



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
GÖZTEPE EĞİTİM ve ARAŞTIRMA HASTANESİ

AİLE HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI

OBEZ BİREYLERDE METABOLİK FENOTİPİ
ETKİLEYEN FAKTÖRLER

Dr. Burcu GÜVEN KACIROĞLU
UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL
Temmuz, 2019

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
GÖZTEPE EĞİTİM ve ARAŞTIRMA HASTANESİ

AİLE HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI

OBEZ BİREYLERDE METABOLİK FENOTİPİ
ETKİLEYEN FAKTÖRLER

Dr. Burcu GÜVEN KACIROĞLU
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Dr. Öğr. Üyesi Hacer Hicran MUTLU

İSTANBUL
Temmuz, 2019

ONAY

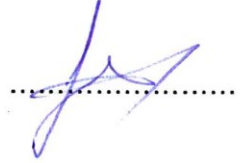
İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Yönetmeliği hükümlerine göre uzmanlık eğitimi gören Dr. Burcu GÜVEN KACIROĞLU'nun hazırladığı ve jüri önünde savunduğu "Obez Bireylerde Metabolik Fenotipi Etkileyen Faktörler" başlıklı tez başarılı kabul edilmiştir.

JÜRİ ÜYELERİ

İMZA

Tez Danışmanı:

Dr. Öğr. Üyesi Hacer HİCRAN MUTLU



Üyeler:

Prof. Dr. Murat Sarıgın
Doç. Dr. M. Reşat DABAN
Doç. Dr. H. Hicran Mutlu



Tez Savunma Tarihi: __/__/2019

Yazar Bildirimi

“OBEZ BİREYLERDE METABOLİK FENOTİPİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER”
isimli uzmanlık tezinde Dr. Burcu GÜVEN KACIROĞLU;

- Bu tezin kabulünden önce nerede ve ne kadarının yayınlandığı “Bilgilendirme” bölümünde belirtmiştir.
- Tezin hazırlanmasında katkısı olanları “Bilgilendirme” bölümünde eksiksiz olarak belirtmiştir.
- Bu tez ile ilgili çıkar çatışması olup olmadığını “Bilgilendirme” bölümünde belirtmiştir.
- Tez içerisinde başkalarının yayınlanmış veya yayınlanmamış çalışmalarından yapılan alıntılar için gerekli kaynakları açıkça belirtmiştir.
- Tez içerisinde başka kaynaklardan kopyalanmış olan kısımları tırnak içine alarak ve izin alınan kaynağı belirterek kullanmıştır.

Temmuz, 2019

İmza:

- Bu tez daha önce herhangi bir yerde yayınlanmamıştır.
- Herhangi bir firma desteği veya sponsorluğu ile kongreye katılmadım.
- Tezin hazırlanmasında katkısı olanlar; Dr. Öğr. Üyesi Hacer Hicran MUTLU
- Bu çalışmada adı geçen ilaç, tıbbi cihaz ve laboratuvar malzemelerinin üreticileri ile herhangi bir çıkar ilişkim yoktur.
- Bu çalışmaya ait herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Dr. Burcu GÜVEN KACIROĞLU

İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı'nda bulunduğum süre boyunca eğitimime katkıda bulunan tüm değerli hocalarıma;

Asistanlık hayatım boyunca hoca olarak bilgilerini ve tecrübelerini paylaşmasıyla, zorlandığım her safhada desteğini ve güvenini hissettiren İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Mehmet SARGIN'a;

Uzmanlık eğitimimin tüm aşamalarında bilgi ve tecrübelerini esirgemeyen hocam Doç. Dr. Zuhâl AYDAN SAĞLAM'a;

Uzmanlık eğitimimin tüm aşamalarında bilgi ve tecrübelerini esirgemeyen hocam ve tez danışmanım Dr. Öğretim Üyesi Hacer Hicran MUTLU'ya;

Asistanlık sürecinde bana destek olan ve bu sürecin daha verimli ve keyifli olmasını sağlayan olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma;

Tez yazma sürecinde teknik desteklerini esirgemeyen değerli arkadaşım Uzm. Dr. Turgay ARAS'a;

Hayatım boyunca hep yanımda olan, bana olan sonsuz güvenini ve desteğini hep hissettiğim ailem ve eşime;

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Burcu GÜVEN KACIROĞLU
bkaciroglu@gmail.com

Özet

OBEZ BİREYLERDE METABOLİK FENOTİPİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER

AMAÇ. Bu çalışma ile obezite polikliniğine başvuran obez bireylerin metabolik olarak sağlıklı veya sağlıksız olma durumu ve bunu etkileyen faktörleri araştırmayı planladık.

GEREÇ ve YÖNTEM. Çalışmaya 01.06.2018-01.12.2018 tarihleri arasında İ.M.Ü Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Obezite Polikliniğine başvuran 18 yaş ve üzerinde $BMI \geq 30$ olan 315 hasta dahil edildi ve retrospektif olarak incelendi. Hastaların sosyodemografik özellikleri, antropometrik ölçümleri, BİA yöntemi ile elde edilen vücut yağ analizi ve hastane elektronik ortamındaki, glukoz, HbA1c, insülin, c-peptid, total kolesterol, HDL-K, LDL-K, trigliserid, HOMA-IR verileri kullanıldı. Obez bireyler TG, HDL-K, kan basıncı, açlık kan şekeri seviyeleri ve hipertansiyon, diyabetes mellitus tanıları olup olmamasına göre metabolik sağlıklı obezler ve metabolik sağlıksız olarak iki gruba ayrıldı. İki grubun sosyodemografik özellikleri, biyokimyasal parametreleri, kardiyovasküler riskleri ve abdominal /total yağ oranları karşılaştırıldı. Kardiyovasküler risk log (TG/HDL) formülü ile hesaplanan aterojenik plazma indexi kullanılarak değerlendirildi.

BULGULAR. MHO ve MUO grupları arasında yaş, BMI, total yağ kütlesi, abdominal yağ kütlesi, kas kütlesi, AKŞ, HbA1c, insülin, C peptid, TG, HDL-K (negatif), AİP, HOMA-IR düzeyleri açısından anlamlı fark görülmüştür ($p < 0,05$). Gruplar arasında kardiyovasküler hastalık riski açısından anlamlı fark görüldü ($p < 0,05$). MHO grubunda AİP ile KVH risk değerlendirilmesi yapıldığında artan BMI, yaş, total yağ kütlesi, vücut yağ yüzdesi, abdominal yağ kütlesi, C peptid, insülin, total kolesterol ve trigliserit düzeyleri KVH riskini anlamlı derecede arttırdığı, HDL düzeylerinin artması ile anlamlı olarak azaldığı görüldü ($p < 0,05$). MUO grubunda ise artan C peptid, insülin, total kolesterol ve trigliserit düzeylerinin KVH riskini anlamlı derecede arttırdığı, artan HDL düzeylerinin anlamlı derecede azalttığı görüldü ($p < 0,05$).

SONUÇ. Obez hastaların bireysel metabolik sağlık durumunun belirlenerek takip ve tedavinin düzenlenmesi, risk analizlerinin metabolik sağlık durumuna göre yapılması obeziteye bağlı kardiyovasküler hastalıkların önlenmesi hususunda etkin rol oynayacağı kanaatindeyiz.

Anahtar kelimeler: Obezite, metabolik sağlık, KHV, risk



Abstract

FACTORS AFFECTING METABOLIC PHENOTYPE IN OBESE INDIVIDUALS

THE AIM. The aim of this study was to search the metabolically healthy or unhealthy status of obese individuals admitted to the obesity polyclinic and the factors that influence that situation.

MATERIAL AND METHOD. The study included 18 years and older 315 patients with BMI \geq 30 who had been admitted to the Obesity Outpatient Clinic of Goztepe Education and Research Hospital of Istanbul Marmara University during the days between 06.01.2018 and 12.01.2018. Their situation of obesity was analyzed retrospectively. Patients' sociodemographic characteristics, anthropometric measurements, body fat analysis obtained by BIA method and glucose, HbA1c, insulin, c-peptide, total cholesterol, HDL-C, LDL-C, triglyceride, HOMA-IR data in hospital electronic environment were used. The obese individuals were divided into two groups as metabolically healthy obese and metabolically unhealthy obese according to TG, HDL-C, blood pressure, fasting blood sugar levels and hypertension, diabetes mellitus. Sociodemographic characteristics, biochemical parameters, cardiovascular risks and abdominal/total fat rates of the two groups were compared. Cardiovascular risk was assessed by using atherogenic plasma index calculated by log (TG / HDL) formula.

FINDINGS. There was a significant difference ($p < 0.05$) between MHO and MUO groups in terms of age, BMI, total fat mass, abdominal fat mass, muscle mass, FBS, HbA1c, insulin, C peptide, TG, HDL-K (negative), AIP, HOMA-IR levels. There was also a significant difference ($p < 0.05$) between the groups in terms of cardiovascular disease risk. During the risk assessment of AIP and KVH in the MHO group, increased BMI, age, total fat mass, body fat percentage, abdominal fat mass, C peptide, insulin, total cholesterol and triglyceride levels significantly increased the risk increase and decreased significantly with increasing HDL levels. ($p < 0.05$). In the

MUO group, increased C peptide, insulin, total cholesterol and triglyceride levels significantly increased KVD risk and increased HDL levels decreased significantly ($p < 0.05$).

RESULTS. It has been believed that the individual metabolic health status of obese patients will be determined and the follow-up and treatment will be arranged, and risk analyzes will be done according to the metabolic health status and will play an active role in the prevention of cardiovascular diseases emerged due to obesity.

Keywords: Obesity, metabolically healthy, KVD, risk



İçindekiler

Şekil Listesi	xi
Tablo Listesi	xii
Kısaltmalar	xiii
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1 OBEZİTENİN TANIMI VE SINIFLANDIRILMASI	3
2.1.1 Yağ Hücrelerinin Durumuna Göre.....	3
2.1.2 Yağ Hücreleri Birikiminin Anatomik Lokalizasyonuna Göre.....	3
2.1.3 Başlama Yaşına Göre	4
2.1.4 Etiyolojiye Göre	4
2.2 OBEZİTENİN EPİDEMİYOLOJİSİ	4
2.3 OBEZİTE ÖLÇÜM TEKNİKLERİ	7
2.3.1 Bioelektrik İmpedans Analizi.....	8
2.3.2 Antropometrik Ölçümler.....	9
2.4 OBEZİTENİN ETYOPATOGENEZİ.....	11
2.5 VÜCUTTA ENERJİ DENGESİNİN DÜZENLENMESİ.....	21
2.6.1 Afferent Sistem.....	22
2.6.2 Santral Sinir Sistemi.....	22
2.6.3 Efferent Sinir Sistemi.....	22
2.6 ENERJİ DENGESİNİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER.....	22
2.6.1 Leptin	25
2.6.2 İnsülin	27
2.6.3 Ghrelin.....	28
2.6.5 Nöropeptid Y	29
2.6.4 Serotonin (5-Hidroksitriptamin)	29
2.6.6 Opioidler	29
2.6.7 Melanin Konsantre Edici Hormon (MCH).....	29
2.6.8 Melanokortin Reseptörleri ve Aguti Related Protein (AGRP)	30
2.6.9 Cocain-Amfetamin Düzenleyici Transkript (CART).....	30
2.6.10 İnterlökin 6 ve Tümör Nekrozis Faktör	30
2.6.11 Adiponektin	30
2.7 YAĞ DOKUSU VE YAĞ HÜCRESİ	30
2.7.1 Yağ Hücresi Salgı Ürünleri (adipositokinler)	35
2.7.1.1 Leptin.....	35
2.7.1.2 Adiponektin.....	35
2.7.1.3 TNF-α	37
2.7.1.4 IL-6.....	37
2.7.1.5 Rezistin	37
2.7.1.6 Visfatin.....	38
2.7.1.7 MCP-1 (Monositchemoattractant protein1).....	38

2.7.1.8	Adipsin ve ASP (Asilation Stümlating Protein)	39
2.7.1.9	Anjiotensinojen (Renin Anjiotensin Sistemi Proteinleri-RAS)	39
2.7.1.10	PAİ-1 (Plazminjen Aktivatör İnhibitör-1).....	39
2.7.1.11	TGF- β	40
2.7.1.12	PGI2 ve PGF2 α	40
2.7.1.13	MIF (Makrofaj İnhibitör Faktör).....	40
2.8	OBEZİTENİN KOMPLİKASYONLARI	41
2.9	OBEZ BİREYLERDE METABOLİK SAĞLIK KAVRAMI.....	44
3.	GEREÇ ve YÖNTEM	46
3.1	İSTATİSTİKSEL ANALİZ	46
3.2	ÇALIŞMA	47
4.	BULGULAR	48
5.	TARTIŞMA ve SONUÇ	61
5.1	TARTIŞMA	61
5.2	ÇALIŞMANIN KISITLILIĞI	69
5.3	SONUÇ	69
	Kaynaklar	71
	EK A. Etik Kurul Onay Formu	87

Şekil Listesi

2.1: Bölgelere göre fazla kilolu ve obez popülasyon	5
2.2: TURDEP-I'den TURDEP-II'ye yaş grubu ve cinsiyete göre obezite prevalansının değişimi	6
2.3: DSÖ'nün verilerine göre Türkiye'de obeziteprevalansının yıllara göre değişimi	7
2.4: Obezite ve diyet.....	15
2.5: Obezite ve ilişkili hastalıkların artışı	17
2.6: Enerji homeostazı	21
2.7: Enerji metabolizmasında etkili faktörlerin santral ve periferik ilişkisi	25
2.8: Yağ hücresine etki eden bazı hormon ve salgılanan adipokinler	34
2.9: Adipositokinler ve metabolik etkileri	38
4.1: Sosyodemografik veriler	49
4.2: Sosyodemografik veriler	50
4.3: Olguların menepoz durumları ve doğum sayıları.....	51
4.4: Eşlik eden hastalıklar	52
4.5: Eşlik eden hastalıklar	53
4.6: Her iki grubun AİP'e göre KVH risk sınıflandırma	57

Tablo Listesi

2.1:	Yetişkinler, çocuklar ve adolesanlarda BKİ'ye göre andropometrik değerlendirme	9
2.2:	Obeziteye yol açan risk faktörleri	11
2.3:	Obeziteyi etkileyen çevresel faktörler.....	13
2.4:	Obeziteye giden yollar	14
2.5:	Obeziteyle ilişkili psikolojik problemler ve yeme bozuklukları	15
2.6:	Obezitenin gelişmesinde etkili faktörler ve kanıt düzeyi	18
2.7:	Endokrin nedenlere bağlı obezite	18
2.8:	İlaçlara bağlı obezite	19
2.9:	Obeziteye neden olan ilaçların etki mekanizmaları.....	19
2.10:	Obezite genetiği	19
2.11:	Obezite ile birlikte görülen genetik sendromlar	20
2.12:	Obezite ile ilişkisi olan ve araştırılan genler	20
2.13:	Enerji alımını (iştah arttırıcı (oreksijenik) ve iştah azaltıcı (anoreksijenik) faktörler etkiler	23
2.14:	Gıda alımının düzenlenmesinde rol alan biyolojik moleküller.....	24
2.15:	Yağ doku kompartmanları	31
2.16:	Viseral ve derialtı yağ dokusunun karşılaştırılması.....	32
2.17:	Yağ hücresine etki eden hormonlar ve yağ hücresinden salgılanan ürünler	35
2.18:	NCEP-ATP III Metabolik sendrom tanı kriterleri	42
2.19:	Obezitenin komplikasyonları.....	44
4.1:	Sosyodemografik özellikler	48
4.2:	Menapoz durumları ve doğum sayıları	50
4.3:	Eşlik eden hastalıklar	52
4.4:	BMI ve BIA ile elde edilen antropometrik ölçümler	53
4.5:	Laboratuvar değerleri.....	54
4.6:	Metabolik sağlıklı ve metabolik sağlıklı gruplar.....	55
4.7:	Tüm obez bireylerin KVH risk grupları.....	56
4.8:	MHO ve KVH risk grupları	58
4.9:	MUO ve KVH risk grupları	59
4.10:	Gruplar arası AİP ile KVH riski artışı korelasyon analizi	60

AİP.....	Aterojenik plazma indeksi
AKŞ	Açlık kan şekeri
BGT	Bozulmuş glukoz toleransı
BİA	Bioelektrik impedans analizi
BKİ	Beden kitle indeksi
BT.....	Bilgisayarlı Tomografi
DEXA.....	Dual enerji absorpsiyon yöntemi
DM	Diyabetes mellitus
DSÖ.....	Dünya Sağlık Örgütü
FFM	Fat free mass, yağsız kütle
HDL-K	Yüksek dansiteli lipoprotein
HOMA-IR	Homeostasis Model Assesment for Insulin Resistance; İnsülin Rezistansı için Homeostazis Modeli Değerlendirme
HOMA-IR	Homeostasis Model Assessment – Insulin Resistance
HT	Hipertansiyon
KAH.....	Koroner arter hastalığı
Kg.....	kilogram
KVH.....	Kardiyovasküler hastalık
LDL.....	Low Density Lipoprotein; Düşük Dansiteli Lipoprotein
LDL-K.....	Düşük dansiteli lipoprotein
MetS	Metabolik sendrom
MHO	Metabolik sağlıklı Obezite
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
MUO	Metabolik sağlıklı Obezite
NHANES	The National Health and Nutrition Examination Survey
TBW.....	Total body water, total vücut sıvısı
TG	Trigliserid
TK.....	Total kolesterol
TURDEP I	Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Çalışması I
TURDEP II	Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Çalışması II
TÜİK	Türkiye İstatistik Kurumu
USG.....	Ultrasonografi
VYD	Viseral yağlanma derecesi
VYK	Vücut yağ kütlesi
VYO	Vücut yağ oranı

GİRİŞ ve AMAÇ

Tüm dünyada, dengesiz beslenme ve azalmış fiziksel aktivite nedeniyle obezite hızla artmaktadır. Global olarak obezite son 40 yılda neredeyse 3 kat artmıştır. DSÖ verilerine göre dünya nüfusunun %52'sinin fazla kilolu veya obez olduğu tahmin edilmektedir (1). Türkiye genelinde ise 2016 yılında yapılmış olan Türkiye Sağlık Araştırmasında 15 yaş ve üzerindeki tüm popülasyonun %34,3'nün fazla kilolu %19,6'sının da obez olduğu saptanmıştır (2).

Obezite 2013 yılından itibaren Amerikan Tıp Birliği (AMA) tarafından hastalık olarak kabul edilmiştir (3). Obezitenin; öncelikli olarak tip 2 DM ve KVH başta olmak üzere hipertansiyon, dislipidemi, non-alkolik hepatosteatoz, uyku apnesi, kas iskelet sistemi hastalıkları ve malign tümörler gibi birçok hastalıkla ilişkili olduğu bilinmektedir (4).

Obezite genetik, endokrin, metabolik sistem disfonksiyonu ile birlikte psikososyal ve ekonomik faktörlerin etkisi ile ortaya çıkan kompleks ve kronik bir hastalıktır (5).

Fazla kilo ve obezite kişinin kilogram (kg) cinsinden ağırlığının boyun metre karesine bölünmesi ile elde edilen oranla belirlenir ve bu oran vücut kitle indeksi (BMI-VKİ) olarak adlandırılır (4). BMI antropometrik bir ölçümdür ve vücuttaki yağ/yağsız doku arasında ayırım yapmamakta ve obez bireylerin metabolik sağlık durumu ile risklerini yansıtmamaktadır (6).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda bazı obez bireylerin normal HOMA-IR, daha iyi kan basıncı ve lipid profiline sahip olduğu, daha az kardiyovasküler hastalık geliştiği fark edilmiştir. Bu bireyler metabolik

sağlıklı obez (MHO) bireyler olarak tanımlanmıştır (7). MHO bireylerin aksine yüksek kardiyometabolik risk taşıyan obez bireylerde metabolik sağlıksız obez (MUO) olarak sınıflandırılmıştır (8).

Yaptığımız bu çalışma ile obezite polikliniğine başvuran obez bireylerin metabolik olarak sağlıklı veya sağlıksız olma durumu ve bunu etkileyen faktörleri araştırmayı planladık.



GENEL BİLGİLER

2.1 OBEZİTENİN TANIMI VE SINIFLANDIRILMASI

Obezite, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün tanımına göre “insan vücudunda sağlığı bozacak ölçüde anormal veya aşırı miktarda yağ birikmesi”dir (4). Yetişkin sağlıklı erkeklerde yağ dokunun beden ağırlığına oranı %15-20, yetişkin kadınlarda ise %20-25 olmalıdır. Tüm vücutta total yağ oranının erkeklerde %23'ün, kadınlarda ise %30'un üstünde olması; obezite olarak değerlendirilmektedir (4). Obeziteyi tanımlarken bir bireyin kilogram (kg) cinsinden kilosunun, boy uzunluğunun metre (m) cinsinden karesine bölünmesiyle elde edilen değere yani BKİ'ye göre tanımlanır. Pratik olarak da vücut ağırlığının boya oranla fazla artmasına obezite diyebiliriz (9).

Obezite daha ayrıntılı incelendiğinde yağ dokusunun dağılımına, anatomik özelliklere, başlangıç yaşına, etiyolojisinde rol alan faktörlere göre farklı şekillerde sınıflandırılabilir.

2.1.1 Yağ Hücrelerinin Durumuna Göre

a) Hiperselüler tip: Yağ hücreleri sayısal olarak artmıştır. Genellikle çocukluk çağında gözlenir (10).

b) Hipertrofik tip: Yağ hücreleri sayısı artmazken, var olan yağ hücrelerinin lipit içeriğindeki hacimsel artışa bağlı olarak büyümesiyle karakterizedir (10).

2.1.2 Yağ Hücreleri Birikiminin Anatomik Lokalizasyonuna Göre

a) Android tip: Erkek tipi, elma tip veya santral tip obezite olarak da bilinmektedir. Yağ dokusu daha çok karın ve üstünde toplanmıştır. DSÖ'ye göre bel çevresinin kadınlarda 88 cm'den ve erkeklerde ise 102 cm'den fazla olması android tip obezite olarak tanımlanmaktadır. Hipertrofik tiptir (11).

b) Gynoid tip: Kadın tipi, armut tip, periferik tip obezite olarak da adlandırılmaktadır. Yağ dokusu daha çok kalça ve uylukta toplanmıştır. Hiperplastik tiptir (11).

2.1.3 Başlama Yaşına Göre

a) Çocukluk çağında başlayan obezite (11).

b) Erişkin dönemde başlayan obezite (11).

2.1.4 Etiyolojiye Göre

a) Basit tip obezite (Eksojen): Yaşa, cinsiyete, psikolojik, çevresel, sosyal etkenlere, genetiğe, yeme ve egzersiz alışkanlıklarına göre oluşan, altta yatan sekonder bir hastalığa bağlı olmadan ortaya çıkan obezitedir.

b) Sekonder obezite: Bireyin özgeçmişindeki genetik hastalıklar, endokrin bozukluklar veya kullanılan ilaçlar nedeniyle gelişen obezitedir (10).

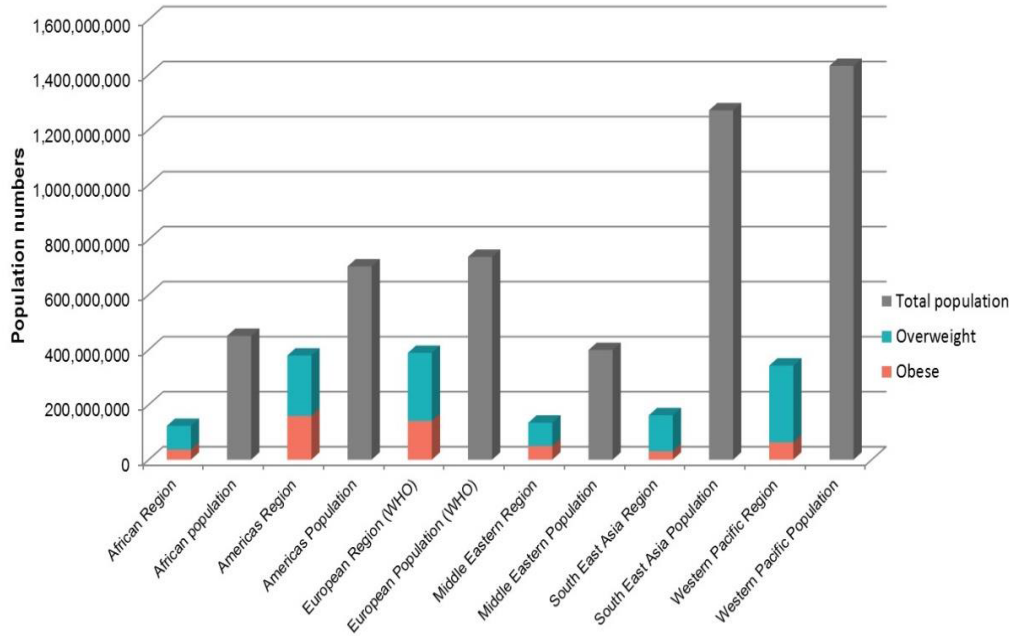
2.2 OBEZİTENİN EPİDEMİYOLOJİSİ

Obezite dünyada giderek yaygınlaşan ve önlenemez hastalıkların en önemlilerinden biri haline gelmiştir. Dünya genelinde epidemiler şeklinde yayılmakta ve çok ciddi bir morbidite ve mortalite nedeni haline gelmektedir (11).

DSÖ'nün verilerine göre obezite prevalansı 1975 ile 2016 yılları arasında 3 kat artmıştır. Genel olarak dünyadaki yetişkin nüfusunun yaklaşık %13'ü (kadınların %15'i, erkeklerin %11'i) obez, %39'u (erkeklerin %39'u kadınların %40'i) ise fazla kiloludur (1). Yine DSÖ'nün verilerine göre 2016'da 5 yaş altı çocuklarda 41 milyon aşırı kilolu veya obez çocuk olduğu tahmin edilmekteyken; 5-19 yaş arası grupta ise bu sayının 340 milyon rakamını aştığı bilinmektedir (1).

Dünya genelinde fazla kilolu ve obezite prevalansının en yüksek bölge Amerika bölgesi (%62 fazla kilolu ve %26 obez); en düşük bölge de Güney Doğu Asya bölgesi (%14 fazla kilolu ve %3 obez) olarak tespit edilmiştir (1).

Numbers of Overweight & Obese by Region for individuals ≥ 15 years

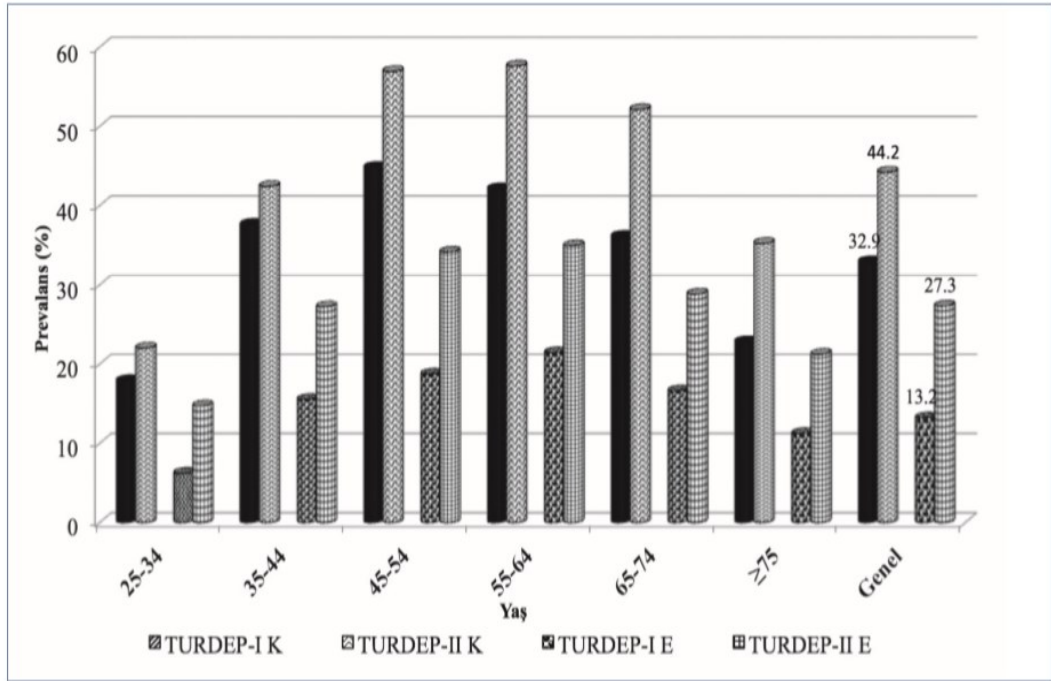


© World Obesity, London September 2016

Şekil 2.1: Bölgelere göre fazla kilolu ve obez popülasyon

Türkiye’de obezite prevalansı, tüm dünyada olduğu gibi hayat tarzı, beslenme ve egzersiz alışkanlıklarındaki benzer değişim nedeniyle oldukça hızlı bir şekilde büyük artışlar gösterdiği bilinmektedir (4).

1997-1998 yıllarında ülkemizde yapılan çok merkezli 20 yaş ve üzeri 24788 kişinin katıldığı TURDEP I (Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Çalışması I) çalışmasında yetişkinlerde obezite sıklığı %22,3 (kadınlarda %30, erkeklerde %13) olarak bulunmuştur. 12 yıl sonra aynı merkezlerde tekrar yapılan TURDEP II (Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Çalışması II) tüm nüfusta %35 (kadınlarda %44, erkeklerde %27) olarak belirlenmiştir TURDEP-1 çalışması ile karşılaştırıldığında ülkemizde obezite prevalansının tüm popülasyondaki artışı %31,2, kadınlarda bu artışın %34, erkeklerde ise %107 olduğu tespit edilmiştir. Obezite prevalansı her iki cinsiyette orta yaşlarda en yüksek seviyelere ulaşmakta ve yaş ilerledikçe azalmakta olduğu tespit edilmiştir. Ülkemizde obezite prevalansı diğer bölgelerde birbirine benzer seviyede tespit edilmişken doğu illerinde en düşük seviyede bulunmuştur (12).



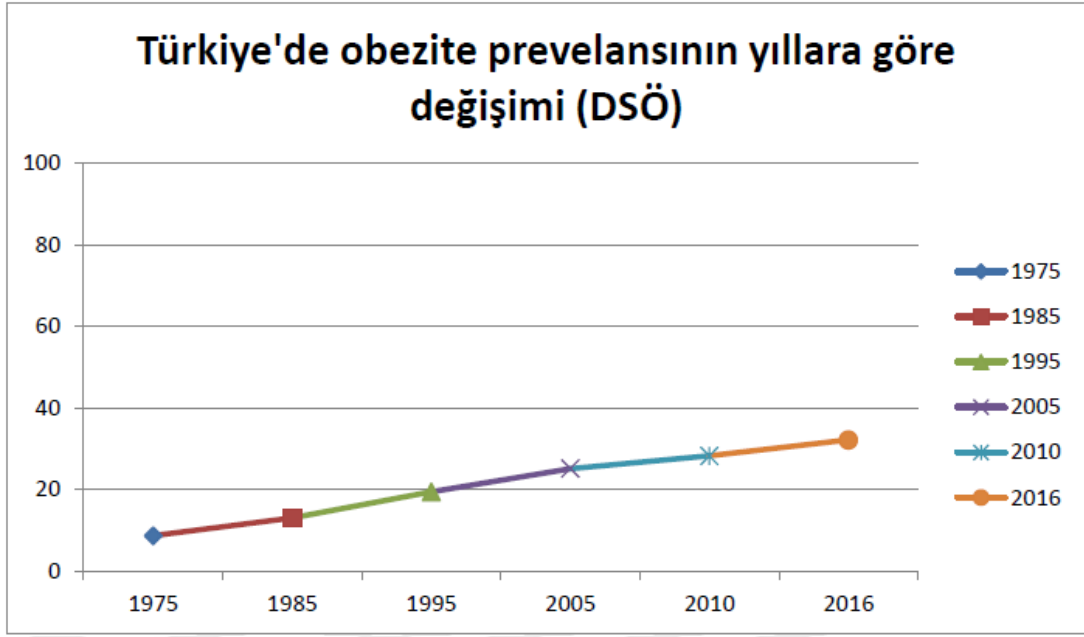
Şekil 2.2: TURDEP-I'den TURDEP-II'ye yaş grubu ve cinsiyete göre obezite prevalansının değişimi (12)

Ayrıca TURPEP I ve II çalışmalarıyla ülkemizde santral obezite prevalansının genel toplumda %34'ten (kadın %49, erkek %17) %53'e (kadın %64, erkek %35) yükseldiği tespit edilmiştir (12).

Sağlık Bakanlığı tarafından 2010 yılında yapılan Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırmasında da benzer sonuçlar elde edilmiştir (13). Ülkemiz genelinde obezite prevalansı erkeklerde %20,5; kadınlarda %41 ve 19 yaş üzeri genel popülasyonda da %30,3 olarak belirlenmiştir (14).

DSÖ'nün verilerine göre de ülkemizde obezite prevalansı 1975'te %8,6 iken 1990'da %16,3; 2000'de %22,2; 2010'da %28,2 ve 2016'da %32,1 olarak bildirilmiştir (1).

Sonuç olarak tüm dünya ile birlikte ülkemizde de hızlı bir şekilde artmakta olan obezite prevalansı nedeniyle obeziteyi ivedilikle önlem alınması gereken bütüncül bir halk sağlığı sorunu olarak tanımlamak uygun bir yaklaşım olacaktır.



Şekil 2.3: DSÖ'nün verilerine göre Türkiye'de obezite prevalansının yıllara göre değişimi

2.3 OBEZİTE ÖLÇÜM TEKNİKLERİ

Obeziteyi doğru şekilde tanımlayabilmek için vücuttaki total yağ doku miktarının belirlemek önemlidir. Vücut yağ doku miktarını ve dağılımını değerlendirmek için kullanılan çeşitli yöntemler vardır. Bunları doğrudan ve dolaylı yöntemler olarak 2'ye ayırabiliriz (15).

I- DİREKT

- 1) Nekropsi bulguları
- 2) Nötron aktivasyon bulguları

II- İNDİREKT

- 1) Vücut dansitesi (Dansitometre)
- 2) Total vücut suyu
- 3) Total vücut potasyumu
- 4) Bilgisayarlı tomografi (BT)
- 5) Dual-Enerji-X-Işını Absorbsiyometrisi (DEXA)
- 6) Nükleer Manyetik Rezonans (NMR)
- 7) Siklopropan veya kripton ile yağ miktarı tayini

III) ÇİFT İNDİREKT

- 1) Total vücut geçirgenliği (TOBEK-TRIM)
- 2) Biyoelektrik impedans (BİA)
- 3) Antropometrik ölçümler
 - a) İdeal vücut ağırlığı
 - b) Beden kitle indeksi (BMI)
 - c) Bel-boyun-kalça çevreleri
 - d) Bel-boy oranı
 - e) Kalça-boy oranı
- f) Ponderal indeks
- g) Deri kıvrım kalınlığı (DKK)
- 5) İdrarla kreatin atımı
- 6) İdrarla N-Metil Histidin atımı

Bu yöntemlerin birçoğu maliyeti, uygulanmasındaki zorluk, doğru sonucu ve bölgesel yağ durumunu tespit edebilmesi gibi özellikleri açısından ekonomik ve pratik değildir (15). Bununla beraber poliklinik pratiğinde kullanımı en uygun ve yaygın olan ve bizim de çalışmamızda kullandığımız yöntem BİA yöntemidir.

2.3.1 Bioelektrik İmpedans Analizi

Vücut kompozisyonunu tespit etmek için kullanılan en kolay uygulanan yöntemlerden biridir. BİA analizi için üretilmiş cihazı (Tanita) ile vücuda düşük voltajlı bir alternatif akım verilir. Yağ, iskelet ve kas dokularının elektriğe karşı dirençlerinin farklı olması nedeniyle farklı bölgelerde farklı oranlarda akım prensibi ile vücut kompozisyonunu belirlenir (16). Ancak BİA vücut kompozisyonunu çift indirekt belirleyen yöntemlerden biridir. BİA'da total vücut sıvısı (total body water: TBW) ve yağsız kütlelerini (fatfreemass: FFM) elde ettikten sonra total vücut ağırlığından da yağsız kütleleri çıkararak tahmini vücut yağ düzeyini (fatmass) verir (17, 18).

BİA, non-invaziv ve kolay uygulanabilir olması ayrıca yapılmış olan geçerlilik-güvenirlik çalışmalarında da etkili bir yöntem olduğu tespit edilmesi nedeniyle obezitenin tanımı ve değerlendirilmesinde kullanılan en etkin yöntemlerdendir (19, 20).

Çok sayıda ve farklı yöntemler olmasına rağmen genel olarak bezite tanısında ağırlık ve boy ölçümü gibi basit ve pratik yöntemlerin yeterli olduğu kabul edilir (21).

2.3.2 Antropometrik Ölçümler

1. İdeal vücut ağırlığı: İdeal ağırlık kabaca kadınlarda boy (cm)-105, erkeklerde boy (cm)-100 formülü ile hesaplanır. Ağırlığın ideal ağırlığa bölünmesiyle relatif ağırlık hesaplanır. İdeal kilonun %10 aşılması (relatif ağırlığın %110 bulunması) fazla kilolu, %20 aşılması (relatif ağırlığın %120 bulunması) obez olarak tanımlanır (22).

2. Beden Kitle İndeksi (BKİ), Qutelet İndeksi: Pratikte en kolay ve en sık kullanılan hesaplama yöntemidir. İlk olarak 1842 yılında Belçikalı bir matematikçi Quetelet tarafından kullanılmaya başlanmıştır (23).

BKİ: Ağırlık (kg) / Boy (m²) formülü ile hesaplanır.

Tablo 2.1: Yetişkinler, çocuklar ve adolesanlarda BKİ'ye göre antropometrik değerlendirme

Gruplar	Yetişkinler (BKİ, kg/m ²)	Çocuk ve Adolesanlar BKİ-Z skoru (SD)	Çocuk ve Adolesanlar BKİ-persantil
Zayıf	< 18,5	<-2.00 SD	<%5
Normal kilolu	18,5 -24,99	-2.00 – 1.00 SD	≥%5 ile <%85 arasında
Fazla kilolu	25,00-29,99	-	≥ %85 ile <%95 arasında
Obez	≥30,00	-	≥ %95
Hafif Obez	30,00 – 34,99	-	95. persantile karşılık gelen BKİ'nin %100-120'si
Orta Decede Obez	35,00 – 39,99	-	95 persantile karşılık gelen BKİ'nin % 120-140'ı
Morbid Obez	40,00 – 49,99	-	-
Süper Obez	≥50,00	-	-

Pratik hayatta obezitenin belirlenmesinde en çok kullanılan antropometrik ölçüm BKİ'dir. BKİ'nin total vücut yağ düzeyini genel olarak gösterirken

yağın kompozisyonu hakkındaki bilgi vermez (24, 25). Yani aynı BKİ'de iki farklı kişinin yağ doku ve kas kütleleri farklı olabilir. Bu nedenle büyüme çağındaki çocuklarda, hamilelerde, sporcularda, yaşlılarda, ödeme seyreden hastalığı olanlarda BKİ yanıtıcı olabilir. Ayrıca etnik köken, cinsiyet gibi yapısal farklılıklardan da etkilenebilir (26).

3. Bel – boyun - kalça çevreleri: Bu ölçümler vücut yağ dağılımını kısmi olarak belirleyebilen edebilen antropometrik ölçümlerdir.. Özellikle bel çevresi abdominal obezite hakkında bilgi verir. Yapılan çalışmalarda; bel çevresinin erkeklerde 102 cm, kadınlarda da 88 cm'in üzerinde olmasının insülin direnci gibi metabolik riskler ve kardivasküler hastalıklar ile birlikteliği ortaya konmuştur (27).

Bel / kalça oranı da metabolik sendrom ile yakından ilişkili olduğu bilinmektedir. DSÖ kadınlarda 0,85'i; erkeklerde de 0,90'ı metabolik risk cutoff değeri kabul etmiştir (28). Bu değerlerin üzerindeki ölçümler santral obezite olarak tanımlanmakta ve metabolik ve kardiyak risk artışı ile ilişkilendirilmektedir.

Yine yapılan çalışmalarda artan boyun çevresinin de, visseral yağlanmaya ve metabolik sendrom artışı ile ilişkili olduğuna dair sonuçlar vardır (29).

4. Bel / boy oranı: Bu oranın $\geq 0,5$ olması abdominal yağlanma olarak kabul edilir. Diğer antropometrik oranlara göre KVH prediktif değerinin daha yüksek olduğuna dair çalışmalar mevcuttur (30, 31).

5. Kalça / boy oranı: Kalça/boy oranı konusunda literatürde yeterli çalışma olmamakla birlikte kadınlarda erkeklerden daha yüksek olduğu ve diyastolik disfonksiyon bozukluğunun derecesiyle anlamlı ilişkisi tespit edilmiştir (32, 33).

6. Ponderal İndeks (Somatik İndeks): Çoğunlukla çocuklarda ve özellikle infantlarda kullanılır. Boy (inç) / $3^{\sqrt{}}$ ağırlık formülüyle hesaplanır. 12' nin altındaki değerler obezite olarak kabul edilir (34).

7. Deri Kıvrım Kalınlığı (DKK): Triseps, biceps, subskapular ve suprailiyak bölgelerdeki deri kıvrım kalınlığı özel bir pergel ile ölçülerek bu bölgelerdeki cilt altı yağ dokusu değerlendirilir ve vücut total kas ve yağ doku kütlesi hakkında bilgi verir. Ancak deri kalınlığı ve yağ doku esnekliği

gibi kişisel faktörlerden etkilenebilmesi nedeniyle pek tercih edilen bir yöntem değildir (35).

2.4 OBEZİTENİN ETYOPATOGENEZİ

Basit bir şekilde ele alındığında obezite artan enerji alımına karşılık harcanan enerji azalmasıyla ortaya çıkar (36). Ancak sanılanın aksine obezite alt yatan genetik, hormonal, metabolik, psikolojik, çevresel, davranışsal, fiziksel ve kültürel faktörlerin etkileşimi ile ortaya çıkan karmaşık bir süreçtir (5). Bununla birlikte obezitenin gelişimine neden olan yaş, cinsiyet, evlilik, doğum, menapoz, sigaranın bırakılması, alkol kullanımı, yeme alışkanlıkları gibi değiştirilebilir ve değiştirilemeyen bazı risk faktörleri olduğu bilinmektedir (5).

Tablo 2.2: Obeziteye yol açan risk faktörleri

Değiştirilebilir risk faktörleri

- Fiziksel aktivite azlığı
- Beslenme alışkanlıkları
- Evlilik
- Doğum sayısı
- Eğitim düzeyi
- Sigarayı bırakma
- Alkol
- Sosyo-kültürel faktörler
- İlaçlar (TAD, antipsikotikler, glukokortikoidler vs.)
- Psikolojik faktörler (stres, tıkanırcasına yeme send. vs)

Değiştirilemez risk faktörleri

- Yaş
 - Cinsiyet (kadın)
 - Menapoz
 - Genetik faktörler
-

Yaş ile birlikte bazal metabolizma hızının yavaşlaması nedeniyle vücuttaki yağ oranı artar (37). Bu sebeple günlük enerji alımı kısıtlanmadığı ve fiziksel egzersiz arttırılmadığında obezite kaçınılmaz bir sonuçtur.

Günümüzde obezite sadece erişkin dönemde değil çocukluk çağında da oldukça hızlı bir şekilde artmaktadır ve erişkin obezitesi için en önemli belirleyici faktörlerden biridir. Bireylerin bebeklik dönemindeki beslenme

şekli erişkin yaşlarda gelişebilecek hastalık risklerini önemli oranda etkilemektedir. Anne sütü alan çocuklarda almayanlara göre obezite prevalansı daha az olup anne sütü alma süresi uzadıkça obezite sıklığı bu süre ile ters orantılı olarak giderek azalmaktadır (38). Ayrıca ek gıdaya geçiş zamanı ve alınan gıdalar da obezite sıklığını etkilemektedir. Düşük doğum ağırlıklı bebeklerde beslenme ve hızlı büyümeye paralel olarak erişkin yaşta visseral obezite, HT, DM gelişme riski artmaktadır (5). Obezite gelişme riskinin her iki ebeveynde normal kiloda ise %10, biri obez ise %40, her iki ebeveynde obez ise %80 olduğu kabul edilir ve 5 yaş sonrasında ortaya çıkan çocukluk çağı obezitesinin erişkin yaşlarda devam etme oranı %80'lere kadar artar (5).

Kadınlarda obezite gebelik ve laktasyon döneminde artan yağ doku nedeniyle erkeklerden daha fazla görülür ve doğum sayısı ile orantılı olarak artar. Ayrıca menapoz döneminde kilo artışı belirgindir ve yağ hücre biyolojisindeki değişiklikler nedeni ile santral yağ birikimine neden olmaktadır. Yine östrojenin etkisi ile yağ doku artışı daha fazladır (39).

Obezite ile bireyin medeni durumu ve evlilik süresi ile arasında da ilişki belirgindir. Evlilerde bekarlara göre obezite sıklığı daha fazladır. 20 yıl veya daha uzun süreli evli bireylerde obezite sıklığı en yüksek seviyededir (5, 40).

Etnik gruplar arasında obezite sıklığı değişkendir. Farklı ülkelerde göçmelerde yapılan çalışmalarda sosyokültürel seviyelerden bağımsız olarak etnik kökenin obezite durumunu belirleyici temel faktörlerden biri olduğu gösterilmiştir (41).

Eğitim düzeyi ve obezite arasındaki ilişkiyi incelemek amacıyla ülkemizde yapılan çalışmalarda obezite sıklığının ilkökul mezunu gruplarda en yüksek insidansa sahip olduğu eğitim düzeyi arttıkça bu oranın azaldığı görülmüştür. Ayrıca ev hanımı bayanlarda çalışan bayanlara göre obezite oranı daha yüksektir (42).

Yine yapılan çalışmalarda sosyoekonomik seviye obezite arasındaki ilişkini değerlendirildiğinde ülkelerin gelişmişlik düzeyine göre prevalansın değişiklik gösterdiği tespit edilmiştir. Gelişmiş ülkelerde sosyoekonomik düzey azaldıkça kadınlarda obezite sıklığı artmakta iken gelişmekte olan

ülkelerde ise sosyokültürel seviye arttıkça tüm bireyler arasında obezite sıklığı artmaktadır (43).

Sigara içen bireylerde sigarayı bıraktıktan sonra sıklıkla kilo artışı olmaktadır. Metabolik hızda azalma, lipoprotein lipaz aktivitesinde azalma, sigaranın iştah baskılayıcı etkisinin ortadan kaybolması, gıda tercihlerindeki değişiklik ile enerji alımının artışı sigara bırakma sonrası kilo artışının nedenleridir. Bu artış kişiler arasında farklılık göstermekle birlikte genellikle 4-5 kg ile sınırlıdır (39).

Orta ve aşırı düzeyde alkol tüketimi ve kilo artışı arasındaki ilişki net olarak aydınlatılamamakla birlikte artmış alkol tüketiminin fazla kalori alımına ve abdominal yağlanmaya neden olduğu bilinmektedir (5).

Tablo 2.3: Obeziteyi etkileyen çevresel faktörler

Sosyal faktörler	Çevresel faktörler
<ul style="list-style-type: none">• Sosyal değişimler• Ekonomik değişimler• Şehirleşme• stres	<ul style="list-style-type: none">• Sağlığı önemsememe• Yemek seçimi• Vücut imajı
Kişisel faktörler	Biyolojik faktörler
<ul style="list-style-type: none">• Diyet uygulaması• Bilinçli egzersiz• Vücut ağırlığına dikkat	<ul style="list-style-type: none">• Diyetin yağ içeriği• Diyetin kalori içeriği• Azalmış egzersiz

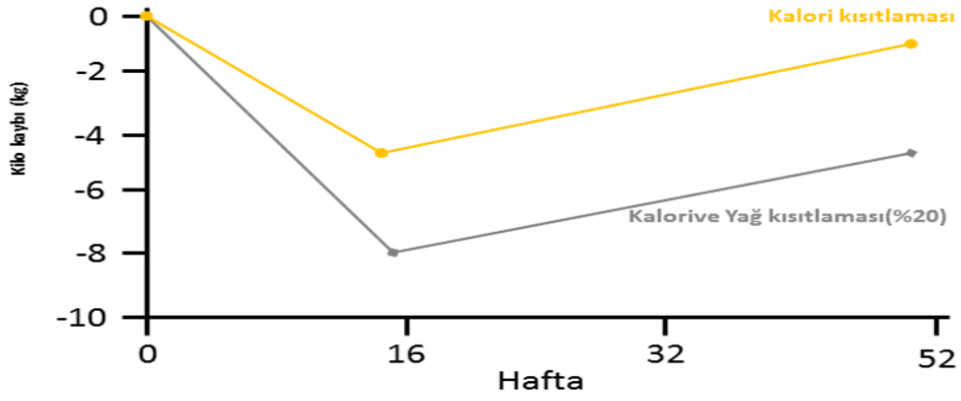
Genetik alt yapısına rağmen obezitenin ortaya çıkmasında etkili olan sosyokültürel faktörler çevresel, biyolojik, kişisel ve sosyal faktörler olarak sınıflandırılabilir. Bu faktörler zaman için değişkenlikler göstererek bireyin kilo artışına sebep olur ve günümüzde obezite tedavisinin en önemli dayanağıdır. Sosyal faktörlerin içinde yer alan stres hipotalomohipofizer aksın ve sempatik sinir sisteminin aktivasyonuna neden olarak kandaki kortizol seviyelerini yükseltir. Kortizol seviyelerindeki yüksekliğinin de seks hormonları ve büyüme hormonunda sekonder inhibisyon ile visseral adipoz dokuda artışa ve obeziteye neden olduğuna dair kanıtlar mevcuttur. Glukokortikoidlerin artan etkilerine paralel olarak gıda alımında artış ve leptine dirençli santral obezite ortaya çıkar. Stress yemesi olarak adlandırılan bu durumda leptin/NPY dengesi NPY yönünde değişir (44).

Tablo 2.4: Obeziteye giden yollar

-
- Yağ ve kalori alımı
 - Aktivite eksikliği
 - Metabolik sebepler
 - Aşırı yeme
 - Tutumlu genotip (Thrifty genom)
 - Alkol alımı
 - Yukardakilerin kombinasyonu
-

Günümüzde obezite ile etkin şekilde mücadele edebilmek için giderek yaygınlaşmasının nedenlerinin açıklanması önemlidir.

- Fazla yağ ve kalori içeren fastfood tarzı beslenme alışkanlıklarının modern yaşamın bir parçası haline gelmesi,
- Modern yaşam ve teknolojinin sunduğu kolaylıklar nedeni ile fiziksel aktivitenin azaldığı sedanter hayat tarzı
- Genetik altyapı ve insulin direnci gibi metabolik bazı durumlar
- Porsiyon miktarlarında ve yeme alışkanlıklarının değişmesi, sosyal hayatta yemek yemenin zevk için yapılan bir aktivite haline gelmesi
- Geçmiş çağlardaki gıda sıkıntısının nedeniyle ortaya çıkan hepatik glukoneogenez artışı, lipogenez ve muskuler dokuda selektif insulin direnci gibi adaptif mekanizmalar nedeniyle oluşan tutumlu genetik yapı (Thrifty genome) ve metabolik alt yapının günümüz koşullarında gıdanın bollaşması ve kolay ulaşılabilir hale gelmesi ile obeziteye yol açması
- Alkol alımının yaygınlaşması gibi etkenlerinin obezitenin yaygınlaşmasını etkileyen faktörler olduğu öne sürülmüştür (5).



Diyetteki Yağın Düşürülmesi ile Kalori Kısıtlanmasından Bağımsız Kilo Kaybı

Şekil 2.4: Obezite ve diyet

Beslenme alışkanlıklarına göre yüksek oranda yağ tüketen ve yüksek oranda karbonhidrat tüketen toplumlar arasında yapılmış olan epidemiyolojik çalışmalarda yüksek oranda yağ tüketen toplumlarda obezite sıklığının daha fazla olduğu ortaya konmuştur (45). Diyetteki yağ miktarı alınan toplam kaloriden bağımsız olarak obezite ile ilişkilidir. Ayrıca bu gıdaların daha lezzetli olması, daha az çiğneme gerektirilmesi ve daha az tokluk hissi uyandırması daha çok tüketilmesine neden olmaktadır. 110.at Gün içindeki öğün sayısı da vücut yağ oranını etkileyen diğer faktörlerden biridir. Öğün sayısı azaltılıp tüketilen porsiyon miktarı artırıldığına insülin salınımında ve duyarlılığında artmaya bağlı olarak obezitenin arttığı bilinmektedir (46).

Tablo 2.5: Obeziteyle ilişkili psikolojik problemler ve yeme bozuklukları

Obeziteye yol açan;

- Strese bağlı yemek
- Kahvaltıyı atama, atıştırma
- Tıkanırcasına yeme bozukluğu
- Gece yeme sendromu
- Bulimia

Obezitenin yol açtığı;

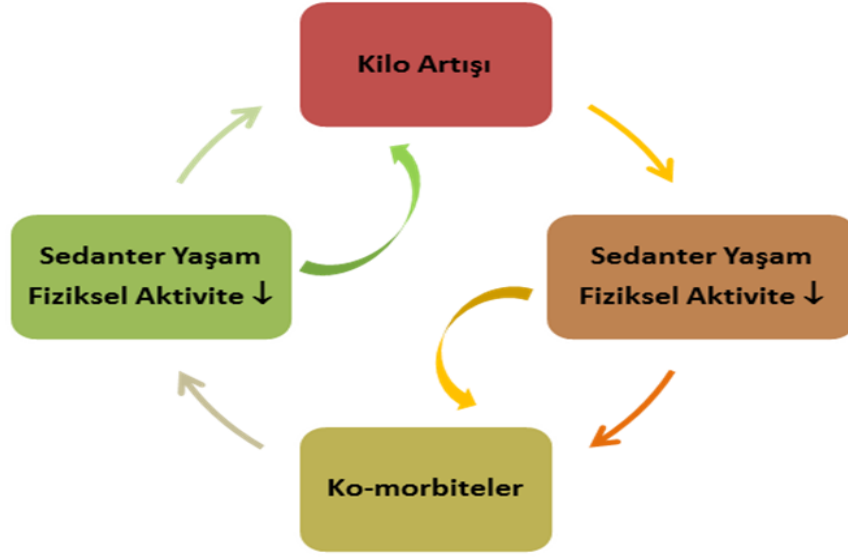
- Vücut görünümünden rahatsızlık
- Diyet yapmanın verdiği psikolojik şikayetler
- Zayıflayamamaya bağlı psikolojik sorunlar

Psikolojik faktörler ve bunlarla ilişkili yemek yeme bozuklukları obezitenin etyopatogenizinde etkili faktörlerden biridir.

Tıkanırcasına yemek yeme bozukluğu, özellikle akşamları kontrolsüz yemek yeme atakları ile seyreden psikolojik bir hastalık olup obez bireylerin %20-30 unda altta yatan nedenlerden birisidir. Bu kişilerin düzenli yemek yeme alışkanlıkları yoktur ve aşırı yemekten rahatsızlık duymaları ile zevk için yiyenlerden ayrılırlar. Gece yemek yeme sendromunda ise kişiler günlük toplam aldığı kalorisinin %25-%50'sini akşam yemeği ve sabah kahvaltısı arasında alırlar. Bulimia ise aşırı yemek yeme ataklarını takiben kendi kendini kusturma, depresyon ile karakteriz bir yemek yeme bozukluğudur (47, 48). Ayrıca günlük stresi aşırı yiyerek karşılama, öğün atlama (en çok kahvaltı) ve atıştırma gibi yeme bozuklukları sık karşılaşılan sorunlardır (5).

Obez bireylerin altta yatan psikolojik problemlerinden daha çok obeziteye bağlı vücut görünümünden rahatsızlık duymak, diyet yapmanın verdiği psikolojik şikayetler ve zayıflayamamanın sarstığı özgüvende azalma gibi sorunlarının olduğuna destekleyen veriler mevcuttur (5).

Obezite risk faktörlerinden biri olarak uyku bozuklukları incelendiğinde literatürde uyku süresinin azalmasının metabolizma üzerine olumsuz etkileri olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Ayrıca uyku süresi ile kandaki leptin seviyesi arasındaki doğru orantılı, ghrelin seviyesi ters orantılı bir ilişki olduğu gösterilmiştir (5, 48).



Obezitenin kendisi,Aynı Zamanda Obeziteyi Artıran Hastalıklar Sabep Olur

Şekil 2.5: Obezite ve ilişkili hastalıkların artışı

Obezitenin gelişmesinde besin alımı kadar enerji tüketimi de öneme sahiptir. Teknolojinin günlük hayatı kolaylaştırması, pek çok alanda insan gücü kullanımının azalması ve bilgisayar, televizyon gibi ekran başına geçirilen sürenin artması günlük fiziksel aktiviteyi azaltmaktadır. Sedanter yaşam tarzı ile de enerji tüketimini azaltarak kilo artışına neden olmaktadır. Ülkemizde Bakanlığımızın 2011 yılında yapmış olduğu bir çalışmaya göre fiziksel aktivite azlığı erkeklerde %77 iken kadınlarda %87 olarak tespit edilmiştir. Yine aynı çalışmada televizyon veya bilgisayar karşısındaki i.a naktivite erkeklerde ve kadınlarda %45'lerde bulunmuştur (49).

Obeziteyi kronik hastalık haline getiren nedenlerden biri artan kilo alımının fiziksel aktivitede kısıtlılığa yol açarak kilo artışının daha da kolaylaştırmasıdır. Ortaya çıkan bu kısır döngünün kırılması obezite tedavisinde dönüm noktasını oluşturmaktadır. Aerobik egzersizler ile enerji tüketimi arttırılırken, direnç egzersizleri ise metabolizma hızı ve total kas kitlesinde artış sağlar (39).

Tablo 2.6: Obezitenin gelişmesinde etkili faktörler ve kanıt düzeyi (50)

Kanıt düzeyi	Azalmış risk	İlişkisz	Artmış risk
İkna edici	-Düzenli fiziksel aktivite -Yüksek fiber alımı		-Enerji yoğunluğu yüksek, besin değeri düşük gıdaların fazla alınması -Sedanter yaşam
Makul	-Çocuklar için sağlıklı yiyecek seçeneklerini destekleyen ev ve okul ortamları -Lineer büyümeyi desteklemek -Emzirme		-Enerji yoğun gıdalar ve fastfood satışları -Olumsuz sosyal ve ekonomik koşullar (gelişmiş ülkelerde, özellikle kadınlar için) -Şekerle tatlandırılmış meşrubat ve meyve suları
Olası	-Düşük glisemik indeksli gıdalar	-Protein içerikli diyetler	-Büyük porsiyon boyutları -Yüksek oranda ev dışında hazırlanan yiyecekler (gelişmiş ülkeler) -'Sert kısıtlama/ periyodik engelleme bozukluğu' gibi yeme şekilleri
Yetersiz	-Beslenme sıklığının arttırılması		-Alkol

Tablo 2.7: Endokrin nedenlere bağlı obezite (51)

<ul style="list-style-type: none">• Cushing hastalığı• İnsülin direnci• Diabetes mellitus• İnsulinoma• GH eksikliği	<ul style="list-style-type: none">• Hipotroidizm• Pseudohipopituitarizm• Kraniofarenjioma• Erkek hipogonadizmi• PCOS
---	--

Yağ doku enerji deposu olmasının yanı sıra beyin iştah merkezini düzenleyen mediatörleri salgılayan bir endokrin organdır. Bu dokudan salgılanan peptidler, sitokinler ve serbest yağ asitleri sadece yağ dokuda değil aynı zamanda diğer doku ve organları da etkileyerek obezitenin sistemik komplikasyonlarına neden olmaktadır (52). Cushing hastalığı, hipotiroidizm, polikistik over hastalığı, insulinoma, hipofizer yetmezliği obezitenin etyolojisinde yer alan başlıca endokrin hastalıklardır (51).

Tablo 2.8: İlaçlara bağlı obezite

-
- Trisiklik antidepresanlar, lityum, MAO inhibitörleri
 - Antipsikotikler
 - Antikonvülzanlar
 - Antimigren ilaçlar ve antihistaminikler
 - Beta blokerler
 - İnsülin ve sulfonilüreler
 - Glukokortikoidler
 - Östrojen, megestrol asetat, tamoksifen
 - Antineoplastikler
-

Bazı ilaçlar değişen oranlarda obeziteye neden olmaktadır. Bu ilaçların obezite mücadelesi ve tedavinin etkinliği açısından bilinmesi önemlidir. Ayrıca kilo artışı nedeniyle tedaviye uyum da güçleşebilir. İlaçlarla ortaya çıkan obezite iştah merkezinin ve termogenezin etkilenmesi ile ortaya çıkar (5).

Tablo 2.9: Obeziteye neden olan ilaçların etki mekanizmaları (53)

-
- Serotinerjik ve dopaminerjik aktivitede azalma
 - Yağ asidlerinin beta-oksidasyonunun bozulması ve substrat oksidasyonundaki diğer değişiklikler
 - Sempatik sinir sistemi aktivitesinin azalması
 - Enerji sarfiyatının azalması
 - Sedasyon
 - Ağız kuruması ve kalorili içeceklerinin alımının artmasına neden olan antikolinergik yan etkiler
 - Hipotalamik leptin ve nöropeptid Y aktivitesinde değişiklik
-

Tablo 2.10: Obezite genetiği (5)

-
- Obezite %25-40 oranında kalıtsal geçer.
 - Obezitede en az 12 genetik loküs saptanmıştır.
 - Tek gen mutasyonuna bağlı obezite nadirdir.
 - İnsanda obezite poligenetiktir.
-

Ailesel obezitenin varlığı genetik kalıtımın en büyük göstergesidir. d87 Yapılan aile çalışmalarında obezite genetik etyolojinin %40-%70 oranında rol oynadığı gösterilmiştir atk bireylerde yapılan çalışmalar genetik alt yapının en önemli açıklayıcısıdır. Monozigot ikizlerde vücut yağ oranı ve deri altı yağ kalınlığı incelendiğinde dizigotik ikizlerden daha fazla benzerlik görülmüştür. Yine monozigot ikizlerden biri obez ise diğerinin de obez olma ihtimali dizot ikizlerden daha fazladır (54). Genetik yapı, metabolik hız,

enerji alımı ve spontan fiziksel aktiviteyi etkileyerek obeziteye neden olur. Ayrıca obezite bazı genetik hastalıkların ortak bileşenlerinden biridir ve birçok polimorfizm ile ilişkilidir (54).

Tablo 2.11: Obezite ile birlikte görülen genetik sendromlar (51)

-
- Prader-Willi Sendromu
 - Laurence Moon Biedl Sendromu
 - Down sendromu 4.Turner sendromu
 - Carpenter Sendromu
 - Biomond Sendromu
 - Schinzel Sendromu
 - Stein-Leventhal Sendromu
 - Albright'ın Herditer Osteodistrofisi
 - Fröhlich Sendromu (Adipozogenital Distrofi)
 - Hiperostosis Frontalis Interna
 - Alström Hallgren Sendromu
 - Cohen Sendromu
-

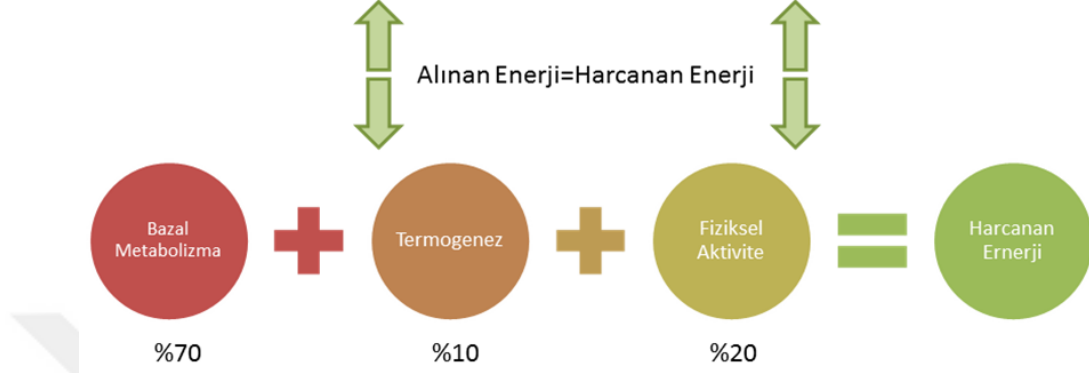
Tablo 2.12: Obezite ile ilişkisi olan ve araştırılan genler (51)

-
- | | |
|---|------------------------------------|
| • Leptin ve leptin reseptörü | • LDL reseptörü |
| • Peroxisome proliferator activated reseptör (PPAR) | • Lipoprotein lipaz |
| • Tümör nekroz faktör (TNF) | • Melanokortin 4 reseptörü (MC4-R) |
| • Nöropeptidler | • Apolipoprotein D |
| • Uncoupling proteinler (UCP) | • Apolipoprotein B |
| • Beta-3-reseptör | • Dopamin reseptörü (D2) |
| | • İnsülin geni |
| | • Glukokortikoid reseptör |
-

Leptin ve leptin reseptörleri, melanin konsantre edici hormon (MCH), nöropeptit Y (NPY) obeziteden sorumlu temel mediatörlerdir (5).

2.5 VÜCUTTA ENERJİ DENGESİNİN DÜZENLENMESİ

Enerji Dengesi



Şekil 2.6: Enerji homeostazı

Günlük enerji dengesinin bozulması ile obezitenin temel mekanizmasıdır. Fazla alınan enerji vücutta esas olarak yağ şeklinde depolanırken daha kısa dönemli depolanma şekli glikojen ve uzun süreli açlık durumlarında kullanılan protein şeklinde depolanır (55).

Kalp, solunum sisteminin çalışması gibi yaşamsal fonksiyonlar için gerekli kalori miktarı bazal metabolizma için harcanan enerji miktarıdır ve günlük harcanan enerjinin %70'i'dir. Bazal metabolizma hızı yağsız vücut kitlesi tarafından belirlenir. Bu nedenle yaş, cinsiyet, etnik gruplar gibi faktörlerden etkilenir (5). Termonegenez ise vücut ısısını üretimi, termoregülasyon ise vücut ısısının kontrolü anlamına gelir. Termogenez hormonlar ve sempatik sinir sistemi aracılığıyla hipotalamus tarafından kontrol edilir ve birçok doku da meydana gelir. Ancak kahverengi yağ dokusu en etkili ve en önemli organdır. Hücre içinde yağ asitlerinin okside olması ile ısı ve oksijen açığa çıkar. Zengin damar ağı ile açığa çıkan ısı tüm vücutta yayılır. Isı üretimi için kullanılan yağ asidi miktarı arttıkça depolanan yağ asidi azalır ve bu da termogenezin enerji kaybındaki etkisini açıklar. Termogenez alınan gıda alımı, soğuk ve stres ile aktive olabilir (56). Gıdalar kahverengi yağ dokusundaki termogenezi farklı düzeyde etkiler. Alınan gıdanın sindirimi, metabolizması ve depolanması için harcanan enerji

ile beraber gıda alımına eşlik eden sempatik aktivitedeki ve enerji harcanmasındaki artışı gibi faktörlere bağlıdır (5, 55).

Hipotalamus nörojenik, hormonal ve besinlerle ilgili periferik sinyaller ile açlık ve tokluk merkezini, otonom sinir sistemi ve hipofizer hormon salınımı yoluyla da harcanan enerjiyi regüle eder. Enerji alımı ve harcanımı, çevresel sinyal gönderme ve efektör sistemler ile nöroendokrin sistemler arasındaki kompleks ilişkilerin etkisi altındadır (57).

Enerji dengesini düzenleyen üç ana nöroendokrin komponent vardır

2.6.1 Afferent Sistem

Karaciğer, sindirim sistemi, pankreas ve adipoz dokudan kaynaklanan CCK, leptin, ghrelin, insulin gibi periferik endokrin sinyaller, parasempatik ve sempatik sistemden afferent nöral yollar hipotalamusta toplanır. Bu sinyaller kısa/uzun süreli, açlık/tokluk, zayıflık/şişmanlık, periferik/santral olarak gruplandırılabilir. Periferik açlık sinyalleri glukoz, kortizol ve ghrelinidir. Periferik tokluk sinyalleri insülin, leptin, glukagon, bombesin, somatostatin ve kolesistokinindir (55).

2.6.2 Santral Sinir Sistemi

Periferik afferent sinyaller VMH, PVN, LaH ve medullada nukleus traktus solitariusda (NTS) toplanır. NTS'nin açlık ve tokluk merkezlerinin integrasyonunu sağladığına inanılır (55).

2.6.3 Efferent Sinir Sistemi

Merkezi sinir sisteminden çıkan düzenleyici sinyaller ya sempatik yolla adipositlerdeki beta-3 adrenerjik reseptörleri ve uncoupling proteinleri aktive ederek lipoliz, ısı veya fiziksel aktivite olarak enerji kullanımını artırır ya da parasempatik yolla (efferent vagal) insülin sekresyonunda artışa, dolayısı ile adipogenez ve enerji depolanmasına yol açar (5, 55).

2.6 ENERJİ DENGESİNİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER

Obeziteye neden olan aşırı yemenin mekanizması hipotalamustaki iştah merkezi tarafından regüle edilir. Ventromedial hipotalamusun tokluk,

lateral hipotalamusun açlık sinyallerinin alan merkez olduğu insan ve hayvan çalışmalarında gösterilmiştir. Yeme merkezi, tokluk merkezi tarafından kontrol altında tutulur ve bu baskılama mekanizmasında bir defekt halinde devamlı yemek yeme durumu ortaya çıkar (58).

Tablo 2.13: Enerji alımını (iştah arttırıcı (oreksijenik) ve iştah azaltıcı (anoreksijenik) faktörler etkiler (55)

Oreksijenik (iştah arttırıcı) peptidler	Anoreksijenik (iştah azaltıcı) peptidler
<ul style="list-style-type: none">• Aguti-related protein• Nöropeptid Y• Endojen opioid peptidler• Endokannabinoidler• Melanin konsantre edici hormon• Hipokretinler/oreksinler• Hipotalamik ghrelin	<ul style="list-style-type: none">• Glukagon- like peptid-I• Nörotensin• Ürokortin• Kortikotropin salgılatıcı hormon ailesi peptidler• Alfa-melanin stimüle edici hormon

Enerji alımını arttıran faktörler; noradrenalin, opiatlar (b endorfin, dinorfin, metenkefalin), büyüme hormonu salgılatıcı hormon (GHRH), nöropeptit-Y (NPY), melanin konsantre edici hormon (MCH), galanin, ghrelin, kortizol, aguti related protein (AGRP), oreksin, GABA, glutamat, norepinefrin α reseptördür (55).

Enerji alımını azaltan faktörler; insülin, leptin, ürokortin, kolesistokinin, glukagon, bombesin, amilin, glukagon benzeri peptit-I, alfa melanin stimüle edici hormon (MSH), proopiomelanokortin (POMC), melanokortin reseptörler (MC3R, MC4R), dopamin, serotonin, nörotensin, kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH), kokain ve amfetamin regülated transkript (CART), norepinefrin β reseptör, kalsitonin geni related peptit ve adrenomedülidir (55).

Günümüzde obeziteye sebep olan genetik zeminde gelişen patolojik olayın gıda alımı ve termogenezi belirleyen santral sinir sistemi mekanizmalarındaki ya da bunları düzenleyen yağ dokudan beyine ulaşan iletilerdeki bozukluklar olduğu düşünülmektedir (58). Adipoz dokudan salgılanan leptin ve pankreastan salgılanan insulin vücuttaki yağ doku hakkında beyine bilgi verirler (5). Bunlardan başka gıda alımını etkileyen peptitler vardır. Kolesistokinin ve ürokortin besin alımını azaltan, NPY ise besin alımını attıran peptitlerdir (58). NPY beynin pek çok bölgesinde,

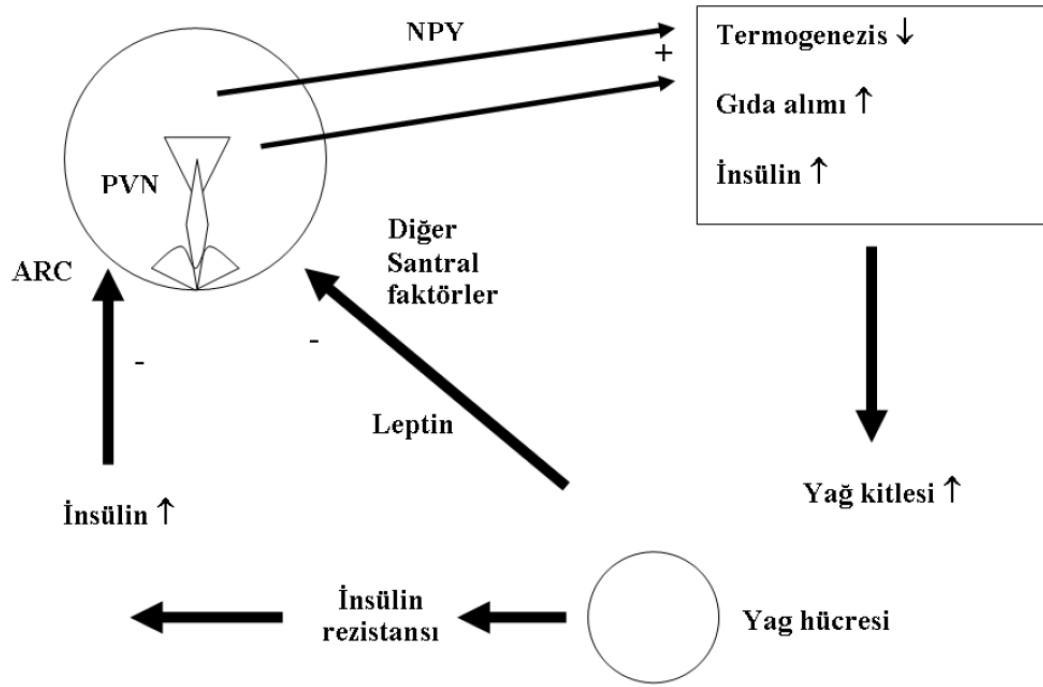
özellikle de hipotalamus, hipokampus, korteks ve beyin sapı nukleuslarında bulunur. Hipotalamusda NPY artışı gıda alımını artırır, parasempatik sinir sistemi yoluyla insülin salgısını ve hipotalamo-pituiter-adrenal aksı uyarır, kahverengi yağ dokusuna giden sempatik sinirleri inhibe ederek, ısı ile enerji harcanmasını azaltır. Leptin etkisi ile NPY sentez ve salınımı baskılanır ve bu mekanizmalar tersine çalışır.

Enerji alımı ve tüketimi, çevresel sinyal gönderme ve efektör sistemler ile nöroendokrin sistemler arasındaki kompleks ilişkilerin etkisi altındadır (58).

Tablo 2.14: Gıda alımının düzenlenmesinde rol alan biyolojik moleküller

Gıda alımını azaltan faktörler	Enerji harcanmasına etkileri
Nörotransmitterler	
• Norepinefrin reseptör	Arttırır
• Dopamin	-
• Serotonin	-
Hipotalamik peptidler	
• Kortikotropin-salgilayıcı faktör	Arttırır
• Ürokortin	?
• Glukagon benzeri peptid I	?
• Kolesistokinin	?
Periferal faktörler	
• Leptin-uzun etkili sinyal	Arttırır
• CCK-yemekle ilgili sinyal	?
• İnsülin	?
Gıda alımını artıran santral faktörler	
• Nörepinefrin reseptör	Arttırır
• Nöropeptid Y	?
• Melanin konsantre edici hormon	?
• Galanin	?
• Büyüme hormonu-salgilayıcı hormon	?
• Opioid peptidler	?
• Periferal faktörler	?
• Hipoglisemi	?

Hipotalamus



Şekil 2.7: Enerji metabolizmasında etkili faktörlerin santral ve periferik ilişkisi

2.6.1 Leptin

Tokluk faktörü olarak bilinen leptin Ob geni tarafından kodlanan yapısal olarak sitokinlere benzeyen ve adipoz dokudan salınan polipeptit yapıda bir hormondur (59). Hem dolaşımda hem de serebrospinal sıvıda bulunur. Başlıca adipoz dokuda sentezlendiği bilinen leptinin, bir miktar plasenta, gastrik epitel, iskelet kası, hipofiz ve meme bezi tarafından da salgılandığı gösterilmiştir. Dolaşımda serbest ve proteinlere bağlı halde bulunur. Aktif olan kısmı serumda serbest halde bulunan leptindir. Subkutan yağ dokusunda visseral yağ dokuya göre daha fazla miktarda üretilir. Salgılanması adipoz doku miktarı ve beslenme durumuyla direkt olarak ilişki göstermektedir. Kadınlarda erkeklerden daha yüksek seviyededir. Salınımı gece pik yapan ve sabah saatlerinde en düşük seviyede olan diurnal ritim gösterir (60). Hipotalamus arkuata nukleusları (ARN), ventromedial (VMN) ve dorsomedial (DMN) hipotalamusta NPY sentez ve salınımı inhibe ederek iştahı azaltırken diğer taraftan da sempatik aktivasyon ile enerji tüketimini artırır (5).

Leptin düzeyinin ana belirleyicisi vücut yağ kitlesi ve vücut kitle indeksi (VKİ) olsa da insulin, glukokortikoidler ve prolaktin leptin sentezini stimüle ederken, tiroid hormonları, büyüme hormonu, somatostatin, serbest yağ asitleri, uzun süre soğuğa maruz kalma ve katekolaminler leptin üzerinde inhibitör etki gösterirler (5).

Leptinin temel fonksiyonu gıda alımı ve enerji metabolizmasını düzenlemektir. Bunun yanı sıra metabolizmanın düzenlenmesi, cinsel gelişim, üreme, hematopoez, immünite, gastrointestinal fonksiyonların düzenlenmesi, anjiogenez ve osteogeneziste de önemli fonksiyonları olduğu tespit edilmiştir (61).

Leptin reseptörleri klas 1 sitokin reseptör ailesine dahil edilmiştir. Leptin molekül olarak IL-6 ve IL10'a benzerlik gösterirken leptin reseptörleri IL-6 ile homoloji gösterir. Leptin reseptörlerinin kısa ve uzun olmak üzere iki farklı şekli vardır. Uzun etkili reseptörler hipotalamusta etki gösterirken kısa reseptörler tüm vücutta yaygın olarak bulunur ve leptinin periferik etkilerinden sorumludur (61). Rat deneylerinde leptin ve leptin reseptörleri gen mutasyonlarının ciddi obeziteye yol açtığına gösterilmesi üzerine aynı durumunun insanlarda da olabileceği düşünülmüş fakat yapılan çalışmalarda tam aksine obez bireylerde hiperleptinemi tespit edilmiştir. Bu durum leptin rezistansı kavramı ile açıklanmıştır. Leptin rezistansında reseptör ekspresyonunda ya da proksimal sinyallemede santral bir defekt vardır. Obez bireylerin büyük çoğunluğunda leptin seviyesi oldukça yüksektir ve kilo verilmesi ile azalır (62).

Leptinin ana etki mekanizması arcuat nucleusun NPY sentez ve salınımını inhibe etmektir (63). Bunun dışında aktivitesi leptin tarafından düzenlenen ve beyinde aktif olan diğer moleküllerde vardır. Bunlar melanosit stimule edici hormon (MSH) ve reseptörleri, glukagon-benzeri peptid-1, kortikotropin salgılatıcı hormon ve melanin konsantre edici hormondur. MSH katabolik etkiye sahip en önemli mediatörlerden biridir. Proopiomelanokortin (POMC) prekürsöründen oluşur ve melanokortin reseptör ailesinin birçok üyesi için ligandır. Bu üyelerden en önemlileri primer olarak beyinde sentezlenen melanokortin 3 reseptörü (MC3R) ve melanokortin 4 reseptörü (MC4R) dır. MC4R üzerinden sinyallerin gıda alımını ve yağ dokusundaki artışı sınırlandırdığını göstermiştir. POMC

nöronları nükleus arkuatus'da nöropeptid-Y'ye oldukça yakın bulunurlar ve leptin tarafından regüle edilirler. Bir diğer molekül de "Agouti-Related Peptide" (AgRP)'dir. AgRP hem MC3R hem de MC4R'ün endojen antagonistidir ve özellikle nükleus arkuatusdaki nöropeptid-Y içeren nöronlarda sentezlenir. Nükleus arkuatus'daki POMC nöronları aynı zamanda "Cocaine-Amphetamine-Regulated Transcript (CART) adında yeni tanımlanmış bir transmitter daha salgırlar. CART hem normal hem de açlıkla indüklenmiş beslenmeyi inhibe eder. CART ayrıca nöropeptid-Y'ye bağlı gelişen gıda alımını kompetitif olarak bloke eder. CART mRNA'nın obez farelerde belirgin olarak düşük olduğu gösterilmiştir. Sonuçta leptin santral sinir sisteminde birçok mediatörün sentez ve salınımı etkileyerek kilo ve enerji metabolizmasını düzenler. Ayrıca gıda alımını takiben gastrointestinal sistemden beyine gastrointestinal sistemin gerilmesi ile mekanik ve vagal impulslar gider. Tokluk üzerine etkili bu impulslardan en önemlisi kolesistokinin (CCK)dir ve leptin CCK ile birlikte çalışarak öğün hacmi ve doygunluğu da etkiler (62).

Ayrıca leptin lipid ve glukoz metabolizmasını üzerinde direkt ve indirekt etkileri vardır. Lipolizi uyarır, sebest yağ asidi sentezini azaltır, mitokondrial oksidasyonunu artırır. Enerji kaynağı olarak yağların kullanılmasını arttırır. Enzim düzeyindeki etkisi ile aynı zamanda protein, kolesterol, ve trigliserid sentezi azalmış, glikoliz ve beta-oksidasyon artmış olur (64). Leptin insülin duyarlılığını arttırır ve ektopik yağ dokusu birikimini engeller ve tip2 diyabetli bireylerde hiperinsülinemi ve hiperleptinemi birlikte gözlenen bir durumdur (65).

2.6.2 İnsülin

İnsülin, glukoz dengesinde kritik görevler alan ve vücuttaki enerji dengesini düzenleyen bir hormondur. Enerjinin depolanmasının ve protein sentezini uyarır. Esas etkisi kas, yağ doku ve karaciğer üzerindedir. Glukoz ve aminoasitlerin transmembran ulaşımı, karaciğer ve iskelet kaslarında glikojen oluşumu, glukozun trigliseridlere dönüşümü, nükleik asit sentezi ve protein sentezidir. Dolaşımdaki lipid seviyesinin azaltıp fazla kalorinin depolanmasını sağlar. Pankreas beta hücrelerinden salgılanan insülin leptin ile birlikte vücuttaki yağ dokusunun miktarı ile korelasyon gösterir ve

ob gen ekspresyonunun nemli bir düzenleyicisidir (66). Leptin ve insülin beyinde arcuat nukleusda (ARC) girerler ve α -MSH/CART (cocaine & amphetamine regulated transcript) nöronlarını aktive, NPY/AgRP (agouti-ilişkili peptid) nöronlarını ise inhibe ederler. Böylece paraventriküler nukleustan (PVN); serotonin (Ser), noradrenalin (NA), CRH ve oksitosin salınımı yolu ile katabolik mekanizmayı uyarırken, lateral hipotalamusdan (LaH) MCH ve oreksinlerin salınımını azaltarak anabolik mekanizmaları inhibe eder (5).

Hiperinsulinizm ile hiperleptinemi birlikteliği leptin ile diyabet arasındaki olası ilişki birçok araştırmaya konu olmuştur. Taylor ve arkadaşları obezite sonucu oluşan artmış leptin düzeylerinin insülin sinyalizasyonu ile etkileştiğini, bunun da insülin direncine katkıda bulunduğunu ileri sürmüşlerdir (67). Devam eden çalışmalarda da, leptinin insülin reseptör otofosforilasyonunu inhibe ettiği bulunmuştur (68, 118). Ek olarak, tip 2 DM hastalarında HbA1c yüzdesi ve leptin düzeyleri arasında negatif korelasyon bulunmuştur (69).

2.6.3 Ghrelin

Ghrelin midenin oksintik mukozasında üretilen büyüme hormonu salınımını arttırıcı bir hormon olarak görülse de, son yıllarda iştah ve vücut ağırlığının düzenlenmesi üzerine etkileri daha çok dikkat çekmektedir. Besin alımını arttırdığı, yağ kullanımını azalttığı ve sonuçta yağ dokusu artışa neden olduğu gösterilmiştir. Ghrelinin bu etkilerinin büyüme hormonu üzerine olan etkilerinden bağımsız olduğu ve bunun, leptin aracılı olarak düzenlendiği düşünülmektedir (70). Açlık ve hipoglisemi ile salınımı stimule olurken, beslenme ve özellikle KH alımı ile inhibe olmaktadır. İnsanlarda ghrelin düzeyleri obezite ve kalori alımı ile azalmakta, açlıkta ve anoreksiya nervozalı hastalarda artmaktadır. Obezlerde ghrelinin düzeylerinin düşük olduğu ve kilo kaybı ile normale döndüğü gösterilmiştir. Obezlerde ghrelin düzeylerinin düşük bulunması pozitif enerji dengesine adaptasyon ve leptin ile insülin seviyelerinin artması olduğu düşünülmektedir (71).

2.6.5 Nöropeptid Y

Panreatik polipeptit ailesine dahil edilmiş olan bir mediatördür. Periferik ve merkezi sinir sisteminde yaygın olarak bulunur. Beslenme, merkezi otonom işlevler, öğrenme, stres yanıtları, cinsel ve motor davranışlar da dahil olmak üzere birçok nöroendokrin işlevin düzenlenmesinde görev aldığı gösterilmiştir (72). Kilo kaybı NPY salınımını arttırırken, leptin azaltır. NPY ayrıca enerji harcanımını azaltır, lipoprotein lipazı aktive ederek yağ depolanmasını arttırır (73). Beş alt tipi bulunan metabotropik reseptörlere sahiptir ve bu özellikleriyle rat deneylerinde tekrarlayan stres, yüksek yağ ve yüksek şekerli diyetin, NPY salgılamasını uyararak visseral yağ obeziteye neden olduğunu göstermiştir (74).

2.6.4 Serotonin (5-Hidroksitriptamin)

Serotonin motivasyon, iştah, beslenme, vücut ağırlığının düzenlenmesi, cinsellik ve uyku üzerinde düzenleyici etkileri bulunmaktadır. İştah üzerindeki etkisi beslenmeyi azaltma, tokluğu arttırma şeklindedir. Hem periferik hem de santral etkileri bulunur. Yemek sırasında salgılanan serotonin gastrointestinal sistemin nöronal fonksiyonlarını ve kas tonusu etkileyebilir ve 5-HT reseptörlerine bağlanarak NTS'ta tokluk hissinin oluşmasını sağlayabilir (75, 76).

2.6.6 Opioidler

Oreksijenik etkilidirler. POMC geni POMC prekürsör polipeptidini kodlar. Dokuya özgü posttranslasyona uğrar ve opioid olan beta-endorfin ve non-opioid olan ACTH ve alfa-melanin stimule edici hormon (alfa-MSH) oluşur. Alfa-MSH iştah kontrolünde ve enerji homeostazında anahtar rol oynayan melanokortin-4 reseptör (MC4R) ekspresyonunu arttırır. POMC genin fonksiyon kaybı durumlarında türevleri eksprese edilemez ve alfa-MSH'nın -MC3R ve MC4R'ye bağlanma eksikliği nedeniyle obezite gelişir. MC4R mutasyonları çocukluk çağında başlayan şiddetli obezitesi olan yetişkinlerin %5.8'inde vardır (55).

2.6.7 Melanin Konsantre Edici Hormon (MCH)

Oreksijeniktir. Açlık halinde hiotalamustaki MCH genleri eksprese olur (55).

2.6.8 Melanokortin Reseptörleri ve Aguti Related Protein (AGRP)

Merkezi sinir sisteminde NPY ile birlikte bulunan 132 aminoasitlik bir protein ve MC-4 reseptörünün antagonistidir. AGRP varlığında α -MSH, MC-4 reseptörüne bağlanamaz ve obeziteye neden olur (55).

2.6.9 Cocain-Amfetamin Düzenleyici Transkript (CART)

Hipotalamusta POMC genleri ile birlikte bulunur ve ekspresyonu leptin ile düzenlenir. CART nöronları endokrin regülasyon, stres ve duygusal değerlendirme, güçlendirme ve mükafat ile ilgilidir. Santral etkilidir ve gıda alımını inhibe eder (77).

2.6.10 İnterlökin 6 ve Tümör Nekrozis Faktör

Alfa Lipolizi aktive, lipogenezi inhibe ederler. Ayrıca adiposit yıkımını sağlarlar. Bu özellikleri ile obeziteyi önleyici etki gösterirler. IL-6 tarafından stümüle edilen CRP obezite ve insülin direnci ile ilişkilidir (78).

2.6.11 Adiponektin

Adiponektin özellikle beyaz yağ dokudan kollejen benzeri bir proteindir. İnsülin direnci ve glukoz homeostazında oynadığı düzenleyici role ek olarak anti-aterojenik ve antiinflamatuvar etkileri de bulunmaktadır. Yapılan klinik çalışmalarda obezite, insülin direnci, dislipidemi ve koroner arter hastalığı olan bireylerde düşük serum adiponektin düzeyleri rapor edilmiştir (79). Ayrıca obezite ilişkili kolorektal kanser gelişiminde anahtar rolü olduğu düşünülmektedir (80).

2.7 YAĞ DOKUSU VE YAĞ HÜCRESİ

Yağ doku adiposit de denilen yağ doku hücrelerinden oluşan özelleşmiş bir bağ dokusu tipidir. Adipositler gebeliğin 15. haftasından itibaren mitoz ile fibroblastlardan preadipositlere farklılaşır ve yaşamın ilk iki yılında adipositlere dönüşür. Büyüklük ve sayı olarak en çok bu yıllarda değişime uğramasına rağmen puberteye kadar değişim devam eder (81, 82). Ancak puberteden sonra mitoz devam etmez. Bu sebeple puberte öncesi hiperplastik obezite, puberte sonrası ise hipertrofik obezite ortaya çıkar.

Normal ağırlıktaki erkeklerde vücut ağırlığının %15-20'sini, kadınlarda ise %20-25'ini yağ doku oluşturur. Obezite ile birlikte vücuttaki total yağ doku miktarı da artış gösterir (83). Yağ doku hücresi sayısı, büyüklük ve hacim bakımından enerji ihtiyaç ve tüketimine bağlı olarak yaşam boyu değişiklik gösterir. Vücut için adipoz doku enerji ve yağda eriyen vitaminlerin deposudur, vücut ısısını korur, termogeneze sorumludur, darbeleri absorbe eder ve bazı hormon ve sitokinleri sentezler. Salgilama özelliği nedeniyle adipoz dokunun aktif bir endokrin organ olduğu kabul edilir. Yerleşim, renk ve patolojileri açısından kahverengi (multilokuler) ve beyaz (unilokuler) yağ dokusu olmak üzere iki farklı tipi yağ dokusu vardır (84).

Tablo 2.15: Yağ doku kompartmanları

Yağ Dokusu
Kahverengi Yağ Dokusu
Beyaz Yağ Dokusu
<ul style="list-style-type: none">• Viserel (omental) yağ doku• Derialtı (subkutan) Yağ DokuAbdominal deri altı yağ dokusuGluteal deri altı yağ dokusuDiğer deri altı yağ dokusu

Kahverengi yağ dokusunun tüm vücuda yayılmış olan beyaz yağ dokunun aksine lokalizasyon gösterir ve servikal, supraklavikular, axillar, paravertebral, mediastinal abdominal bölgenin üst kısmında dağılmış olarak bulunur. Bu dağılımın hayati organlara kan temininde ve ısınma mekanizmasında önemli rolü bulunmaktadır ve temel görevi termogenez ve enerji harcanmasının sürdürülmesidir (85). Kahverengi yağ doku, çok sayıda, değişken çapta, çok köşeli küçük yağ damlaları, multilokular adipozit ve mitokodriya içerir İç mitokondria membranında bulunan uncoupling protein 1 (UCP1), KYD'nun aktivitesini belirleyici proteindir ve enerji tüketimini artırır. Termogenezis KYD'da sempatik β -adrenerjik resptörler ile düzenlenir Trigliseritlerden gelen yağ asitlerini, dolaşımdaki serbest yağ asitlerini ve lipoproteinleri substrat olarak kullanır. Bu substratların oksidasyonu ile ortaya çıkan nihayi enerji BYD'da ATP iken KYD'da ısı olarak açığa çıkar. Soğuk ve besin alımı ile adipoz dokudaki sempatik aktivite artışı UCP1 ekspresyonun ve termogenezde artışa neden

olur. Bu durum soğuk kaynaklı termogenezis ve besinlerin termik etkisi olarak adlandırılır (86).

Beyaz yağ doku (BYD) hücre hacminin %90'ından fazla miktarını kapsayan trigliseritten oluşan tek yağ damlası içeren hücrelerdir (87). BYD lipid deposu, hormon üretimi, immün fonksiyon ve bölgesel doku yapısını oluşturmada rol oynamaktadır. Visseral beyaz yağ dokusu (vBYD) ve subkutan beyaz yağ dokusu (scBYD) olmak üzere 2 ana bölgede depolanmaktadır (88). Visseral BYD iç organları çevreleyen adipoz doku iken scBYD uyluk ve kalçalarda bulunmaktadır. Derialtı ve viseral yağ doku arasında hücre büyüklüğü, membran reseptörleri, kana yağ asidi salgılama ve yağ depolama fonksiyonları bakımından farklılıklar vardır.

Tablo 2.16: Viseral ve derialtı yağ dokusunun karşılaştırılması

	Viseral yağ	Deri altı yağı
Hücre büyüklüğü		Daha büyük
Adrenalin ve nöradrenaline ile lipolitik etki	Daha yüksek	
Adrenerjik $\beta 1$ ve $\beta 2$ reseptör mRNA'sı	Daha fazla	
Adrenerjik $\alpha 2$ reseptör sayısı	Daha fazla	
Lipolitik aktivite	Daha yüksek	
İnsülin reseptör affinitesi		Daha fazla
İnsülin reseptör sayısı	Daha fazla	
Glukokortikoid reseptörü	Daha fazla	
IL-6 reseptör sayısı	Daha fazla	
Leptin mRNA düzeyi		Daha yüksek
IRS-I protein düzeyi		Daha fazla
Apoptosis-2 düzeyi		Daha fazla
Depolanan yağ miktarı	Daha fazla	
PAI-I Protein	Daha fazla	

* Apoptosis-2; TNF- α aracılığı ile hücre ölümünü inhibe eden proteindir. IL-6; interlökin-6, IRS-1; insülin reseptör substrat-1, PAI-1Protein; plazminojen aktivatör inhibitör 1 protein son tez 69

Viseral yağ doku total vücut yağının %10'unu oluşturur ve bu oran yaşlanma ile %20'lere kadar çıkabilir. Mezenter ve omentumda bulunan visseral adipoz doku, subkutana göre daha çok hücresel, vasküler, sinirsel innervasyon yapısına sahip olup; daha çok inflamatuvar ve immün hücre, daha az preadiposit farklılaşma kapasitesi ve fazla oranda büyük adiposit bulundurmaktadır. Glikokortikoid ve androjen reseptörleri visseral adipoz

dokuda daha çoktur. Subkutanla karşılaştırıldığında metabolik olarak visseral adipositler daha aktif lipolizise daha duyarlı ve insüline karşı daha dirençlidirler. Ayrıca visseral adipoz doku, adrenerjik uyarıma daha duyarlıdır. Daha fazla serbest yağ asitleri oluşturma ve glikoz alma kapasitesine sahiptir. Subkutan adipoz doku, dolaşımdaki serbest yağ asitlerinin ve trigliseridin alınmasında daha etkindir. Sonuç olarak vücutta visseral yağ düzeyinin artması, insülin direnci, tip 2 diyabet, dislipidemi, aterosklerozis gelişimi, karaciğer yağlanması ve mortalite ile ilişkilidir (89).

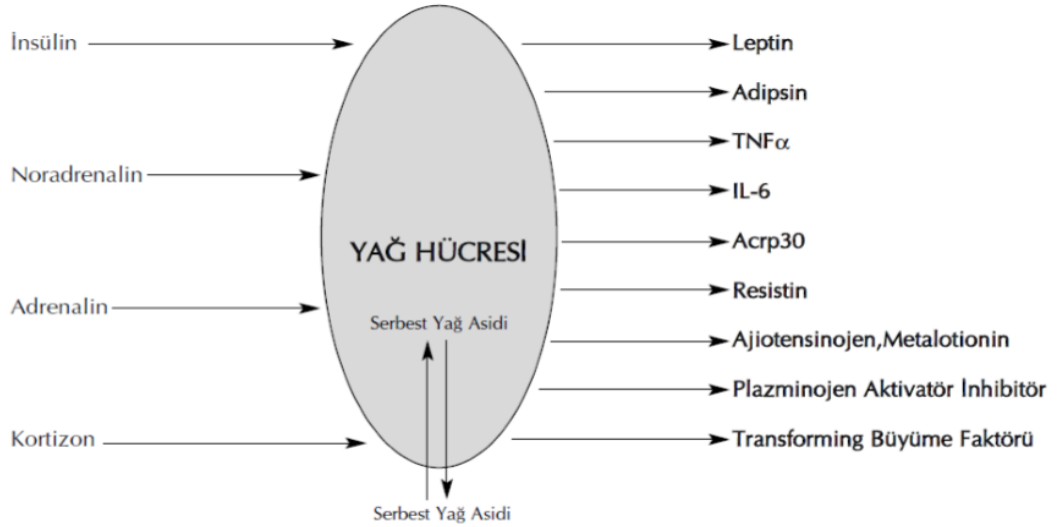
Yağ dokunun enerji ve yağda eriyen vitaminlerin depolanması, fiziksel korunma ve ısı üretimi gibi işlevlerinin yanı sıra son yıllarda adipositlerden salgılanan ve adipokin adı verilen bazı proteinler ve sitokinler ile otokrin, parakrin ve endokrin fonksiyonları da olduğu görülmüştür. Adipositlerden salınan bu adipositokinler ile glukoz ve lipid metabolizmalarının homeostazı sağlanır. Böylece adipositokinler enerji dengesinin korunmasında aktif olarak rol alır (90).

Fizyolojik ve patolojik etkileri bir arada bulunduran adipositokinlerin arasındaki dengenin sürdürülmesi açısından yağ dokunun artan ve azalan miktarları vücutta önemli endokrin ve metabolik değişikliklere neden olur. Yakın zamanda yapılan farklı çalışmalarda bu değişikliklerin obezite ve eşlik eden hastalıkların patogenezinde sorumlu olduğu gösterilmiştir (90).

Adipositler hücre membranında ve sitoplazmasında bulunan birçok reseptör ile; öncü hücre proliferasyon oranları, lipojenik ve lipolitik kapasiteleri ve adipokin salgı profillerine göre fonksiyon olarak farklılık göstermektedir (78). Yağ hücresi membranında bulunan reseptörler; hormon sitokin reseptörleri (leptin, insülin, TSH, Anjiotensin II gibi), adrenerjik reseptörler (β_1 , β_2 , α_1 ve α_2 gibi), lipoprotein reseptörler (HDL, LDL, VLDL gibi) ve sitoplazmada bulunan nükleer reseptörler olarak sınıflandırılabilir (78, 91). TSH, TNF- α , PPAR- γ , tiroksin ve glukokortikoid gibi hormon ve sitokinler adiposit proliferasyonuna neden olur. Yağ hücresi membranında, diğer hücrelere göre daha fazla miktarda bulunan lipoprotein lipaz (LPL), Apolipoprotein-E ve kolesterol ester transfer protein enzimleri sayesinde dolaşımdan şilomikronlar ve VLDL'den yağ asitlerini kopararak hücre içine girmesini kolaylaştırır (91). Obezlerde yağ hücresi

LPL aktivitesi, obez olmayanlara göre çok yüksektir. Bu yüzden yağ asitlerinin trigliserid halinde depolanması artmıştır (78). Yağ doku İnsülin, adrenalin, noradrenalin ve kortizol gibi hormonların kontrolü altında adipokinleri sentezler. Adipokinleri;

- insülin duyarlılığıyla ilişkili adipokinler; leptin ve adiponektin
- insülin direnci ile ilişkili adipokinler; Rezistin, TNF- α , interlökin-6, visfatin, apelin
- Adiposit proteinleri ve lipid metabolizması; Adipsin, asilasyon stimulating protein
- Adipokinler ve homeostazis; plazminojen aktivatör inhibitör protein (PAI-1), adiposit renin anjiotensin sistem
- Diğer adiposit proteinler; Metolotionin, fasting induced adipoz faktör şeklinde sınıflandırabiliriz (92).



Şekil 2.8: Yağ hücresine etki eden bazı hormon ve salgılanan adipokinler

Tablo 2.17: Yağ hücresine etki eden hormonlar ve yağ hücresinden salgılanan ürünler (93)

Leptin	Enerji homeostazisini düzenler ve yağ dokusu hakkında hipotalamusa bilgi verir.
Rezistin	İnsülin direnci ve periferik doku insülin hasssiyeti ile ilgili olabilir.
TNF- α	İnsülin reseptör sinyaline karışır ve obezlerde insülin direnci gelişimine neden olur.
Adiponektin	Ailevi hiperlipidemi patogenezinde yer alır ve insülin direnci ile ilişkilidir.
Adipsin	Yağ dokusu metabolizmasından sorumludur.
IL-6	Vücut savunmasında ve glukoz ve yağ metabolizmasında yer alır.
PAI-1	Fibrinolitik sistemin en önemli inhibitörüdür.
TGF- β	Proliferasyon, diferansiasyon ve apoptozis gibi biyolojik cevapları düzenler.
Anjiotensinojen	Kan basıncı ve elektrolit homeostazisinde düzenleyici rol alan anjiotensin-II' nin öncü maddesidir.
ASP	Trigliserid sentez hızını arttırır.
IGF-1	Hücrelerde proliferasyonu stimüle eder ve büyüme hormonlarının etkisine aracılık eder.
PGI2 ve PGF2 α	İnflamasyon, pıhtılaşma, ovulasyon, mensturasyon ve asit sekresyonu gibi düzenleyici fonksiyonlarda yer alır.
MIF	İnflamasyon öncesi süreçlerde ve immüitenin düzenlenmesinde yer alır.

2.7.1 Yağ Hücresi Salgı Ürünleri (adipositokinler)

2.7.1.1 Leptin

Leptinin daha önce belirtildiği gibi gıda alımını azaltmasının yanında yağ dokuda spesifik metabolik yolları etkilemek yoluyla yağ asidi sentezini baskılayıp oksidasyonu uyararak lipolitik etki ile anti-steotatik bir hormon olduğu bilinmektedir. Leptin, adinopektin ve rezistin sadece yağ dokusundan salgılanır (60).

2.7.1.2 Adiponektin

Moleküler olarak kollojen benzeri bir protein olup aynı zamanda dolaşımda en yüksek oranda bulunan adipoz proteindir. İnsan adiponektin geni kromozom 3q27'de olup, bu alan metabolik sendrom ve tip 2 diyabetle de ilişkili bulunmuştur. Aynı zamanda anti-aterojeniktir (94). Sadece adipoz dokudan salgılandığı düşünülse de son zamanlarda yapılmış olan çalışmalarda fare ve insan kardiyomiyositlerinden ve isklet kasından da

salgılandığı tespit edilmiştir (95). Adinopektinin AdipoR1 ve adipoR2 olarak iki farklı resiptörü bulunmaktadır. AdipoR1 AMPK fosforilasyonunda etkili olup çoğunlukla iskelet kası yerleşimli iken adipoR2 PPAR- α aktivasyonunda etkili olup en fazla karaciğerde exprese edilir (5).

Adiponektin, adipoz dokuda adipositlerin farklılaşmasını ve proliferasyonunu, adipogenezisten sorumlu genlerin programlandırılmasını ve adipositlerin glukoz taşıma sistemlerinin insülin cevabını ve hücre içi lipid içeriğinin arttırılmasını düzenleyerek etki gösterir. Fu ve ark 2005 Karaciğerde ise glukoz üretimini azaltır. Kan glukoz ve serbest yağ asidi seviyelerinin düşürülmesini sağlar. Ayrıca kasta trigliserid üretimini azaltırken, yağ oksidasyonu ve enerji harcanmasını artırır. Adiponektin kas ve karaciğerde insülin duyarlılaştırıcı rol oynar. İnsülin duyarlaşmasının altında yatan mekanizmalar tam olarak anlaşılammakla birlikte adinopektinin PPAR- γ aktivitesini arttırdığı ve glitazon türevi ilaçların kullanımının sonucu olarak insülin duyarlılığının artması ile adiponektin seviyelerinin yükseldiği gösterilmiştir (96).

Plazma adiponektin seviyesi VKİ, plazma trigliserid seviyesi, açlıkta insülin konsantrasyonu, leptin seviyesi ve viseral yağ doku miktarı ile negatif ilişki gösterirken plazma HDL ve glukoz düzeyi ile pozitif yönde ilişkilidir (97). Tip II diyabet, insülin direnci, hiperinsülinemi, dislipidemi, obezite ve koroner arter hastalıklarında adiponektin seviyesi düşük bulunmuştur (98).

Adiponektinin kandaki seviyesi subkutan yağ dokusundan çok viseral yağ dokusu tarafından belirlenir. Abdominal yağ dokusu artmış obez ve aşırı kilolu bireylerde plazma adiponektin düzeyleri daha düşüktür (99).

Ayrıca adiponektinin anti-inflamatuar ve anti-aterojenik etkileri de vardır. Proinflammatuar sitokinler olan IL-6 ve TNF- α düzeyini düşürürken, IL-10 ve IL-1 reseptör agonistlerinin indüksiyonunu üstlenir. ICAM-1 ve VCAM-1'in indüksiyonunu azaltarak ateroskleroza karşı korur. Düşük adiponektin seviyesi ile birlikte damar düz kas hücrelerinin proliferasyonu artar (100, 101).

2.7.1.3 TNF- α

Hem kendisi hem de resptörleri adipoz dokuda sentezlenen çok yönlü bir sitokindir. Viseral yağ dokuda üretimi daha fazladır (102). Artan vücut kitle indeksi ve yağ doku miktarı ile TNF- α arasında pozitif bir ilişkinin olduğu aksine kilo kaybı ve yağ dokusu azalması ile TNF- α seviyesinin azaldığı gösterilmiştir. TNF- α lipolizi uyararak, adipogenez ve lipogenez ile ilgili genlerin transkripsiyonunu baskılar, yağ hücre sayısı ve hacmini düzenler (103). Çeşitli dokularda insülin sinyalizasyon mekanizmasını etkileyerek insülin direncine yol açar. Ayrıca adiponektin ve insülin salınımını azaltırken leptin, IL-6 ve PAI-1 üretimini artırır (103).

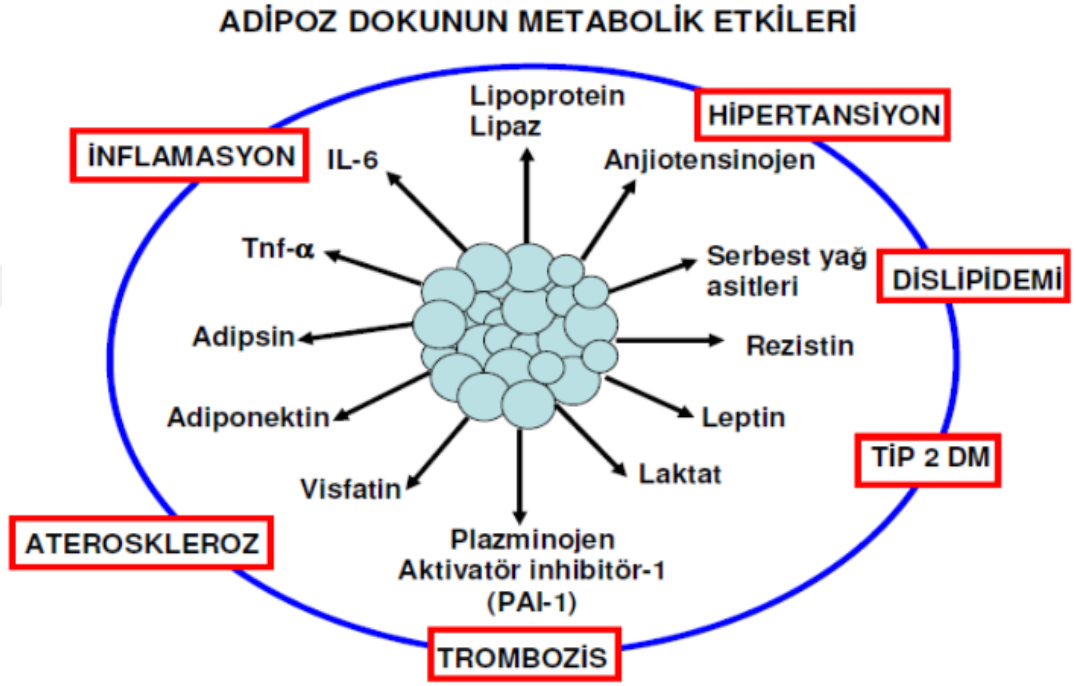
2.7.1.4 IL-6

İnflamasyon, hematopoez, immun sistemin düzenlenmesinde çok yönlü etkiye sahip bir sitokindir. BYD, iskelet kası ve karaciğerden salgılanır. TNF- α 'da olduğu gibi artan vücut kitlesi ve serbest yağ asitleri ile ilişkili olarak IL-6 seviyesi artmakta iken kilo kaybı ile azalmaktadır. IL-6 yağ dokusunun LPL aktivitesini, enerji depolanmasını azaltır, akut faz protein sentezini stimüle eder, hipotalamo-hipofizer aksın aktivitesini artırır, termogenezde kortikotropik salgılatıcı hormon (CRH) etkisi ile görev alır, kortizol, CRH ve ACTH salınımını stimüle ederek artırır. IL-6 adipogenezini inhibe eder adiponektin salgılanmasını da azaltır. Ayrıca plazma IL-6 düzeyleri Tip 2 diyabet ve kardiyovasküler hastalık gelişimi açısından prediktif özelliğe sahiptir (103).

2.7.1.5 Rezistin

Yağ dokudan salgılanan yakın zamanda keşfedilmiş olan sisteminden zengin protein yapıda bir hormondur. Periferik etkili sinyal molekülü olduğu düşünülmektedir. Reseptörü henüz bilinmemektedir. Glukoz metabolizmasına etkili insülin antagonisti gibi çalışan bir hormon olduğu sanılmaktadır. Glukoz toleransını ve insülinin hücrelere etkisini bozar, hücrelerin glukoz alımını ve insüline duyarlılığını azaltır, insülin direnci gelişimine neden olur ve obezitede adipogenezini inhibe eder (103). Vücutta yağ doku artışına paralel olarak arttığı gösterilmiştir. Serumda kadınlarda erkeklerden daha yüksek seviyelerde bulunmaktadır. Çalışmalarda leptin

seviyeleri ile pozitif korelasyonu gösterilirken TNF- α 'nın rezistin üzerinde negatif etki olduğu gösterilmiştir (104). Ayrıca rezistinin monositlerin endotel hücresi ile adezyonuna engel olarak aterosklerotik vasküler damar hasarına karşı koruyucu olduğu ileri sürülmektedir. Tip II diyabette mikroanjiopatiden sorumlu tutulmaktadır (81, 105).



Şekil 2.9: Adipositokinler ve metabolik etkileri

2.7.1.6 Visfatin

2004 yılında Fukuhara ve ark. tarafından keşfedilen özellikle visceral yağ dokudan salgılanan protein yapısında bir adipokindir. İnsülin reseptörlerine bağlanarak glukoz ve lipd metabolizmasında insülinomimetik etki gösterir. Plazma visfatin düzeyi obezite, visceral yağ kitlesi, metabolik sendrom ve tipII diyabet ile ilişkilendirilmektedir. Obezite ve yağ dokusundaki artış dışında egzersiz, hipoksi, inflamasyon ve hiperglisemi visfatin düzeyinin artırırken insülin ve somatostatin ile visfatin düzeyi azalır (106, 107).

2.7.1.7 MCP-1 (Monositchemoattractant protein1)

Obezitede, yağ dokuda makrofajlar TNF α , IL-6 ve MCP-1 proenflamatuar sitokinleri sentezleyerek enflamasyonun gelişmesine ve insülin direncine katkıda bulunmaktadır. MCP-1, insülinin uyardığı glukoz alımını ve insülin

reseptör tirozin fosforilasyonunu azaltarak adipoz dokuda insülin direnci gelişiminde direkt olarak rol oynar. Yine MCP-1 kollateral arterlerde monosit birikimini uyarır ve neointimal formasyonu artırır. Bu şekilde de ateroskleroz gelişiminde rolü vardır (teez151).

2.7.1.8 Adipsin ve ASP (Asilation Stümlating Protein)

Adipsin adipositte sentezlendikten sonra stromaya salınır ve burada ASP'ye çevrilir. Adipsin ASP sentezi için gereklidir. ASP vücutta yağ hücre büyüklüğünü düzenler ayrıca yağ hücresine glukoz girişini artırırken beta hücresinde glukozun uyardığı insülin salınımını artırır. Lipoprotein lipaz aktivitesinde artışa neden olarak lipogenezi için uyarıcı bir unsurdur. Sonuç olarak adipoz doku, insülin direnci, dislipidemi ve kardiyovasküler hastalıkla pozitif korelasyona sahiptir. Obezitede düzeyleri artar, kilo kaybı ve uzamış açlıkta ise düzeylerinde düşme olur (152).

2.7.1.9 Anjiotensinojen (Renin Anjiotensin Sistemi Proteinleri-RAS)

Anjiotensinojen karaciğerde sentezlenmekte iken RAS'a ait birçok protein yağ dokuda sentezlenir. Kan basıncı ve elektrolit homeostasisinde görevli anjiyotensin II'nin öncü maddesidir. RAS parakrin ve otokrin yollarla yağ hücre büyüklüğünü ve enerji metabolizmasını etkiler. Açlıkta yağ dokudaki anjiotensin ekspresyonu azalırken besin alımı ile artar. Anjiotensinojen II enzim düzeyindeki etkileri ile lipoliz baskılar, lipogenezi artırır, insülin bağımlı glukoz alımını azaltır, karaciğerde glukoneogenezi ve glikojenolizi artırır. Obez bireylerde yağ dokusu artışına paralel olarak RAS proteinleri artış gösterir ve hipertansiyon nedeni olarak düşünülür (78).

2.7.1.10 PAİ-1 (Plazminjen Aktivatör İnhibitör-1)

PAİ-1 serin proteaz inhibitör ailesinin bir üyesi olup doku plazminojen aktivitesini baskılayarak fibrinolitik sistemi ve fibrinolizi inhibe eder. Vasküler ve trombojenik kontrolü sağlamada etkilidir. Bozulmuş fibrinoliz PAİ-1'in artmış plazma aktivitesi nedeniyle oluşur ve bu koroner arter hastalığının bağımsız risk faktörlerinden biridir (108).

Plazma trigliserid (TG) düzeyinin yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) düzeyine oranının 10 tabanındaki logaritması [$\log (TG/HDL-K)$ oranı] olarak

hesaplanır. HDL-K ve düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL)-K partiküllerinin büyüklüğü ve kolesterolün fraksiyonel esterifikasyonu ilişkilidir. Bu oran, aterojenik küçük LDL-K ve HDL-K partiküllerinin varlığını, koroner ateroskleroz ve kardiyovasküler riski yansıtır ve kardiyovasküler risk faktörlerini değerlendirirken ek fayda sağlar. PAİ risk sınıflaması; cut-off değerleri göre <0,1 düşük risk, 0,1-0,24 orta risk, >0,24 yüksek risk şeklindedir (109).

Obez bireylerde serum PAİ-1 seviyesi viseral yağ doku artışına ve insülin direncine paralel olarak yükselir. Yağ hücrelerinde PAI-1 sentezi ve insülin aktivitesi TGF- β tarafından bloke edilir. Obezitede kardiyovasküler hastalıklar ile fibrinolitik sistem arasındaki ilişkinin açıklanması bakımından önemlidir. PAİ-1 seviyeleri koroner arter hastalarında ve miyokard enfarktüsünde artmaktadır. Diyet, kilo kaybı ve metformin tedavisi ile azalmaktadır (78, 110).

2.7.1.11 TGF- β

TGF- β değişik hücreler tarafından üretilir, çok sayıda hücrede büyüme ve hücre tipinin farklılaşmasını sağlar. Migrasyon, adezyon, doku yenilenmesi, yara iyileşmesi gibi hücresele olaylarda etkindir. Preadipositlerin proliferasyonu arttırır. TGF- β enjeksiyonları PAI-1 sentezini birçok hücrede stimüle eder, PAI-1 mRNA miktarını arttırır. Bu artış insülin ve TNF- α etkisiyle olan artıştan daha fazladır (78, 110).

2.7.1.12 PGI2 ve PGF2 α

PG I2 ve PG F2 α 'nın inflamasyon, koagülasyon, ovülasyon, menstürasyon ve asit sekresyonu gibi önemli düzenleyici fonksiyonları vardır. Yağ dokusunda görevi vazodilatasyonla doku kanlanması ve kapiller permeabilite artışı sağlamaktır (110).

2.7.1.13 MIF (Makrofaj İnhibitör Faktör)

İnflamasyon öncesi süreçlerde ve immünitenin düzenlenmesinde yer alır (111).

2.8 OBEZİTENİN KOMPLİKASYONLARI

Obezite, morbidite ve mortalitede ciddi bir artışa neden olmaktadır. Obezite prevalansının artması beraberinde obeziteye bağlı hastalıkların da sıklığının artmasına neden olmaktadır.

Obeziteyle, HT ve kalp hastalığı riski artmaktadır. Dolaşan kan hacminin artması, artmış vazokonstrüksiyon ve kalp atım hacmindeki artış obezitede HT gelişiminde rol oynamaktadır. Serbest yağ asitlerinin vazokonstrüksiyonu arttırdığı ve nitrik okside bağlı damar gevşemesini azalttığı yine bazı çalışmalarda artmış sempatik aktivitenin bu duruma katkıda bulunduğu belirtilmektedir. Hiperinsülinemiye bağlı olarak böbrek sodyum emiliminin artması da obez kişilerde kan basıncının yükselmesine yol açmaktadır. Kilolu kişilerde HT varlığında ventrikül duvar kalınlığı, kalp boşluklarının hacmi ve bunun sonucunda kalp yetmezliği riski artmaktadır (112, 113)

İnsülin direnci, insüline bağlı olarak gerçekleşen glukozun hücreler tarafından alınması, oksidasyonu, depolanması ve glikoz salınımının inhibisyonu aşamalarında direnç görülmesi anlamına gelir. İnsüline bağlı glikoz alımı, oksidasyon ve glikoz depolanmasının görüldüğü primer yer iskelet kasıdır. Glukozun primer olarak üretildiği organ ise karaciğerdir. İnsülin direnci hiperinsülinemiye ve pankreatik beta hücre harabiyeti başladıktan sonra Tip 2 DM'a yol açmaktadır. Abdominal obezitede insülinin glukoz kullanımını ve depolanmasını uyarıcı etkileri ve kana yağ asidi salınımını inhibe edici etkisi azalmaktadır. Obeziteden bağımsız olarak artmış yağ asidi konsantrasyonu hem iskelet kasında hem de karaciğerde insülin rezistansına neden olmaktadır. Yine yağ dokusundan salgılanan hormonların regülasyonunun bozulmasının da insülin direncine katkıda bulunduğu belirtilmektedir. Hayvan modellerinde yağ dokusundan salgılanan insülin duyarlılığını artıran adiponektinin obezlerde azaldığı gösterilmiştir (113). Kilo alımının diyabet riskini artırdığı bilinmektedir (114). Tip 2 DM riski obezitenin derecesi, süresi ve abdominal obezite varlığı ile artmaktadır. Tip 2 diyabetli hastaların %65'inde etiyolojide obezite yer almaktadır (114).

Obezite ile dislipidemi ilişkisi birçok çalışmada gösterilmiştir. Hiperinsülinemi ve abdominal obezite subkütan yağ dokusundan gelen serbest yağ asitlerinin artmasına bağlı olarak karaciğerde VLDL (very low density/çok düşük dansiteli lipoprotein) sentezini ve salınımını artırmaktadır. Bunun sonucunda trigliserid ve LDL (low density/ düşük dansiteli lipoprotein) düzeyi artarken HDL (high density/yüksek dansiteli lipoprotein) düzeyi azalmaktadır (115).

Metabolik sendromun ana unsuru abdominal yağ dokusu artışı ve insülin direncidir. Ulusal Kolesterol Eğitimi Programı Yetişkin Tedavi Paneli III yakın zamanda bu sendromun tanı kriterlerini tanımlamıştır. Bu 5 kriterden 3'ünün varlığında metabolik sendrom tanısı konulmaktadır. Obezite ve metabolik sendromda koroner arter hastalığı riski artmaktadır (116). Bel çevresi etnik kökene ve ırka göre farklılar göstermektedir. Bu nedenle ülkemiz için Türk erişkin kadın ve erkeklerinde kiloluluk ve obeziteyi en iyi tahmin eden bel çevresi kesme değerleri Türkiye'nin 7 coğrafi bölgesinde 24 merkezde, 1898 erkek ve 2308 kadının katıldığı bir çalışmada araştırılmış ve elde edilen sonuçlar Türkiye'deki erişkinlerde kilolu ve obez erkekleri en iyi belirleyen bel çevresi değerlerinin sırasıyla 90 cm ve 100 cm, kilolu ve obez kadınları belirleyen bel çevresi değerlerinin ise 80 cm ve 90 cm olduğunu göstermiştir (4).

Tablo 2.18: NCEP-ATP III Metabolik sendrom tanı kriterleri

Parametre	Kriterler
Abdominal obezite	Bel çevresinin erkeklerde ≥ 102 cm, kadınlarda ≥ 88 cm olması*
TG	≥ 150 mg/dl ya da TG yüksekliği için farmakolojik tedavi alıyor olması
HDL kolesterol	Kadında < 50 mg/dl, erkekte < 40 mg/dl ya da düşük HDL nedeniyle farmakolojik tedavi alıyor olması
Kan basıncı	$\geq 130/85$ mmHg olması ya da anti-hipertansif tedavi alıyor olmas
Açlık kan şekeri	≥ 100 mg/dl ya da kan şekeri yüksekliği için tedavi alıyor olması

Polikistik over sendromunda (PKOS) androjen fazlalığı, tüylenme artışı, ovulatuvar bozukluk (düzensiz menstrüel siklus, menstrüel siklusun

olmaması ve anovuluar siklus) ve overlerde polikist varlığı görülmektedir. PKOS'u olan kadınların %30-70'inde obezite mevcuttur (117).

Obez bireylerde uyku apne sendromu sıklıkla görülmektedir. Üst havayolundaki yumuşak dokunun artması ve uyku sırasında üst havayolunda kollapsa neden olması ile ortaya çıkmaktadır. Obstrüksiyona bağlı olarak apne, hipoksi, hiperkapni ve artmış stres cevabı (katekolamin, endotelin) olmaktadır. Uyku apne sendromu HT, pulmoner hipertansiyon ve sağ kalp yetmezliği gelişiminde rol oynamaktadır (118).

Obezite bazı kanser türleri ile ilişkili bulunmuştur. Obezite ile erkeklerde kolon, rektum, prostat kanseri artarken kadınlarda ise rahim, safra yolları, meme ve over kanseri sıklığı artmaktadır (119).

Reflü hastalığı, safra taşı sıklığı yine yağlı karaciğer ve non-alkolik steatohepatit (NASH) sıklığı obezite ile artmaktadır. NASH siroza ilerleyip mortal olabilir. Viseral yağ dokudan salınan serbest yağ asitlerinin portal sistemle karaciğere gelmesi ve yağ hücrelerinden salınan sitokinler nedeniyle insülin direncinin artması NASH'a neden olmaktadır (119).

Bu durumların dışında obezitede bazı cilt değişikliklerinin (stria, acantozis nigricans vs.) görülebildiği, üriner taş, tromboemboli sıklığında, psiko-sosyal bozukluklarda (anksiyete, depresyon, kendinden memnuniyetsizlik vs) artış olduğu ve ayrıca cerrahi komplikasyon (enfeksiyon, insizyonel herni, anestezi ve yara komplikasyonları) sıklığının arttığı bilinmektedir (120).

Tablo 2.19: Obezitenin komplikasyonları

1. Metabolik-hormonal komplikasyonlar <ul style="list-style-type: none">•Metabolik sendrom•Tip 2 diyabet•İnsülin direnci, hiperinsülinemi•Dislipidemi•HHT	5. Polikistik Over Sendromu
2. Kardiyovasküler sistem hastalıkları <ul style="list-style-type: none">•Serebrovasküler hastalık•Konjestif kalp yetersizliği•Koroner kalp hastalığı•HHT•Tromboembolik hastalık	6. İmmün sistem disfonksiyonu
3. Solunum sistemi hastalıkları <ul style="list-style-type: none">•Obezite-hipoventilasyon sendromu•Uyku apne	7. Cilt hastalıkları
4. Sindirim Sistemi Hastalıkları <ul style="list-style-type: none">•Safra kesesi hastalığı•Karaciğer Hastalığı•Gastroözofajiyal Reflü Hastalığı	8. Cerrahi komplikasyonlar
	9. Kanser <ul style="list-style-type: none">•Meme•Kolon•Dişi üreme: serviks, endometrium, over• Safra kesesi•Prostat
	10. Obezitenin mekanik komplikasyonları <ul style="list-style-type: none">•Osteoartrit•Artmış karın içi basıncı, herni
	11. Psiko-sosyal komplikasyonlar

2.9 OBEZ BİREYLERDE METABOLİK SAĞLIK KAVRAMI

Tüm dünyada artan obezite insidansı ile birlikte Tip 2DM, KVH ve obezite ilişkili kanserler ve diğer hastalıkların da hızla artmaktadır (121). Bireysel ve toplumsal düzeyde kronik hastalık riskinin ve sıklığını azaltılabilmesi için obezitenin önlenmesi ve tedavisi önem arz etmektedir. Ancak toplumsal olarak obezitenin komplikasyonlarının iyi tanımlanmış olmasına rağmen obezite karşı ortaya çıkan metabolik cevaplarda bireysel farklılıklar olduğu ve bu kişilerde beklenenden daha az metabolik komplikasyon ortaya çıktığı, daha az KVH geliştiği gözlenmiştir (96).

İlk kez 2004 yılında Karelis ve ark metabolik sağlıklı obez kavramını ile ilgili çalışma yaparak bu bireylerin insülin direnci olan obez bireylere göre daha sağlıklı olduğunu göstermesinin ardından giderek artan sayıda çalışma ile metabolik sağlık kavramı ve tanımlayıcı özellikleri incelenmektedir (122). Yapılan çalışmalar, benzer vücut kitle indeksine sahip hastalar arasında, DM ve KVH'a yol açma riski açısından fark bulunduğunu, farklı kardiyometabolik faktörlerin suçlanabileceğini desteklemektedir. Bu bireylerin, normale kıyasla artmış vücut yağ oranına rağmen; insülin

duyarlılığı, kan lipid seviyeleri, kan basıncı, inflamasyon belirteçleri gibi kardiyometabolik faktörlerinde beklenenden az bozulma olduğu veya bozulma olmadığı gözlenmiş ve metabolik olarak sağlıklı obez bireyler olarak isimlendirilmişlerdir. Bu özellikleri taşımayan obez bireyler ise metabolik sağlıksız obez olarak tanımlanmıştır. Metabolik olarak sağlıklı ya da sağlıksız bireylerin tanımlanmasında, literatürde, farklı metabolik sendrom (MS) tanı kriterleri kullanılmaktadır (123).



GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma İ.M.Ü Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onayı (karar no:2019/0042) ile retrospektif tipte bir çalışma olarak planlanmış ve yapılmıştır.

Çalışmaya 01.06.2018-01.12.2018 tarihleri arasında İ.M.Ü Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Obezite Polikliniğine başvuran 18 yaş ve üzerinde $BMI \geq 30$ olan 315 hasta dahil edildi.

3.1 İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiksel analizler için SPSS (ver.25) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (ortalama, standart sapma, medyan, frekans, oran, minimum, maksimum) yanı sıra nicel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren değişkenlerin iki grup karşılaştırmalarında Student's t test, normal dağılım göstermeyen değişkenlerin iki grup karşılaştırmalarında Mann Whitney U test kullanıldı. Normal dağılım gösteren üç ve üzeri grupların karşılaştırmalarında One-way ANOVA test kullanıldı, normal dağılım göstermeyen üç ve üzeri grupların karşılaştırılmasında Kruskal Wallis testi kullanıldı Nicel değişkenler arasındaki ilişkiler Pearson ve Spearman korelasyon testleri ile değerlendirildi . $p < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

3.2 ÇALIŞMA

Hastaların Obezite Polikliniği'nin rutin işleyişinde hasta dosyalarına kaydedilen yaş, cinsiyet, meslek, doğum, menapoz, eşlik eden hastalıklar, egzersiz, beslenme alışkanlıkları, çocukluk çağı ve ailede obezite öyküsü gibi sosyodemografik özellikleri, antropometrik ölçümleri, BIA yöntemi ile elde edilen vücut yağ analizi ve hastane elektronik ortamındaki hemogram, glukoz, HbA1c, insülin, c-peptit, 25 OH D vitamini, B12 vitamini, total kolesterol, HDL, LDL, trigliserid, serbest T₃, serbest T₄, TSH parametreleri kullanıldı.

TG<150, HDL kadınlar için ≥ 50 , erkekler için ≥ 40 mg/dl, kan basıncı $\leq 130/85$ mmHg veya hipertansiyon tanısı olmayan, açlık kan şekeri ≤ 100 mg/dl veya diyabet tanısı olmayan katılımcılar metabolik sağlıklı obez olarak tanımlandı. Bu kriterlere uymayan hastalar metabolik sağlıksız olarak tanımlandı. İki grubun sosyodemografik özellikleri, biyokimyasal parametreleri, kardiyovasküler riskleri ve abdominal-total yağ oranları karşılaştırıldı. Kardiyovasküler risk log (TG/HDL) formülü ile hesaplanan aterosklerik plazma indeksi kullanılarak değerlendirildi.

BULGULAR

Çalışmaya alınan bireylerin sosyodemografik özellikleri tablo 4.1 ve grafik 4.1'de verilmiştir. Hastaların %87,9 (n=277)'ü kadın %12,1'i erkek idi. Yaş ortalaması 45,9±12,07 idi. Eğitim durumları incelendiğinde %39,3 (n=123) 'ü ilkököl, %35,8 (n=112)'i ortaokul-lise, %23,6 (n=74)'sı üniversite mezunu iken %1,3 (n=4)'ü kişi okur yazar olmadığı görüldü. Hastaların %57,3 (n=177)'ü ev hanımı, %25,9 (n=80)'i çalışmakta iken %10,4 (n=32)'ü emekli, %4,5 (n=14)'ü öğrenci ve %1,9 (n=6)'u işsizdi. Hastaların %79,7 (n=247)'si evli, %19 (n=59)'u bekar, %1,3 (n=4)'ü boşanmış idi. %71,3 (n=220)'ünde çocukluk çağı obezitesi varken %28,7 (n=88)'ünde yoktu. %72,0 (n=219)'sinde ailede obezite öyküsü varken %28 (n=85)'inde yoktu. %69,5 (n=219)'inde ilaç kullanma öyküsü varken %30,5 (n=96)'inde yoktu. %68,3 (n=215)'ü haftada 30 dk'dan az, %19,0 (n=60)'u haftada 3 kez en az 30 dk, %9,8 (n=31)'i haftada en az 5 kez 30 dk egzersiz alışkanlığı vardı. Katılımcıların ortalama günlük öğün sayıları 2,57±0,73 idi.

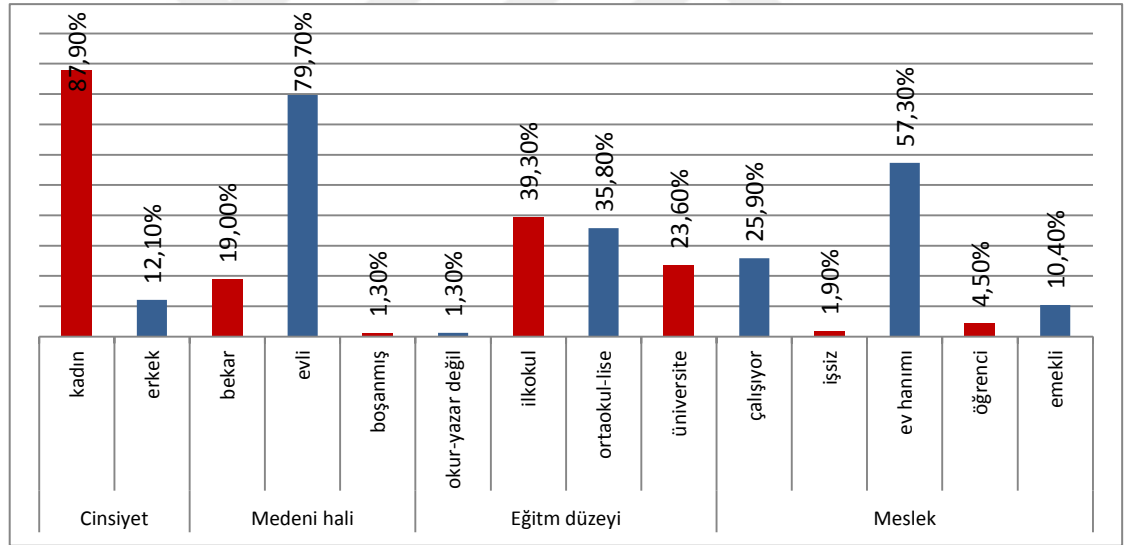
Tablo 4.1: Sosyodemografik özellikler

		n	%	ort±SD
Yaş				45,9±12,07
Cinsiyet	kadın	277	87,9	
	erkek	38	12,1	
Eğitim düzeyi	okur-yazar değil	4	1,3%	
	ilkokul	123	39,3%	
	ortaokul-lise	112	35,8%	
	üniversite	74	23,6%	
Meslek	çalışıyor	80	25,9%	
	işsiz	6	1,9%	
	ev hanımı	177	57,3%	
	öğrenci	14	4,5%	
	emekli	32	10,4%	

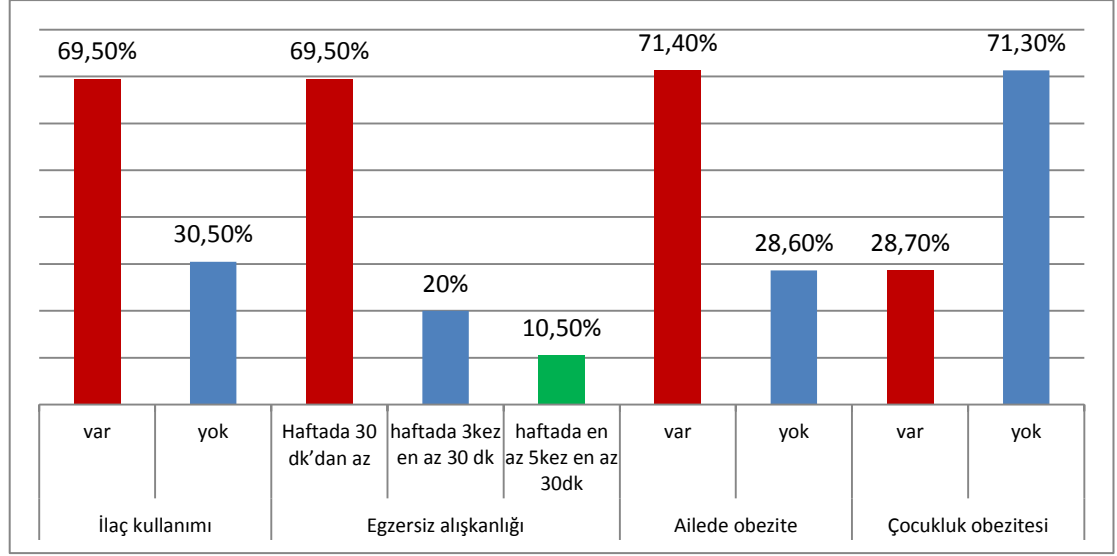
Bulgular

Tablo 4.1'in devamı

Çocukluk obezitesi	var	88	28,7%
	yok	219	71,3%
Medeni hali	bekar	59	19,0%
	evli	247	79,7%
	boşanmış	4	1,3%
İlaç kullanımı	var	219	69,5%
	yok	96	30,5%
Ailede obezite	var	217	71,4%
	yok	85	28,0%
Egzersiz alışkanlığı	haftada 30 dk'dan az	219	69,50%
	haftada 3 kez en az 30 dk	63	20%
	haftada en az 5 kez en az 30dk	33	10,50%
Ailede obezite	Var	225	71,4
	Yok	90	28,6



Şekil 4.1: Sosyodemografik veriler

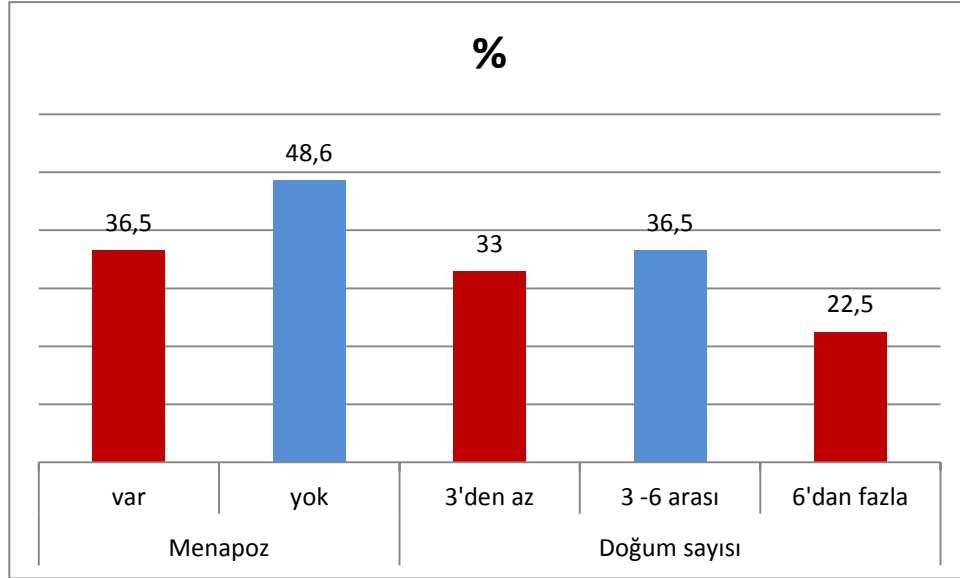


Şekil 4.2: Sosyodemografik veriler

Çalışmaya alınan kadınlar menapoz ve doğum sayılarına tablo 4.2 ve grafik 4.2'de verilmiştir. %36,5 (n=115)'i postmenapozal dönemde iken %48,6 (n=153)'sı premenapozal dönemdeydi. %33 (n=104)'ü ≤3, %36,5 (n=153)'i 3-6 doğum, %22,5 (n=71)'i ≥6 doğum yapmıştı.

Tablo 4.2: Menapoz durumları ve doğum sayıları

		n	%
Menapoz	var	115	36,5
	yok	153	48,6
Doğum sayısı	3'den az	104	33
	3 -6 arası	115	36,5
	6'dan fazla	71	22,5

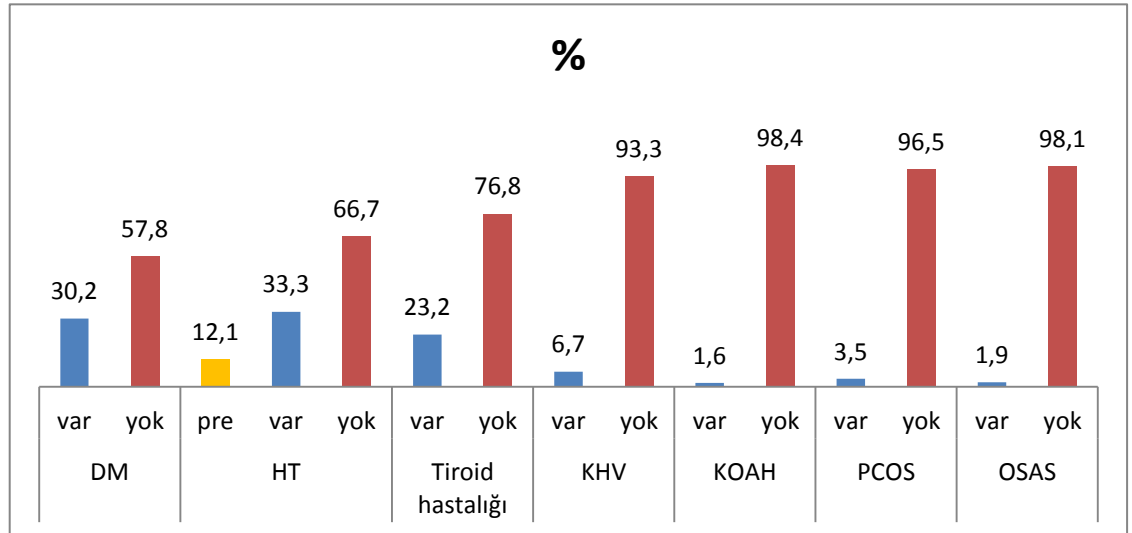


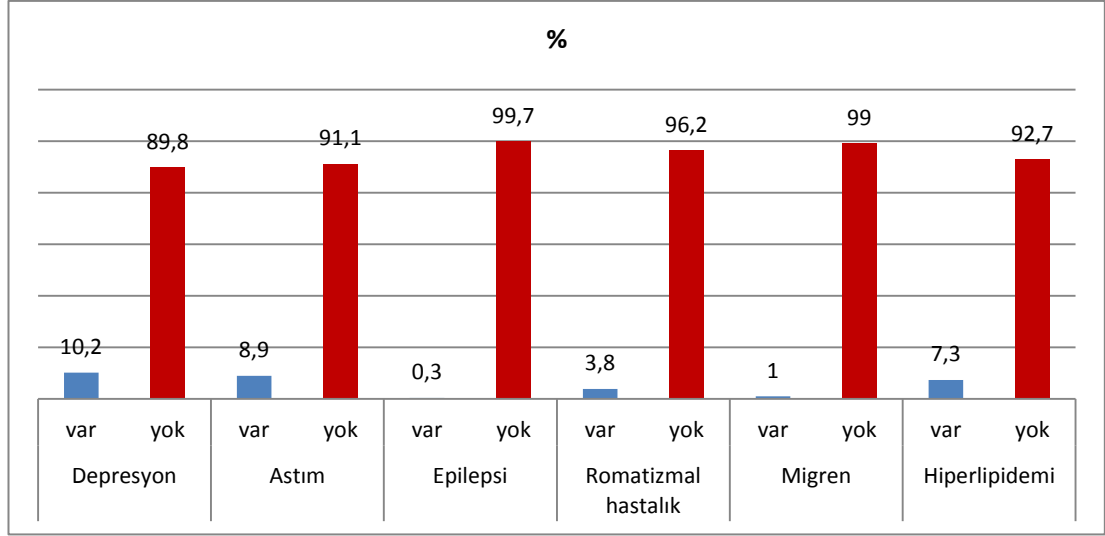
Şekil 4.3: Olguların menepoz durumları ve doğum sayıları

Çalışmaya alınan hastaların eşlik eden hastalıkları tablo 4.3 ve grafik 4.3'de verilmiştir. Katılımcıların ko-morbiditeleri incelendiğinde; %33,3 (n=105)'ünde hipertansiyon % 30,2 (n=95)'sinde diyabet, %12,1 (n=38)'i prediyabet, %23,3 (n=73)'ünde tiroid hastalığı, %6,7 (n=21)'sinde kardiyovasküler hastalık, %1,6 (n=5)'sında KOAH, %3,2 (n=10)'sinde PCOS, %1,9 (n=6) OSAS, %10,2 (n=32)'sinde depresyon %89,8 (n=283), %8,9 (n=28)'unda astım, %3,8 (n=12)'inde romatizmal hastalık, %1 (n=3)'inde migren %7,3 (n=23)'ünde hiperlipidemi vardı.

Tablo 4.3: Eşlik eden hastalıklar

		n	%
DM	var	95	30,2
	yok	182	57,8
	pre	38	12,1
HT	var	105	33,3
	yok	210	66,7
Tiroid hastalığı	var	73	23,2
	yok	242	76,8
KHV	var	21	6,7
	yok	294	93,3
KOAH	var	5	1,6
	yok	310	98,4
PCOS	var	11	3,5
	yok	304	96,5
OSAS	var	6	1,9
	yok	309	98,1
Depresyon	var	32	10,2
	yok	283	89,8
Astım	var	28	8,9
	yok	287	91,1
Epilepsi	var	1	0,3
	yok	314	99,7
Romatizmal hastalık	var	12	3,8
	yok	303	96,2
Migren	var	3	1
	yok	312	99
Hiperlipidemi	var	23	7,3
	yok	292	92,7

**Şekil 4.4:** Eşlik eden hastalıklar



Şekil 4.5: Eşlik eden hastalıklar

Çalışmaya alınan bireylerin BMI ve biyoempedans yöntemi ile elde edilen antropometrik ölçümleri değerleri tablo 4.4'te verilmiştir. Ortalama BMI $36,9 \pm 5,72$ kg/m², ort. vücut total yağ kütlesi $37,4 \pm 11,11$ kg, ort. abdominal yağ kütlesi $16,20 \pm 6,48$ kg, ort. vücut total kas kütlesi $55,61 \pm 9,08$ kg idi.

Tablo 4.4: BMI ve BİA ile elde edilen antropometrik ölçümler

	N	Mean±SD	Median (min-max)
BMI (kg/M2)	315	36,93±5,72	35,9 (30-58,8)
Yağ kütlesi (kg)	313	37,42±11,11	36 (18-82,9)
Abdominal yağ kütlesi (kg)	313	16,21±6,49	15,1 (4,5-53,1)
Vücut yağ oranı (%)	313	38,34±5,25	38,3 (23-53,8)
Kas kütlesi (kg)	311	55,61±9,08	54,1 (26-97,5)

Çalışmaya alınanların laboratuvar değerleri tablo 4.5'te verilmiştir. median AKŞ değerleri 99.0mg/dL (min:76-max:525), median HbA1c 5,8% (4,8-15,44), median C peptit 2,53 (0-6,77)ng/mL, median insülin 10,7 (3,3-73,8) uU/mL, median total kolesterol 203 (min:13.5-max:584.0)mg/dL, HDL-K kolesterol median 46 (23-80)mg/dL, LDL-K median 128 (min:38-max:235.0) mg/dL, trigliserid median 123.5 (min:43-max:995.0)mg/dL, Hb median 13,2 (9,1-106)mg/dL, vitamin b12 median 288 (15,4-2182)pg/mL, median TSH 1,8 (0,01-22,24)uIU/mL, D vitamini median 16,2 (0-666,5) ng/mL, HOMA-IR 2,69 (0,69-20,96) idi.

Tablo 4.5: Laboratuvar değerleri

	N	Mean±SD	Madian (min-max)
AKŞ (mg/dL)	312	112,76±46,56	99 (76-525)
HbA1 (C%)	310	6,17±1,44	5,8 (4,8-15,44)
Cpeptit (ng/mL)	260	2,63±1,09	2,53 (0-6,77)
İnsulin (uU/mL)	269	12,82±8,48	10,7 (3,3-73,8)
TK (mg/dL)	305	206,63±49,60	203 (13,5-584)
HDLK (mg/dL)	313	47,87±10,70	46 (23-80)
LDL-K mg/dL.	305	132,02±35,90	128 (38-235)
TG (mg/dL)	312	142,49±86,77	123,5 (43-995)
Hb. (mg/dL)	298	13,45±5,53	13,2 (9,1-106)
HOMA_IR...	265	3,47±2,77	2,69 (0,69-20,96)

Çalışmaya alınan hastalar metabolik fenotiplerine göre incelendiğinde % 80,6'sının (n=254) metabolik sağlıklı, %19,4'ünün (n =61) metabolik sağlıksız olduğu tespit edilmiştir.

Hastaların metabolik fenotipine göre demografik, BMI, biyoempedans yöntemiyle ölçülen antropometrik ve laboratuvar ölçümleri tablo 4.6'da verilmiştir. Yaş açısından MUO ve MHO gruplar arasında gruplar arası anlamlı fark görülmüştür (p=0,042). MUO grubun yaş ortalaması daha yüksek bulunmuştur. Cinsiyet dağılımı açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmuştur (p=0,006). BMI açısından gruplar arası anlamlı fark görülmüştür (p< 0.001). MUO grubun BMI'ları daha yüksek bulunmuştur. Yağ kütlesi açısından gruplar arası anlamlı fark görülmüştür (p=0,001). Vücut yağ yüzdesi açısından gruplar arası anlamlı fark görülmemiştir. (p=0,144). MUO grubun yağ yüzdesi daha yüksek bulunmuştur. Abdominal yağ kütlesi açısından gruplar arası anlamlı fark görülmüştür (p=0,029). MUO grubun abdominal yağ kütlesi daha yüksek bulunmuştur. Kas kütlesi açısından gruplar arası anlamlı fark görülmüştür (p< 0,001). MUO grubun kas kütlesi daha yüksek bulunmuştur. Açlık kan şekeri değerleri açısından gruplar arası anlamlı fark görülmüştür (p< 0,001). MUO grubun AKŞ'leri daha yüksek bulunmuştur. HbA1c değerleri açısından gruplar arası anlamlı fark görülmüştür (p< 0.001). MUO grubun HbA1c seviyeleri daha yüksek bulunmuştur. İnsülin değerleri açısından gruplar arası anlamlı fark görülmüştür (p< 0.001). MUO grubun insülin seviyesi daha yüksek bulunmuştur. C peptit değerleri açısından gruplar arası anlamlı fark

görülmüştür ($p \leq 0.001$). MUO grubun C peptit seviyesi daha yüksek bulunmuştur. LDL değerleri açısından gruplar arası anlamlı fark görülmemiştir ($p = 0.992$). Triglicerit değerleri açısından gruplar arası anlamlı fark görülmüştür ($p \leq 0.001$). MUO grubun TG seviyesi daha yüksek bulunmuştur HDL değerleri açısından gruplar arası anlamlı fark görülmüştür ($p \leq 0.001$). MHO grubun HDL seviyesi daha yüksek bulunmuştur. Total kolesterol değerleri açısından gruplar arası anlamlı fark görülmemiştir ($p = 0.849$). AİP seviyeleri açısından gruplar arası anlamlı fark görülmüştür ($p \leq 0.001$). MUO grubun AİP seviyeleri daha yüksek bulunmuştur HOMA-IR değerleri açısından gruplar arası anlamlı fark görülmüştür ($p \leq 0.001$). MUO grubun HOMA-IR seviyesi daha yüksek bulunmuştur

Tablo 4.6: Metabolik sağlıklı ve metabolik sağlıksız gruplar

	Metabolik fenotip				P
	Metabolik sağlıksız (n=253)		Metabolik sağlıklı (n=61)		
	Mean±SD	Median (min-max)	Mean±SD	Median (min-max)	
Yaş (yıl)	46,44	48 (19-76)	43,72±10,57	438 (19-739)	0,042
BMI (kg/m²)	37,55±5,86	36,4 (30-58,8)	34,27±4,20	33 (30-50)	<0.001
Yağ kütlesi (kg)	38,46±11,54	36,5 (18-82,9)	32,90±7,76	31,75 (19,6-60,2)	0,001
Vücutyağ yüzdesi	38,58±5,38	38,65 (23-53,8)	37,33±4,62	37,7 (25,7-44,8)	0,144
Abdomialyağ (kg)	16,67±6,89	15,4 (4,5-53,10)	14,11±3,69	14,4 (4,9-22,9)	0,029
Kas kitlesi (kg)	56,58±9,39	54,9 (35,9-97,5)	51,29±5,89	51,15 (26-70,7)	<0.001
AKŞ (mg/dL)	117,04±50,83	101 (76-525)	95,12±8,61	94 (81-118)	<0.001
HbA1c (%)	6,32±1,55	5,9 (4,8-15,44)	5,57±0,45	5,6 (4,8-7,5)	<0.001
C peptit (ng/mL)	2,76±1,12	2,65 (0-6,77)	2,08±0,73	1,99 (1,08-4,78)	<0.001
İnsulin (uU/mL)	13,89±9,06	11,4 (3,3-73,8)	8,93±4,05	8,40 (3,4-21,4)	<0.001
LDL-K (mg/dL)	132±37,34	128 (38-235)	132,1±29,72	128 (76-208)	0,992
TG (mg/dL)	155,23±91,45	137 (45-995)	90,07±26,46	87 (43-148)	<0.001
HDL (mg/dL)	45,24±9,91	43 (23-80)	58,72±5,96	58 (50-75)	<0.001
TK (mg/dL)	207,02±51,3	202,5 (13,5-584)	204,99±42,11	203 (14,5-290)	0,849
AIP	0,49±0,25	0,48(-0,5-1,55)	0,17±0,13	0,16(-1,9-0,42)	<0.001
HOMA_IR	3,85±2,98	2,97 (0,69-20,96)	2,11±1,0	1,90 (0,76-5,59)	<0.001

Tüm obez bireylerin kardiyovasküler hastalık riski tablo 4.7’de düşük, orta ve yüksek olarak sınıflandırılmıştır. KVH riski açısından değerlendirildiğinde yaş açısından gruplar arasında anlamlı bir fark yokken BMİ, total yağ kütlesi, vücut yağ yüzdesi, abdominal yağ kütlesi, total kas gruplarında anlamlı şekilde daha yüksekti. HDL-K seviyesi kütlesi, AKŞ,

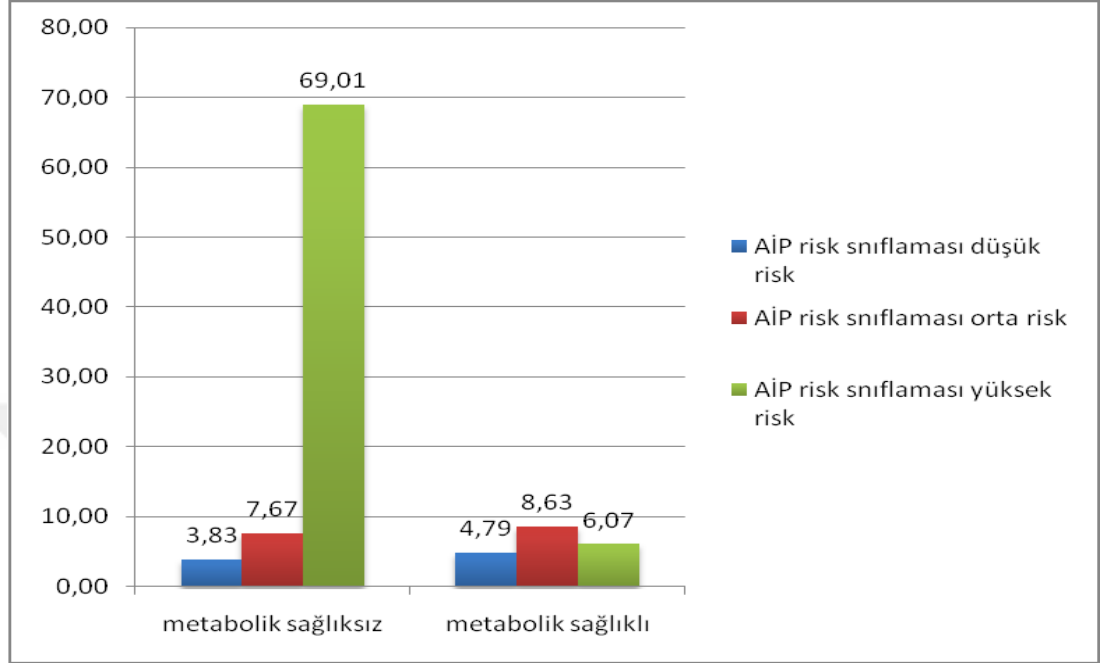
HbA1c, C peptit, total kolesterol, TG ve HOMA-IR seviyeleri yüksek risk ise düşük risk gruplarında anlamlı şekilde daha yüksekti.

Tablo 4.7: Tüm obez bireylerin KVH risk grupları

	düşük risk	orta risk	yüksek risk	p
	n (%)	n (%)	n (%)	
BMI (kg/m²)	27 (9)	51 (16)	234 (75)	<0,001
Yaş (yıl)	27 (9)	51 (16)	235 (75)	0,126
Total yağ kütlesi (kg)	27 (9)	50 (16)	234 (75)	0,001
Total yağ yüzdesi (%)	27 (9)	50 (16)	234 (75)	0,031
Abdominal yağ kütlesi (kg)	27 (9)	50 (16)	234 (75)	0,001
Total kas kütlesi (kg)	27 (9)	50 (16)	232 (75)	0,002
AKŞ (mg/dL)	27 (9)	51 (16)	234 (75)	0,019
Hba1c (%)	26 (8)	50 (16)	233 (76)	0,006
Cpeptit (ng/mL)	21 (8)	43 (17)	195 (75)	<0,001
İnsülin (uU/mL)	21 (8)	47 (18)	200 (75)	<0,001
TK (mg/dL)	26 (8)	50 (16)	229 (75)	0,009
HDL (mg/dL)	27 (9)	51 (16)	235 (75)	<0,001
LDL (mg/dL)	27 (9)	50 (16)	228 (75)	0,014
TG (mg/dL)	26 (8)	51 (16)	235 (75)	<0,001
HOMA_IR	20 (8)	47 (18)	198 (75)	<0,001

Bulgular

KVH risk sınıflamasına göre MUO ve MHO gruplar arası fark şekil 4.6'da gösterilmiştir. MUO'arın %69.01'inin KVH açısından yüksek riskli, %7.67'sinin orta riskli, %3,83'ünün düşük riskli olduğu görülmüştür.



Şekil 4.6: Her iki grubun AİP'e göre KVH risk sınıflandırma

MHO grubun kardiyovasküler hastalık riski tablo 4.8'de düşük, orta ve yüksek olarak sınıflandırılmıştır. KVH riski açısından yüksek risk grubunda olanların BMI'ları, yaşları ve total yağ doku kütlesi, yağ doku yüzdesi ile C peptit, total kolesterol, LDL-K ve TG seviyeleri anlamlı şekilde yüksek iken abdominal yağ doku kütlesi, total kas kütlesi, AKŞ, HbA1c, insülin ve HOMA-IR seviyeleri açısından gruplar arasında anlamlı bir fark yoktu. HDL seviyesi ise düşük riskli grupta anlamlı şekilde yüksekti.

Tablo 4.8: MHO ve KVH risk grupları

AİP	düşük risk (≤0,1)	orta risk (0,1- 0,24)	yüksek risk (≥0,24)	p
	n (%)	n (%)	n (%)	
BMI (kg/m²)	15 (25)	27 (43)	19 (32)	0,01
Yaş (yıl)	15 (25)	26 (43)	19 (32)	0,035
Total yağ kütlesi (kg)	15 (25)	26 (43)	19 (32)	0,011
Total yağ yüzdesi (%)	15 (25)	26 (43)	19 (32)	0,017
Abdominal yağ kütlesi (kg)	15 (25)	26 (43)	19 (32)	0,137
Total kas kütlesi (kg)	15 (25)	27 (43)	19 (32)	0,332
AKŞ/ mg/dL)	15 (25)	27 (43)	19 (32)	0,574
Hba1c (%)	15 (25)	26 (44)	18 (31)	0,075
C peptit (ng/mL)	10 (20)	24 (47)	17 (33)	0,042
İnsülin (uU/mL)	14 (24)	26 (45)	18 (31)	0,142
TK (mg/dL)	14 (24)	26 (44)	19 (32)	0,034
HDL (mg/dL)	15 (25)	27 (44)	19 (31)	0,035
LDL (mg/dL)	15 (25)	27 (44)	19 (31)	0,012
TG (mg/dL)	15 (25)	27 (44)	19 (31)	<0,001
HOMA_IR	14 (24)	26 (45)	18 (31)	0,165

MUO grubunun kardiyovasküler hastalık riski tablo 4.9'da düşük, orta ve yüksek olarak sınıflandırılmıştır. KVH risk açısından değerlendirildiğinde BMI, yaş, total yağ doku kütlesi, total yağ doku yüzdesi, abdominal yağ doku kütlesi, total kas kütlesi ile AKŞ, HbA1c ve LDL-K seviyeri açısından gruplar arasında anlamlı bir fark yokken C peptit, insülin, total kolesterol, TG ve HOMA-IR seviyeleri ise yüksek riskli grupta anlamlı şekilde yüksekti. HDL-K seviyeleri ise düşük riskli grupta anlamlı şekilde yüksek iken orta ve yüksek riskli gruplarda anlamlı şekilde azalmaktaydı.

Tablo 4.9: MUO ve KVH risk grupları

	düşük risk	orta risk	yüksek risk	p
	n (%)	n (%)	n (%)	
BMI kg/m²	12 (5)	24 (10)	216 (86)	0,127
Yaş (yıl)	12 (5)	24 (10)	215 (86)	0,112
Total yağ kütlesi (kg)	12 (5)	24 (10)	215 (86)	0,5
Total yağ yüzdesi %	12 (5)	24 (10)	215 (86)	0,644
Abdominal yağ kütlesi (kg)	12 (5)	24 (10)	215 (86)	0,860
Total kas kütlesi (kg)	12 (5)	24 (10)	213 (86)	0,495
AKŞ/ mg/dL	12 (5)	24 (10)	215 (86)	0,557
Hba1c (%)	11 (4)	24 (10)	215 (86)	0,167
C peptit (ng/mL)	11 (5)	19 (9)	178 (86)	0,001
İnsulin (uU/mL)	7 (3)	21 (10)	182 (87)	0,025
TK (mg/dL)	12 (5)	24 (10)	210 (85)	0,039
HDL (mg/dL)	12 (5)	24 (10)	215 (86)	<0,001
LDL (mg/dL)	12 (5)	23 (9)	209 (86)	0,11
TG (mg/dL)	11 (4)	24 (10)	216 (86)	<0,001
HOMA_IR	6 (3)	21 (10)	180 (87)	0,024

MHO ve MUO'lerde AİP ile yaş, antropometrik ölçümler ve laboratuvar ölçümleri ile arasındaki korelasyon tablo 4.10'da verilmiştir. AİP ile BMI arasında MHO grubunda ($r=0,193$; $p=0,118$), anlamlı korelasyon görülmezken MUO grubunda ($r=0,147$; $p=0,022$) korelasyon görülmüştür. Total vücut yağ kütlesi ile MHO ($r=0,264$; $p=0,025$) ve MUO ($r=0,143$; $p=0,32$) her iki grupta da anlamlı korelasyon görülmüştür. Abdominal yağ kütlesi ile MHO ($r=0,270$; $p=0,028$) ve MUO ($r=0,140$; $p=0,029$) her iki grupta anlamlı korelasyon görülmüştür. Total vücut kas kütlesi ile MHO grubunda ($r=0,159$; $p=0,210$) anlamlı korelasyon görülmezken MUO

grubunda ($r=0,264$; $p<0.001$) anlamlı korelasyon görülmüştür. Yaş ile MHO ($r=-0,06$; $p=0,629$) ve MUO ($r=-0,082$; $p=0,202$) her iki grupta anlamlı korelasyon görülmemiştir. AKŞ ile MHO ($r=-0,279$; $p=0,022$) ve MUO ($r=-0,214$; $p=0.001$) her iki grup için anlamlı korelasyon görülmüştür. HbA1c ile MHO ($r=0,190$; $p=0,133$) grubunda anlamlı korelasyon MUO ($r=0,198$; $p=0,002$) anlamlı korelasyon görülmüştür. C peptit ile MHO ($r=0,359$; $p=0,005$) ve MUO ($r=0,22$; $p<0,001$) her iki grupta anlamlı korelasyon görülmüştür. İnsülin ile MHO ($r=0,418$; $p=0,001$) ve MUO ($r=0,253$; $p<0,001$) her iki grupta anlamlı korelasyon görülmüştür. Total kolesterol ile MHO grubunda ($r=0,53$; $p=0,678$) anlamlı korelasyon görülmezken MUO grubunda ($r=0,135$; $p=0,036$) anlamlı korelasyon görülmüştür. HDL ile MHO ($r=-0,620$; $p<0.001$) ve MUO ($r=-0,634$; $p<0.001$) her iki grupta anlamlı korelasyon görülmüştür. LDL ile MHO ($r=0,176$; $p=0,158$) ve MUO ($r=0,43$; $p=0,504$) her iki grupta anlamlı korelasyon görülmemiştir. TG ile MHO ($r=0,881$; $p<0.001$) ve MUO ($r=0,823$; $p<0.001$) her iki anlamlı korelasyon görülmüştür.

Tablo 4.10: Gruplar arası AİP ile KVH riski artışı korelasyon analizi

Metabolik fenotip	metabolik sağlıksız			metabolik sağlıklı		
	AIP			AIP		
	r	p	n	r	p	n
BMI	,147*	0,022	246	0,193	0,118	67
Fat	,143*	0,025	245	,264*	0,032	66
Abdominal	,140*	0,029	245	,270*	0,028	66
Muscle	,264**	<0,001	243	0,159	0,201	66
Yaş	-0,082	0,202	245	-0,06	0,629	67
Akş	,214**	0,001	245	-,279*	0,022	67
Hba1c	,198**	0,002	245	0,19	0,133	64
Cpeptit	,266**	<0,001	200	,359**	0,005	59
İnsülin	,253**	<0,001	203	,418**	0,001	65
Tkol	,135*	0,036	240	0,053	0,678	65
Hdl	-,634**	<0,001	246	-,620**	0,001	67
Ldl	0,043	0,504	239	0,176	0,158	66
Tg	,823**	<0,001	245	,881**	<0,001	67

TARTIŞMA ve SONUÇ

5.1 TARTIŞMA

Son yıllarda yapılan bazı çalışmalar obezitenin her zaman metabolik anormallikler ve artmış kardiyometabolik komplikasyon riski ile birlikte olmadığını göstermiştir. Evrensel olarak kabul edilen kriterlerin eksikliği nedeniyle metabolik sağlıklı obezite kavramını (MHO) tanımlamak için yapılmakta olan prevalans çalışmaları arasında büyük ölçüde farklılıklar vardır. Ayrıca MHO'nun prognostik olarak metabolik sağlıklı obeziteye (MUO) doğru ilerlemesi nedeniyle bu durumu etkileyen faktörler giderek artan şekilde tartışılmaktadır (124).

Yapılan çalışmalarda genel olarak obez bireylerin %15-45'inin metabolik sağlıklı olduğu tespit edilmiştir (125).

Çalışmamızda da benzer şekilde metabolik sağlıklı obez bireylerin sayısı tüm katılımcıların %19.42'si olarak görüldü.

Mauara Scorsattove ve Glorimar'ın obez 239 kadın hastada yaptığı bir çalışmada artan BMI seviyelerinin MUO grubu ilişkisi anlamlı olarak değerlendirilmiştir (7).

Eckel ve ark. normal kilolu, fazla kilolu ve obez 90257 katılımcıyı MHO ve MUO olarak gruplandırarak yaptıkları prospektif kohort çalışmada MUO gruplarda BMI değerlerini MHO'lerden daha yüksek olarak tespit etmişlerdir (126).

Esteghamati ve ark. fazla kilolu, hafif obez, orta dereceli obez ve morbid obez 2309 katılımcı ile yaptıkları bir çalışmada artan BMI ile metabolik sendromun sıklığının arttığını tespit etmişlerdir (127).

Bizim çalışmamızda da bu çalışmalara benzer olarak BMİ değerleri MUO grupta MHO grubuna göre anlamlı şekilde daha yüksek olarak tespit edildi.

Obezitenin gerçek tanımını vücutta total yağ doku miktarı artışıdır. BMİ kullanımı pratik olmasına rağmen vücuttaki total yağ doku miktarı ve yağ doku oranı hakkında yeterince bilgi vermemektedir. Bu nedenle obez bireylerdeki yağ doku birikimi ve bununla ilişkili metabolik komplikasyonlar ile sebep olduğu kardiyovasküler hastalık risklerini tanımlamak için vücut total adipoz doku kütlesi ve kompartmanlarının etkisini araştıran çok sayıda çalışma yapılmıştır (24, 25).

Steven R.Smith ve ark. kadın ve erkeklerin gönüllülerin olduğu 199 katılımcı ile total yağ doku kütlesi ve visseral adipoz doku, abdominal subkutan adipoz doku, derin subkutanöz abdominal adipoz doku ve superfisiyal subkutanöz abdominal adipoz doku miktarlarını belirleyerek yaptığı bir çalışmada vücuttaki total yağ doku miktarının visseral ve subkutan yağ dokuya oranla daha fazla artan şekilde metabolik sağlığı olumsuz etkilediği tespit etmişlerdir (128).

Prasanna Santhanam ve ark. NHANES verilerinin analizi ile yaptıkları bir çalışmada DXA ile belirlenmiş vücut yağ yüzdelerini insülin direncini belirlemek için kullanılabilecek bir biyobelirteç olabileceğini belirtmişlerdir (129).

Çalışmamızda da literatür ile benzer şekilde vücut total yağ kütlesi MUO bireylerde anlamlı şekilde daha yüksekti.

Abdominal obezitenin metabolik sendrom ile birlikte seyrettiği, Tip 2 diyabet ve kardivasküler hastalıklar risk artışında etkili faktörlerden biri olduğu uzun yıllardır bilinmektedir (130). Pratik olarak abdominal obeziteyi belirlemek için bel/kalça oranı kullanılmaktadır (4). Ancak kişisel ölçüm tekniklerinden, etnik kökenden ve ırk gibi faktörlerden etkilenmesi, diğer yağ doku kompartmanlarının oluşturduğu kümülatif metabolik etkileri nedeniyle abdominal obezitenin MHO ve MUO kavramları arasındaki ilişkisi halen tartışma konusudur (4).

S velho ve ark. 2803 kadın ve 2557 erkek katılımcı ile yaptıkları karşılaştırmalı kesitsel bir çalışmada BİA ile belirledikleri abdominal yağ oranı ve BMİ'ya göre katılımcıları ayrı ayrı gruplandırdıklarına gruplardaki

yüzdelerin değiştiğini, artmış bel çevresi ve abdominal yağ oranının metabolik sağlık ile ilişkisinin ters orantılı olduğunu tespit etmişlerdir (131).

Yine Hayes L.ve ark. 39 obez kadın katılımcı ile yaptığı bir çalışmada artan abdominal yağ oranı ve insülin direnci MUO ile korele olduğu görülmüştür (132).

A.Brezina ve ark abdominal obez olup BMI'ları heterojen 503 kadın katılımcı ile yaptıkları bir çalışmada MHO ve MUO gruplar arasında, bel çevresi ve bel/kalça oranının artması MUO ile anlamlı ilişkili olduğunu belirlemişlerdir (130).

Çalışmamızda da literatürde ki çalışmalara benzer şekilde abdominal yağ kütlesi arttıkça metabolik sağlığın olumsuz etkilendiği, MHO grubuna kıyasla MUO grubunda abdominal yağ kütlesinin daha fazla olduğu ve bununla birlikte KVH riskinin de arttığı tespit ettik.

Brezina ve ark. yaptığı aynı çalışmada risk faktörü olarak katılımcıların yaş dağılımları incelenmişler ve yaş ilerledikçe MUO oranının arttığı görmüşlerdir (130).

Mark Hamer and Emmanuel Stamatakis'in ile metabolik sağlıklı fazla kilolu ve obez, metabolik sağlıksız fazla kilolu ve obez gruplara ayırarak 22.203 kadın ve erkek katılımcı ile yaptıkları bir çalışmada her iki cinsiyette ve her iki metabolik sağlıksız grupta artan yaş ile KVH riski arasında anlamlı bir ilişki olduğunu tespit etmişlerdir (133).

Jana V van Vliet-Ostaptchouk ve ark. çok merkezli bir kohort çalışmasının verilerini birleştirerek yaptığı bir analizde her iki cinsiyette artan yaş ile MUO'nun korele olduğunu belirlemişlerdir (134).

Bizim çalışmamızda da literatürdeki çalışmalar ile uyumlu şekilde MUO grubun yaş ortalaması MHO gruba göre daha yüksek olarak görüldü.

İskelet kasının postprandiyal glukozu kullanabilen bir organ olmak gibi önemli metabolik etkileri vardır. Obez bireylerde vücut kompozisyonun metabolik fenotip üzerindeki etkilerini tanımlayabilmek için yağ doku kadar vücut kas kütlesinin de irdelenmesi önem arz etmektedir (113).

M. J. Müller ve arkadaşları obezite, metabolik sendrom ile vücut kompozisyonları ilişkisi tanımlamak için yaptığı bir çalışmada, kas kütlesi

artışıyla beraber BMI ve HOMA-IR'nin arttığı tespit etmişler, bu artışın tek başına kas kütlesinin artışına bağlı değil kas doku/yağ dokusu oranının artmasına bağlamışlardır (135).

Anthony D. Karelis ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada metabolik sağlıklı normal ağırlıktaki kadın bireyler ile metabolik sağlıklı obez kadın bireyler karşılaştırılmış ve sonucunda metabolik sağlıklı obez grupta BMI artışı ile birlikte total kas ve yağ doku kütlesinin artmış olmasına rağmen birbirine oranları dikkate alındığında metabolik sağlıklı normal kilolu grupta yağ/kas oranının daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (122).

Ming Jung Lee ve ark. her iki cinsiyette obez ve obez olmayan metabolik sağlıklı ve sağlıklı katılımcılar ile yaptığı bir çalışmada artan iskelet kas kütlesinin obez olmayan bireylerde metabolik olarak sağlıklı fenotipe ilerleme riskinin azalması ile anlamlı derecede ilişkili olduğunu tespit etmelerine rağmen obez bireylerde anlamlılık belirleyememişlerdir (136).

Çalışmamızda ise MUO grubunda total kas kütlesi MHO'dan daha yüksekti. Bu bulgu gruplar arası yaş, cinsiyet, grupların sayısal olarak ve BMI dağılımları açısından homojen olmaması ve çalışmamız planlanırken vücut kas dokusunun yağ dokusuna olan oranının değerlendirmeye alınmış olmamız ile açıklanabilir.

Literatürdeki metabolik sağlığı tanımlayıcı çalışmaları antropometrik ölçümlerin yanında laboratuvar verileri ile de birlikte yapılmakta ve sonuçlar bir bütün olarak analiz edilmektedir.

Jennifer L Shea ve ark. yaptığı obez bireylerde BMI ve metabolik sağlık ilişkisini inceledikleri bir çalışmada kan basıncı, trigliserid, HDL-K, glukoz, HOMA-IR ve CRP seviyelerinin metabolik sağlıklı obezlerde anlamlı şekilde daha yüksek olduğunu tespit etmişlerdir (137).

Brezina ve ark. MHO ve MUO katılımcılar ile yaptığı bir çalışmada MUO grupta kan basıncı, glukoz, insülin, HOMA-IR, total kolesterol, LDL-K ve trigliserid seviyeleri MHO gruptan anlamlı şekilde yüksek iken HDL-K seviyeleri ise anlamlı şekilde düşük olduğunu tespit etmişlerdir (130).

Çalışmamızda da literatür ile benzer şekilde her iki grubun AKŞ, TK, TG, C peptit, insülin, HbA1c, HOMA-IR ve AİP seviyeleri karşılaştırıldığında MUO

grubundaki tüm laboratuvar parametreleri MHO grubuna kıyasla anlamlı şekilde daha yüksek değerlendirildi. HDL-K seviyeleri MUO grubunda anlamlı şekilde daha düşük olduğu görüldü. LDL-K seviyeleri her iki grupta metabolik sağlık ile anlamlı ilişkili değildi.

Obezitenin kardiyovasküler hastalık ve hastalık riskini arttırdığı bilinmektedir. Adipoz doku vücut ağırlığı homeostazını etkilemesinin yanında insülin direnci ve tip2 DM gelişiminde rol aldığı bilinmektedir. Bununla birlikte lipid seviyelerini, kan basıncını etkileyen, protromboz, endotel disfonksiyonu ve inflamasyona neden olan biyoaktif moleküller de salgılayarak kardiyovasküler hastalığa neden olmaktadır (138).

Vitnr ve ark. 6 farklı popülasyonlarda klinik çalışmadan elde edilen verileri özetleyerek 8394 katılımcı ile yaptığı bir çalışmada artan AİP değerleri ile artan KVH ve yaş, BMI, bel çevresi, tip 2 DM, kan basıncı, sigara, TG, TC, LDL-C, apoB, HDL-C ve TC / HDL-C ile pozitif ilişkili olduğunu göstermişlerdir (139).

Phillips M. ve ark. MetS'li 486 katılımcı ile BMI ve total vücut yağı yüzdelerini ile KVH risk arasındaki ilişkiyi inceledikleri bir çalışmada her iki kritere göre obez katılımcıların olduğu grupta yüksek CRP, AİP, insülin, lipid paneli, HOMA-IR seviyeleri artan KVH riski açısından anlamlı ilişkili tespit etmişlerdir (140).

Çalışmamızda da literatürde ki çalışmalara paralel olarak tüm obez bireylerin AİP ile KVH risk değerlendirilmesi yapıldığında BMI, vücut yağ kütlesi, yağ yüzdesi, abdominal yağ kütlesi, kas kütlesi, AKŞ, HbA1c, C peptit, insülin, total kolesterol, LDL-K, trigliserid, HOMA-IR düzeyleri arttıkça KVH anlamlı şekilde arttığını gördük. Artan HDL- K seviyelerinin ise yine literatüre paralel olarak KVH riski azalttığı görüldü. Ayrıca BMI, vücut yağ kütlesi, yağ yüzdesi, abdominal yağ kütlesi, kas kütlesi, AKŞ, HbA1c, C peptit, insülin, total kolesterol, LDL-K, trigliserid, HOMA-IR düzeyleri arttıkça bireylerin düşük KVH riskinin arttığı görüldü. Bu da literatürle benzer olarak değerlendirildi.

Chen X. Ve ark. normal kilolu, fazla kilolu ve obez MHO ve MUO 10089 katılımcı ile yaptıkları bir çalışmada, laboratuvar bulgularını incelediklerinde tüm metabolik sağlıksız subgruplarda kan basıncı, AKŞ, TG, total

kolesterol, LDL seviyelerinin MHO subgruplar ile karşılaştırıldığında anlamlı şekilde daha yüksek iken HDL seviyelerinin ise daha düşük olduğunu tespit ederek metabolik sağlık durumunun KVH açısından obeziteden daha önemli bir parametre olduğunu belirtmişlerdir (141).

Yine Brezina ve ark. 503 abdominal obez MUO ve MHO katılımcılar ile yaptığı çalışmada MUO grubun AKŞ, total kolesterol, LDL, TG, HOMA-IR, insülin, TA seviyeleri daha yüksek iken HDL seviyeleri daha düşük olarak görülmüş (130).

G.Calori ve ark insulin direncine göre KVH riskini belirledikleri MHO ve MUO katılımcılar ile yaptıkları bir çalışmada MUO grubunda HDL seviyeleri düşük iken AKŞ, TA, TG, fibrinojen seviyelerini, KVH ve tüm nedenli mortalite oranını MHO gruptan daha yüksek bulmuşlardır (142).

Çalışmamızda da literatür ile benzer şekilde MHO ve MUO her iki grupta AİP ile KVH risk artışını analiz ettiğimizde MHO grubunda total yağ kütlesi, abdominal yağ kütlesi, AKŞ, C peptit, insülin, HDL ve TG seviyeleri ile anlamlı ilişkili bulundu. MUO grubunda ise BMI, total yağ kütlesi ve abdominal yağ kütlesi, kas kütlesi, AKŞ, hbA1c, c peptit, insülin, TK, HDL, TG seviyeleri ile anlamlı ilişki tespit ettik. Yaş ve LDL-K ile her iki grupta da anlamlı bir korelasyon bulunmadı.

Özge Küçükerdönmez ve ark. yaptığı Tip2 DM tanılı katılımcılar ile yaptığı bir çalışmada bel çevresi, VAI ve viseral yağlanma HOMA-IR ile, bel çevresi ve VAI ise AİP ile pozitif ilişkili bulmuşlardır (143).

Song ve ark. 316 katılımcı ile yaptıkları Tip2 DM tanılı ve obez ile DM olmayan bireyleri karşılaştırmışlar. Sonuç olarak AİP, vücut yağ kütlesi, bel/kalça oranı, viseral yağ doku kütlesi, AKŞ ve HOMA-IR DM olmayan gruba göre anlamlı derecede yüksek bulunurken HDL-K ise anlamlı şekilde düşük bulunmuş (144).

Mongraw –Chaffin M. Ve ark. 6809 katılımcı ile obezite ve KVH riski MetS arasındaki korelasyonu incelemek için yaptıkları çalışmanın bulgularına göre metabolik sağlıklı obezite ile KVH arasında anlamlı bir korelasyon görülmemiş. Ancak takip süresi boyunca katılımcıların neredeyse yarısında MetS gelişmiş ve metabolik sağlıksız hale gelmişlerdir ve MetS ve MUO

bireyleri MHO ve sağlıklı normal kilolu bireyler ile karşılaştırdıklarında anlamlı şekilde KVH riskinin arttığını tespit etmişlerdir (145).

Mirzaei B ve ark. metabolik durumları ve BMI'lerine göre metabolik sağlıklı ve sağlıklı, normal kilolu, fazla kilolu ve obez olarak gruplara ayrılmış katılımcılar ile yaptıkları bir çalışmada metabolik sağlıklı obez ve fazla kilolu gruplarda KVH risk artışı tespit etmemelerine rağmen tüm metabolik sağlıklı gruplarda KVH'ın arttığını tespit etmişlerdir (146).

Akaal Kaur ve ark. 20 yıldan fazla takip süreli, obez, fazla kilolu ve normal kilolu kadın katılımcılar ile yaptıkları bir çalışmada obez ve fazla kilolu gruplarda HOMA-IR, Matsuda-ıs ve CRP seviyeleri normal kilolulara göre hafif yüksek seyrettiğini ve metabolik sağlıklı fazla kilolu bireylerin takip süresi boyunca çalışmada belirlenen cut-off değerlere yakın olanların daha fazla sayıda metabolik sağlıksızlık dönüşümü gösterdiklerini bulmalarına rağmen metabolik sağlıklı obez ve fazla kilolu bireylerde normal kilolulara ile kıyaslandığında KVH risk artışının olmadığını tespit etmişlerdir (147).

Bit Mirzaei ve ark. katılımcıları MHO ve MUO normal kilolu, fazla kilolu ve obez olarak 6 gruba ayırarak 12 yıl boyunca takip etmişler. KVH risk analizi yaptıkları bu çalışmada MHO ve MH fazla kilolu gruplarda KVH risk artmamasına rağmen metabolik sağlıklı tüm gruplarda KVH riskin arttığını tespit etmişlerdir (146).

Javier Gómez-Ambrosi ve ark. kesitsel karşılaştırmalı bir çalışmada CRP, fibrinojen, ürik asit kardiyometabolik ve proinflatuar profil belirteçlerinin MHO ve MUO grupların her ikisinde de benzer şekilde arttığını tespit etmişlerdir (148).

Byun AR ve ark. metabolik sağlıklı ve sağlıklı normal kilolu, fazla kilolu ve obez gruplarda KVH veya inme prevalanslarını inceledikleri retrospektif bir çalışmada metabolik sağlıklı tüm gruplarda KVH veya inme sıklığı metabolik sağlıklı gruplardan anlamlı şekilde daha yüksek olduğunu tespit etmişlerdir. Ayrıca metabolik sağlıklı subgruplarda gruplar arası KVH veya inme prevalansı açısından anlamlı bir fark tespit etmemişlerdir. Yine aynı çalışmada metabolik sağlıklı subgruplarda fazla kilolu ve obez bireyler ile normal kilolular arasında KVH veya inme prevalansı açısından anlamlı fark tespit edilmemiştir (149).

Ruperez ve ark. metabolik sağlıklı ve metabolik sağlıksız fazla kilolu/obez prepubertal çocuklarda plazma rezistin, leptin, miyeloperoksidaz ve AİP seviyeleri MUO gruplarda anlamlı şekilde yüksek tespit etmişlerdir (150).

Hinnouhu GM ve ark. yaptığı metabolik fenotip ile Tip2 DM ve KVH ilişkisini inceledikleri retrospektif bir çalışmada MHO bireylerde Tip2 DM ve KVH riski metabolik sağlıklı normal kilolulara göre arttığını belirlemişlerdir. MUO grubu, MHO grup ile karşılaştırdıklarında ise Tip2 DM açısından belirgin risk artışı varken KVH riski açısından olmadığını tespit etmişlerdir (151).

Rhee EJ ve ark. obezite ve metabolik sağlığın aterosklerotik etkilerini incelemek amacıyla koroner arter kalsiyum skoru kullanarak yaptıkları bir çalışmada subklinik aterosklerozun metabolik sağlık ile obeziteden daha yakın ilişkili olduğunu tespit etmişlerdir (152).

Fan J ve ark. metabolik anormallikler ve obezitenin KVH ve mortalite risk artışını incelemek amacıyla yaptığı bir meta-analizde metabolik sağlıklı obez ve fazla kilolu bireylerde KVH, KVH ilişkili ve tüm nedenli mortalite risklerinin arttığını, metabolik sağlıksız normal kilolu bireylerde daha fazla arttığını, metabolik sağlıksız bireylerin ise en riskli grup olduğunu tespit etmişlerdir (153).

Çalışmamızda da tüm obez bireylerde KVH riski artmış olmasına rağmen subgruplar arasında risk artışı ve etkileyen parametreler açısından farklılıklar olduğu tespit edildi. MUO'lerde KVH riski MHO'lardan anlamlı şekilde daha fazla artmış ve yüksek riskli gruptaki hasta oranı belirgin şekilde daha fazlaydı. MHO grubunda ise KVH riski daha az ve orta seviyede riskli gruptaki oranı daha fazlaydı. KVH risk artışı MUO'larda BMİ, total vücut yağı, abdominal yağ kütlesi, kas kütlesi, AKŞ, HbA1c, C peptit, insülin, TK, HDL ve TG seviyeleri ile korele iken MHO'lerde total vücut yağı, abdominal yağ kütlesi, AKŞ, C peptit, insülin, TG ve HDL-K ile korelasyonu vardı. KVH risk grupları açısından bakıldığında MUO yüksek riskli grupta C peptit, insülin, total kolesterol, TG ve HOMA-IR seviyeleri anlamlı şekilde yüksek iken MHO yüksek riskli grupta BMI, yaş, total yağ doku kütlesi, yağ doku yüzdesi, C peptit, total kolesterol, LDL-K ve TG seviyelerin anlamlı şekilde yüksekti.

5.2 ÇALIŞMANIN KISITLILIĞI

Çalışmamızda çok uzun olmayan bir takip süresi içinde kesitsel bir inceleme yapılması en önemli kısıtlayıcı faktördür. Bunun yanı sıra hasta sayısının yeterince çok olmaması da bir diğer önemli unsurdur. Ayrıca katılımcıların yaş aralığındaki değişkenlik ve sayısal olarak kadın-erkek oranı açısından belirgin çoğunluğun kadın olması da çalışmamızı kısıtlayan diğer faktörlerdir. Literatür incelendiğinde metabolik sağlık kriterlerinin değişkenlik göstermesi ve tek bir ortak görüş olmamasının da çalışmamızda kısıtlılığa neden olmuş olabileceğini düşünmekteyiz.

5.3 SONUÇ

Obezite çağımızda epidemi halinde yayılmakta ve sağlık harcamalarında artış ile ülkelerin ekonomilerine ağır yükler getirmektedir. Tüm dünyada obezite ve komplikasyonları sigaradan sonra önlenebilir hastalıkların ve ölümlerin en önemli nedenidir. Obeziteyi doğru şekilde tanımlanmak ve bireysel risk değerlendirmesi yaparak tedavi stratejileri geliştirmek obezite ile etkin şekilde mücadele edebilmek için önemlidir. Bu bakımdan metabolik sağlık kavramı ve metabolik sağlığı tanımlayıcı çalışmalar önem arz etmektedir. Çalışmamızda da obez bireylerde metabolik sağlığı etkileyen faktörler irdelenerek KVH risk artışı ile ilişkileri incelenmiştir.

Çalışmamızda sonuç olarak obez bireylerde yaş, BMI, total yağ kütlesi, abdominal yağ kütlesi, kas kütlesi, AKŞ, HbA1c, insülin, C peptid, TG, HDL-K, AİP, HOMA-IR seviyelerinin metabolik sağlığı etkileyen parametreler olduğu tespit edildi. HDL-K dışındaki diğer parametrelerin yükselen seviyelerinde metabolik sağlıksız obezitenin ortaya çıktığı ve KVH riskinin arttığı tespit edildi. MHO ve MUO gruplar KVH risk açısından düşük, orta ve risk gruplarına ayrıldığında her iki grupta farklı sonuçlar elde edilmiştir. MHO grubunda BMİ, yaş, total yağ kütlesi, vücut yağ yüzdesi, abdominal yağ kütlesi, C peptid, insülin, total kolesterol ve trigliserit düzeylerinin KVH riskinin anlamlı şekilde arttırdığı ve hastaların sayısal olarak orta risk grubunda kümelenildiği tespit edildi. MUO grubunda ise artan C peptid, insülin, total kolesterol ve trigliserit düzeylerinin KVH riskini anlamlı derecede arttırdığı ve sayısal olarak hastaların yüksek risk grubunda

kümelendiği görüldü. Ayrıca MHO bireylerde metabolik parametrelerin yanı sıra total yağ kütleği, abdominal yağ kütleği ve total yağ yüzdesinin KVH risk faktörü olarak etkili olduğu belirlendi.

Bulgularımızın gruplar arası farklılığı göz önünde bulunduruluğunda bireysel risk faktörlerinin analiz edilerek obezite takip ve tedavisinin daha etkin şekilde yapılması durumunda KVH'lara ve obezitenin diğer komplikasyonlarına bağlı mortalitenin azaltılabileceğini düşünmekteyiz.



Kaynaklar

1. Obesity. fact-sheets/detail/obesity-and-overweight World Health Organisation. Health topics. Obesity. World Health; 2018 [Available from: <https://www.who.int/newsroom/>].
2. Türkiye İstatistik Kurumu hwtgt. Türkiye Sağlık Araştırması 2016 [Available from: <http://www.tuik.gov.tr>].
3. AMA. Recognition of Obesity as a Disease [Available from: H-440.842].
4. TEMD. Obezite tanı ve tedavi klavuzu. 2019.
5. Serter R. Obezite Atlası. Ankara, Karakter Color Basımevi. 2004.
6. Iacobini C, Pugliese G, Blasetti Fantauzzi C, Federici M, Menini S. Metabolically healthy versus metabolically unhealthy obesity. Metabolism: clinical and experimental. 2019;92:51-60.
7. Scorsatto M, Rosa G, Pimentel AdC, Luiz RR, Oliveira GMMd. Is it Possible to Easily Identify Metabolically Healthy Obese Women? Arquivos brasileiros de cardiologia. 2018;111 (5):733-7.
8. Schulze MB. Metabolic health in normal-weight and obese individuals. Diabetologia. 2019;62 (4):558-66.
9. Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults: executive summary. Expert Panel on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight in Adults. The American journal of clinical nutrition. 1998;68 (4):899-917.
10. Özkan I, Yıldırım İ, Yıldırım Y, Karagöz Ş, Ersöz Y, Doğan İ. Üniversite Öğrencilerinde Farklı Ölçüm Yöntemlerine Göre Obezite Prevalansı. İnönü Üniversitesi Beden Eğitimi ve Spor Bilimleri Dergisi.4 (2):20-33.

11. Akbulut G, Özmen M, Besler T. Çağın hastalığı obezite. TÜBİTAK Bilim ve Teknik Dergisi. 2007;2 (7):5-12.
12. Satman I, Yılmaz T, Sengül A, Salman S, Salman F, Uygur S, et al. Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: results of the turkish diabetes epidemiology study (TURDEP). Diabetes care. 2002;25 (9):1551-6.
13. Müdürlüğü SBSAG. Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi. Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması. 2010:476-98.
14. Enstitüsü HÜNE. Türkiye nüfus ve sağlık araştırması HÜNEE, Sağlık Bakanlığı Ana Çocuk Sağlığı ve Aile Planlaması Genel Müdürlüğü, Başbakanlık Devlet Planlama Teşkilatı Müsteşarlığı ve TÜBİTAK, 2009;2009:144-45.
15. Health NIo. Clinical guidelines for the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults-the evidence report. Obes res. 1998;6 (2):51S-209S.
16. Kyle UG, Bosaeus I, De Lorenzo AD, Deurenberg P, Elia M, Gómez JM, et al. Bioelectrical impedance analysis—part I: review of principles and methods. Clinical nutrition. 2004;23 (5):1226-43.
17. Ricciardi R, Talbot LA. Use of bioelectrical impedance analysis in the evaluation, treatment, and prevention of overweight and obesity. Journal of the American Academy of Nurse Practitioners. 2007;19 (5):235-41.
18. Yanovski SZ, Hubbard VS, Heymsfield SB, Lukaski HC. Bioelectrical impedance analysis in body composition measurement: National institutes of health technology assessment conference statement. The American journal of clinical nutrition. 1996;64 (3):524S-32S.
19. Segal KR, Gutin B, Presta E, Wang J, Van Itallie TB. Estimation of human body composition by electrical impedance methods: a comparative study. Journal of applied physiology. 1985;58 (5):1565-71.

20. Ross R, Leger L, Martin P, Roy R. Sensitivity of bioelectrical impedance to detect changes in human body composition. *Journal of Applied Physiology*. 1989;67 (4):1643-8.
21. Fuller N, Jebb S, Goldberg G, Pullicino E, Adams C, Cole T, et al. Inter-observer variability in the measurement of body composition. *European Journal of Clinical Nutrition*. 1991;45 (1):43-9.
22. Özçam Dh, kumbasar ddab. Tip 2 Diyabetli Obez ve Obez Olmayanlarda Leptin Ve Adiponektin Düzeylerinin İnsülin Direnci Ile İlişkisi.
23. Expert W. Committee on Physical Status. The use and interpretation of anthropometry Report of WHO expert committee Geneva: WHO. 1995.
24. Kutlu R, Cihan F. Comparison of the body compositions in obese and nonobese individuals: Can learning body compositions motivate losing weight? *Nigerian journal of clinical practice*. 2017;20 (1):82-7.
25. Menke A, Muntner P, Wildman RP, Reynolds K, He J. Measures of adiposity and cardiovascular disease risk factors. *Obesity*. 2007;15 (3):785-95.
26. Houtkooper LB, Lohman TG, Going SB, Howell WH. Why bioelectrical impedance analysis should be used for estimating adiposity. *The American journal of clinical nutrition*. 1996;64 (3):436S-48S.
27. Campfield LA, Smith FJ. The pathogenesis of obesity. Best practice & research *Clinical endocrinology & metabolism*. 1999;13 (1):13-30.
28. Organization WH. Waist circumference and waist-hip ratio: report of a WHO expert consultation, Geneva, 8-11 December 2008. 2011.
29. Gülmez H, Kut A. Metabolik Sendromu Olan Hastalarda Visseral Yağlanma Oranı ve Boyun Çevresi Arasındaki İlişki. *Genel Tıp Dergisi*. 2017;27 (1).

30. Szmen K, nal B, Sakarya S, Diné G, Yardım N, Keskinılı B, et al. Association of anthropometric measurement methods with cardiovascular disease risk in Turkey. *Dicle Tıp Dergisi*. 2016;43 (1):99-106.
31. Meseri R, Ucku R, Unal B. Waist: height ratio: a superior index in estimating cardiovascular risks in Turkish adults. *Public health nutrition*. 2014;17 (10):2246-52.
32. Fontes-Carvalho R, Gonçalves A, Severo M, Lourenço P, Gonçalves FR, Bettencourt P, et al. Direct, inflammation-mediated and blood-pressure-mediated effects of total and abdominal adiposity on diastolic function: EPIPorto study. *International journal of cardiology*. 2015;191:64-70.
33. Thomas GN, McGhee SM, Schooling M, Ho SY, Lam KS, Janus ED, et al. Impact of sex-specific body composition on cardiovascular risk factors: the Hong Kong Cardiovascular Risk Factor Study. *Metabolism: clinical and experimental*. 2006;55 (5):563-9.
34. Albrink M. Overnutrition and the fat cell. Ed: Bondy PK, Rosenberg LE, Duncan's Disease of Metabolism volume 1, Genetics and Metabolism. WB Saunders Company, Philadelphia; 1974.
35. SA J. Vcut bileiminin llmesi: Laboratuvardan Klinie. Ed: Kopelman PG, Stock MJ, *Klinik obezite*. 2000;1:18-40.
36. Sucaklı MH, elik M. Obezite Etiyolojisi ve Epidemiyolojisi. *Türkiye Klinikleri Journal of Family Medicine Special Topics*. 2015;6 (3):1-6.
37. Kayar H, Semra U. aımızın Hastalığı Obezite ve Tedavisi. *Mersin Üniversitesi Salık Bilimleri Dergisi*.6 (2).
38. Von Kries R, Koletzko B, Sauerwald T, Von Mutius E, Barnert D, Grunert V, et al. Breast feeding and obesity: cross sectional study. *Bmj*. 1999;319 (7203):147-50.
39. Sermez Y. Obezite İçinde: Özata M Yaeem vd, İstanbul: İstanbul Medikal Yayıncılık: 529-549. 2006.

40. Çayır A, Nazlı A, Köse SK. Beslenme ve diyet kliniğine başvuranlarda obezite durumu ve etkili faktörlerin belirlenmesi. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası. 2011;64 (01):13-9.
41. Berghöfer A, Pischon T, Reinhold T, Apovian CM, Sharma AM, Willich SN. Obesity prevalence from a European perspective: a systematic review. BMC public health. 2008;8 (1):200.
42. Zileli R, Şemşek Ö, Özkamçı H, Diker G. Bilecik ilinde yaşayan kadınlarda spora katılım, obezite prevalansı ve risk faktörleri. 2016.
43. Ataş Ş, Gökbel H, Ataş E. Çocukluk döneminde obezite. Genel tıp Dergisi. 1997;7 (1):55-61.
44. Björntorp P. Neuroendocrine perturbations as a cause of insulin resistance. Diabetes/metabolism research and reviews. 1999;15 (6):427-41.
45. Thomas PR. Weighing the options: criteria for evaluating weight-management programs: National Academies Press; 1995.
46. Yurttagül M. Hafif şişman ve şişman kadınların beslenme alışkanlıkları ve zayıflamaya ilişkin tutum ve davranışları. Beslenme ve Diyet Dergisi. 1995;24 (1):59-73.
47. Turan Ş, Poyraz CA, Özdemir A. Tıkınırcasına Yeme Bozukluğu. Current Approaches in Psychiatry/Psikiyatride Guncel Yaklasimler. 2015;7 (4).
48. https://www.uptodate.com/contents/obesity-in-adults-etiology-and-naturalhistory?source=search_result&search=obesity&selectedTitle=9~150#H14. [
49. Kurumu. TCSBTHS. Türkiye Kronik Hastalıklar Ve Risk Faktörleri Sıklığı Çalışması Temel Bulgular. [Available from: <https://sbu.saglik.gov.tr/Ekutuphane/kitaplar/khrfat.pdf>
50. Organization WH. Diet, nutrition, and the prevention of chronic diseases: report of a joint WHO/FAO expert consultation: World Health Organization; 2003.
51. AŞ; BNAA. Klinik Endokrinoloji. 325-353. 2003.

52. Semin İ. Obezite Fizyolojisi. Archives of.2.
53. Güldiken S. Sekonder obezitenin ayırıcı tanısı. Türkiye Klinikleri Journal of Internal Medical Sciences. 2005;1 (37):14-7.
54. Clement K, Boutin P, Froguel P. Genetics of obesity. American Journal of Pharmacogenomics. 2002;2 (3):177-87.
55. Lustig RH. The neuroendocrinology of childhood obesity. Pediatric Clinics of North America. 2001;48 (4):909-30.
56. Maartens G. In Memory of Dr Steve Andrews. From The Editor. 2009:6.
57. Maffei C. Aetiology of overweight and obesity in children and adolescents. European journal of pediatrics. 2000;159 (1):S35-S44.
58. Babaoğlu K, Hatun Ş. Çocukluk çağında obezite. Sted. 2002;11 (1):8-10.
59. Canello R, Tounian A, Poitou C, Clement K. Adiposity signals, genetic and body weight regulation in humans. Diabetes & metabolism. 2004;30 (3):215-27.
60. Ahbab S, Yenigün M. Yağ Dokusu Hormonları; Genel Bir Bakış. Medical Bulletin of Haseki/Haseki Tıp Bulteni. 2011;49 (3).
61. Keleş V, Büyükgüzel K, Büyükgüzel E. Leptin ve Metabolik Düzenlenmedeki Rolü. Türkiye Diyabet ve Obezite Dergisi.2 (1):17-22.
62. Aslan K, Serdar Z, Tokullugil HA. Multifonksiyonel hormon: leptin. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi. 2004;30 (2):113-8.
63. Cesur G, Gökçimen A. Yağ Dokusunun İşlevsel Sirlari. Meandros Medical And Dental Journal.13 (2):47-53.
64. Shimabukuro M, Koyama K, Chen G, Wang M-Y, Trieu F, Lee Y, et al. Direct antidiabetic effect of leptin through triglyceride depletion of tissues. Proceedings of the National Academy of Sciences. 1997;94 (9):4637-41.

65. Seufert J, Kieffer TJ, Leech CA, Holz GG, Moritz W, Ricordi C, et al. Leptin suppression of insulin secretion and gene expression in human pancreatic islets: implications for the development of adipogenic diabetes mellitus. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1999;84 (2):670-6.
66. Leroy P, Dessolin S, Villageois P, Moon BC, Friedman JM, Ailhaud G, et al. Expression of ob gene in adipose cells Regulation by insulin. *Journal of Biological Chemistry*. 1996;271 (5):2365-8.
67. Taylor SI, Barr V, Reitman M. Does leptin contribute to diabetes caused by obesity? *Science*. 1996;274 (5290):1151-.
68. Kennedy A, Gettys TW, Watson P, Wallace P, Ganaway E, Pan Q, et al. The metabolic significance of leptin in humans: gender-based differences in relationship to adiposity, insulin sensitivity, and energy expenditure. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1997;82 (4):1293-300.
69. Moriya M, Okumura T, Takahashi N, Yamagata K, Motomura W, Kohgo Y. An inverse correlation between serum leptin levels and hemoglobin A1c in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus. *Diabetes research and clinical practice*. 1999;43 (3):187-91.
70. Tschöp M, Smiley DL, Heiman ML. Ghrelin induces adiposity in rodents. *Nature*. 2000;407 (6806):908.
71. Ariyasu H, Takaya K, Tagami T, Ogawa Y, Hosoda K, Akamizu T, et al. Stomach is a major source of circulating ghrelin, and feeding state determines plasma ghrelin-like immunoreactivity levels in humans. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2001;86 (10):4753-8.
72. Gulec MY, Ozalmete OA, Ozturk M, Gulec H, Sayar K, Kose S. Plasma neuropeptide Y levels in medication naive adolescents with major depressive disorder. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni-Bulletin of Clinical Psychopharmacology*. 2010;20 (2):132-8.

73. Stephens TW, Basinski M, Bristow PK, Bue-Valleskey JM, Burgett SG, Craft L, et al. The role of neuropeptide Y in the antiobesity action of the obese gene product. *Nature*. 1995;377 (6549):530.
74. Kuo LE, Kitlinska JB, Tilan JU, Li L, Baker SB, Johnson MD, et al. Neuropeptide Y acts directly in the periphery on fat tissue and mediates stress-induced obesity and metabolic syndrome. *Nature medicine*. 2007;13 (7):803.
75. Dursun A, Özaydın E, Coşkun T. Enerji homeostazı. *Katkı Pediatri Dergisi*. 2000;21 (4):482-91.
76. Alikışıfoğlu M, Tunabilek E. Vücut Ağırlığının Düzenlenmesinde Genetik Faktörler. *Katkı Pediatri Dergisi*. 2000;21 (4):507-12.
77. Kozimor A, Chang H, Cooper JA. Effects of dietary fatty acid composition from a high fat meal on satiety. *Appetite*. 2013;69:39-45.
78. Fruhbeck G, Gómez-Ambrosi J, Muruzábal FJ, Burrell MA. The adipocyte: a model for integration of endocrine and metabolic signaling in energy metabolism regulation. *American Journal of Physiology-Endocrinology And Metabolism*. 2001;280 (6):E827-E47.
79. Weyer C, Funahashi T, Tanaka S, Hotta K, Matsuzawa Y, Pratley RE, et al. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2001;86 (5):1930-5.
80. Xu Y, He B, Pan Y, Gu L, Nie Z, Chen L, et al. The roles of ADIPOQ genetic variations in cancer risk: evidence from published studies. *Molecular biology reports*. 2013;40 (2):1135-44.
81. Stepan CM, Lazar MA. Resistin and obesity-associated insulin resistance. *Trends in endocrinology & Metabolism*. 2002;13 (1):18-23.
82. Burkitt HG, Young B, Heath JW, Wheater PR, Deakin PJ. *Wheater's functional histology: a text and colour atlas*: Churchill Livingstone; 1993.

83. Schling P, Löffler G. Cross talk between adipose tissue cells: impact on pathophysiology. *Physiology*. 2018.
84. Montague CT, O'rahilly S. The perils of portliness: causes and consequences of visceral adiposity. *Diabetes*. 2000;49 (6):883-8.
85. Wehrli NE, Bural G, Houseni M, Alkhawaldeh K, Alavi A, Torigian DA, editors. Determination of age-related changes in structure and function of skin, adipose tissue, and skeletal muscle with computed tomography, magnetic resonance imaging, and positron emission tomography. *Seminars in nuclear medicine*; 2007: Elsevier.
86. Kolonin MG. How brown is brown fat that we can see? *Adipocyte*. 2014;3 (2):155-9.
87. Saely CH, Geiger K, Drexel H. Brown versus white adipose tissue: a mini-review. *Gerontology*. 2012;58 (1):15-23.
88. Tran TT, Kahn CR. Transplantation of adipose tissue and stem cells: role in metabolism and disease. *Nature Reviews Endocrinology*. 2010;6 (4):195.
89. Stanford KI, Middelbeek RJ, Goodyear LJ. Erratum. Exercise Effects on White Adipose Tissue: Being and Metabolic Adaptations. *Diabetes* 2015; 64: 2361–2368. *Diabetes*. 2015;64 (9):3334.
90. Valsamakis G, McTernan P, Chetty R, Al Daghri N, Field A, Hanif W, et al. Modest weight loss and reduction in waist circumference after medical treatment are associated with favorable changes in serum adipocytokines. *Metabolism: clinical and experimental*. 2004;53 (4):430-4.
91. Mohamed-Ali V, Goodrick S, Rawesh A, Katz D, Miles J, Yudkin J, et al. Subcutaneous adipose tissue releases interleukin-6, but not tumor necrosis factor- α , in vivo. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1997;82 (12):4196-200.
92. Altunkaynak BZB, Özbek E. Yağ Dokusu Endokrin Bir Organ mıdır? *Dicle Tıp Dergisi*. 2005;32 (4):211-7.

93. Fried SK, Bunkin DA, Greenberg AS. Omental and subcutaneous adipose tissues of obese subjects release interleukin-6: depot difference and regulation by glucocorticoid. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1998;83 (3):847-50.
94. Saito K, Tobe T, Minoshima S, Asakawa S, Sumiya J, Yoda M, et al. Organization of the gene for gelatin-binding protein (GBP28). *Gene*. 1999;229 (1-2):67-73.
95. Demirci Ş, Cennet G. Adipoz doku ve adipoz dokudan salgılanan bazı proteinler. *Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*. 5 (2):155-79.
96. Stefan N, Stumvoll M. Adiponectin-its role in metabolism and beyond. *Hormone and Metabolic Research*. 2002;34 (09):469-74.
97. Yang W-S, Lee W-J, Funahashi T, Tanaka S, Matsuzawa Y, Chao C-L, et al. Weight reduction increases plasma levels of an adipose-derived anti-inflammatory protein, adiponectin. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2001;86 (8):3815-9.
98. Matsubara M, Maruoka S, Katayose S. Inverse relationship between plasma adiponectin and leptin concentrations in normal-weight and obese women. *European journal of endocrinology*. 2002;147 (2):173-80.
99. Meier U, Gressner AM. Endocrine regulation of energy metabolism: review of pathobiochemical and clinical chemical aspects of leptin, ghrelin, adiponectin, and resistin. *Clinical chemistry*. 2004;50 (9):1511-25.
100. Milan G, Granzotto M, Scarda A, Calcagno A, Pagano C, Federspil G, et al. Resistin and adiponectin expression in visceral fat of obese rats: effect of weight loss. *Obesity research*. 2002;10 (11):1095-103.
101. Ahima RS, Prabakaran D, Flier JS. Postnatal leptin surge and regulation of circadian rhythm of leptin by feeding. Implications for energy homeostasis and neuroendocrine function. *The Journal of clinical investigation*. 1998;101 (5):1020-7.

102. Berlin E, Nguyen P, Guenounou M, Durlach V, Potron G, Leutenegger M. Plasma levels of tumor necrosis factor-alpha (TNF-a) are essentially dependent on visceral fat amount in type 2 diabetic patients. *Diabetes and Metabolism*. 2000;26 (3):178-83.
103. Hotamisligil GS, Arner P, Caro JF, Atkinson RL, Spiegelman BM. Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor-alpha in human obesity and insulin resistance. *The Journal of clinical investigation*. 1995;95 (5):2409-15.
104. Shojima N, Sakoda H, Ogihara T, Fujishiro M, Katagiri H, Anai M, et al. Humoral regulation of resistin expression in 3T3-L1 and mouse adipose cells. *Diabetes*. 2002;51 (6):1737-44.
105. Berger A. Resistin: a new hormone that links obesity with type 2 diabetes. *British Medical Journal Publishing Group*; 2001.
106. Kralisch S, Klein J, Bluher M, Paschke R, Stumvoll M, Fasshauer M. Therapeutic perspectives of adipocytokines. *Expert opinion on pharmacotherapy*. 2005;6 (6):863-72.
107. Bełtowski J. Apelin and visfatin: unique. *Medical Science Monitor*. 2006;12 (6):RA112-RA9.
108. Gebara OC, Mittleman MA, Sutherland P, Lipinska I, Matheney T, Xu P, et al. Association between increased estrogen status and increased fibrinolytic potential in the Framingham Offspring Study. *Circulation*. 1995;91 (7):1952-8.
109. Kutlu R, Öksüz A. Sigaranın Metabolik Sendrom ve Plazma Aterojenite İndeksi Üzerine Etkisi: Bir Olgu Kontrol Çalışması. *Medical Bulletin of Haseki/Haseki Tip Bulteni*. 2018;56 (1).
110. Więcek A, Kokot F, Chudek J, Adamczak M. The adipose tissue—a novel endocrine organ of interest to the nephrologist. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2002;17 (2):191-5.
111. Frühbeck G, Gómez-Ambrosi J, Muruzábal FJ, Burrell MA. The adipocyte: a model for integration of endocrine and metabolic signaling in energy metabolism regulation. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. 2001;280 (6):E827-E47.

112. Dyer AR, Elliott P. The INTERSALT study: relations of body mass index to blood pressure. INTERSALT Co-operative Research Group. *Journal of human hypertension*. 1989;3 (5):299-308.
113. Kalan I, Yeşil Y. Obezite ile ilişkili kronik hastalıklar. *Diyabet ve obezite*. 2010;78.
114. Ford ES, Williamson DF, Liu S. Weight change and diabetes incidence: findings from a national cohort of US adults. *American journal of epidemiology*. 1997;146 (3):214-22.
115. Tchernof A, Lamarche B, Prud'homme D, Nadeau A, Moorjani S, Labrie F, et al. The dense LDL phenotype: association with plasma lipoprotein levels, visceral obesity, and hyperinsulinemia in men. *Diabetes care*. 1996;19 (6):629-37.
116. Hubert HB, Feinleib M, McNamara PM, Castelli WP. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow-up of participants in the Framingham Heart Study. *Circulation*. 1983;67 (5):968-77.
117. Oakley O, Lin P-C, Bridges P, Ko C. Animal models for the study of polycystic ovarian syndrome. *Endocrinology and Metabolism*. 2011;26 (3):193-202.
118. Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *New England Journal of Medicine*. 1993;328 (17):1230-5.
119. Chute CG, Willett WC, Colditz GA, Stampfer MJ, Baron JA, Rosner B, et al. A prospective study of body mass, height, and smoking on the risk of colorectal cancer in women. *Cancer Causes & Control*. 1991;2 (2):117-24.
120. Luppino FS, de Wit LM, Bouvy PF, Stijnen T, Cuijpers P, Penninx BW, et al. Overweight, obesity, and depression: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Archives of general psychiatry*. 2010;67 (3):220-9.
121. Malik VS, Willett WC, Hu FB. Global obesity: trends, risk factors and policy implications. *Nature Reviews Endocrinology*. 2013;9 (1):13.

122. Karelis AD, St-Pierre DH, Conus F, Rabasa-Lhoret R, Poehlman ET. Metabolic and Body Composition Factors in Subgroups of Obesity: What Do We Know? *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2004;89 (6):2569-75.
123. Durward C, Hartman TJ, Nickols-Richardson SM. All-cause mortality risk of metabolically healthy obese individuals in NHANES III. *Journal of obesity*. 2012;2012.
124. Sims EA. Are there persons who are obese, but metabolically healthy? *Metabolism: clinical and experimental*. 2001;50 (12):1499-504.
125. Loos RJ. The Metabolically Healthy Overweight and Obese and Their Impact on All-Cause Mortality. *Obesity*. 2013;21 (9):1750-2.
126. Eckel N, Li Y, Kuxhaus O, Stefan N, Hu FB, Schulze MB. Transition from metabolic healthy to unhealthy phenotypes and association with cardiovascular disease risk across BMI categories in 90 257 women (the Nurses' Health Study): 30 year follow-up from a prospective cohort study. *The lancet Diabetes & endocrinology*. 2018;6 (9):714-24.
127. Esteghamati A, Khalilzadeh O, Anvari M, Ahadi MS, Abbasi M, Rashidi A. Metabolic syndrome and insulin resistance significantly correlate with body mass index. *Archives of medical research*. 2008;39 (8):803-8.
128. Smith SR, Lovejoy JC, Greenway F, Ryan D, deJonge L, de la Bretonne J, et al. Contributions of total body fat, abdominal subcutaneous adipose tissue compartments, and visceral adipose tissue to the metabolic complications of obesity. *Metabolism-Clinical and Experimental*. 2001;50 (4):425-35.
129. Santhanam P, Rowe SP, Dias JP, Ahima RS. Relationship between DXA measured metrics of adiposity and glucose homeostasis; An analysis of the NHANES data. *PloS one*. 2019;14 (5):e0216900.

130. Berezina A, Belyaeva O, Berkovich O, Baranova E, Karonova T, Bazhenova E, et al. Prevalence, risk factors, and genetic traits in metabolically healthy and unhealthy obese individuals. *BioMed research international*. 2015;2015.
131. Velho S, Paccaud F, Waeber G, Vollenweider P, Marques-Vidal P. Metabolically healthy obesity: different prevalences using different criteria. *European journal of clinical nutrition*. 2010;64 (10):1043.
132. Hayes L, Pearce MS, Fribank MJ, Walker M, Taylor R, Unwin NC. Do obese but metabolically normal women differ in intra-abdominal fat and physical activity levels from those with the expected metabolic abnormalities? A cross-sectional study. *BMC public health*. 2010;10:723.
133. Hamer M, Stamatakis E. Metabolically healthy obesity and risk of all-cause and cardiovascular disease mortality. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2012;97 (7):2482-8.
134. van Vliet-Ostaptchouk JV, Nuotio M-L, Slagter SN, Doiron D, Fischer K, Foco L, et al. The prevalence of metabolic syndrome and metabolically healthy obesity in Europe: a collaborative analysis of ten large cohort studies. *BMC endocrine disorders*. 2014;14 (1):9.
135. Müller M, Lagerpusch M, Enderle J, Schautz B, Heller M, Bosy-Westphal A. Beyond the body mass index: tracking body composition in the pathogenesis of obesity and the metabolic syndrome. *Obesity Reviews*. 2012;13:6-13.
136. Lee MJ, Kim EH, Bae SJ, Choe J, Jung CH, Lee WJ, et al. Protective role of skeletal muscle mass against progression from metabolically healthy to unhealthy phenotype. *Clinical endocrinology*. 2019;90 (1):102-13.
137. Shea JL, Randell EW, Sun G. The prevalence of metabolically healthy obese subjects defined by BMI and dual-energy X-ray absorptiometry. *Obesity*. 2011;19 (3):624-30.
138. Van Gaal LF, Mertens IL, De Block CE. Mechanisms linking obesity with cardiovascular disease. *Nature*. 2006;444 (7121):875-80.

139. Dobiasova M. [AIP--atherogenic index of plasma as a significant predictor of cardiovascular risk: from research to practice]. *Vnitřní lékařství*. 2006;52 (1):64-71.
140. Phillips CM, Tierney AC, Perez-Martinez P, Defoort C, Blaak EE, Gjelstad IM, et al. Obesity and body fat classification in the metabolic syndrome: impact on cardiometabolic risk metabotype. *Obesity*. 2013;21 (1):E154-E61.
141. Chen X, Gui G, Ji W, Xue Q, Wang C, Li H. The relationship between obesity subtypes based on BMI and cardio-cerebrovascular disease. *Hypertension Research*. 2019:1.
142. Calori G, Lattuada G, Piemonti L, Garancini MP, Ragona F, Villa M, et al. Prevalence, metabolic features, and prognosis of metabolically healthy obese Italian individuals: the Cremona Study. *Diabetes care*. 2011;34 (1):210-5.
143. Küçükerdönmez Ö, Ermumcu MŞK, Seçkiner S, Köksal E. Tip 2 Diyabetli Bireylerde Abdominal Obezite/Adipozite ve Aterojenik Belirteçlerin Değerlendirilmesi. *Beslenme ve Diyet Dergisi*. 2018;46 (1):7-15.
144. Song P, Xu L, Xu J, Zhang H-q, Yu C-x, Guan Q-b, et al. Atherogenic index of plasma is associated with body fat level in type 2 diabetes mellitus patients. *Current vascular pharmacology*. 2018;16 (6):589-95.
145. Mongraw-Chaffin M, Foster MC, Anderson CAM, Burke GL, Haq N, Kalyani RR, et al. Metabolically Healthy Obesity, Transition to Metabolic Syndrome, and Cardiovascular Risk. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71 (17):1857-65.
146. Mirzaei B, Abdi H, Serahati S, Barzin M, Niroomand M, Azizi F, et al. Cardiovascular risk in different obesity phenotypes over a decade follow-up: Tehran Lipid and Glucose Study. *Atherosclerosis*. 2017;258:65-71.

147. Kaur A, Johnston DG, Godsland IF. Does metabolic health in overweight and obesity persist?—Individual variation and cardiovascular mortality over two decades. *European journal of endocrinology*. 2016;175 (2):133-43.
148. Gómez-Ambrosi J, Catalán V, Rodríguez A, Andrada P, Ramírez B, Ibáñez P, et al. Increased cardiometabolic risk factors and inflammation in adipose tissue in obese subjects classified as metabolically healthy. *Diabetes Care*. 2014;37 (10):2813-21.
149. Byun AR, Kwon S, Lee SW, Shim KW, Lee HS. Metabolic health is more closely associated with prevalence of cardiovascular diseases or stroke than obesity: A cross-sectional study in Korean populations. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95 (24):e3902.
150. Ruperez AI, Olza J, Gil-Campos M, Leis R, Bueno G, Aguilera CM, et al. Cardiovascular risk biomarkers and metabolically unhealthy status in prepubertal children: Comparison of definitions. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2018;28 (5):524-30.
151. Hinnouho GM, Czernichow S, Dugravot A, Nabi H, Brunner EJ, Kivimaki M, et al. Metabolically healthy obesity and the risk of cardiovascular disease and type 2 diabetes: the Whitehall II cohort study. *Eur Heart J*. 2015;36 (9):551-9.
152. Rhee EJ, Seo MH, Kim JD, Jeon WS, Park SE, Park CY, et al. Metabolic health is more closely associated with coronary artery calcification than obesity. *PloS one*. 2013;8 (9):e74564.
153. Fan J, Song Y, Chen Y, Hui R, Zhang W. Combined effect of obesity and cardio-metabolic abnormality on the risk of cardiovascular disease: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Int J Cardiol*. 2013;168 (5):4761-8.

EK A. Etik Kurul Onay Formu

S.B. İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU (2013-KAEK-64) KARAR FORMU

SAYI:

Tarih: 06.02.2019

KONU: Etik Kurulu Kararı

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Obez Bireylerde Metabolik Fenotipi Etkileyen Faktörler
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
			E	K	E	H	E	H	
Prof. Dr. Derya Büyükkayhan	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	T.C. Sağlık Bakanlığı Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Aytekin OĞUZ	İç Hastalıkları Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Işıl MARAL	Halk Sağlığı Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Asif Yıldırım	Üroloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Süleyman Daşdağ	Biyofizik	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Asiye KANBAY	Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Şükrü Sadık ÖNER	Tıbbi Farmakoloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Sıdika Şeyma ÖZKANLI	Tıbbi Patoloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Hacer Hırcan Mutlu	Aile Hekimliği	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Avukat Mahmut ÇELİK	Avukat	Çelik Gönen Hukuk Bürosu	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Saliha Şahin	İşçi		E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

*:Toplantıda Bulunma

Karar: Onaylandı Reddedildi

Etik Kurul Başkanı
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Derya Büyükkayhan

İmza:

Y. Yıldırım

EK A. Etik Kurul Onay Formu

S.B. İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU (2013-KAEK-64)
KARAR FORMU

SAYI:	Tarih: 06.02.2019			
KONU: Etik Kurulu Kararı				
ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Obez Bireylerde Metabolik Fenotipi Etkileyen Faktörler			
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU				
ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu		
	AÇIK ADRESİ:	Doktor Erkin Cad. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi		
	TELEFON	216 570 91 90		
	FAKS	216 565 55 26		
	E-POSTA	etik@sbgoztepehastanesi.gov.tr		
BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Dr. Öğretim Üyesi Hacer Hicran Mutlu		
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Aile Hekimliği		
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi		
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI			
	DESTEKLEYİCİ			
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ			
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	<input type="checkbox"/>	
		FAZ 2	<input type="checkbox"/>	
		FAZ 3	<input type="checkbox"/>	
FAZ 4		<input type="checkbox"/>		
Gözlemsel ilaç çalışması		<input type="checkbox"/>		
Tıbbi cihaz klinik araştırması		<input type="checkbox"/>		
In vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları		<input type="checkbox"/>		
İlaç dışı klinik araştırma		<input type="checkbox"/>		
Retrospektif	<input checked="" type="checkbox"/>			
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama		
	SİGORTA	<input type="checkbox"/>		
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input type="checkbox"/>		
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>		
	İLAN	<input type="checkbox"/>		
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>		
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>		
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>		
DİĞER:	<input type="checkbox"/>			
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 2019/0042	Tarih: 06.02.2019		
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.			

Etik Kurul Başkanı
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Derya Büyükkayhan

İmza: 