek cinsiyet arasında BÇ ortalaması yönünden anlamlı fark saptanmadı (p=0,303) (tablo 13). 46 (%39) hastada santral obezite saptanmazken (BÇ<80/94 cm), 72 (%61) hastada santral obezite (BÇ>80/94 cm) saptandı. Kadınların %82,2; erkeklerin %47,9'unun santral obez olduğu görüldü, bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,000) (tablo 16). Meme kanserli 27 (%90); GİS kanserli 32 (%58,18) ; AC kanserinde ise 13 (%39,39) hastanın santral obezitesinin olduğu görüldü (p=0,000) (tablo 17). Her iki cinsiyet arasında KÇ ortalaması yönünden anlamlı fark saptandı (p=0,001) (tablo 13). Tanı grupları arasında meme kanserinden kaynaklanan KÇ ortalaması yönünden anlamlı fark saptandı (p=0,000) (tablo 14).

Tablo 14: Tanı Gruplarında Obezite Parametre Ortalamaları

		N	ORT + S	P
BKO	AC	33	0,94 ± 0,06	0,000
	GİS	55	0,91 ± 0,08	
	MEME	30	0,85 ± 0,08	
BÇ (cm)	AC	33	92 ± 11,3	0,974
	GİS	55	92,4 ± 12,4	
	MEME	30	91,9 ± 11,3	
KÇ (cm)	AC	33	97,4 ± 8,4	0,000
	GİS	55	100,5 ± 8,4	
	MEME	30	107,1 ± 8,7	
VKİ (kg/m²)	AC	33	24,3 ± 3,7	0,000
	GİS	55	25,5 ± 3,9	
	MEME	30	28,9 ± 4,9	

VKİ: Vücut kitle indeksi, BÇ: Bel çevresi, KÇ: Kalça çevresi, BKO: Bel kalça oranı, AC: Akciğer kanseri, GİS: Gastrointestinal sistem kanserleri.

Tablo 15: Tanı Gruplarında Santral Obezite Varlığı

	Santral Obezite		P
	Var	Yok	
AC N (%)	13 (39,3)	20 (60,6)	0,000
GİS N (%)	32 (58,2)	23 (41,8)	
Meme N (%)	27 (90,0)	3 (10,0)	
Toplam N (%)	72 (61,0)	46 (39,0)	

AC: Akciğer kanseri, GİS: Gastrointestinal sistem kanserleri, BÇ: Bel çevresi.

Tablo 16: Cinsiyete Göre Santral Obezite Varlığı

	Santral Obezite		P
	Var	Yok	
Erkek N (%)	35 (47,9)	38 (52,1)	0,000
Kadın N (%)	37 (82,2)	8 (17,8)	
Toplam N (%)	72 (61,0)	46 (39,0)	

Hastaların bel kalça oranı (BKO) ortalaması 1 ± 0,1 saptandı. 55 (%46,6) hastanın BKO normal (BKO<0,80/0,94); 63 (%53,4) hastada BKO yüksek (BKO≥0,80/0,94) olduğu görüldü. Kadınların BKO ortalaması 0,86 iken erkeklerin BKO ortalaması 0,93 olup bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,000) (tablo 13). Ortalamanın akciğer kanserinde en yüksek, meme kanserinde en düşük olduğu gözlendi (p=0,000) (tablo 14). Tanı alt gruplarına bakıldığında meme kanserinde 21 (%70); GİS kanserlerinde 29 (%52,72) hastanın; akciğer kanserinde ise 13 (%39,4) hastanın BKO'nun büyük olduğu görüldü (p=0,051) (tablo 18). BKO'a göre obezite kadınlarda (%71,1); erkeklerde (%42,5) oranında anlamlı (p=0,004) (tablo 17).

Tablo 17: Cinsiyete Göre BKO Büyük ve Küçük Olanlar

	BKO		P
	Büyük	Küçük	
Kadın N (%)	32 (71,1)	13 (28,9)	0,004
Erkek N (%)	31 (42,5)	42 (57,5)	

BKO: bel kalça oranı.

Tablo 18: Tanı Gruplarında BKO Büyük ve Küçük Olanlar

	BKO		P
	Büyük	Küçük	
AC N (%)	13 (39,4)	20 (60,6)	0,051
GİS N (%)	29 (52,7)	26 (47,3)	
Meme N (%)	21 (70,0)	9 (30,0)	
Toplam N (%)	63 (53,4)	55 (46,6)	

AC: Akciğer Kanseri, GİS: Gastrointestinal Sistem Kanserleri, BKO: Bel Kalça Oranı.

Obezite yönünden meme kanserli hastalar pre ve postmenopozal olarak iki gruba ayrıldığında BKO (p=0,008), BÇ (p=0,016), VKİ (p=0,063) ortalamaları postmenopozal meme kanserli hastalarda istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek saptandı (tablo 19).

Tablo 19: Meme Kanserli Hastalarda Menopoz Statüsüne Göre ObeziteParametreleri

	ORT ± S		P
	Premenopoz (N:12)	Postmenopoz (N:18)	
BKO	0,80 ± 0,09	0,89 ± 0,07	0,008
BÇ (cm)	85,4 ± 12,0	96,2 ± 8,2	0,016
KÇ (cm)	105,8 ± 9,3	107,9 ± 8,5	0,329
VKİ (kg/m²)	27,3 ± 6,2	29,9 ± 3,6	0,063

VKİ: Vüvut kitle indeksi, BÇ: Bel çevresi, KÇ: Kalça çevresi, BKO: Bel kalça oranı.

HDL toplam 113 hastada bakıldı; 5 hastanın verisi kayıptı. Hastaların HDL ortalaması: 46,4 ± 13,1 mg/dL; erkeklerin 42,9 ± 10,9 mg/dL ve kadınların 52,2 ± 14,5 mg/dL saptandı (p:0,000). Cinsiyete göre düşük ve normal HDL düzeyine sahip olanlar arasında anlamlı fark saptanmadı (p=0,114) (tablo 20).

Tablo 20: Cinsiyete Göre Lipid Parametre Ortalamaları

	Cinsiyet	N	ORT ± S	P
TKOL (mg/dL)	K	43	212,6 ± 45,3	0,034
	E	70	195,6 ± 37,6	
HDL (mg/dL)	K	43	52,2 ± 14,5	0,000
	E	70	42,9 ± 10,9	
TG (mg/dL)	K	43	145,3 ± 103,3	0,144
	E	70	123,5 ± 53,3	
LDL (mg/dL)	K	43	132,2 ± 38,3	0,641
	E	70	129 ± 33,2	

TKOL: Total kolesterol, HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein, TG: Trigliserid, LDL: Düşük dansiteli lipoprotein, K: Kadın, E: erkek

Tablo 21: Cinsiyete Göre HDL Dağılımı

	HDL		P
	Normal	Düşük	
Kadın N (%)	22 (51,2)	21 (48,8)	0,114
Erkek N (%)	24 (34,3)	46 (65,7)	

HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein.

Meme kanserli hastaların 13 (%44,8); GİS kanserlilerin 21 (%40,4);akciğer kanserli hastaların 12 (%37,5)'de HDL düzeyi düşük saptandı (p=0,843) (tablo 22). Ancak HDL ortalaması akciğer kanserinde en düşük, meme kanserinde ise en yüksek saptandı (p=0,000) (tablo 23).

Tablo 22: Tanı Gruplarında HDL Dağılımı

	HDL		P
	Normal	Düşük	
AC N (%)	12 (37,5)	20 (62,5)	0,843
GİS N (%)	21 (40,4)	31 (59,6)	
Meme N (%)	13 (44,8)	16 (55,2)	
Toplam N (%)	46 (40,7)	67 (59,3)	

AC: Akciğer kanseri, GİS: Gastrointestinal sistem kanserleri, HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein.

Trigliserid (TG) toplam 113 hastada bakıldı, beş hastanın verisi kayıptı. Hastaların TG ortalaması: 131 ± 76,6 mg/dL; kadınlarda 145,26 ± 10,3 mg/dL; erkeklerde 123,51 ± 53,3 mg/dL olarak hesaplandı (p=0,144) (tablo 20). Tanı gruplarında bakıldığında TG düzeyinin meme kanserinde dokuz (%31); GİS kanserlerinde 17 (%32,7); akciğer kanserinde altı (%18,8) hastada yüksek olduğu görüldü. TG ortalaması en yüksek meme kanserinde gözlenirken; AC ve GİS kanserlerinde ise benzer bulundu (tablo 23). Tanı grupları arasında hipertrigliseridemi varlığı yönünden anlamlı fark saptanmadı (p=0,361) (tablo 24).

Tablo 23: Tanı Gruplarında Lipid Parametreleri

		N	ORT ± S	P
TKOL (mg/dL)	AC	32	192,9 ± 37,8	0,098
	GİS	52	200,3 ± 43,1	
	MEME	29	215,3 ± 39,9	
LDL (mg/dL)	AC	32	125,2 ± 29,8	0,621
	GİS	52	131,8 ± 39,6	
	MEME	29	133,1 ± 32,2	
HDL (mg/dL)	AC	32	41,5 ± 11,1	0,000
	GİS	52	44,6 ± 10,4	
	MEME	29	55,3 ± 15,5	
TG (mg/dL)	AC	32	128,9 ± 79,3	0,763
	GİS	52	128,5 ± 57,5	
	MEME	29	140,9 ± 101,7	

TKOL: Total kolesterol, HDL: Yüksek Ddansiteli lipoprotein, TG: Trigliserid, LDL: Düşük dansiteli lipoprotein, AC: Akciğer kanseri, GİS: Gastrointestinal sistem kanserleri.

Tablo 24:Hastalarda Hipertrigliseridemi Varlığı

	TRİGLİSERİD		P
	Yüksek	Normal	
AC N (%)	6 (18,8)	26 (81,3)	0,361
GİS N (%)	17 (32,7)	35 (67,3)	
Meme N (%)	9 (31,0)	20 (69,0)	
Toplam N (%)	32 (28,3)	81 (71,7)	

AC: Akciğer kanseri, GİS: Gastrointestinal sistem kanserleri, TG: Trigliserid.

LDL düzeyi yüksek (LDL ≥ 130 mg/dL) olanların sayısı 47 (%41,6), normal (LDL<130 mg/dL) olanların ise 66 (%58,4) olarak saptandı. Tanı gruplarında LDL düzeyi meme kanserinde 14 (%48,3); GİS kanserlerinde 22 (%42,3); akciğer kanserinde 11 (%34,4) hastada yüksek saptandı (tablo 25). Cinsiyet (p=0,641) ve gruplar (p=0,621) arasında LDL ortalamaları yönünden anlamlı fark saptanmadı (tablo 20 ve 23).

Tablo 25: Tanı Gruplarında LDL Dağılımı

	LDL		P
	Yüksek	Düşük	
AC N (%)	11 (34,4)	21 (65,6)	0,541
GİS N (%)	22 (42,3)	30 (57,7)	
Meme N (%)	14 (48,3)	15 (51,7)	
Toplam N (%)	47 (41,6)	60 (58,4)	

AC: Akciğer kanseri, GİS: Gastrointestinal sistem kanserleri, LDL: Düşük dansiteli lipoprotein.

Total kolesterol ortalaması kadınlarda daha yüksek saptandı (p=0,034) (tablo 20). Tanı grupları açısından ise anlamlı fark saptanmadı (p=0,098) (tablo 23).

Meme kanserli hastalarda lipid parametre ortalamaları arasında menopoz durumuna göre fark saptanmadı (tablo 26).

Tablo 26: Menopoz Statüsüne Göre Lipid Parametreleri

	ORT ± S		P
	Premenopozal (N:12)	Postmenopozal (N:18)	
TKOL (mg/dL)	203,0 ± 31,5	222,8 ± 43,5	0,126
LDL (mg/dL)	121,8 ± 25,4	139,9 ± 34,6	0,138
HDL (mg/dL)	59,0 ± 17,6	53,1 ± 14,8	0,357
TG (mg/dL)	110,9 ± 53,2	159,2 ± 120,2	0,252

TKOL: Total kolesterol, LDL: Düşük dansiteli lipoprotein, HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein, TG: Trigliserid.

Çalışmaya katılan 21 (%17,8) hastada bilinen tip 2 DM tanısı vardı. AKŞ ölçümlerine göre 35 (%29,7) hastada bozulmuş açlık glukozu (BAG), yedi (%5,4) hastada tip 2 DM saptanırken 55 (%46,6) hastanın AKŞ normal aralıkta saptandı. Bu sonuçlara göre 118 hastanın 63 (%53,4)'de glukoz tolerans bozukluğu (BAG+DM) olduğu görülürken; 55 (%46,6) hasta GTB yönünden normal saptandı. Tanı grupları ve iki cinsiyet arasında GTB varlığı yönünden fark saptanmadı (p=0,980) (tablo 27,

28). Cinsiyet ve tanı grupları arasında AKŞ, TKŞ, HbA1C ortalamaları yönünden anlamlı fark saptanmadı (tablo 29, 30).

Tablo 27: Tanı Gruplarında Glukoz Tolerans Bozukluğu

	GLUKOZ TOLERANS BOZUKLUĞU			P
	NORMAL	BAG	DM	
AC N (%)	15 (45,5)	11 (33,3)	7 (21,2)	0,980
GİS N (%)	26 (47,3)	15 (27,3)	14 (25,5)	
Meme N (%)	14 (46,7)	9 (30,0)	7 (23,3)	
Toplam N (%)	55 (46,6)	35 (29,7)	28 (23,7)	

AC: Akciğer kanseri, GİS: Gastrointestinal sistem kanserleri, BAG: Bozulmış Açlık Glukozu, DM: Diabetes mellitus.

Tablo 28: Cinsiyete Göre Glukoz Tolerans Bozukluğu

	GLUKOZ TOLERANS BOZUKLUĞU			P
	NORMAL	BAG	DM	
Kadın N (%)	19 (42,2)	14 (31,1)	12 (26,7)	0,735
Erkek N (%)	36 (49,3)	21 (28,8)	16 (21,9)	

BAG: Bozulmuş açlık glukozu, DM: Diabetes mellitus.

Tablo 29: Cinsiyete Göre AKŞ, TKŞ, HbA1C Ortalamaları

	Cinsiyet	N	Ort ± S	P
AKŞ (mg/dL)	K	45	112,1 ± 40,6	0,664
	E	73	109,1 ± 32,5	
TKŞ (mg/dL)	K	44	142 ± 68	0,431
	E	71	151,1 ± 55,7	
HbA1C (%)	K	42	5,8 ± 1,4	0,465
	E	68	6 ± 1,2	

AKŞ: Açlık kan şekeri, TKŞ: Tokluk kan şekeri, HbA1C: Hemoglobin A1C, K: Kadın, E: Erkek.

Tablo 30: Tanı Gruplarında AKŞ, TKŞ, HbA1C Ortalamaları

		N	ORT ± S	P
AKŞ (mg/dL)	AC	33	108,6 ± 25,8	0,923
	GİS	55	110,2 ± 36,8	
	MEME	30	112,2 ± 43,2	
TKŞ (mg/dL)	AC	33	150,2 ± 50,4	0,954
	GİS	53	146,1 ± 56,8	
	MEME	29	148 ± 79	
HbA1C (%)	AC	32	6,1 ± 0,9	0,671
	GİS	51	6 ± 1,4	
	MEME	27	5,8 ± 1,6	

AKŞ: Açlık kan şekeri, TKŞ: Tokluk kan şekeri, HbA1C: Hemoglobin A1C, AC: Akciğer kanseri, GİS: Gastrointestinal sistem kanserleri.

Meme kanserli hastalarda menopoz durumuna göre AKŞ, TKŞ ortalaması ve GTB varlığı açısından anlamlı fark yokken; postmenopozal meme kanserli hastalarda HbA1C ortalamasının daha yüksek olduğu görüldü (p=0,000) (tablo 31) .

Tablo 31: Meme Kanserli Hastalarda Menopoz Durumuna Göre AKŞ, TKŞ, HbA1C

	ORT ± S		P
	Premenopoz (N:12)	Postmenopoz (N:18)	
AKŞ (mg/dL)	105,3 ± 28,8	116,7 ± 50,9	0,421
TKŞ (mg/dL)	126,4 ± 38,7	163,1 ± 96,4	0,658
HbA1C (%)	4,9 ± 0,3	6,3 ± 1,9	0,000

AKŞ: Açlık kan şekeri, TKŞ: Tokluk kan şekeri, HbA1C: Hemoglobin A1C

5. TARTIŞMA

Kanser hastalarında metabolik sendrom, abdominal obezite ve glukoz tolerans bozukluğunu değerlendirdiğimiz bu kesitsel çalışmamızda metabolik sendromun kadınlarda, meme kanserinde ve postmenopozal dönemde; genel obezitenin kadınlarda ve meme kanserinde; santral obezitenin ise kadınlarda, meme kanserinde ve postmenopozal dönemde daha sık olduğunu gözlemledik. Cinsiyet ve tanı grupları arasında glukoz tolerans bozukluğu yönünden anlamlı fark saptamadık. Bu bölümde kanser hastalarında metabolik sendrom kriterleri tek tek irdelenerek tartışılacaktır.

Metabolik Sendrom:

Çalışmamızda hastaların %39,8'de; kadınların %57,77; erkeklerin %28,76'de metabolik sendrom olduğu görüldü, kadınlarda saptanan bu yüksek oran istatistiksel olarak anlamlıydı. METSAR çalışmasında ülkemizde erişkinlerde metabolik sendrom sıklığı %35, kadınlarda %41,1; erkeklerde %28,8'dir. Bizim çalışmamızdaki bulgular genel popülasyon ile benzer olup kanserli kadınlarda oranın yüksek olduğu söylenebilir [24]. Bu durum metabolik sendrom tanısında kullanılan kriterlerin ve eşik değerlerin farklılığından kaynaklanıyor olabilir. Tanı grupları arasında metabolik sendrom varlığına baktığımızda ise en yüksek oranda meme kanserinde olup bunu GİS ve AC kanseri takip etti. Meme kanserindeki bu yüksek oran istatistiksel olarak anlamlıydı. Pre ve postmenopozal meme kanserli hastalar karşılaştırıldığında ise postmenopozal meme kanserli hastalarda metabolik sendromun daha sık olduğu görüldü. Obezite en fazla bulunan kriter olup bunu glukoz tolerans bozukluğu, HDL düşüklüğü, hipertansiyon, hipertrigliseridemi varlığı takip etti.

Günümüze kadar yapılan farklı çalışmalarda metabolik sendromun pek çok bileşeni kanser gelişimi ile ilişkilendirilmiştir. Russo ve arkadaşlarının İtalya'da yaptığı ilk toplum tabanlı çalışmada, 1999 - 2005 tarihleri arasında Milano'da yaşayan 40 yaş üstü kişiler araştırmaya dahil edilmiş, toplam 45828 insan yılının değerlendirildiği araştırmada, reçete kayıt sisteminden eş zamanlı olarak antihipertansif, hipolipemik ve hipoglisemik ilaçların reçete edildiği kişiler bulunmuş,

bu hastalar metabolik sendrom hastası olarak kabul edilmiştir. Bölgesel kayıt sisteminden de bu hastalardan kanser tanısı konulanlar tespit edilmiştir. Kanser riskinin artmış olması, gözlenen ve beklenen kanser vakaları arasındaki farka göre belirlenmiştir. Beklenen kanser vaka sayısı kanser kayıtlarından 1999-2002 yılları arasındaki yaşa özgü kanser insidans hızlarına göre hesaplanmıştır. Araştırmanın sonucunda erkeklerde pankreas, kadınlarda kolorektal kanser sıklığının istatiksel olarak anlamlı derecede artığı tespit edilmiştir. Ayrıca istatisksel anlama ulaşmasa da metabolik sendromlu erkeklerde karaciğer; kadınlarda safra kesesi, biliyer sistem, meme ve endometrium kenserleri daha sık bulunmuştur [149]. Çin'de yapılan toplum kökenli prospektif kohort çalışmasında, kanser riski ve metabolik sendrom komponentleri arasındaki bağlantı incelenmiş, doz bağımlı bir ilişki saptanmış, 3 ve daha fazla metabolik sendrom komponenti taşıyanlarda HR=2,63 (%95 CI 1.27-5.45, p=0,012) bulunmuştur. Hiperglisemi, obezite ve HDL düşüklüğü ile kanser gelişimi arasında ilişki saptanmıştır [150]. Sinagra ve arkadaşlarının 125 hastayı dahil ettikleri vaka - kontrol araştırmasında, meme kanseri olan kadınlarda metabolik sendromun üç komponentinin (tip 2 DM, dislipidemi, hipertansiyon) daha sık olduğu tespit edilmiştir [151]. Başka bir çalışmada ise meme kanseri rekürrensi bazalde metabolik sendromu olan kadınlarda daha yüksek (HR:3,0 %95CI 1,2-7,1) bulunmuştur [152]. Literatürde metabolik sendrom kanser ilişkisini değerlendiren bir metaanalizde erkeklerde metabolik sendrom; karaciğer, safra kesesi, kolorektal kanserler; kadınlarda ise endomerium, pankreas kanserleri, postmenopozal olanlarda meme, rektum ve kolon kanserleri arasında ilişki bulunmuştur. Aynı çalışmada etnik gruplar arasında da anlamlı farklılıklar saptanmıştır. Sonuç olarak metabolik sendrom tüm kanserler için artmış risk ile ilşikili; ancak risk oranı cinsiyet, toplum ve metabolik sendrom tanımına bağlı olarak farklı saptanabilmektedir [153].

Obezite:

Bazı proinflamatuar sinyal yolaklarının aktivasyonu ve anormal adipositokin üretimi ile karakterize olan obezitenin her ne kadar mekanizması tam açıklanamamış olsa da epidemiyolojik çalışmalarda kanser gelişimi için anlamlı bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir [154]. Çalışmamızda hastaların VKİ ortalaması 26 ± 4,5 kg/m² olup; kadınların VKİ ortalaması erkeklere göre daha yüksek saptandı.

43 (%36,4) hastanın fazla kilolu, 22 (%18,6) hastanın obezolduğu gözlendi. BÇ ölçümüne göre visseral obezite yönünden değerlendirildiğinde ise hastaların %61; kadınların %82,2; erkeklerin %47,9'unun santral obez olduğu görüldü. TURDEP-II çalışmasına göre Türkiye'de obezite %31,2; santral obezite sıklığı ise %46,3 oranında bulunmuştur [25]. Bu sonuçlara göre genel obezite sıklığı kanserli hastalarda daha düşük oranda bulurken; santral obezitenin daha yüksek olduğu görülmektedir. Ancak burada ölçüm tekniği ve temel alınan eşik değerlerden doğabilecek farklılıklar göz önünde bulundurulmalıdır. Çalışmamızda meme kanserinde VKİ ortalaması GİS ve akciğer kanserine göre daha yüksek saptandı. Meme kanserli hastaların %90; GİS kanserlilerin %58,18; AC kanseri olan hastaların ise %39,39'nun BÇ ölçümüne göre santral obezitenin olduğu görüldü, meme kanserinde saptanan bu yüksek oran istatiksel olarak anlamlıydı. Hastaların %53,4'de BKO yüksek saptanırken, BKO ortalaması kadınlarda 0,86; erkeklerde 0,93 idi. BKO ortalamasının akciğer kanserinde anlamlı olarak daha yüksek olduğu görüldü. Burada akciğer kanserli hastaların büyük kısmının erkek olması ve erkeklerde BKO eşik değerin daha yüksek olması etken olabilir. Tanı grupları arasında BKO'a göre obezite varlığı sınırda anlamsızken; cinsiyete göre oran kadınlarda anlamlı olarak yüksek bulundu. Postmenopozal meme kanserli hastalarda BKO, BÇ, VKİ ortalamaları premenopozal meme kanserli hastalara göre anlamlı olarak daha yüksek saptandı.

Renehan ve arkadaşlarının 141 makalede 221 databazı içeren ve 282137 vakanın analiz edildiği sistematik derleme ve metaanalizde; VKİ'de 5 kg/m²'lik artış erkeklerde özofagus, tiroid, kolon, renal; kadınlarda endometrium, safra kesesi, özofagus adenokanseri, renal kanserler için risk artışına neden olduğu gösterilmiştir. Erkeklerde saptanan ilişki daha güçlü ($p<0,0001$) olup; kuzey Amerika, Avrupa, Avustralya, Asya pasifik bölgesinde sonuçlar benzerken, Asya Pasifik toplumunda VKİ artışı ile pre ve postmenopozal meme kanseri ilişkisi daha güçlü bulunmuştur [155]. 2003'de yapılan prospekif çalışmada VKİ ile kansere bağlı mortalite arasında korelasyon saptanmıştır. Obezitenin kanser ölümlerinde erkeklerde %14; kadınlarda %20'sinden sorumlu olduğu rapor edilmiştir. VKİ>35 kg/m² olanlarda tüm kanser tiplerinde kadın ve erkeklerde artmış risk bulunmuştur [156].

Kaaks ve arkadaşları Almanya'da, toplum tabanlı kohort çalışmasında BKO>0.80 ile BKO<0.73 olan hastaları karşılaştırmış, BKO büyük olan postmenopozal kadınlarda meme kanseri riskinin arttığı gözlenmiştir [157]. Bir başka çalışmada postmenopozal meme kanserli hastalarda VKİ>31,1 kg/m² ile VKİ<22,6 kg/m² olanlar karşılaştırılmış: VKİ büyük olanlarda RR=2.52; BÇ>95 cm ile BÇ<73 cm karşılaştırıldığında ise BÇ büyük olanlarda RR=1.99 bulunmuştur [158]. Schapira ve arkadaşlarının yapmış oldukları vaka kontrol çalışmasında visseral BT ile tespit edilen adipoz doku, meme kanserli hastalarda %45 daha fazla saptandı [159].

Xu ve arkadaşlarının 2005'de, Çin'de yapmış oldukları toplum tabanlı kohort çalışmasında endometrium kanserli hastalarda; BKO yüksek olanlarda RR=2,6; BÇ yüksek olanlarda RR=3,9; bulunmuş [160]. 20 yaşından sonra yaklaşık 20 kg'lık artışın pre ve postmenopozal kadınlarda endometrium kanseri riskinde 3 katlık artışa neden olduğu gösterilmiştir [161].

Çin'de yapılan prospektif çalışmada kolon kanseri riski ile VKİ arasında ilişki (U shape quadratic asosiyasyon) saptanmıştır. VKİ>27,5 kg/m² ile VKİ<18,5 kg/m² olanlar karşılaştırıldığında; VKİ yüksek olanlarda artmış risk saptanırken; kadın ve erkeklerde fark bulunmamış; 65 yaş ve üzeri olan erkeklerdeise ilişki daha güçlü bulunmuştur (p:0,60) [162]. Kolon kanseri olan 984 vakanın değerlendirildiği EPİC çalışmasında yüksek bel kalça oranının artmış kolon kanseri riski ile birlikte olduğu gösterilmiştir [163]. Japonyada yapılan bir çalışmada ise VKİ ile kolon ve rektum kanserleri arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır [164].

Glukoz Tolerans Bozukluğu:

DM ve kanser pek çok ortak risk faktörlerini paylaşmaktadır. İki hastalık arsındaki biyolojik bağlantılar tam olarak anlaşılamamakla beraber epidemiyolojik araştırmalardan elde edilen birçok kanıt bu iki hastalığın yakından ilişkili olduğunu göstermektedir [9,10]. Çalışmamızda hastaların %23,7'sinde DM, %29,7'sinde BAG olduğu görülürken; %46,6'sı GTB yönünden normal saptandı. TURDEP 2 çalışmasında ülkemizde diyabet sıklığının son 12 yılda %90 artış ile %13,7'e ulaştığı göz önünde bulundurulduğunda kanserli hastalarda DM sıklığının yüksek olduğu söylenebilir. İstatiksel olarak anlamlı olmasa da kadınlarda GTB daha sık

saptandı. DM sıklığı GİS, meme ve AC kanserleri olarak sıralanırken; GTB'e baktığımızda ise sıklık meme kanserinde daha fazla olup AC ve GİS kanserlerinde benzer olarak bulundu; ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Cinsiyet ve tanı grupları arasında AKŞ, TKŞ, HbA1C ortalamaları yönünden anlamlı fark gözlenmedi. Ancak AKŞ ortalamasının kadınlarda; TKŞ ve HbA1C ortalamalarının erkeklerde daha yüksek olduğu görüldü. Postmenopozal meme kanserli hastalarda premenopozal duruma göre AKŞ, TKŞ ve HbA1C ortalamaları daha yüksek olup; yalnızca HbA1C ortalaması istatistiksel anlamlılık düzeyindeydi.

Maligniteler ile değişik düzeyde glukoz metabolizma bozukluğunun birlikteliğine yönelik pek çok çalışma yapılmıştır. Çin'de 2002 - 2008'de tip 2 DM'li hastalarda kanser insidansını araştıran toplum kökenli, retrospektif bir çalışmada; her iki cinsiyette pankreas kanseri riskinin arttığı; karaciğer ve böbrek kanseri riskinin sadece erkek cinsiyette, meme kanseri ve löseminin sadece kadın cinsiyette arttığı gösterilmiştir [165]. ABD'de yapılan bir çalışmada ise VKİ'den bağımsız olarak tip 2 DM' nin kolon, pankreas, meme, karaciğer ve mesane kanser mortalitesinde belirleyici rol oynadığı gösterilmiştir [166]. Jee ve arkadaşlarının yapmış oldukları 1,3 milyon Kore'linin katıldığı çalışmada yüksek AKŞ (>140)'nin tüm kanserlerin gelişme riskinde 1,29 kat artışa neden olduğu tespit edilmiştir. Spesifik olarak yüksek AKŞ ile pankreas kanserinde risk artışı gözlenmiştir. Erkeklerde özofagus, karaciğer, kolon / rektum kanserleri; kadınlarda karaciğer, serviks kanserleri daha yüksek oranda bulunmuş, bu bulguların tüm VKİ gruplarında benzer olduğu görülmüştür [167]. Hongkong çalışmasında yeni insülin kullananlarla insülin kullanmayanlar karşılaştırılmış; HbA1C'de %1'lik artış kanserde 1,24 kat artış ile ilişkili bulunmuştur [168].

Muti ve arkadaşlarının İtalya'da yaptıkları prospektif çalışmada açlık plazma glukoz ölçümü yapılmış, 5,5 yıllık takip sonrasında yüksek olanlarla düşük olanlar karşılaştırılmış, premenopozal meme kanser riskinin 3 kat arttığı tespit edilirken, postmenopozal meme kanseri ile güçsüz ve istatistiksel olarak anlamsız ilişki saptanmıştır [169]. 2002'de Kanada'da yapılan 512 kadının katıldığı prospektif çalışmada, diyabet olmayan kişilerde insülin artşıyla meme kanseri gelişimi arasında ilişki saptanmıştır. Pre ve postmenopozal kadınlarda yüksek insülin konsantrasyonu ile yüksek tümör grade, aksiller lenf nodu tutulumu, yüksek

rekürrens riski ve düşük sağkalım arasında korelasyon tespit edilmiş ve bu VKİ'nden bağımsız olduğu gösterilmiştir. Ayrıca insülin konsantrasyonu ile ER statüsü arasında bağlantı saptanmamıştır [170]. Tip 2 DM'li hastaların katıldığı, HbA1C<%7,5 ve >%7,5 karşılaştırıldığı bir çalışmada ise HbA1C ile kanser ve spesifik alt gruplar arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Bu bulguların UKPDS, ACCORD, VADT verilerinden elde edilen metaanaliz sonuçları ile tutarlı olduğu görülmüştür [171]. Benzer olarak Women's Health Çalışması'nda HbA1C ile sağlıklı kadınlarda meme kanseri gelişimi arasında ilişki saptanmamıştır [172].

2006 yılında yayınlanan geniş bir retrospektif çalışmada; tip 2 diyabetik kadınlarda anlamlı risk artışı olmamasına rağmen tip 2 diyabetik erkeklerde, proksimal yerleşimli KRK gelişim riskinin belirgin olarak arttığı gösterilmiştir. Yine aynı çalışmada sigara kullanımının, diyabet ile ilişkili KRK gelişim riskini anlamlı derecede artırdığı gösterilmiştir [102]. Japonya'da diyabetik olmayanlarda yapılan bir çalışmada yüksek HbA1C mide kanseri riski ile ilişkili saptanmıştır [173].

Dislipidemi:

Çalışmamızda tüm lipid parametre ortalamaları kadınlarda daha yüksek olup sadece TG ve total kolesterol ortalamasındaki yükseklik anlamlıydı. Hastaların %40,7'sinde HDL düzeyi düşüktü. Cinsiyete göre HDL eşik değerin altında olanları karşılaştırdığımızda anlamlılık düzeyinde olmamakla birlikte erkeklerde bu oran daha fazlaydı. Benzer olarak tanı gruplarında HDL düşüklüğü en sık AC kanserinde olup bunu, GİS ve meme kanseri takip etti. Hastaların %28,3'ünde TG düzeyi yüksek saptanırken; cinsiyete göre ve tanı grupları arasında TG ortalaması ve hipertrigliseridemi varlığı açısından anlamlı fark bulunmadı. Hastaların %41,6'sında LDL düzeyi yüksek saptandı. Tanı grupları arasında ve cinsiyete göre LDL ortalamaları ve LDL yüksekliğinin varlığı yönünden anlamlı fark gözlenmedi.

Furberg ve arkadaşlarının 2004'de Norveç'de yaptıkları kohort çalışmasında, postmenopozal kadınlarda artmış HDL'nin meme kanseri riskini azalttığı saptanmıştır. VKİ>25 kg/m² olan postmenopozal kadınlarda yüksek ve düşük HDL'si olanlar ile karşılaştırıldığında ise yüksek olan grupta meme kanseri gelişiminin dramatik olarak azaldığı gösterilmiştir [174]. Han ve arkadaşları yaptıkları çalışmada Çin'li meme kanseri hastalarında kontrol grubu ile

kıyaslandığında HDL-K düşük; insülin, leptin ve trigliserid düzeyi ise yüksek saptamışlardır [175]. Bir başka vaka kontrol çalışmasında HDL ile postmenopozal meme kanseri arasında benzer ilişki saptamıştır [176]. Hindistan'da 100 kişinin katıldığı vaka kontrol çalışmasında meme kanseri ile obezite, HDL-K arasındaki ilişki araştırılmış: boy, kilo, VKİ, BKO ile anlamlı ilişki bulunmaz iken; hasta grubunda HDL-K düzeyi anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır (p=0,017). Premenopozal kadınlarda kilo ve VKİ'nin postmenopozal kadınlara göre daha düşük olduğu görülmüştür. Premenopozal ve postmenopozal kadınlarda HDL-K açısından anlamlı fark saptanmamıştır [177].

Hipertansiyon:

Çalışmamızda hastaların %37,3'ünde hipertansiyon tanısı vardı. Tanı grupları arasında hipertansiyon yönünden anlamlı fark saptanmadı.

İtalya'da yapılan bir vaka kontrol çalışmasında postmenopozal kadınlarda hipertansiyon ve meme kanseri ilişkisi saptanmış; obez ve/veya diabetik olanlarda ilişkinin daha güçlü olduğu ortaya çıkmıştır [178]. Beji ve arkadaşları yaptıkları çalışmada meme kanseri ile tip 2 DM arasında ilişki tespit ederken hipertansiyonun bağımsız bir faktör oluşturduğunu saptamışlardır [179].

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Kanser hastalarında metabolik sendrom, abdominal obezite ve glukoz tolerans bozukluğunu değerlendirdiğimiz bu çalışmamızda metabolik sendrom ve santral obezitenin kadınlarda, meme kanserli hastalarda ve postmenopozal dönemde daha sık olduğunu saptadık. Metabolik sendrom kriterleri içerisinde obezite en fazla bulunan kriter olup bunu glukoz tolerans bozukluğu, HDL düşüklüğü, hipertansiyon, hipertrigliseridemi varlığı takip etti. Cinsiyet ve tanı grupları arasında DM ve BAG varlığı; AKŞ, TKŞ, HbA1C ortalamaları yönünden anlamlı fark saptamadık. Postmenopozal meme kanserli hastalarda ise HbA1C ortalamasının daha yüksek olduğunu gördük. HDL düşüklüğü, hipertrigliseridemi, LDL yüksekliği yönünden cinsiyet ve tanı grupları arasında fark bulunmazken total kolesterol ortalamasının kadınlarda daha yüksek olduğunu gördük.

Araştırmamızın avantajları: Kesitsel olması en önemli avantajıdır. Çalışma populasyonu olarak yeni hastaları dahil ettik çünkü; kemoterapi, radyoterapi, hormonoterapi gibi sistemik veya lokal tedavilerden kaynaklanabilecek ve sonuçları etkileyebilecek olan semptomlar, beslenme bozukluğu ve bunların neden olabileceği kilo kayıpları oluşmadan önce değerlendirmeler yapıldı. Hastalar ile yüz yüze görüşülerek bilgiler toplandı, ölçümler tüm hastalara aynı standart koşullarda yapıldı.

Ancak çalışmamızın bazı kısıtlılıkarı da vardı: Hasta sayısı kısıtlı olup tüm kanser tipleri için yeterli sayı toplanamadı. Hastalar kemoterapi öncesi başvurdukları ve tedavi öncesi hastaları değerlendirmede yeterli süre olmadığından GTB'nu değerlendiriken OGTT yapılamadı ve bozulmuş tokluk glukozu belirlenemedi. Literatürde prostat kanseri ile ilişkili anlamlı bulgular olmasına rağmen tıbbi onkoloji birimine çalışmamız için yeterli sayıda prostat kanseri hastaları başvurmadığı için dahil edilemedi. Daha önce DM ve dislipidemi tanısı olup ilaç kullanan hastaların parametre ortalamaları bu durumdan etkilendi.

Metabolik sendrom, DM, obezite ve kanser arasındaki ilişkinin ve altta yatan mekanizmanın anlaşılmasıyla bu bilgiler kanseri önlemede ve en uygun hasta yönetimine olanak sağlayabilir. Bunun için daha fazla sayıda hasta ve uzun süreli takip ile yapılabilecek ileri çalışmalara gereksinim vardır.

KAYNAKLAR

1. Türkiye'de Kanser Kontrolü, 2009: p.35-51.
2. Zimmet P. Alberti KG, SJ. Global and social implications of the diabetes epidemic, Nature, 2001, 414: p.782-87.
3. Wadden AT, S.J. Obezite Tedavi El Kitabı Turkçesi, 1.Baskı, And yayıncılık, İstanbul. 2003.
4. Bastard JP, M.M. Lagathu C, Kim MJ, et al. Recent advances in the relationship between obesity, inflammation and insulin resistance, Eur. Cytokine Netw. 2006;17(1):4-12.
5. Knowler WC, B.-C.E. Fowler SE, Hamman RF, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin, NEngl J Med 2002;346:393-403.
6. Hamman RF, WR, Edelstein SL, Lachin JM, et al. Effect of weight loss with lifestyle intervention on risk of diabetes, Diabetes Care 2006;29:2102-7.
7. IF, G. Insulin resistance and hyperinsulinaemia in the development and progression of cancer, Clin Sci (Lond), 2009, 118(5): p.315-32.
8. Zhan YS, FLTang SH, Li WG, et al. Glucose metabolism disorders in cancer patients in a Chinese population, Med Oncol, 2010, 27(2): p.177-84.
9. Lopez AD, MC, Ezzati M, Jamison DT, Murray CJ. Global and regional burden of disease and risk factors: systematic analysis of population health data, 2001, Lancet 2006;367:1747-57.
10. Pinheiro SP, HM, Pollak MN, Barbieri RL, Hankinson SE, Racial differences in premenopausal endogenous hormones, Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2005;14:2147-2153.
11. Soler M, CL, Negri E, Parazzini F, et al. Hypertension and hormone-related neoplasms in women, Hypertension, 1999, 34: p.320-5.
12. Dünya Sağlık Örgütü Dünya Kanser Raporu, 2008; p.42-56.
13. Cancer Facts & Figures is an annual publication of the American Cancer Society, Atlanta, Georgia, 2008.
14. American Cancer Society Ohio Cancer Facts & Figures, Colon and Rectal Cancer, 2008: p.49-51.

15. American College of Surgeons Commission on Cancer National Cancer Database, Benchmark Reports, 2009.
16. Sevinç AD, CAE, Atilla K et al. Erkeklerde Meme Kanseri: 22 Olgu, Meme Sağlığı Dergisi, 2007:3(1):14-18.
17. Mandel NM, OH, Kanser Hastasına Yaklasım, Nobel Tıp Kitapevi, 2002: p.261-280.
18. Akdemir N, BL, İç Hastalıkları ve Hemsirelik Bakımı, Ankara, Sistem Ofset, 2004: p. 243-306.
19. National academy of scinces diet and health Washington DC, National Academy of Scinces Pres,1991.
20. GM, R, Role of insulin resistance in human disease, Diabetes, 1988, 37:p.1595-1607.
21. Ford ES, GW, Dietz WH, Prevalance of Metabolic Syndrome Among US Adults: Findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, JAMA, 2002, 287: p.356-59.
22. Wilson PW, DAR, Parise H, Sullivan L, Meigs JB. Metabolic Syndrome as a Precursor of Cardiovascular Disease and Type 2 Diabetes Mellitus, Circulation, 2005.112: p.3066.
23. Onat A, SV, Halkımızda koroner hastalığın baş suçlusu metabolik sendrom: sıklığı, unsurları, koroner risk ile ilişkisi ve yüksek risk kriterleri. Türk Kardiyol Dern Arşivi, 2002. 30: p.8-15.
24. METSAR Sonuçları. XX. Ulusal Kardiyoloji Kongresi, Antalya, 2004.
25. Atman L, EA, Twelve-year trends in the prevelance and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults; doi:10.1007/s1064-013-9771-5. European Journal of Epidemiology.
26. National Diabetes Fact Sheet: General Information and National Estimates on Diabetes in the United States, Atlanta, Georgia, Centers for Disease Control and Prevention. 2007, 2008.
27. AO. Kardiyovasküler, Metabolik ve Renal Risk Faktörleri Araştırması: KARDİYOMETRE Metabolik Sendrom Derneği, 2008.

28. Alberti KG, ZP. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. Diabet Med, 1998. 15: p.539-53.
29. Zimmet ZP, GS, Eckel RE.The Metabolic Syndrome, Lancet, 2005. 365: p.1415-28.
30. Balkau B, CM. Comment on the provisional report from the WHO consultation. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). Diabet Med, 1999. 16: p.442-43.
31. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA 2001;285:2486-97. WHO consultation. Diabet Med, 1998;15:539-53.
32. Fulop T, TD, Carpentier A, The Metabolic Syndrome, Pathologie Biologie, 2006. 54: p.375-386.
33. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA 2001;285:2486-97.WHO consultation. Diabet Med, 1998;15:539-53.
34. Bolu SE, TA. İnsülin direncinin moleküler mekanizmaları. Türkiye Klinikleri J Int Med Sci.2006. 2: p.8-17.
35. Mlinar B, MJ, Janež A, Pfeifer M. Molecular mechanisms of insulin resistance and associated diseases. Clinica Chimica Acta. 2007. 375(1-2): p.20-35.
36. Y, A. İnsülin direnci ve ölçüm metodları, Her yönüylediabetes mellitus, 2. Basım, Nobel tıp kitapevi, İstanbul, 2001: p.839-852.
37. Satman I, YT, Sengül A, Salman S, et al. Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey; the results of Turkish Diabetes Epidemiology Study (TURDEP). Diabetes Care, 2002. 4(1551-1556).
38. Kushner R, FG, Obesity and Quality of Life. Nutrition, 2000. 10: p.947- 952.
39. Onat A, SV, Soydan İ, et al. Türk erişkinlerinde kalp sağlığı, risk profili ve kalp hastalığı (Tekharf Çalışması) 2000: p.62-70.
40. H, H. Obezite ve Metabolik Sendrom, Bayer, İstanbul. 2003.

41. JP, D. Is visceral obesity the cause of the metabolic syndrome? Ann Med, 2006. 3: p.52-63.
42. Ronti T, LG, Mannarino E. The endocrine function of adipose tissue: an update. Clinical Endocrinology, 2006. 64(4): p.355-65.
43. Zou C, SJ. Role of adipocytokines in obesity-associated insulin resistance, Journal of Nutritional Biochemistry, 2008. 19(5): p.277-86.
44. Fruhbeck G, JGA, FJ Muruzabal, MA Burrell.The adipocyte: a model for integration of endocrine and metabolic signalling in energy metabolism regulation. Am J Physical Endocrine Metal, 2001. 280: p.827-47.
45. Montague CT, SOR. Causes and Consequences of visceral adiposity. Diabetes, 2000. 49: p.883-8.
46. Stumvoll M, HH. The peroxisome proliferatoractivated receptor-γ2 pro 12Ala polymorphism Diabetes, 2002. 51: p.2341-7.
47. BJ, G. Insulin resistance as the care defect in type 2 diabetes mellitus. Am J Cardiol, 2002. 90: p.3-10.
48. Fukuhara A, MM, Nıshızawa M, Segawa K, et al. Visfatin: a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin. Science, 2005:307: p.426-30.
49. MA. Metabolik sendrom: tanımı, patogenezi, tanı kriterleri ve bilesenleri Türkiye Klinikleri J Int Med Sci, 2006. 2: p.1-7.
50. Sandhofer A, LM, Ebenbichler CF, Kaser S, et al. Soluble leptin receptor and soluble receptor-bound fraction of leptin in the metabolic syndrome. Obes Res. 2003. 11: p.760-8.
51. Rajala MW, OS, Scherer PE, Rossetti L. Adipose-derived resistin and gut-derived resistin-like molecule-beta selectively impair insulin action on glucose production. J Clin Invest, 2003. 111: p.225-30.
52. Rasmussen MH, FJ, Andersen T, et al. The impact of obesity, fat distribution and energy restriction on insulin-like growth factor-1 (IGF-1), IGF-binding protein-3, insulin and growth hormone metabolism, 1994. 43: p.315-19.
53. Ferland M, DJ, Tremblay A, et al. Assesment of adipose tissue distribution by computed axial tomography in obese women: Associtıon with body density andanthropometric measurements. Br J Nutr. 1989. 61: p.139-48.

54. Kopelman PG, DM. Obezite ve İlişkili Hastalıkların Tedavisi, 1.Baskı, And yayıncılık, İstanbul. 2003.
55. Jakicic JM, DJ, Jawad AE, et al. Association between blood lipids and different measures of body fat distributions: Effect of VKİ and age. Int J Obes. 1993. 17: p.131-7.
56. Sertkaya ÇA, Orhan Y. (2008). Vücut Bileşenlerinin Belirlenmesi.Orhan Y.Bozbora A (Edt) (2008).Obezite Medikal ve Cerrahi Tedavi, 1.Baskı, İstanbul Medikal Yayıncılık Ltd. Şti. İstanbul. p. 31-70.
57. GA, B, Obezitenin Değerlendirilmesi: Kimler Obezdir? Sendrom, 2004. 16(12): p.1-22.
58. Levine BA, LBT. Metabolik Sendrom ve Kardiyovasküler Hastalıklar. Çevirenler: İrem Öner, Eren Kutlu, İstanbul. 2007: p.351-60.
59. Rasmussen MH, AT, Bruem I, et al. Observer variation in measurements of waist hip ratio and the abdominal sagittal diameter. int J obes.1993.17: p.323-7.
60. Erdoğan G, Koloğlu endokrinoloji temel ve klinik 2. baskı, MN Medikal-Nobel. 2005: p.342-3
61. Genuth S, AK, Bennett P et al. Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. Diabetes Care. 2003;26:3160-7.
62. Valsania P, MP. Genetic epidemiology of non-insulin-dependent diabetes. Diabetes Metab Rev, 1994. 10: p.385-405.
63. Üçkaya G, ÇA. Metabolik sendrom ve tip 2 diyabetus mellitus. Türkiye Klinikleri J Int Med Sci 2006. 2: p.30-4.
64. Unwin N, GD, WD. The IDF Diabetes Atlas:providing evidince, raising awarenes and promoting action; diabetes research and clinical practice 2010. 87: p.2-3.
65. IDF diabetes atlas, fifth edition, Brussels, 2011, IDF.
66. ADA, Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care, 2011. 34(1).
67. Tuomi T, GL, Zimmet PZ, Rowley MJ, et al. Antibodies to glutamic acid decarboxylase reveal latent autoimmune diabetes mellitus in adults with a non insulin dependent onset of disease. Diabetes, 1993. 42: p.259-62.

68. Bhatheja R, BD. Clinical outcomes in metabolic syndrome. J Cardiovasc Nurs, 2006. 21: p.298-305.
69. Venkatesan S, CP, Pacy P, Halliday D, Scott J. Stable isotopes show a direct relation between VLDL apoB overproduction and serum triglyceride levels and indicate a metabolically and biochemically coherent basis for familial combined hyperlipidemia Arterioscle. Thromb. 1993. 13: p.1110-8.
70. Boren J, WA, Wettesten M, Scott J, et al. The molecular mechanism for the assembly and secretion of ApoB-100-containing lipoproteins Prog Lipid Res., 1991. 30: p.205-18.
71. Carr MC, BJ, Deeb SS. Ethnic differences in hepatic lipase and HDL in Japanese, black, and white Americans: role of central obesity and LIPC polymorphisms. J Lipid Res, 2004. 45: p.466-73.
72. Fontbonne A, EE, Cambien F et al. Hypertriglyceridaemia as a risk factor of coronary heart disease mortality in subjects with impaired glucose tolerance or diabetes. Results from the 11-year follow-up of the Paris Prospective Study. Diabetologia, 1989. 32: p.300-4.
73. Tribble DL, HL, Wood PD, Krauss RM. Variations in oxidative susceptibility among six low density lipoprotein subfractions of differing density and particle size. Atherosclerosis, 1992. 93: p.189-99.
74. Bowie A, OD, Collins P, Johnson A, Tomkin GH. Glycosylated low density Lipoprotein is more sensitive to oxidation: implications for the diabetic patient? Atherosclerosis, 1993. 102: p.63-7.
75. Brook RD, JS. Autonomic imbalance, hypertension, and cardiovascular risk. Am J, 2000.
76. AK. Metabolik sendrom ve hipertansiyon. Türkiye Klinikleri J Int Med Sci, 2006. 2: p. 35-42.
77. Prasad A, QA. Renin-angiotensin system and angiotensin receptor blockers in the metabolic syndrome. Circulation,2004;110:1507-1512.Hypertens. 2000;13:112-122.
78. AK. Obezite ve hipertansiyon. Turkish J Endocrinol and Metab, 2003. 2: p.13-21.

79. Stephanie Cowey, RWH. The Metabolic Syndrome: A High-Risk for Cancer? The American Journal of Pathology, 2006. 169(5):1505-22.
80. Martien S, AC. Acquisition of oxidative DNA damage during senescence: the first step toward carcinogenesis? Ann N Y Acad Sci. 2007;1119:51-63.
81. Lawlor M. A, ADR. PKB/Akt: a key mediator of cell proliferation, survival and insulin responses? J. Cell Sci. 2001. 114:2903-10.
82. Leitner JW, KT, Carel K, Goalstone M, Draznin B. Hyperinsulinemia potentiates activation of p21Ras by growth factors. Endocrinology, 1997, 138(5):2211-4.
83. Goalstone ML, NR, Standley PR, Walsh MF, et al. Insulin potentiates platelet-derived growth factor action in vascular smooth muscle cells. Endocrinology, 1998. 139(10):4067-72.
84. IF, G. Insulin resistance and hyperinsulinaemia in the development and progression of cancer. Clin Sci (Lond). 2009. 118(5):315-32.
85. Frasca F, PG, Scalia P, Sciacca L et al. Insulin receptor isoform A, a newly recognized, high-affinity insulin-like growth factor II receptor in fetal and cancer cells. Mol Cell Biol. 1999. 19(5):3278–88.
86. Mountjoy KG, FG, Holdaway IM. Abnormal insulin-receptor down regulation and dissociation of down regulation from insulin biological action in cultured human tumor cells. Cancer Res. 1987. 47(24 pt 1):6500-4.
87. Jhun BH, MJ, Leitner JW, Draznin B, Olefsky JM. Insulin and insulin-like growth factor-I signal transduction requires p21ras. J Biol Chem.1994.269(8): 5699-5704.
88. Burgering BM, SA, Maassen JA, Van Der Eb AJ, Bos JL. Possible involvement of normal p21 H-ras in the insulin/insulinlike growth factor 1 signal transduction pathway. Mol Cell Biol. 1989. 9(10):4312-22.
89. Le Roith D, RCJ. The insulin-like growth factor system and cancer. Cancer Lett. 2003. 195(2):127-37.
90. Savastano S, DSC, Belfiore A, Guida B, et al. Growth hormone status in morbidly obese subjects and correlation with body composition. J Endocrinol Invest 2006. 29:536-43.

91. E, G. Nutrition, insulin, insulin-like growth factors and cancer. Horm Metab Res. 2003. 35(11-12):694-704.
92. Renehan AG, FJ, Flyvbjerg A. Obesity and cancer risk: the role of the insulin–IGF axis. Trends Endocrinol Metab. 2006. 17(8):328-36.
93. Yu H, RT, Role of the insulin-like growth factor family in cancer development and progression. J Natl Cancer Inst. 2000. 92(18):1472-89.
94. Flier JS, UP, Moses AC. Monoclonal antibody to the type I insulin-like growth factor (IGF-I) receptor blocks IGF-I receptor-mediated DNA synthesis: clarification of the mitogenic mechanisms of IGF-I and insulin in human skin fibroblasts. Proc Natl Acad Sci USA. 1986. 83(3):664-8.
95. Hussain SP, HC. Inflammation and cancer: an ancient link with novel potentials. Int J Cancer. 2007;121(11):2373-80.
96. Stolzenberg-Solomon RZ, WS, Pollak M,et al. Prediagnostic adiponectin concentrations and pancreatic cancer risk in male smokers. Am J Epidemiol 2008;168(9):1047-55.
97. Mantzoros C, PE, Dessyprıs N, et al. Adiponectin and breast cancer risk. J Clin Endocrinol Metab 2004. 89:1102-7.
98. Kitamura S, MY, Shinomura Y, Kondo S, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor γ induces growth arrest and differentiation markers of human colon cancer cells. Jpn J Cancer Res. 1999. 90(1):75-80.
99. Siddiqui AA, SS, Huerta S, Dredar S, et al. Elevated HbA1c is an independent predictor of aggressive clinical behavior in patients with colorectal cancer: a case-control study. Dig Dis Sci 2008. 53:2486-94.
100. Caudle AS, KH, Tepper JE, O'Neil BH, et al. Diabetes mellitus affects response to neoadjuvant chemoradiotherapy in the management of rectal cancer. Ann Surg Oncol 2008. 15:1931-36.
101. Van Kruijsdijk RC, VDWE, Visseren FL. Obesity and cancer: the role of dysfunctional adipose tissue. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2009.18: 2569-78.
102. Limburg PJ, VR, Fredericksen ZS, Leibson CL, et al. Clinically confirmed type 2 diabetes mellitus and colorectal cancer risk: a population-based, retrospective cohort study. Am J Gastroenterol 2006. 101:1872-79.

103. Augustin LS, GS, Negri E, La Vecchia C. Glycemic index, glycemic load and risk of gastric cancer. Ann Oncol 2004.15:581-84.
104. Housa D, HJ, Vernerová Z, Haluzík M. Adipocytokines and cancer. Physiol Res. 2006. 55(3):233-44.
105. Key TJ, AP, Reeves GK, Roddam A, et al. Body mass index, serum sex hormones, and breast cancer risk in postmenopausal women. J Natl Cancer Inst. 2003;95(16):1218-26.
106. B, Ü. Multidisipliner Yaklaşımla Davranış Değişikliği Tedavisi Uygulanan Şişman Bireylerdeki Yaşam Tarzı Değişikliklerinin İncelenmesi, Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, Ankara, 2007.
107. Calle EE, KR. Overweight, obesity and cancer: epidemiological evidence and proposed mechanisms. Nat Rev Cancer. 2004;4(8):579-91.
108. Kaaks R, LA, Kurzer MS. Obesity, endogenous hormones, and endometrial cancer risk: a synthetic review. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2002;11(12):1531-43.
109. Omasundar P, MD, Hileman SM, Vona-Davis L. Leptin is a growth factor in cancer. J Surg Res. 2004;116(2):337-49.
110. Sáinz N, RA, Catalán V, Becerril S, et al. Leptin administration favors muscle mass accretion by decreasing FoxO3a and increasing PGC-1α in ob/ob mice. PLoS One. 2009;4(9):e6808.
111. Magoffin DA, WS, Aagarwal SK, Jakimiuk AJ. Leptin regulation of aromatase activity in adipose stromal cells from regularly cycling women. Ginekol Pol. 1999;70(1):1-7.
112. Dieudonne MN, MQ, Serazin LV, Leneveu MC, et al. Leptin mediates a proliferative response in human MCF7 breast cancer cells. Biochem Biophys Res Commun. 2002;293(1):622-8.
113. Hardwick JC, VDBG, Offerhaus GJ, Van Deventer SJ, Peppelenbosch MP. Leptin is a growth factor for colonic epithelial cells. Gastroenterology. 2001;121(1):79-90.
114. Vona–Davis L, RD. Adipokines as endocrine, paracrine, and autocrine factors in breast cancer risk and progression. Endocr Relat Cancer. 2007;14(2):189-206.

115. Suzanne L. Doyle, CLD, Joanne Lysaght, John V. Reynolds.Obesity-related cancers: Visceral obesity, metabolic syndrome, insulin resistance and cancer. Proceedings of the Nutrition Society 2012. 71:181-89.
116. Sugiyama M, TH, Hosono K, Endo H, et al. Adiponectin inhibits colorectal cancer cell growth through the AMPK/mTOR pathway. Int J Oncol. 2009;34(2):339-44.
117. Ouchi N, KS, Arita Y, Okamoto Y, et al. Adiponectin, an adipocyte-derived plasma protein, inhibits endothelial NF-κB signaling through a cAMPdependent pathway. Circulation. 2000;102(11):1296-1301.
118. Byrne GJ, GA, Iddon J, Blann AD, et al. Serum soluble vascular cell adhesion molecule-1: role as a surrogate marker of angiogenesis. J Natl Cancer Inst. 2000;92(16):1329-36.
119. Brakenhielm E, VN, Cao R, et al. Adiponectin-induced antiangiogenesis and antitumor activity involve caspase-mediated endothelial cell apoptosis. Proc Natl Acad Sci U S A 2004;101:2476-81.
120. Renehan AG, RDADC. Obesity and cancer: Pathophysiological and biological mechanisms. Archives of Physiology and Biochemistry, 2008. 114(1):71-83.
121. Frittitta L, VR, Papa V, Goldfine ID, et al. Structural and functional studies of insulin receptors in human breast cancer. Breast Cancer Res Treat. 1993. 25(1):73-82.
122. Larsson SC, ON, Wolk A. Diabetes mellitus and risk of colorectal cancer: a metaanalysis. J Natl Cancer Inst. 2005;97(22):1679-87.
123. Larsson SC, MC, Wolk A. Diabetes mellitus and risk of breast cancer: a metaanalysis. Int J Cancer. 2007;121:856-62.
124. Friberg E, ON, Mantzoros CS, Wolk A, Diabetes mellitus and risk of endometrial cancer: a meta-analysis. Diabetologia. 2007;50(7):1365-74.
125. Huxley R, MA, Berrington de Gonzalez A, Barzi F, Woodward M. Type-II diabetes and pancreatic cancer: a meta-analysis of 36 studies. Br J Cancer. 2005;92(11):2076-83.

126. Mori M, SS, Takagi S, Obara F, et al. A review of cohort studies on the association between history of diabetes mellitus and occurrence of cancer. Asian Pac J Cancer Prev. 2000;1:269-76.
127. Kasper JS, GE. A meta-analysis of diabetes mellitus and the risk of prostate cancer. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2006;15:2056-62.
128. Vander Heiden MG, CL, Thompson CB, Understanding the Warburg effect: the metabolic requirements of cell proliferation. Science 2009;324: 1029–33
129. M, P. Nat Rev Cancer. 2008;8:915.
130. Heuson JC, LN. Influence of insulin deprivation on growth of the 7,12 dimethylbenz(a) anthracene-induced mammary carcinoma in rats subjected to alloxan diabetes and food restriction. Cancer Res 1972;32:226-32.
131. Shaw RJ, LK, Vasquez D, Koo SH, et al. The kinase LKB1 mediates glucose homeostasis in liver and therapeutic effects of metformin. Science 2005;310:1642-6
132. Zhou G, MR, Li Y, et al. Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin action. J Clin Invest 2001;108:1167-74.
133. Dowling RJ, ZM, Fantus IG, Pollak M, Sonenberg N. Metformin inhibits mammalian target of rapamycindependent translation initiation in breast cancer cells. Cancer Res 2007;67:10804-12
134. Evans JM, DL, Emslie-Smith AM, et al. Metformin and reduced risk of cancer in diabetic patients. BMJ 2005;330:1304-5.
135. Bowker SL, MS, Veugelers P, Johnson JA. Increased cancer-related mortality for patients with type 2 diabetes who use sulfonylureas or insulin. Diabetes Care 2006; 29:254-8.
136. B. V. Clinical interest of PPARs ligands. Diabetes Metab 2004;30:7-12.
137. Ohta K, ET, Haraguchi K, Hershman JM, Onaya T. Ligands for peroxisome proliferator -activated receptor gamma inhibit growth and induce apoptosis of human papillary thyroid carcinoma cells. J Clin Endocrinol Metab 2001;86:2170-7.
138. Rubenstrunk A, HR, Hum DW, FJC, Staels B. Safety issues and prospects for future generations of PPAR modulators. Biochim Biophys Acta 2007;1771:1065-81.

139. Currie CJ, PC, Gale EA. The influence of glucose-lowering therapies oncancer risk in type 2 diabetes. Diabetologia 2009;52:1766-77.
140. Monami M, LC, Balzi D, Marchionni N, Mannucci E. Sulphonylureas and cancer: a case-control study. Acta Diabetol 2009;46:279-84.
141. Jonasson JM, LR, Talba¨CK M, Haglund B, et al. Insulin glargine use and short-term incidence of malignancies-a populationbased follow-up study in Sweden. Diabetologia 2009;52:1745-54.
142. Colhoun HM, SEG. Use of insulin glargine and cancer incidence in Scotland: a study from the Scottish Diabetes Research Network Epidemiology Group. Diabetologia 2009;52:1755-65.
143. Hemkens LG, GU, Bender R, Gunster C, et al. Risk of malignancies in patients with diabetes treated with human insulin or insulin analogues: a cohort study. Diabetologia 2009;52:1732-44.
144. Shukla A, GJ, Ehemann V, Hermani A, et al. Analysis of signaling pathways related to cell proliferation stimulated by insulin analogs in human mammary epithelial cell lines. Endocr Relat Cancer 2009;16:429-41.
145. Cox ME, GM, Zakikhani M, Bell RH, et al. Insulin receptor expression by human prostate cancers. Prostate 2009;69:33-40.
146. D, LR. Insulin glargine and receptor-mediated signalling: clinical implications in treating type 2 diabetes. Diabetes/metabolism research and reviews 2007;23(8):593-9.
147. Kurtzhals P, SL, Sorensen A, et al. Correlations of receptor binding and metabolic and mitogenic potencies of insulin analogs designed for clinical use. Diabetes 2000;49(6):999-1005.
148. Law JH, HG, Hu K, Masoudi H, et al. Phosphorylated insulin-like growth factor- i/insulin receptor is present in all breast cancer subtypes and is related to poor survival. Cancer Res 2008;68:10238-46.
149. Russo A, AM, Bisanti L. Metabolic syndrome and cancer risc. Eur J Cancer 2008. 44(293):7.
150. Chen W, LF, Liu S, Du Jiang-Bo et al. Cancer risk and key komponents of metabolic syndrome: a population-based prospective cohort study in chinese. Chin Med, 2012. 125(3):481-5.

151. Sinagra D, AC, Scarpilta AM, et al. Metabolik syndome and breas cancer risk. Eur Rev Med Pharmacol Sci.2002. 6(2-3):55-59.
152. Pasanisi P, BF, De Petris M, Venturelli E, et al. Metabolic syndrome as a prognostic factor for breas cancer recurrences Int J Cancer, 2006. 1(119):236-8.
153. Katherine E, PC, Annamaria C, Andrea L, Dario G. Metabolic syndrome and risk of cancer. Diabetes Care, 2012. 35:2402-11.
154. KM, M. Whats new in surgical oncology (review), J Am coll Surg, 2005. 200(6):937-45.
155. Renehan AD, TM, Egger M, Heller RF, Zwahlen M. Body-mass index and insidance of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. Lancet, 2008. 371:569-78.
156. Calle EE, RC, Walker Thurmınd K, Thun MJ. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of US adults. N Engl j Med, 2003. 348:1625-38.
157. Kaaks R, VNP, Den TI, Peeters PH et al. Breast cancer insidance in relation to height, weight and body fat distribution in the dutch 'DOM' cohort. Int J Cancer, 1998. 76:647-51.
158. Morimoto lM, WE, Chen Z, Chlebowski RT et al. Obesity, body size and risk of postmenopausal breast cancer: the woman's health initiative (united states). Cancer Causes Control, 2002. 13:741-51.
159. Scapira DV, CR, Wolff PA, Jarrett AR, et al. Visceral obesity and breast cancer risk Cancer, 1994. 74:632-39.
160. Xu WH, MC, Xiang YB, Zheng W, et al. Effect of adiposity and fat distribution on endometrial cancer risk in shangai women. Am J Epidemiol. 2005. 161:939-47.
161. Xu WH, WY, Zheng W, Zhang X, et al. Weight history and risk of endometrial cancer among chinese women. Int J Epidemol, 2006. 35:159-66.
162. Andrew O. Odegaard, WPK, Mimi C. Yu, Jian Min Yuan. Body mass index and risk of colorectal cancer in chinese singaporeans. Cancer 2011. 117:3841-9.

163. Pischon T, LP, Bpeing H, et al. Body size and risk of colon and rectal cancer in the EPIC, j natl cancer inst, 2006. 98:920-31.
164. Kuriyama S, TY, Hozawa A, et al. Obesity and risk of cancer in japan Int J Cancer, 2005. 113:148-157.
165. Pian-Hong Z, Z-WC, Duo l, Yu-Yang X, et al. increasde risk of cancer in patient with type 2 diabetes mellitus: a retrospective cohort study in china. BMC public health 2012. 12(567).
166. Coughlin SS, CE, Teras LR, Petrelli J, et al. Diabetes mellitus as a predictor of cancer mortality in a large cohort of US adults. Am J Epidemiol. 2004.159:1160-7.
167. Jee SH, OH, Sull JW, Yun JE, et al. Fasting serum glucose level and cancer risk in Korean men and women. JAMA. 2005;293(2):194-202.
168. Yang X, KG, So WY, Ma RG, et al. Associations of hyperglisemia and insulin usage with the risk of cancer in type 2 diabetes: the hong kong diabetes regitry. Diabetes, 2010. 59:1254-60.
169. Muti P, QT, Grant BJ, KV, et al. Fasting glucose is a risk factor for breast cancer: a prospective study. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2002.11:1361-68.
170. Goowin PJ, EM, Pritchard ME, Koo J, et all. Fasting insulin and outcome in early-stage breast camcer: results of a prospective cohort study. J Clin Oncol. 2002. 20:42-51.
171. Junmei MJ, JC, BE, BZ, et all. HbA1C and cancer risk in patients with type 2 diabetes a nationwide population based prospective cohort study in sweden, plos one, 2012. 7(6).
172. Lipscombe LL, GP, Zinman B, Mclaughlin JR, et al. Diabetes mellitus and breast cancer: a retrospective population-based cohort study. Breast Cancer Res Treat, 2006. 98:349-56.
173. Ikeda F, DY, Yonemoto K, Ninomiya T, et al. Hyperglisemia increases risk of gastric cancer posed by helicobacter pylori infection: a population based cohort study Gastroenterology, 2009. 136:1234-41.

174. Furberg AS, VM, Wilsgaard T, Bernstein L, et al. Serum high-density lipoprotein cholesterol, metabolic profile, and breast cancer risk. J Natl Cancer Inst, 2004. 96:1152-60.
175. Han C, ZH, Du L, Liu X, et al. Serum levels of leptin, insulin, and lipids in relation to breast cancer in china. Endocrine, 2005. 26:19-24.
176. Michalaki V, KG, Syrigos K, Piperic, et al. Evaulation of serum lipids and high-density lipopretein subfractions in postmenopausal patients with breast cancer. Mol Cell Biochem, 2005. 268:19-24.
177. Padmanabh I, GM. Correlation between obesity and high density lipoprotein cholesterol (HDL-C) in breast cancer patients of southern rajasthan. Indian Association of Surgical Oncology 2011. 2:118-21.
178. Soler M, CL, Negri E, Parazzini F, et al. Hypertension and hormone-related neoplasms in wpmen. Hypertension, 1999. 34:320-25.
179. Beji NK, RN. Risk factors for breast cancer in Turkish women: a hospital based case-control study. Eur J Cancer Care, 2007. 16:178-84.