



METABOLİK SENDROM KILAVUZU

HAZIRLAYANLAR

(Soyad alfabetik sırasına göre)

Metin Arslan

Ayşegül Atmaca

Göksun Ayvaz

Nilgün Başkal

Zeynel Beyhan

Erol Bolu

Selçuk Can

Ahmet Çorakçı

Selçuk Dağdelen

Nilgün Güvener Demirağ

Aslı Nar Demirer

Tomris Erbaş

Alptekin Gürsoy

Sevim Güllü

Şen Dağcı Ilgın

Ayhan Karakoç

Mustafa Kulaksızoğlu

Mustafa Şahin

Nedret Tanacı

Fusun Törüner

Neslihan Başçıl Tütüncü

Gökhan Üçkaya

İlhan Yetkin

Murat Yılmaz

METABOLİK SENDROM KILAVUZU

© Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği • 2009



TÜRKİYE ENDOKRİNOLOJİ ve METABOLİZMA DERNEĞİ

Meşrutiyet Cad., Ali Bey Apt. 29/12

Kızılay 06420, Ankara

Tel. (0312) 425 2072

Faks (0312) 425 2098

president@temd.org.tr



Grafik Tasarım ve Yayın Hizmetleri

BAYT Bilimsel Araştırmalar

Basın Yayın ve Tanıtım Ltd. Şti.

Ziya Gökalp Cad. 30/31

Kızılay 06420, Ankara

Tel. (0312) 431 3062

Faks (0312) 431 3602

Baskı

Tuna Matbaacılık San ve Tic. A.Ş.

Bahçekapı Mah. 50.Sok., No:7 Şaşmaz, Ankara

Tel. (0312) 278 3484 (pbx)

Faks (0312) 278 3046



**"BÜYÜK İŞLER, MÜHİM TEŞEBBÜSLER; ANCAK,
MÜŞTEREK MESA-İ İLE KABİL-İ TEMİNDİR."**

MUSTAFA KEMAL ATATÜRK, 1925



Değerli Meslektaşlarım,

Kanıtla dayalı tanı ve tedavi rehberlerinin ana amacı hekimlerin klinik uygulamaları sırasında, yenilenen ve kanıtla dayalı bilgiler ışığında karar vermelerini sağlayarak tıbbi hataları en az düzeye indirmek ve maliyetlerin gereksiz artışını önlemektir. Güncellenen veriler bazen çelişkili sonuçlar doğurabilir ve literatürü o konuda çok yakından izleyemeyen hekimlerde tereddütlere yol açabilir. TEMD tarafından hazırlanan endokrinoloji ve metabolizma hastalıkları rehberleri tanı ve tedavi için kanıtla dayalı ve ülke verilerini de göz önünde bulunduran yol haritaları oluşturarak bu tür çelişkilere de bir cevap verebilme hedefini gütmektedir.

Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Çalışma gurupları üyelerinin özverili çalışmaları ile hazırlanan rehberlerin literatürdeki değişiklikleri izleyerek gerektiğinde yenilenmesi planlanmaktadır. Bu rehberler gıda ve ilaç endüstrisinden destek alınmaksızın Derneğimiz tarafından basılmaktadır ve bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Hazırlanan rehberlerin yararlı olması dileği ile tüm katkıda bulunanlara şükranlarımı sunarım.

Saygılarımla,

Prof. Dr. N. Sema Akalın

TEMED Başkanı



Sevgili Meslektaşlarım,

Metabolik sendrom etiopatogenezi tam olarak bilinmeyen diabetes mellitus ve kardiyovasküler hastalıklar için RİSK faktörleri topluluğudur. Çok eskiden beri bilinmesine ve değişik isimlerle tanımlanmasına rağmen henüz herkesin kabul edebileceği kesin tanı kriterleri ortaya konamamıştır.

Dünyada ve ülkemizde erişkin toplumun takriben üçte birinde metabolik sendrom bulunması, yaşla birlikte artması, morbidite ve mortalite artışına neden olması metabolik sendromu giderek büyüyen bir toplumsal sağlık sorunu haline getirmiştir.

Metabolik sendrom kılavuzu içinde güncel ve değişik çalışma gruplarının tanı kriterleri ile birlikte çalışma grubumuzun önerdiği tanı kriteri de bulunmaktadır. Hekimlerimiz bu kılavuzda tanı kriterlerini toplu olarak karşılaştırma fırsatı bulabilecekleri gibi, halen kabul edilen metabolik sendrom bileşenleri, korunma ve tedavisiyle ilgili olarak da kısa öz bilgileri değerlendirebileceklerdir. Metabolik sendromun tanımı ile ilgili tartışmaların yoğunluk kazandığı bu günlerde metabolik sendrom kılavuzunun hekimlerimize yol göstereceği inancındayız.

Ülkemizde konusunda ilk olan bu kılavuzun hazırlanmasında büyük özveri ile katkıları bulunan metabolik sendrom çalışma grubu arkadaşlarıma teşekkürü bir borç bilirken, özellikle genç hekimlere yararlı olmasını dilerim.

Saygılarımla,

Prof. Dr. Ahmet ÇORAKÇI

Metabolik Sendrom Çalışma Grubu Adına

TÜRKİYE ENDOKRİNOLOJİ VE METABOLİZMA DERNEĞİ METABOLİK SENDROM ÇALIŞMA GRUBU

METABOLİK SENDROM KILAVUZU 2009

Tanım

Metabolik sendrom, insülin direnciyle başlayan abdominal obezite, glukoz intoleransı veya diabetes mellitus, dislipidemi, hipertansiyon ve koroner arter hastalığı (KAH) gibi sistemik bozuklukların birbirine eklendiği ölümcül bir endokrinopatidir. Metabolik sendrom ayrıca insülin direnci sendromu, sendrom X, polimetabolik sendrom, ölümcül dördlü ve uygarlık sendromu gibi farklı terimlerle de tanımlanmaktadır.

Sıklık

Metabolik sendrom prevalansı erişkinlerde ortalama %22 olarak bildirilmektedir. Prevalans yaş ile artmakta, 20-29 yaş gurubunda % 6.7, 60-69 yaş gurubunda ise % 43.5 oranında görülmektedir. TEKHARF çalışmasına göre, 2000 yılı itibariyle Türkiye genelinde 30 yaş ve üzerindeki 9.2 milyon kişide metabolik sendrom mevcuttur ve KAH geliştiren bireylerin % 53'ü aynı zamanda metabolik sendrom hastasıdır. Ülkemizde metabolik sendrom görülme sıklığı, erkeklerde % 28, kadınlarda ise % 40 gibi oldukça yüksek değerlerdedir.

Patogenez

Metabolik sendromun tüm bileşenlerinin etiopatogenezini açıklayabilecek tek bir genetik, infeksiyöz yada çevresel faktör henüz tanımlanamamıştır. Metabolik sendrom, insülin direnci zemininde gelişen heterojen bir hastalıktır. Poligenik yatkınlık söz konusu olsa da, modern kent hayatının getirdiği sedanter yaşam ve yüksek kalorili beslenme sendromun seyrini alevlendirmektedir.

Tanı kriterleri

Metabolik sendrom için farklı tanı kriterleri tanımlanmıştır (Tablo 1 ve 2). Türkiye Endokrinoloji Metabolizma Derneği Metabolik Sendrom Çalışma Grubu; metabolik sendrom tanı kriterleri arasında insülin direncinin yer alması gerektiğini savunur. Bu gerekçeyle; insülin direncini de içeren 1999-Dünya Sağlık Örgütü Metabolik sendrom tanı kriterleriyle, insülin direncini içermeyen fakat daha sıkı metabolik eşik değerler hedefleyen 2001-NCEP ATP III tanı kriterlerinden oluşturulan yeni bir tanı kılavuzunu önerir.

Türkiye Endokrinoloji Metabolizma Derneği, Metabolik Sendrom Çalışma Grubunun önerdiği, Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri (2005)

Aşağıdakilerden en az biri:

- Diabetes mellitus veya
- Bozulmuş glukoz toleransı veya
- İnsülin direnci

ve

Aşağıdakilerden en az ikisi:

- Hipertansiyon (sistolik kan basıncı >130, diyastolik kan basıncı >85 mmHg veya anti-hipertansif kullanıyor olmak)
- Dislipidemi (trigliserid düzeyi > 150 mg/dl veya HDL düzeyi erkekte < 40 mg/dl, kadında < 50 mg/dl)
- Abdominal obezite (VKİ > 30 kg/m² veya bel çevresi: erkeklerde > 94 cm, kadınlarda > 80 cm)*

* Yerel veriler olmadığundan IDF 2005 kılavuzunda Avrupalılar için önerilen değerler baz alınmıştır.

Metabolik sendrom bileşenleri

1. İnsülin direnci

- Endojen veya ekzojen insüline karşı biyolojik yanıtıdır. Genetik faktörler, fetal malnütrisyon, fiziksel inaktivite, obezite ve yaşın ilerlemesi insülin direncine neden olur.
- Sağlıklı popülasyonda % 25, bozulmuş glukoz toleransında % 60 ve tip 2 DM'si olanlarda % 60-75 oranında insülin direnci görülür.
- Bu direnç, öglisemiye sağlayabilmek için hiperinsülinemiyle karşılanmaya çalışılır.
- İnsülin direnci genelde hiperinsülinemiyle birlikte, fakat her zaman hiperglisemiyle birlikte seyretmez. Hiperglisemi, insülin direncinin ileri evresidir.
- Altın standart tanı yöntemi, öglisemik insülin klemp testidir. Pahalı ve zahmetli bir test olup, klinik pratikte kullanılmaz.
- Klinik pratikte en sık kullanılan yöntem HOMA formülüdür. Normal bireylerde HOMA değeri 2.7'den düşük olarak bildirilmektedir, 2.7'nin üzeri ise değişik derecelerde insülin direncini yansıtır.

[HOMA: açlık insülini (µu/ml) x açlık plazma glukozu (mg/dl) / 405]

2. Diabetes mellitus

- Her ne kadar tüm tip 2 diyabetiklerde insülin direnci olmasa da, aşikar DM veya bozulmuş glukoz toleransı varlığı metabolik sendromun tanı kriterlerinin ilk basamağını karşılar, ayrıca insülin direncinin olması aranmaz.
- Diabetes mellitus tanı kriterleri:
 - A. Açlık plazma glukoz değerlerine göre;
 - Açlık plazma glukozu <100 mg/dl = normal
 - Açlık plazma glukozu $100-125$ mg/dl = bozulmuş açlık glukozu (BAG)
 - Açlık plazma glukozu ≥ 126 mg/dl = diabetes mellitus
 - B. OGTT değerlerine göre;
 2. saat plazma glukozu <140 mg/dl = normal
 2. saat plazma glukozu $140-199$ mg/dl = bozulmuş glukoz toleransı (BGT)
 2. saat plazma glukozu ≥ 200 mg/dl = diabetes mellitus
- Bozulmuş açlık glukozu ve bozulmuş glukoz toleransı olan kişilerde aşikar diabetes mellitus gelişme riski artmıştır ve bu hastalar “pre-diyabet” olarak tanımlanmaktadır.
- Tokluk hiperglisemisi, bağımsız bir kardiyovasküler risk faktörü olarak kabul edilmektedir.

3. Hipertansiyon

- Esansiyel hipertansiyonun altında genellikle insülin direnci bulunmaktadır.
- İnsülinin santral sempatik aktiviteyi artırıp, böbrekten su ve tuz tutulumunu uyarmasıyla beklenen hipertansif etkisi, normal fizyolojik koşullar altında oluşturduğu periferik vazodilatasyona bağlı hipotansif etkisiyle dengelenmiştir. İnsülin direnci varlığında, periferik vazodilatör etkisine de direnç geliştiği için dengelenememiş vazopressör etkisiyle hipertansiyon oluşturduğu düşünülmektedir.

4. Dislipidemi

- Metabolik sendrom'da trigliserid ve küçük-yoğun LDL yüksek, HDL-kolesterol düşük iken, LDL-kolesterol genellikle artmamıştır.
- İnsülin direnci ilerledikçe, trigliserid düzeyleri yükselmekte, HDL düşmektedir.
- Hipertrigliseridemi ve HDL düşüklüğü kardiyovasküler hastalık riskini artırır.

5. Obezite

- TURDEP çalışması sonuçlarına göre ülkemizde 20 yaş ve üzerindeki kişilerin %34'ünde abdominal obezite görülmektedir.
- Abdominal obezite insülin direncinin en önemli göstergesidir. Ancak insülin dirençli metabolik sendrom olgularının bir kısmında obezite bulunmayabilir.
- Adipoz doku leptin, rezistin, adiponektin gibi birçok hormon ve sitokin salgılayan (TNF- α , IL-6, IL-8) aktif bir endokrin organdır.
- Her obez hasta metabolik sendrom açısından taranmalı ve visseral adipozite göstergesi olarak vücut kitle indeksi yerine bel çevresi ölçümü kullanılmalıdır.
- Bel çevresi, arkus kostaryum ve spina iliaka anterior superior arası mesafenin orta noktasından ölçülmelidir.

6. Koroner arter hastalığı

- Metabolik sendrom erken oluşan atheroskleroz için risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Metabolik sendromlu hastalarda KAH riski 3 kat artmıştır.
- Kardiyovasküler mortalite metabolik sendromlu hastalarda %12 iken, metabolik sendromu olmayanlarda bu oran %2.2 dir.

7. Non-alkolik yağlı karaciğer

- İnsülin direnci karaciğerde basit yağ birikiminden (hepatosteatoz), transaminaz yüksekliği (steatohepatit), hatta siroza kadar uzanabilen bir seyir izler.
- Obezlerin % 75'inde hepatosteatoz, % 20'sinde steatohepatit, % 2'sinde siroz gözlenir.

8. Polikistik over sendromu

- İnsülin direnci ile ortaya çıkan kronik anovülasyon ve hiperandrojenizmle karakterizedir.
- % 40 olguda bozulmuş glukoz toleransı veya aşikar DM görülür.
- Erken yaşlarda kardiyovasküler hastalık görülme riski artmıştır.

9. Subklinik İnflamasyon

- C-reaktif protein düzeyleri, abdominal obezite, trigliserid yüksekliği, HDL-düşüklüğü ve kan glukozu gibi metabolik sendrom bileşenleriyle korelasyon gösterir.
- Metabolik sendrom'lu vakalarda, CRP düzeyleri arttıkça kardiyovasküler risk artar.
- Bu akut faz cevabının, zeminde varolan bir subklinik inflamasyonu yansıttığı ve bu sürecin progresif olarak DM ve ateroskleroz gelişiminden, hatta plak rüptüründen sorumlu olduğu düşünülmektedir.

10. Endotel Disfonksiyonu

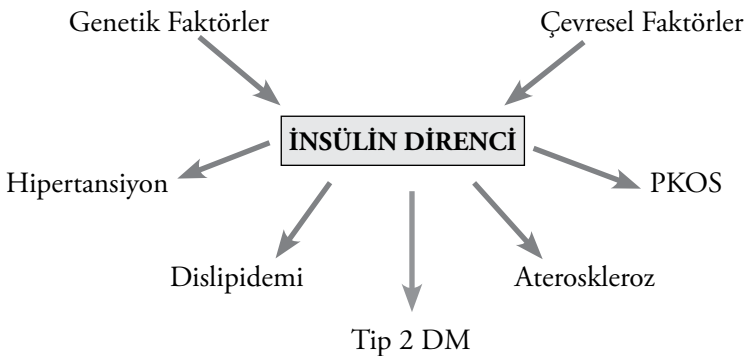
- Vasküler endotel, normal koşullar altında birbirini dengeleyen vazodilatör (nitrik oksit) ve vazokonstriktör (anjiyotensin II) faktörler salan aktif endokrin bir organdır. Vasküler endotelin bu iki fonksiyonu arasındaki dengenin kaybı endotel disfonksiyonu olarak tanımlanır.
- Metabolik sendromun klinik belirtileri ortaya çıkmadan önceki dönemlerde endotel disfonksiyon geliştiği gösterilmiştir.
- Endotel disfonksiyonunun tayini için en sık başvurulan noninvazif yöntem, brakiyal arterde akıma bağlı dilatasyonun doppler US ile ölçümüdür.

11. Hiperkoagülabilité

- İnsülin direnci; plazminojen aktivatör inhibitör-1, koagülan sistem bileşenleri (faktör-VII, faktör-VIII ve von-Willebrand faktör) ve fibrinojen düzeylerini yükselterek makrovasküler hastalık riskini artırır.

Tedavi

Metabolik sendrom tedavi hedefleri; insülin direncine neden olan risk faktörlerinin yaşam şekli değişiklikleri ile kontrol altına alınması ve gerekli koşullarda klinik hedeflere ulaşmak amacıyla ilaç tedavisinin başlanmasıdır. Yaşam tarzı değişikliği dışında, metabolik sendromu tedavi edebilecek tek bir ajan söz konusu değildir. En uygun tedavi yöntemi, kilo kaybının temini ve düzenli egzersiz için yaşam şekli değişikliğinin sağlanması, sağlıklı beslenme ve sigaranın kesilmesidir.



Kilo kaybı	<ul style="list-style-type: none"> • %5-10'luk kilo kaybı bile metabolik sendromun tüm bileşenlerini kontrol altına alabilir. • %7'lik kilo kaybı ile birlikte düzenli fizik aktivite 4 yıl içinde Tip 2 DM gelişme riski %50 azaltmaktadır. • Total kaloringin % 10'undan azı poliansatüre, % 20'sinden azı ise monoansatüre yağlardan oluşmalıdır. Karbohidratlar total kaloringin %50-60'ını, proteinler ise %15'ini oluşturmalıdır. Diyet 20-30 gram kadar lif içermelidir. • Diyet önerilerine uyum için davranış tedavisi ve uzun süreli takip gerekir.
Fizik aktivite	<ul style="list-style-type: none"> • Düzenli fizik aktivite insülin direncini düzelterek glukoz, lipid ve kan basıncı kontrolünü sağlar ve kardiyovasküler fonksiyonları düzeltir. • Kilo alımının engellenmesi için düzenli olarak hergün 45-60 dakika fizik aktivite yapılmalıdır. Kardiyovasküler risk azalması için ise günde 10000 adım atılması önerilmektedir.
İnsülin direnci	<ul style="list-style-type: none"> • Metformin insülin direncini düzeltir. Anti-hiperglisemik etkilerine ek olarak iştahı azalttığı için kilo kaybı sağlar. Serum lipidleri üzerinde olumlu etkileri vardır. Değişik dokularda kanser gelişimini azaltmaktadır. • Glitazonlar ise PPAR-γ reseptörlerinin aktivasyonunu sağlayarak insülin direncini düzeltirler. Lipidler üzerinde olumlu etkileri vardır. Subkutan yağ dokusunda artış oluşturmaya karşın visseral yağ dokusunda artış yapmazlar. Ödem ve kilo alma gibi yan etkileri vardır. Kalp yetmezliğinde kullanılmamalıdır. Koroner arter hastalığı ve osteoporozu olanlar dikkatle izlenmelidir. • DM olmayan metabolik sendromlu hastalarda metformin ve glitazonların kullanımı için ülkemizde henüz onay yoktur.
Tip 2 diabetes mellitus	<ul style="list-style-type: none"> • Metabolik sendromlu hastalarda diabetes mellitusun tedavisinde ilk seçilecek ilaçlar insülin direncini azaltanlar olmalıdır. Hedeflenen glisemik kontrolün sağlanamaması durumunda diğer ilaçlarla kombinasyon tedavilerine geçilebilir. • Metformin ve akarboz hariç tip 2 DM tedavisinde kullanılan ilaçların kilo alımına neden olabileceği unutulmamalıdır.
Dislipidemi	<ul style="list-style-type: none"> • Fibratlar serum trigliseridlerini azaltıp, HDL'yi yükselterek kardiyovasküler risk faktörlerini kontrol ederler. • Aşkar DM ve KAH varlığında statinler hedef LDL düzeyine ulaşmada etkilidirler. • HDL düşüklüğünü kontrol etmede sigara kesilmesi ve düzenli egzersiz en etkili yöntemdir.
Obezite	<ul style="list-style-type: none"> • Yaşam tarzı değişikliği ile ilk 3-6 ayda %5-10 kilo kaybı sağlanamazsa sibutramin ve/veya orlistat kullanılabilir. • Morbid obez olgularda cerrahi tedavi uygulanabilir.
Hipertansiyon	<ul style="list-style-type: none"> • Diyetle tuz kısıtlanmalıdır. • ACE inhibitörleri ve anjiyotensin II reseptör antagonistleri insülin sensitivitesini artırdıkları ve Tip 2 DM gelişimini önlediklerinin yanısıra kardiyoprotektif ve renoprotektif etkileri nedeniyle metabolik sendromda kullanılırlar. • Kalsiyum kanal blokerleri ve alfa-blokerler metabolik sendromun diğer bileşenleri üzerinde olumsuz etki göstermeden hipertansiyonu kontrol ederler. • Tiazid diüretikler dislipidemik ve hiperglisemik yan etkileri, beta-blokerlerin ise kilo alımına neden olmaları ve HDL düşüklüğüne yol açmaları tedavide göz önünde bulundurulmalıdır.
Antiinflamatuvar tedavi	<ul style="list-style-type: none"> • Aşkar tip 2 DM veya koroner arter hastalığı gelişmiş tüm bireylerin asetilsalisilat (75-150 mg/gün) kullanması önerilmektedir.

Tablo 1: Dünya Sağlık Örgütü-1999, Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri

- Aşağıdakilerden en az biri:
- İnsülin direnci
- Bozulmuş glukoz toleransı
- Açıklar diabetes mellitus

ve

Aşağıdakilerden en az ikisi:

- Hipertansiyon (kan basıncı > 140/90 mmHg veya antihipertansif kullanıyor olmak)
- Dislipidemi (trigliserid düzeyi > 150 mg/dl veya HDL düzeyi erkekte < 35 mg/dl, kadında < 39 mg/dl)
- Abdominal obezite (VKİ > 30 kg/m² veya bel/kalça oranı erkekte > 0.90, kadında > 0.85)
- Mikroalbuminüri (idrar albumin atılımı > 20 mcg/dakika veya albumin/kreatinin oranı > 30 mg/g)

Tablo 2: National Cholesterol Education Program (NCEP) Adult Treatment Panel III (ATP III)-2001, Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri

Aşağıdakilerden en az üçü:

- Abdominal obezite (bel çevresi: erkeklerde > 102 cm, kadınlarda > 88 cm)
- Hipertrigliseridemi (≥150 mg/dl)
- Düşük HDL (erkeklerde < 40 mg/dl, kadınlarda < 50 mg/dl)
- Hipertansiyon (kan basıncı ≥ 130/85 mmHg)
- Hiperglisemi (açlık kan glukozu ≥ 110 mg/dl)

Tablo 3: International Diabetes Foundation (IDF)-2005, Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri

- Abdominal obezite (Bel çevresi: Avrupalı erkeklerde ≥ 94 cm, kadınlarda ≥ 80 cm)

ve

Aşağıdakilerden en az ikisi

- Trigliserid ≥ 150 mg/dl
- HDL: erkekte < 40 mg/dl, kadında < 50 mg/dl
- Kan basıncı ≥ 130/85 mmHg
- Açlık kan glukozu ≥ 100 mg/dl veya Tip 2 DM

Kaynaklar

Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285:2486–2497.

Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2002;287:356–359.

American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2004;27:S5-S10.

Onat A, Ceyhan K, Basar O, Erer B, Toprak S, Sansoy V. Metabolic syndrome: major impact on coronary risk in a population with low cholesterol levels--a prospective and cross-sectional evaluation. *Atherosclerosis*. 2002;165:285-92.

Pyorala M, Miettinen H, Halonen P, Laakso M, Pyorala K. Insulin resistance syndrome predicts the risk of coronary heart disease and stroke in healthy middle-aged men: the 22-year follow-up results of the Helsinki Policemen Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:538–544.

Satman I, Yilmaz T, Sengul A, Salman S, Salman F, Uygur S, Bastar I, Tutuncu Y, Sargin M, Dincceg N, Karsidag K, Kalaca S, Ozcan C, King H. Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: results of the turkish diabetes epidemiology study (TURDEP). *Diabetes Care*. 2002;25:1551-6.

Bersot TP, Vega GL, Grundy SM, Palaoglu KE, Atagunduz P, Ozbayrakci S, Gokdemir O, Mahley RW. Elevated hepatic lipase activity and low levels of high density lipoprotein in a normotriglyceridemic, nonobese Turkish population. *J Lipid Res*. 1999;40:432-8.

Kozan O, Oguz A, Abaci A, et al. Prevalence of the metabolic syndrome among Turkish adults. *Eur J Clin Nutr*. 2007; 61(4): 548-53.

NOTLAR

NOTLAR