



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
KAYSERİ ŞEHİR EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
İç Hastalıkları Anabilim Dalı

**FAZLA KİLOLU VE OBEZ HASTALARDA
HİPERİNSÜLİNEMİNİN MAKROVASKÜLER VE
MİKROVASKÜLER ETKİLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Aslıhan DİLCİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

KAYSERİ/2025



T.C.
Sğlık Bakanlığı
Sğlık Bilimleri Üniversitesi
KAYSERİ ŞEHİR EğİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
İç Hastalıkları Anabilim Dalı

**FAZLA KİLOLU VE OBEZ HASTALARDA
HİPERİNSÜLİNEMİNİN MAKROVASKÜLER VE
MİKROVASKÜLER ETKİLERİNİN
DEğERLENDİRİLMESİ**

Dr. Aslıhan DİLCİ

Tez Danışmanı
Uzm. Dr. Banu AÇMAZ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

KAYSERİ/2025

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	i
KISALTMALAR VE SİMGELER LİSTESİ.....	iii
TABLolar LİSTESİ.....	v
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	vi
ÖZET	vii
ABSTRACT	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	2
2.1. Obezite	2
2.1.1. Obezitenin Tarihçesi	2
2.1.2. Obezitenin Etiyolojisi	3
2.1.3. Obezitenin Kriterleri	6
2.1.3.1. Antropometrik Ölçümler	8
2.1.4. Obeziteyle İlişkili Hastalıklar	9
2.1.5. Obezitede Tedavi Seçenekleri	12
2.1.5.1. Yaşam Tarzı Değişiklikleri	12
2.1.5.2. Diyet Tedavisi	12
2.1.5.3. Egzersiz	13
2.1.5.4. Davranış Değişikliği	14
2.1.5.5. İlaç Tedavisi	14
2.1.5.6. Gastrik Balon Sistemleri	16
2.1.5.7. Bariatrik Cerrahi	16
2.2. İnsülin	16
2.2.1. İnsülin Direnci	17
2.2.2. İnsülin Direnci Patofizyolojisi	18
2.2.3. İnsülin Direncinin Etiyoloji	21
2.2.4. Obeziteye Bağlı İnsülin Direnci	22
2.2.5. Açlık İnsülin Düzeyine Göre İnsülin Direnci Değerlendirilmesi	23
2.2.6. HOMA-IR	23
2.3. Metabolik Sendrom	23

2.3.1. Tanım	23
2.3.2. Metabolik sendrom sınıflandırması	24
2.4. Optik Koherans Tomografi	26
2.4.1. Optik Koherans Tomografi Tanımı	26
2.4.2. Optik Koherans Tomografinin Tanısal Amaçlı Kullanımı	27
2.5. Karotis ve Brakial Arter İntima Media Kalınlığı	29
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	31
3.1. Çalışma Tasarımı	31
3.2 Çalışma Popülasyonu	31
3.3. Çalışma Protokolü	32
3.4. İstatiksel Analiz	33
4. BULGULAR	34
5. TARTIŞMA	43
6. SONUÇLAR	48
7. KAYNAKÇA	50

KISALTMALAR VE SİMGELER LİSTESİ

AACE	: Amerikan Klinik Endokrinoloji Derneği
AKT	: Protein kinaz B
ALT	: Alanin aminotransferaz
AST	: Aspartat aminotransferaz
BBO	: Boy bel oranı
BIMT	: Brakial intima media kalınlığı
BKİ	: Beden kitle indeksi
BKOr	: Boy kilo oranı
BMI	: Vücut kitle indeksi (Body mass index)
CDC	: Hastalık Koruma ve Kontrol Merkezleri
CIMT	: Karotis intima media kalınlığı
DM	: Diabetes Mellitus
FFA	: Serbest yağ asidi
FMD	: Akış aracılı dilatasyon
FSH	: Folikül uyarıcı hormon
GFR	: Glomerüler filtrasyon hızı
GLP-1	: Glukagon benzeri peptit 1
HbA1c	: Glikozillenmiş hemoglobin
HCV	: Hepatit C virüsü
HDL	: Yüksek yoğunluklu lipoprotein
HOMA-IR	: Homeostasis model assessment
IDF	: Uluslararası Diyabet Federasyonu
KKH	: Koroner kalp hastalığı
LDL	: Düşük yoğunluklu lipoprotein
LVH	: Sol ventrikül hipertrofisi
MASH	: Metabolik asosiye Karaciğer Hastalığı
MI	: Miyokard enfarktüsü
NAFLD	: Alkolsüz yağlı karaciğer hastalığı
NASH	: Alkolsüz steatohepatit
OCT	: Optik koherans tomografi
PCOS	: Polikistik over sendromu

PI3K	: fosfatidilinositol 3-kinaz
POMC	: Pre-proopiomelanokortin
RNFL	: Retina sinir lifi tabakası
SCD	: Ani kardiyak ölüm
SVR	: Sistemik vasküler direnç
TEMED	: Türkiye Endokrinoloji Derneği
TG	: Trigliserit
TURDEP	: Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması
USG	: Ultrasonografi
VAİ	: Visseral adipozite indeksi
VKİ	: Vücut kitle indeksi
VLDL	: çok düşük yoğunluklu lipoprotein
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü (Global Health Organization)

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1, 2.	Ulusal Tıp Akademisinin gebelik sürecinde alınması gereken kiloya dair önerilerine ait sayısal bilgiler	5
Tablo 3.	Türkiye Endokrinoloji Derneği'ne göre BKİ sınıflandırması.....	7
Tablo 4.	BMI'nin DSÖ'ye sınıflandırılması	7
Tablo 5.	Metabolik sendromun kriterleri (yıllara göre)	24
Tablo 6.	Obez ve fazla kilolu hastalarda insülin yüksek (H.İ) ve insülin normal (N.İ.) olan grupla, karotis ve brakial arter intima media kalınlıkları ve optik koherans tomografideki retinayla ilişkili değerler.....	36
Tablo 7.	Obez ve fazla kilolu hiperinsülinemik ve normoinsülinemik grupların bel çevresi, tansiyon ölçümleri, karaciğer, böbrek fonksiyonları, lipid profili ve HOMA-IR değerleri	37
Tablo 8.	Metabolik sendrom kriterlerine göre bel çevresi kalınlığının normal olan grupla yüksek olan grup arasında karotis, brakial intima media kalınlıkları ve HOMA IR ile karşılaştırılması	39
Tablo 9.	Pre metabolik sendrom (bel çevresi+ metS ait bir kriter) ile CIMT, BİMT, koroid kalınlığı, makula kalınlığı ile karşılaştırılması	40
Tablo 10.	Metabolik sendrom kriterlerini kapsayan hastalarla metabolik sendrom saptanmayan hastaların CIMT, BİMT, koroid kalınlığı, makula kalınlığı ile karşılaştırılması.....	41

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1.	30 ila 59 yaş aralığındaki 4117 normal kilolu ABD bireylerini içeren prospektif bir kohort çalışması	4
Şekil 2.	Prediyabetli bireylerde kilo kaybı ile TİP 2 DM, koletiasis, hipertansiyon, kardiyovasküler hastalık riski azalır	10
Şekil 3.	Obezite medikal tedavi yaklaşımları	15
Şekil 4.	İnsülin etkisi ile besinler depolanması yolağı.....	19
Şekil 5.	İnsülin direnci mekanizması	20
Şekil 6.	Cinsiyet, hipertansiyon, bozulmuş açlık glukozu, HDL düşüklüğü, trigliserit yüksekliği, metabolik sendrom varlığı ve pre metabolik sendrom (metS 1 kriteri + bel çevresi) varlığına ilişkin dağılımlar.....	35

FAZLA KİLOLU VE OBEZ HASTALARDA HİPERİNSÜLİNEMİNİN MAKROVASKÜLER VE MİKROVASKÜLER ETKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

ÖZET

Giriş ve Amaç: Fazla kilolu ve obez hastalarda insülin düzeyi değerlendirilerek prediyabet ve diyabet henüz gelişmeden, hiperinsülinemi durumunun mikro ve makrovasküler etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır. Pre diyabet ve diyabetes mellitus'un retinopati ve vasküler komplikasyonları olduğunu bilmekteyiz. Bu komplikasyonların henüz hastalıklar gelişmeden insülin düzeyi değerlendirilerek tarama amaçlı tayini söz konusu olup olmadığı araştırılması planlanmıştır.

Su ve tuz tutucu özelliği olduğu da bilinen insülinin kandaki yüksekliğinin, koroid tabaka ölçümünde artışa neden olup olmadığı (doku ödemeine bağlı) ve bunun retinanın perfüzyonuna etkisinin olup olmadığı değerlendirilmiştir. Ayrıca makrovasküler etkilerini değerlendirmek için karotis arter intima media ve brakial arter kalınlıklarının doppler ultrason yöntemiyle ölçülmesi planlanmıştır. Kronik hiperglisemi ve insülin direncinde damar yapılarında gelişen inflamasyonun sonucu olarak aterom plaklar birçok hastalığı sebep vermektedir. Bu sayede obez ve kilolu hastalarda hiperinsülineminin vasküler komplikasyonlar ile ilişkisi olup olmadığının belirlenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Kayseri şehir hastanesi iç hastalıkları ve obezite polikliğine başvuran obez ve fazla kilolu hastalara hemogram biyokimya (glukoz, insülin, BUN, kreatin, ALT, AST, lipid profili) diyabetes mellitus (DM) taraması için HbA1c, gereklilik halinde oral glukoz tolerans testi (OGTT), deksametazon supresyon testi istenmekte, vücut ölçülerini değerlendirmek amacı ile TANİTA yapılmaktadır. Bu rutin değerlendirmemize ek olarak çalışmamız gereği hastalara, Optik koherans tomografi (OCT) ile hastaların retina değerlendirilmesi, karotis arter ve brakial arter ultrason (USG) ile değerlendirilmesi yapılacaktır. Fazla kilolu olan ve hiperinsülinemi olan 22 hasta kontrol grubu olarak fazla kilolu olan ve hiperinsülinemi olmayan 22 hasta OCT ve karotis brakial USG ile değerlendirilecek. Obez olan ve hiperinsülinemi olan 22 hasta, kontrol grubu olarak obez olan ve hiperinsülinemi olmayan 22 hasta OCT ve karotis ve brakial arter intima media kalınlığı USG ile değerlendirilecek. Optik

koherans tomografi, KŞH Göz Kliniği ile değerlendirilecek. Karotis ve brakial arter USG, KŞH radyoloji kliniği ile değerlendirilecektir.

Bulgular: Çalışmada, 88 hasta (%83 kadın, %17 erkek) fazla kilolu ve obez normoinsülinemik ile hiperinsülinemik gruplara ayrılarak değerlendirildi. Yaş dağılımları gruplar arasında benzerken, metabolik sendrom kriterlerine göre HDL düşüklüğü (%19.3), 130/85 mmHg üzeri tansiyon (%52.3), 100–125 mg/dL arası açlık glukoz bozukluğu (%8) ve trigliserid yüksekliği (%20.5) saptandı. Metabolik sendrom tanısı %20.5, bel çevresi ile ek bir kriterin birlikte değerlendirilmesi sonucu ise pre-metabolik sendrom tanısı %58 oranında elde edildi. Vasküler ve oftalmolojik parametre karşılaştırmalarında; hiperinsülinemik gruplarda insülin, bel çevresi, trigliserid ve HOMA-IR değerleri anlamlı olarak daha yüksek bulunurken, karotis ve brakial intima-media kalınlıklarında gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı, koroid kalınlığı ise hiperinsülinemik hastalarda anlamlı olarak artış gösterdi ($p<0.001$).

Ayrıca, bel çevresi yüksek ve pre-metabolik sendrom tanısı bulunan hastalarda karotis intima-media kalınlıkları anlamlı derecede yüksek bulunurken, tam metabolik sendrom tanısı alan hastalar arasında vascular ve optik koherans tomografi ölçümlerinde anlamlı farklılık gözlenmedi. Bu durum, pre-metabolik sendrom kriterlerinin kardiyovasküler riski saptamada metabolik sendroma göre daha hassas olduğunu ortaya koymaktadır. Bu bulgular, obezite ve insülin direncinin, özellikle koroid kalınlığı ve karotis intima-media kalınlığında erken yapısal değişikliklerle ilişkilendirilebileceğini göstermektedir.

Sonuç: Bu çalışmadan elde edilen veriler, literatürle uyumlu olarak, obezite ve insülin direncinin birçok hastalık için risk faktörünün oluşturulabileceği göstermektedir. Metabolik sendrom kriterleri tablosu, bu kriterlerin her birinin, tip 2 diyabet, hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalıklar henüz ortaya çıkmadan taramak amaçlı değerlendirilmesi gerektiği öngörülmüştür. Ancak tek başına insülin değerlendirmesi risk saptamada yeterli olmadığı ortaya konulmuştur. Özellikle bel çevresi ölçümünün, obezite ile makrovasküler ve mikrovasküler olarak değerlendirilmesi açısından kritik noktalara sahip olduğu çalışmamızda değerlendirilmiştir.

Anahtar Kelimeler: İnsülin, vücut kitle indeksi, obezite, karotis/brakial arter intima media kalınlığı.

EVALUATION OF MACROVASCULAR AND MICROVASCULAR EFFECTS OF HYPERINSULINEMIA IN OVERWEIGHT AND OBESE PATIENTS

ABSTRACT

Introduction and Objective: The aim of this study was to evaluate insulin levels in overweight and obese patients to investigate the micro- and macrovascular effects of hyperinsulinemia before prediabetes and diabetes mellitus develop. We know that prediabetes and diabetes mellitus have retinopathy and vascular complications. It is planned to investigate whether these complications can be determined for screening purposes by evaluating insulin levels before the diseases develop.

We evaluated whether elevated levels of insulin, which is also known to be a water and salt retainer, cause an increase in choroidal layer measurement (due to tissue edema) and whether this has an effect on retinal perfusion. We also planned to measure carotid artery intima-media and brachial artery thicknesses by Doppler ultrasound to evaluate macrovascular effects. In chronic hyperglycemia and insulin resistance, atheroma plaques as a result of inflation in vascular structures cause many diseases. In this way, it was aimed to determine whether hyperinsulinemia is associated with vascular complications in obese and overweight patients.

Materials and Methods: Obese and overweight patients admitted to the internal medicine and obesity outpatient clinic of Kayseri City Hospital are asked for hemogram biochemistry (glucose, insulin, BUN, creatine, ALT, AST, lipid profile) HbA1c for diabetes mellitus (DM) screening, oral glucose tolerance test (OGTT), dexamethasone suppression test if necessary, and TANITA is performed to evaluate body measurements. In addition to these routine evaluations, optical coherence tomography (OCT) evaluation of the retina, carotid artery and brachial artery ultrasound (USG) evaluation will be performed. As a control group, 22 patients who are overweight and have hyperinsulinemia will be evaluated with OCT and carotid brachial USG. 22 patients who are obese and have hyperinsulinemia and 22 patients who are obese and do not have hyperinsulinemia as a control group will be evaluated with OCT and carotid and brachial artery intima media thickness USG. Optical

coherence tomography will be evaluated with the Ophthalmology Clinic of the CSC. Carotid and brachial artery USG will be evaluated with the radiology clinic of KSH.

Results: In the study, 88 patients (83% female, 17% male) were divided into overweight and obese normoinsulinemic and hyperinsulinemic groups. Age distribution was similar between the groups, while low HDL (19.3%), blood pressure over 130/85 mmHg (52.3%), impaired fasting glucose between 100-125 mg/dL (8%) and elevated triglycerides (20.5%) were detected according to metabolic syndrome criteria. Metabolic syndrome was diagnosed in 20.5% and pre-metabolic syndrome was diagnosed in 58% when waist circumference was combined with an additional criterion. In vascular and ophthalmologic parameter comparisons, insulin, waist circumference, triglyceride and HOMA-IR values were significantly higher in the hyperinsulinemic groups, carotid and brachial intima-media thicknesses were not significantly different between the groups, whereas choroidal thickness was significantly increased in hyperinsulinemic patients ($p < 0.001$).

Furthermore, carotid intima-media thickness was significantly increased in patients with high waist circumference and pre-metabolic syndrome, whereas no significant difference was observed in vascular and optical coherence tomography measurements among patients with complete metabolic syndrome. This suggests that pre-metabolic syndrome criteria are more sensitive in detecting cardiovascular risk than metabolic syndrome. These findings suggest that obesity and insulin resistance may be associated with early structural changes, particularly in choroidal thickness and carotid intima-media thickness.

Conclusion: The data obtained from this study, in agreement with the literature, suggest that obesity and insulin resistance may constitute risk factors for many diseases. The metabolic syndrome criteria table suggests that each of these criteria should be evaluated for screening purposes before the onset of type 2 diabetes, hypertension and cardiovascular diseases. However, it has been shown that insulin assessment alone is not sufficient for risk assessment. In our study, it was evaluated that waist measurement has critical points in terms of macrovascular and microvascular evaluation of obesity.

Key Words: Insulin, body mass index, obesity, carotid/brachial artery intima media thickness.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Obezite dünyada morbidite ve mortalite konusunda çağımızın en büyük sorunlarından biridir. Gıdaya kolay ulaşım, teknolojinin getirdiği yenilikler ve hareket etmede azalmanın bir sonucu olarak obezite gelişmektedir. Artık tüm dünyada obezitenin getirdiği hastalıklar ve ona çözüm bulma konusunda çalışmalara yoğunlaşmıştır. Obezitenin 230'dan fazla eşlik eden hastalığı ve komplikasyonu tanımlanmıştır ve kilo kaybıyla bunların ortadan kalktığı deneysel olarak kanıtlanmıştır. Örneğin, Amerika Birleşik Devletleri'ndeki yetişkinler üzerinde yapılan bir ankette, aşırı kilolu ve obez bireylerin normal kilolu bireylere kıyasla hipertansiyon, hiperkolesterolemi ve diabetes mellitus riskinin daha yüksek olduğu görülmüştür. Ayrıca, Hemşirelerin Sağlığı ve Sağlık Profesyonelleri Çalışmalarında, kronik bir hastalık geliştirme riski (safra kesesi taşı, hipertansiyon, kalp hastalığı, kolon kanseri ve felç [sadece erkeklerde], sağlıklı kilo aralığının üst yarısında olanlarda bile (BMI 22 ila 24,9 kg/m²) artan vücut kitle indeksiyle artmıştır.

Sonuç olarak kilo almanın getirdiği obezite birçok hastalık üzerinde olası bir sebep oluşturduğu için biz de çalışmamızda fazla kilolu ve obez hastalarda insülin düzeyi değerlendirilerek prediyabet, diyabet ve kardiyovasküler hastalıklar henüz gelişmeden, hiperinsülinemi durumunun göz üzerinde retina patolojileri oluşturup oluşturmadığını görmeyi amaçladık. Bu mikrovasküler etkilerini desteklemek amacı ile karotis ve brakial arter intima media kalınlığının ölçülmesini de planladık. Bu sayede obez ve kilolu hastalarda hiperinsülineminin vasküler komplikasyonlar ile ilişkisi olup olmadığının belirlenmesi amaçlandı.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Obezite

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tanımına göre obezite, "sağlık için risk oluşturan aşırı veya anormal yağ birikimi" olarak adlandırılır. İngiliz hekim Tobias Venner, literatüre 1660 yılında ilk kez "obezite" kelimesini eklemiştir. Obezite kelimesi latince obesus (ob-den, esum-yemek) yani yemek yiyerek tombul olan kişi anlamına gelmektedir (1, 2).

Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri (CDC) ve Dünya Sağlık Örgütü kesin bir ölçü olmamasına rağmen, her ikisi de bu terimleri daha ayrıntılı tanımlamak için vücut kitle indeksini (VKİ) kullanır. 25 ve 29,9 kg/m²'lik bir VKİ aşırı kilolu, ≥ 30 kg/m² ise obezite olarak kabul edilir. Her türlü tanımlamalar dahilinde (WHO, CDC veya diğerleri tarafından), obezite dünyada sıklığı artan birçok hastalığın etyolojisinde önemli değere sahip olan küresel bir sorun haline gelmektedir. Erişkinler, ergenler ve çocuklar dahil tüm yaş gruplarında risk oluşturmaktadır. Fazla kilolu bireylerde obeziteye yatkınlık nedeniyle yakın takip edilmeli ve gerekli klinik ve laboratuvar yöntemleriyle taranmalıdır(3).

2.1.1. Obezitenin Tarihçesi

Obezitenin tıbbi bir olgu olarak kabul edilmesi, tarihsel olarak yavaş bir süreç olmuştur. Antik Yunan'da, Hipokrat, aşırı kilonun sağlık sorunlarıyla ilişkisini ilk fark edenlerden biriydi. O dönemde obezite, sadece bireysel bir sorun olarak değil, aynı zamanda toplumsal ve kültürel bir fenomen olarak da ele alındı. Antik Roma ve Yunan dönemlerinde obezite ve fazla kilolu olmanın genellikle olumsuz bir anlam taşıdığı doğrudur. Bu dönemlerde insanlar, bedensel sağlığı ve estetiği ön planda tutuyorlardı. Obezite, genellikle aşırı yeme alışkanlıkları ve irade eksikliği ile ilişkilendirilerek açgözlülük olarak değerlendirilirdi. Bazı toplumlarda zenginliğin ve sosyal statünün sembolü olarak görülürken, diğerlerinde sağlıksız bir durum olarak değerlendiriliyordu. Zamanla, modern tıp ve bilim, obezitenin çeşitli sağlık sorunlarıyla (kardiyovasküler hastalıklar, diyabet, bazı kanser türleri gibi) ilişkisini daha iyi anladı (4, 5).

Sanayi Devrimi, iş gücü ve çalışma koşulları üzerinde önemli değişikliklere yol açtı. Bu dönemde, fiziksel iş gücüne dayalı üretim yöntemleri ön plana çıktığı için, işverenler daha çevik ve dayanıklı işçileri tercih etmeye başladı. Kिलolu insanlar, genellikle yavaş ve hantallaştıklarına dair önyargılarla karşılaştı ve bu durum, iş bulma olanaklarını etkiledi. Bu dönemdeki sosyoekonomik değişimler, işçi sınıfının genel sağlığı ve yaşam standartları üzerinde de etkili oldu. Fiziksel güç gerektiren işlerde çalışabilmek için, insanların fiziksel yeterlilikleri daha fazla önem kazandı. Bu bağlamda, toplumda estetik ve fiziksel uygunluk anlayışları da değişim gösterdi. Bu süreç, sadece iş gücü dinamiklerini değil, aynı zamanda toplumun beden algısını da şekillendirdi. Sanayi Devrimi sonrası, iş yerlerinde verimlilik ve performans ön plana çıktıkça, bu tür önyargılarla mücadele etmek ve her bireyin potansiyelini değerlendirmek de önemli bir konu haline geldi(6).

Günümüzde obezite, sadece bireyler için değil, toplumsal bir sağlık sorunu olarak da kabul ediliyor. Obezitenin önlenmesi ve tedavisi için çok çeşitli yöntemler geliştirilmiştir. Bu bağlamda, obezitenin yalnızca bireysel irade veya yaşam tarzı ile ilgili bir durum değil, aynı zamanda sosyoekonomik faktörler, çevresel etkiler ve genetik yatkınlıklarla şekillenen karmaşık bir mesele olduğu anlaşılmaktadır(7).

2.1.2. Obezitenin Etiyolojisi

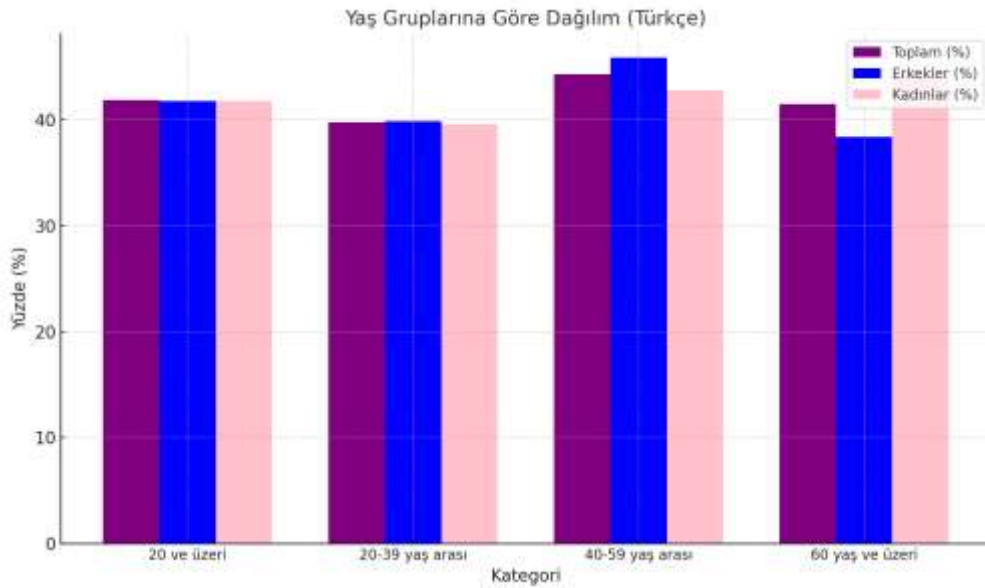
Yaş, genetik etkenler, yaşam tarzı faktörleri, ilaçlar ve hormonal sorunlar dahil olmak üzere birçok faktör obezitenin gelişimine katkıda bulunmaktadır (8).

Yapılan araştırmalarda vücut kitle indeksinin oluşmasında genetik faktörün yeri %40 - %70 arasında olduğu gösterilmiştir(9, 10). Bir bireyde anne ve babadan herhangi biri obez ise o kişide obeziteye yatkınlık genetik olarak 4 kat artmaktadır (11). Eğer hem anne hem baba obez ise kişideki obezite riski 10 kattan daha fazla ortaya çıkacaktır(12). Nadir görülen obezite türleri, Prader-Willi sendromu, Bardet-Biedl sendromu ve monogenik obezitetler dahil olmak üzere belirli genetik anormalliklerden kaynaklanır: melanokortin 4 reseptör eksikliği, leptin ve leptin reseptör eksiklikleri ve proopiomelanokortin (POMC) eksikliği. Monogenik ve sendromik obezite tipik olarak erken başlangıçlı (<5 yaş) şiddetli obezite olarak ortaya çıkar ve diğer belirti ve semptomlarla ilişkilidir(13).

Araştırmalara göre obez birey sayısı 1 milyarı aşmıştır, 1980'lerden itibaren, 70'ten fazla ülkede obezite oranları en az iki katına çıkmıştır. Son 30 yılda çocuklar ve ergenlerdeki obezite oranı 2-4 kat artmıştır. Türkiye İstatistik Kurumu'nun sağlık araştırmasına göre ise nüfusun %20'sinden fazlası obezdir(14).

Yaş arttıkça beslenme faktörleri ve çevre etkisi nedeniyle obezite sıklığı da artmaktadır. Doğum ve ergenlik dönemiyle ilişkili faktörler de yetişkinlik döneminde obeziteye zemin hazırlamaktadır. Annede var olan obezite, bebeklerdeki yağ kütlesindeki artışa ve çocukluk çağındaki aşırı beslenme obezite gelişimine sebep olmaktadır(15, 16). Gebelik dönemindeki yetersiz beslenme ve doğum sonrası bebekteki beslenme artışı (yeterince besin maddesi bulunabilirliği) yetişkin çağıdaki obeziteyle bağlantılıdır(17). Ayrıca gebelikteki aşırı kilo alımı ve annede tip2 dm tanısı olması çocukta ileriki dönemde obeziteye yakınlığa sebep olmaktadır(18).

Yetişkinler daha çok 20 ila 65 yaşları arasında kilo alma eğilimindedir.



Şekil 1. 30 ila 59 yaş aralığındaki 4117 normal kilolu ABD bireylerini içeren prospektif bir kohort çalışması(19)

4 yıllık bir takip sürecinde kadınların %14-19, erkeklerin ise %26-30 oranında fazla kilolu hale geldikleri gözlemlenmiştir. 30 yıl boyunca ise katılımcıların yarısından fazlası aşırı kilolu olmuş, kadınların yaklaşık %30'u, erkeklerin ise %25'i obez duruma gelmiştir. Kilo artışı, yaklaşık 65 yaşına kadar devam etmektedir. Yaşla birlikte kilo değişimi ve enerji dengesi, bireyler arasında farklılıklar gösterebilir.

Özellikle 40'lı yaşlardan sonra kas kütleindeki azalma (sarkopeni) ve yağ kütleindeki artış, kilo kaybını yavaşlatan önemli faktörlerdir(20). Ayrıca, yaş ilerledikçe enerji harcaması da düşer; erkeklerde günlük yaklaşık -165 kcal, kadınlarda ise -103 kcal civarında bir azalma görülür. Bunun başlıca sebepleri, dinlenme enerji harcamasındaki düşüş ve fiziksel aktivitenin azalmasıdır(21).

Yaşlı bireyler, diyet kısıtlaması yaparken gençlere göre daha az açlık hissedebilirler ve hipoglisemi gibi durumları da daha az deneyimleyebilirler. Ayrıca, tat ve koku duyularının bozulması, gıda tüketimini olumsuz etkileyerek enerji alımını azaltabilir. Tüm bu faktörler, yaşlanma sürecinin kilo kontrolü üzerindeki etkilerini anlamada önemli rol oynamaktadır(22).

Hamilelik sırasında kilo alımı, vücudun bebeği desteklemek için doğal bir tepki olarak kabul edilir. Ancak, birçok kadın için doğumdan sonra bu kiloyu tamamen vermek zor olabilir. Özellikle çoklu gebelikler söz konusu olduğunda, kilo alımı daha belirgin hale gelebilir ve bu durum, bazı kadınlar için obezite riskini artırabilir (23).

Tablo 1, 2. Ulusal Tıp Akademisinin gebelik sürecinde alınması gereken kiloya dair önerilerine ait sayısal bilgiler (24)

2009 Gebelikte kilo alımı yönergeleri (Tıp Enstitüsü, 2009)

Gebelik öncesi BMI	Dönemde toplam kilo alımı	2. ve 3. Trimesterde kilo alma oranı; Ortalama (aralık)
Zayıf ($<18,5 \text{ kg/ m}^2$)	12,5–18 kilo 28-40 lbs.	0,51 (0,44–0,58) kg/hafta 1 (1–1,3) lbs./hafta
Normal kilo ($18,5\text{--}24,9 \text{ kg/ m}^2$)	11,5–16 kilo	0,42 (0,35–0,50) kg/hafta
Aşırı kilolu ($25,0\text{--}29,9 \text{ kg/ m}^2$)	7–11,5 kg	0,28 (0,23–0,33) kg/hafta
Obez ($\geq 30,0 \text{ kg/ m}^2$)	5–9 kilo	0,22 (0,17–0,27) kg/hafta

2009 Gebelikte kilo alma yönergeleri (Tıp Enstitüsü, 2009) ikiz gebelikler için

Gebelik öncesi BMI	Toplam kilo alımı (kg)	Toplam kilo artışı (kg)
Düşük Ağırlıklı ($<18,5 \text{ kg/m}^2$)	Yetersiz bilgi	Yetersiz bilgi
Normal kilo ($18,5\text{--}24,9 \text{ kg/m}^2$)	17–25	37–54
Aşırı kilolu ($25,0\text{--}29,9 \text{ kg/m}^2$)	14–23	31–50
Obez ($\geq 30,0 \text{ kg/m}^2$)	11–19	25–42

Ulusal Tıp Akademisi, hamilelik sırasında kilo alımının, bireylerin hamilelik öncesi kilo durumlarına göre ayarlanmasını öneriyor. İkiz gebeliklere ilişkin kılavuzlar geçici olarak kabul edilir ve 37-42. gebelik haftalarında $\geq 2500 \text{ g}$ ağırlığında ikiz doğuran kadınlar arasındaki kümülatif kilo alımının çeyrekler arasına dayanır. Bu yaklaşım, sağlıklı bir hamilelik süreci ve doğum sonrası kilo kontrolü için önemlidir. Hem annenin hem de bebeğin sağlığını korumak açısından kritik öneme sahiptir(25).

Kadınlarda kilo alımı ve merkezi yağ dağılımındaki artış, genellikle erken postmenopoz döneminde belirginleşir(26). Bu artışın boyutu, kullanılan ölçüm yöntemlerine bağlı olarak değişiklik gösterir(27). Menopoz sürecinde, visseral yağın birikimiyle birlikte toplam yağ kütleindeki artış, enerji harcamasındaki azalmalardan kaynaklanmaktadır(28). Ayrıca, menopozla birlikte artan folikül uyarıcı hormon (FSH) seviyelerinin, östrojendeki düşüşten bağımsız olarak kilo alımında etkili olabileceği düşünülmektedir. Bu hormonal değişimlerin, kadınların metabolizması ve yağ dağılımı üzerinde önemli etkileri olduğu görülmektedir(29).

Kortikosteroidler, antidepresanlar, benzodiazepinler, antikonvülsanlar, tiazolidindionlar, beta blokerler ve antipsikotik ilaçlar da obeziteye yol açabilecek etkenler arasındadır (30).

2.1.3. Obezitenin Kriterleri

BKİ (Beden Kütle İndeksi), fazla kilo ve obezite tanımlamalarında yaygın olarak kullanılan bir ölçümdür. Basit bir hesaplama ile elde edilen bu değer, bireylerin sağlık durumunu değerlendirmede faydalı olabilir.

BKİ değerleri şu şekilde sınıflandırılır:

- Normal kilolu: BKİ $18.5 - 24.9 \text{ kg/m}^2$

- Hafif kilolu (fazla kilo): BKİ 25 - 29.9 kg/m²
- Obezite: BKİ ≥ 30 kg/m²

BKİ, her yaştan ve cinsiyetten bireyler için aynı kriterlere dayandığı için nüfus düzeyinde sağlık durumunu değerlendirmek için etkili bir araçtır. Ancak, BKİ'nin vücut yağ yüzdesi veya kas kütlesi gibi diğer faktörleri hesaba katmadığını unutmamak önemlidir; bu nedenle, daha kapsamlı bir sağlık değerlendirmesi için diğer ölçümlerle birlikte kullanılması önerilir(1).

Tablo 3. Türkiye Endokrinoloji Derneği'ne göre BKİ sınıflandırması (31)

Yetişkinler, Çocuklar ve Adolesanlarda BKİ'ye göre Andropometrik Değerlendirme			
Gruplar	Yetişkinler (BKİ, kg/m ²)	Çocuk ve Adolesanlar BKİ-Z skoru (SD)	Çocuk ve Adolesanlar BKİ-persantil
Zayıf	<18,50	<-2.00 SD	<%5
Normal	18,5 – 24,99	-2.00 – 1.00 SD	$\geq$ %5 ile <%85 arasında
Fazla kilolu	25,00 – 29,99	1.01 – 2.00 SD	$\geq$ %85 ile <%95 arasında
Obez	$\geq 30,00$	>2.00 SD	$\geq$ %95
Hafif obez	30,00 – 34,99	–	95. persantile karşılık gelen BKİ'nin %100- 120'si
Orta derecede obez	35,00 – 39,99	–	95 persantile karşılık gelen BKİ'nin % 120-140'ı
Morbid obez	40,00 – 49,99	–	95 persantile karşılık gelen BKİ'nin >%140'ı
Süper obez	$\geq 50,00$	–	

BKİ: Beden kitle indeksi, SD: standart deviasyon.

BMI sınıflandırmaları kardiyovasküler hastalık riskine dayanır. BMI için bu sınıflandırmalar WHO tarafından Beyaz, Hispanik ve Siyah bireyler için benimsenmiştir. Bu kesintiler Asyalı popülasyondaki riski hafife aldığından, WHO ve Asyalı bireyler için yönergeleri aşırı kiloyu 23 ila 24,9 kg/m² arasındaki bir BMI ve obeziteyi >25 kg/m² olarak tanımlar. Bazı araştırmacılar dört obezite sınıfı kullanır, böylece sınıf 3, BMI 40 ila 49,9 kg/m² olarak tanımlanır ve süper obezite, BMI ≥ 50 kg/m² olarak tanımlanır(32).

Tablo 4. BMI'nin DSÖ'ye sınıflandırılması (33)

Düşük Kilolu – BMI <18,5 kg/m ²
Normal kilo – BMI $\geq 18,5$ ila 24,9 kg/m ²
Aşırı kilolu – BMI ≥ 25 ila 29,9 kg/m ²
Obezite – BMI ≥ 30 kg/ m ²
Obezite sınıfı 1 – BMI 30 ila 34,9 kg/m ²
Obezite sınıfı 2 – BMI 35 ila 39,9 kg/m ²
Obezite sınıfı 3 – BMI ≥ 40 kg/m ²

2.1.3.1. Antropometrik Ölçümler

Obezite, sağlığı ciddi şekilde tehdit eden bir durumdur ve yalnızca toplam yağ miktarından değil, yağın vücutta nerede bulunduğundan da etkilenir. Son yıllarda yapılan araştırmalar, vücut yağ dağılımının sağlık üzerindeki etkilerini ön plana çıkarmıştır. Özellikle visseral yağ, yani iç organların etrafında biriken yağ, metabolik hastalıklar ve kardiyovasküler risklerle yakından ilişkilidir(34).

Bel çevresi ölçümü, visseral yağın değerlendirilmesinde etkili bir yöntem olarak öne çıkmaktadır. Bu ölçüm, vücut kitle indeksine (BKİ) göre daha anlamlı sonuçlar verebilir; çünkü bel çevresi, vücutta depolanan yağın yerini ve potansiyel riskleri gösterir. Fazla kilolu ve I. Derece obez bireylerde, bel çevresinin ölçülmesi, metabolik risklerin değerlendirilmesine yardımcı olabilir ve bu durum, erken önlemler almayı kolaylaştırır. Dolayısıyla, obeziteyle mücadelede yalnızca ağırlığa odaklanmak yerine, yağ dağılımını da dikkate almak kritik bir öneme sahiptir (35). Bel çevresi ölçümünün süperior iliak hizasından yapılması, abdominal obeziteyi değerlendirmek için önemli bir yöntemdir. Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF), 2005 yılında metabolik sendrom tanımında popülasyona özgü bel çevresi kesim noktalarının kullanılmasını önermiştir. Bu bağlamda, verilerin mevcut olmadığı toplumlarda bölgesel değerlerin dikkate alınması gerektiği vurgulanmaktadır. Avrupa'da santral obezite için belirlenen kesim noktaları erkekler için ≥ 94 cm ve hamile olmayan kadınlar için ≥ 80 cm olarak kabul edilmektedir. Amerikan toplumunda ise Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) değerleri erkeklerde ≥ 102 cm ve kadınlarda ≥ 88 cm şeklindedir. Türk toplumuna yönelik araştırmalara dayanarak, yayınlanmamış TURDEP verilerine göre bel çevresi erkeklerde ≥ 96 cm, kadınlarda ≥ 90 cm olarak belirlenmiştir. Ayrıca, TEMD obezite-lipid metabolizması-hipertansiyon çalışma grubunun verilerine göre ise erkeklerde ≥ 100 cm, kadınlarda ≥ 90 cm olması abdominal obezite kriteri olarak önerilmektedir(31).

Yetişkinlerde obezite değerlendirmesi için bel çevresi ölçümü, $BKİ > 35 \text{ kg/m}^2$ olan bireylerde her zaman güvenilir olmayabilir. Bu nedenle, vücut yağ dağılımını daha iyi değerlendirmek için alternatif ölçümler kullanmak önemlidir. Bel-kalça oranı (BKOr) ve bel-boy oranı (BBO) gibi antropometrik ölçümler, abdominal yağlanma ve kardiyovasküler risk açısından değerli bilgiler sunar. Örneğin, bel-boy oranının $\geq 0,5$

olması, abdominal yağlanmanın yüksek olduğunu gösterir. Ayrıca, bazı çalışmalarda bel çevresi ve bel-boy oranının, BKİ ve bel-kalça oranından daha iyi kardiyovasküler risk tahmin edebildiği bulunmuştur. Bu ölçümlerin basit ve kolay yapılabilir olması, klinik pratikte yaygın olarak kullanılmalarını sağlar. Obezite değerlendirmesinde bu çeşitliliği göz önünde bulundurmak, bireylerin sağlık risklerini daha doğru bir şekilde belirlemeye yardımcı olur(36).

Visseral Adipozite İndeksi (VAI), yağ dağılımı ve fonksiyonunu dolaylı olarak değerlendiren önemli bir ölçüm aracıdır. Son araştırmalar, VAI'nin kardiyometabolik riskin erken tespiti açısından değerli bir gösterge olduğunu ortaya koymuştur. Özellikle polikistik over sendromu, akromegali, NAFLD/NASH, HCV hepatiti ve tip 2 diyabet gibi hastalıkları olan bireylerde yapılan çalışmalar, VAI'nin yağ dokusu disfonksiyonunu yansıtmaya potansiyelini göstermektedir. Bu bağlamda, VAI'nin, metabolik sendromun gelişiminden önce kardiyometabolik riskin belirlenmesinde yararlı bir araç olabileceği düşünülmektedir. Özellikle hasta popülasyonlarındaki uygulamaları, bu hipotezin güçlenmesine katkıda bulunmuştur. Bu nedenle, VAI'nin klinik pratiğe entegrasyonu, risk yönetimi ve tedavi stratejileri açısından önemli bir adım olabilir(37).

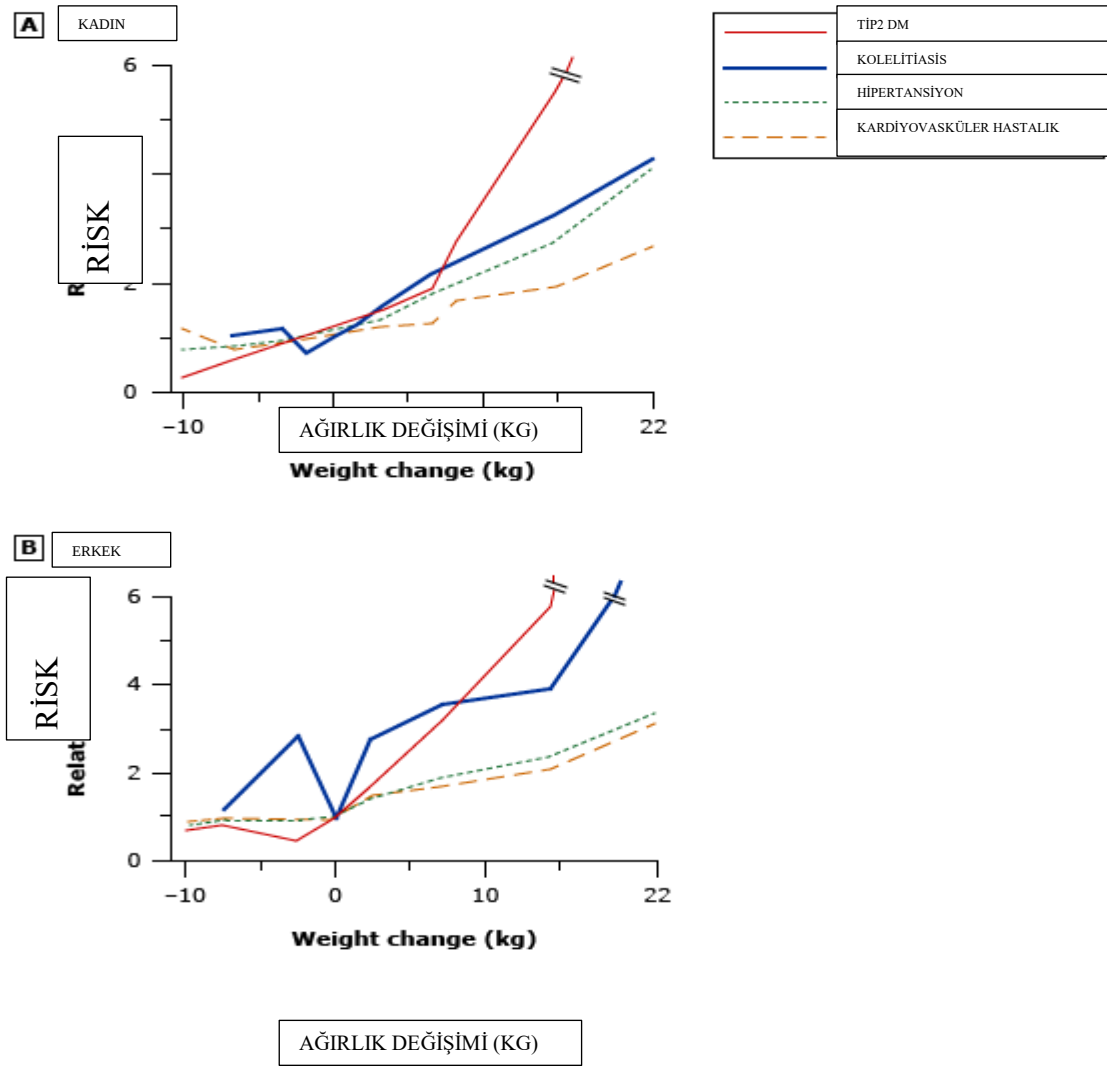
2.1.4. Obeziteyle İlişkili Hastalıklar

Obezite, günümüzde artan sağlık sorunlarıyla doğrudan ilişkili önemli bir halk sağlığı problemi haline gelmiştir. Merkezi adipozite özellikle metabolik hastalıklar, kardiyovasküler hastalıklar, diyabet, hipertansiyon, uyku apnesi, gastroözofageal reflü, karaciğer hastalıkları ve bazı kanser türleri ile güçlü bir ilişki gösterir(38, 39).

Obezite sadece bu hastalıklarla değil, aynı zamanda yaşam kalitesinin düşmesine, psikolojik sorunlara ve sağlık harcamalarının artmasına da yol açmaktadır. Obezitenin etkisi, sadece doğrudan sağlık üzerindeki etkilerle sınırlı değildir; aynı zamanda daha uzun süreli hastalık süreçlerine, erken yaşlanmaya ve ölüm riskine de zemin hazırlayabilir. Araştırmalar, kilo kaybının bu hastalıkların çoğunu iyileştirdiğini ve bazı durumlarda hastalıkları tamamen ortadan kaldırdığını göstermektedir(40).

Tip 2 diyabet ile obezite arasındaki güçlü ilişki, hastalığın patofizyolojisinin önemli bir yönünü oluşturur. Obezite, özellikle abdominal obezite, insülin direnci ve

hiperinsülinemi gibi metabolik bozuklukları tetikler. Vücutta aşırı yağ birikimi, kas ve karaciğer gibi insülin duyarlı dokularda insülinin etkisini azaltır, bu da pankreasın daha fazla insülin üretmesine neden olur. Başlangıçta bu durumu karşılayabilen pankreas, zamanla daha fazla insülin üretemez ve hiperglisemi gelişmeye başlar. Tip 2 diyabet vakalarının %80'inden fazlası obeziteyle ilişkilidir ve çözüme ulaşmadığı takdirde mortalite sıklığı artmaktadır(41).



Şekil 2. Prediyabetli bireylerde kilo kaybı ile TİP 2 DM, koletiasis, hipertansiyon, kardiyovasküler hastalık riski azalır (42)

Pre diyabetli bireylerde, %5 ila %7 oranında kilo kaybı, tip 2 diyabet riskinde azalma ile ilişkilidir. Ayrıca, %15 oranında kilo kaybı, bu hedefi gerçekleştiren kişilerin yaklaşık yarısında diyabetin remisyona girmesine neden olabilir (42, 43).

Obezitenin getirdiği vücuttaki yağlanma artışı, anatomik ve metabolik etkilerle hastalıklara sebep olmaktadır. Diafram üzerindeki artan karın basıncı, akciğerlerde daha yüksek rezidüel hacme, azalan uyumluluğa ve göğüs duvarı empedansının artmasına yol açabilir. Ayrıca, ventilasyon-perfüzyon dengesizlikleri, solunum kaslarının güç ve dayanıklılığında azalma, ve baskılanmış ventilasyon dürtüsü gibi diğer akciğer fonksiyonu değişiklikleri de görülebilir ve bu durum obstrüktif uyku apnesi, hiperventilasyon sendromuna neden olur (44). Ayrıca, artan karın içi basınç, gastroözofageal reflü ve Barrett özefagus gibi özofagus hastalıklarının ortaya çıkmasıyla bağlantılıdır (45).

Visseral yağ dokusu ve intrahepatik yağda artış, metabolik bozukluklarla sıkça ilişkilendirilen bir durumdur. Bu tür yağ birikintileri, artan glukoneogenez (karaciğerin yeni glikoz üretimi) ve serbest yağ asidi (FFA) seviyelerindeki yükselme ile bağlantılıdır. Bu mekanizmalar insülin direncine zemin hazırlar ve bu da tip 2 diyabet gibi metabolik hastalıkların gelişmesine katkıda bulunur (46).

Visseral yağın, sadece insülin direnci ile değil, aynı zamanda karaciğer iltihabı ve fibrozisi ile de ilişkilendirildiği görülmektedir. MASH (Metabolik Asosiyе Karaciğer Hastalığı) hastalarında bu ilişki daha belirgindir. Visseral yağın karaciğer üzerindeki olumsuz etkileri, büyük ölçüde IL-6 gibi proinflatuar sitokinlerin aracılığıyla ortaya çıkmaktadır. IL-6, vücutta inflamasyonu artırarak, karaciğerin iltihaplanmasına ve zamanla fibrozis gelişmesine neden olabilir (47).

Koroner kalp hastalığı (KKH) ve obezite uzun süredir artan KKH riski ile bağlantılıdır. Aşırı kilolu ve obez bireylerde, hipertansiyon, dislipidemi ve diyabet gibi diğer KKH risk faktörlerinin sıklıkla bir arada bulunması, bu riskin daha da yükselmesine yol açmaktadır. Geleneksel risk faktörlerini dikkate alan modeller, obezite ile KKH arasında zayıf ancak istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğunu ortaya koymaktadır (48).

Aşırı kilo, çeşitli kanser türlerinin riskinin artmasıyla bağlantılıdır. 2014 yılında yapılan tahminlere göre, Amerika Birleşik Devletleri'ndeki tüm kanser

vakalarının yaklaşık yüzde 40'ının aşırı kilo ve obezite nedeniyle ortaya çıktığı öngörülmüştür (49). Ayrıca, obezite ve aşırı kilolu olmanın, kanserden kaynaklı ölüm riskini artırabileceği belirtilmektedir. Kanser insidansı ve ölüm oranlarının artmasında etkili olabilecek mekanizmalar arasında, seks hormonlarının metabolizmasındaki değişiklikler, insülin ve insülin benzeri büyüme faktörlerinin düzeylerindeki artışlar, ve adipokin yollarındaki değişimler yer alabilir (50).

2.1.5. Obezitede Tedavi Seçenekleri

Obezitenin tek bir tedavi seçeneği olmadığı gibi kombinasyon tedavi yöntemi en doğru sonuçları almada bir amaçtır. Diyet egzersiz yaşam tarzı değişikliği gibi seçeneklerin kombinasyonu en ideal tedaviyi ortaya koyacaktır. Kilo kaybı sağlamak isteyen her birey için ilk tedavi yaklaşımı, kapsamlı bir yaşam tarzı değişikliğidir; bu, diyet, egzersiz ve davranış değişikliğinin birleşiminden oluşur. Sonraki tedaviler arasında ilaç tedavisi, gastrik endoskopik girişimler ve bariatrik cerrahi yer almaktadır (51).

2.1.5.1. Yaşam Tarzı Değişiklikleri

Yaşam tarzı değişiklikleri, obeziteyi, kardiyovasküler hastalıkları ve bu hastalıklarla bağlantılı komorbiditeleri önlemek ve tedavi etmek amacıyla diyet, egzersiz ve davranışsal faktörlere odaklanır. Yapılan araştırmalar, yüzde beş veya daha fazla kilo kaybının kardiyovasküler hastalık riskini azalttığını ortaya koymuştur; ayrıca, kilo kaybından bağımsız olarak artan fiziksel zindelik, kardiyovasküler hastalıklara bağlı ölüm oranlarını düşürür (52).

2.1.5.2. Diyet Tedavisi

Geleneksel diyetler, enerji gereksinimleri günde 800 kcal'nin üzerinde olan diyetler olarak tanımlanmaktadır (53).

Bu diyetler:

- Dengeli düşük kalorili diyetler ve sağlıklı diyetlerin düşük kalorili versiyonları
- Düşük yağlı diyetler
- Düşük karbonhidratlı ve düşük glisemik indeksli diyetler

- Yüksek proteinli diyetler
- Çok düşük kalorili diyetler (54)

Diyet uyumu, kilo kaybının en önemli belirleyeni olup, seçilen diyet türünden bağımsız olarak bu faktör etkilidir (55).

Bu sebeple, diyetin makro besin bileşimine odaklanmak yerine, enerji alımını enerji harcamasının altına çekecek şekilde, bireysel hasta tercihlerine göre bir diyet planı oluşturulması önerilmektedir. Diyet danışmanlığı, özellikle ilk yıl boyunca kilo kaybını destekleyici bir rol oynayabilir (54).

Hangi diyet ya da beslenme planı tercih edilirse edilsin, tedavi sürecinin başarılı olabilmesi için hem klinik hem de hasta tarafından sürekli izleme ve takip yapılması gereklidir. Potansiyel engellerin gözden geçirilmesi, ilerleyen adımların ele alınması ve motivasyon sağlanması adına, klinik uzmanlar, diyetisyenler ya da psikologlarla düzenli olarak takip görüşmeleri planlanmalıdır. Eğer ilk altı ayda kilo kaybı yüzde 5'in altında kalıyorsa, alternatif bir yaklaşım değerlendirilmelidir (56).

2.1.5.3. Egzersiz

Diğer tedavi yöntemlerine kıyasla kilo vermede az bir etkiye sahip olan egzersiz uzun süreli takiplerde daha etkin bir tedavi yöntemidir. Aynı zamanda kilo kaybında fiziksel aktivite, kas kaybını azaltabilir (57).

Kardiyovasküler hastalıkların önlenmesi ve kilo almayı engellemek adına önerilen fiziksel aktivite haftada beş ila yedi gün yaklaşık 30 dakika veya dahasıdır. Hastalar önerilen asıl egzersiz seçimi kombinasyon olanlardır. Aerobik ve direnç antrenmanlarını içeren çok bileşenli bir program tercih edilmelidir. Aerobik ve direnç antrenmanlarını içeren çok bileşenli bir program tercih edilir. Yapılan programlarda ek hastalık ve yaş durumları da dikkate alınmalıdır (58).

Bir çalışmada, obez 136 yetişkin, rastgele olarak direnç, aerobik, kombine egzersiz ya da hareketsiz kontrol grubuna atanmıştır. Çalışma sonucunda, vücut ağırlığı altı ayda aerobik, kombine egzersiz ve kontrol gruplarında sırasıyla 0,64, 2,77, 2,3 kg azalmış, kontrol grubunda ise 0,28 kg artmıştır. Kontrol grubuyla kıyaslandığında, aerobik ve kombine egzersiz gruplarında kardiyovasküler uygunluk ve dayanıklılık artarken, insülin direnci, karın ve iç organ yağları ise azalmıştır (59).

2.1.5.4. Davranış Değişikliği

Obezite tedavisinde davranış değişikliği veya davranış terapisi, önemli bir unsurdur. Bu terapinin amacı, hastaların yeme alışkanlıklarını düzenleyip izleyerek, fiziksel aktivitelerini artırarak ve yemek yeme isteğini tetikleyen çevresel faktörleri kontrol altına alarak, uzun vadeli yeme davranışı değişiklikleri sağlamalarına yardımcı olmaktır. Bu süreç, genellikle psikologlar ya da diğer uzmanlar tarafından yönetilen programlarda ve pek çok öz yardım grubunda uygulanmaktadır (60).

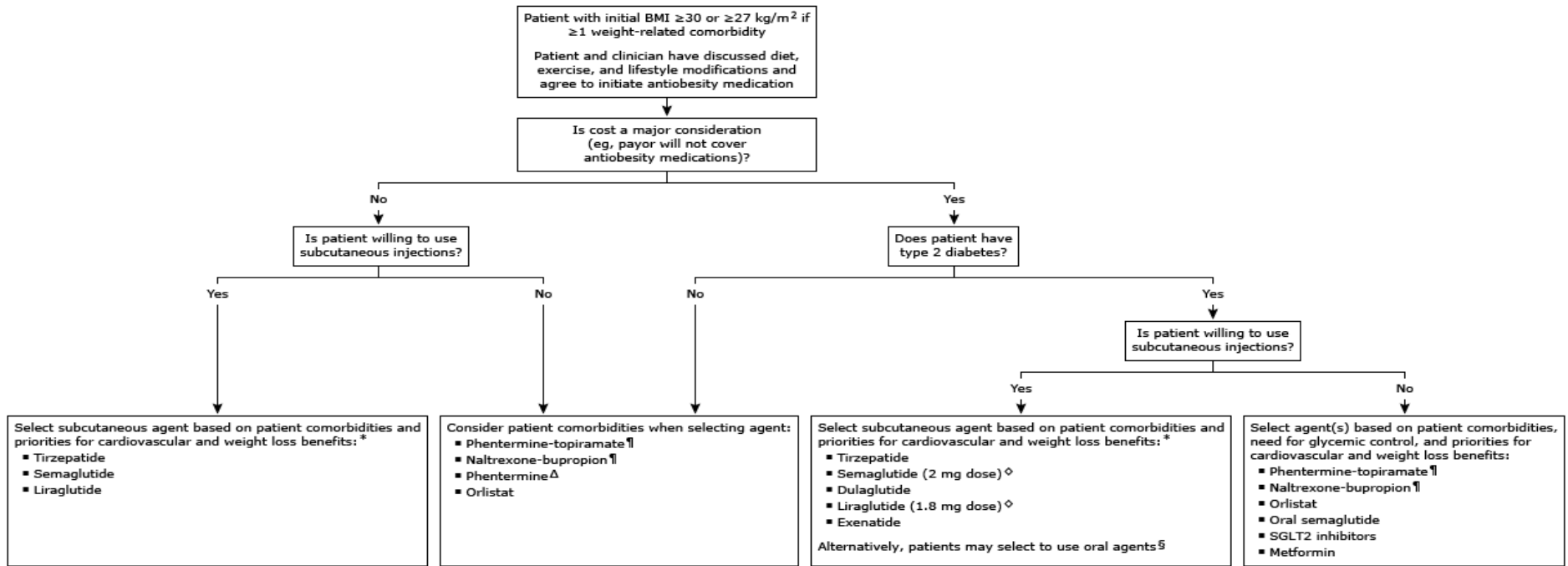
2.1.5.5. İlaç Tedavisi

İlaç tedavisi adayları, kapsamlı yaşam tarzı müdahaleleri ile kilo verme hedeflerine (üç ila altı ayda toplam vücut ağırlığının en az %5'ini kaybetme) ulaşamayan ve aşağıdaki durumlardan birine sahip olan kişilerdir:

- Obezite ve vücut kitle indeksi (VKİ) ≥ 30 kg/m² olanlar, veya
- VKİ'si 27-29,9 kg/m² arasında olup, bir veya daha fazla kilo ile ilişkili eşlik eden hastalığı bulunanlar.

BMI bir tarama aracı olarak kullanıldığından, bel çevresi de değerlendirilmelidir. Bu, daha yüksek kas kütlesi nedeniyle yüksek BMI'nin obezite tanısıyla tutarsız olabileceği durumlarda, aşırı vücut yağının doğrulanmasına yardımcı olur. İlaç tedavisine başlama kararı, kişiye özel olarak verilmelidir ve tüm tedavi seçeneklerinin (yaşam tarzı değişiklikleri, farmakolojik tedavi, cihaz kullanımı, cerrahi müdahale) riskleri ile faydaları, ayrıca obezitenin hastanın işlevsel durumu, genel sağlığı ve belirli tıbbi komorbiditeler üzerindeki etkileri göz önünde bulundurulmalıdır.

İlaç seçimi, obezite tedavisinde etkinlik, yan etkiler, hastanın kontrendikasyonları, eşlik eden hastalıklar ve bireysel tercihleri, sigorta durumu ve maliyetler gibi çeşitli faktörlere bağlıdır. Çoğu hasta için en etkili kilo kaybı sağladığı düşünülen inkretin bazlı ilaçlar, özellikle tirzepatid ve semaglutid tercih edilir. Alternatif tedavi seçenekleri arasında ise diğer glukagon benzeri peptit 1 (GLP-1) reseptör agonistleri (örneğin, liraglutid), fentermin-topiramet, naltrekson-bupropion, orlistat ve tek başına kullanılan fentermin yer alır. Farmakoterapiye başlanmadan önce hastalara, ilaçların uzun süreli kullanımının gerektiği ve tedavinin sonlandırılmasının genellikle kilo artışına yol açabileceği hatırlatılır (61, 62).



Contraindications to specific antiobesity medications	
Medication	Contraindication or caution
Tirzepatide, semaglutide, liraglutide	■ Personal or family history of medullary thyroid cancer or MEN2 ■ Pregnancy
Phentermine	■ CVD or uncontrolled hypertension ■ Glaucoma ■ Hyperthyroidism ■ MAOI use ■ Substance misuse ■ Pregnancy
Topiramate	■ Teratogenic potential; contraindicated in pregnancy ■ Use with caution in patients who might become pregnant
Naltrexone	■ Chronic use of opioids
Bupropion	■ Seizure disorder or increased seizure risk (eg, bulimia nervosa) ■ MAOI use
Orlistat	■ Malabsorption syndrome ■ Cholestasis ■ Pregnancy

Şekil 3. Obezite medikal tedavi yaklaşımları (63)

2.1.5.6. Gastrik Balon Sistemleri

Mideyi doldurmak ve tokluk hissi sağlamak amacıyla tuzlu suyla doldurulmuş balonların yerleştirilmesini içerir. Bu balonlar, vücut kitle indeksi 30 ila 40 kg/m² arasında olan ve bir veya daha fazla obeziteye bağlı komorbiditesi bulunan yetişkin hastalarda, diyet ve egzersizle birlikte kilo kaybını desteklemek veya yalnızca diyet ve egzersizle kilo kaybı sağlayamayan obez hastalar için uygulanabilir. Dünya genelinde beş farklı gastrik balon sistemi bulunmaktadır ve bunlardan üçü ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onaylanmıştır.

ABD’de kullanılan üç farklı balon sisteminden ikisi endoskopik olarak yerleştirilirken, biri yutularak uygulanır ve her üçü de 6 ay içinde endoskopik yöntemle çıkarılır. Klinik veriler, gastrik balon sistemlerinin yaklaşık %6 ile %15 oranında kilo kaybına yol açtığını göstermektedir. Ancak balon çıkarıldıktan sonra genellikle kilo alımı gözlemlenir (64, 65).

2.1.5.7. Bariatrik Cerrahi

Endikasyonlar, 40 kg/m² veya daha büyük bir vücut kitle indeksi, obeziteyle ilişkili bir komorbidite (örneğin, diyabet, hipertansiyon, gastroözofageal reflü hastalığı, osteoartrit ve diğerleri) ile 35 ila 39,9 kg/m² arasında bir VKİ veya kontrol edilmesi zor tip 2 diyabetes mellitus veya metabolik sendrom ile >30 kg/ m² arasında bir VKİ’dir.

Bariatrik cerrahi yöntemler, cerrahi olmayan yöntemlere kıyasla daha iyi uzun vadeli kilo kaybı koruması sağlayarak, işlemin ardından 12 ile 18 ay içinde %40’a kadar kilo kaybı elde edebilir. (66) Obezitenin cerrahi olmayan tedavisiyle (diyet, egzersiz, kilo verme ilaçları, davranış terapisi) bariatrik cerrahiyi karşılaştıran randomize çalışmaların sistematik incelemelerinde ve meta-analizlerinde, bariatrik cerrahi daha fazla kilo kaybına ve tip 2 diyabetin daha yüksek remisyon oranlarına yol açmıştır (67).

2.2. İnsülin

İnsülin, pankreastaki Langerhans adacıklarının beta hücreleri tarafından üretilen polipeptit yapıda bir hormondur. Molekül, iki amino asit zincirinden oluşur ve

bu zincirler birbirlerine iki disülfür köprüsüyle bağlanır. Beta hücreleri, pankreas kütlesinin yaklaşık %1'ini oluşturur.

İnsülin, dokuların enerji kullanımını düzenleyen en önemli hormonlardan biridir. Metabolik etkileri anaboliktir ve glikojen, triaçilgliserol ile protein sentezini destekler (68).

Ayrıca, membran enzimlerini aktive veya inaktive edebilir; birçok protein ve mRNA'nın sentez ya da yıkım hızını değiştirebilir; hücre büyümesi ve farklılaşması üzerinde etkili olabilir (69).

Karaciğer, kas ve yağ dokularındaki hücre reseptörlerine bağlanarak etkisini gösterir. Glikojen sentezini artırır, depolanmasını teşvik eder ve yıkımını engeller. Ayrıca, protein ve lipid metabolizmasında önemli bir rol oynar. Kas ve yağ dokularında glukozun hücre içine alınmasını, depolanmasını ve kullanımını düzenler. Bunun yanı sıra, böbrekler aracılığıyla vücutta su ve tuz tutulumuna neden olur (70).

İnsülin, başta karaciğer, böbrek ve çizgili kaslar olmak üzere yağ dokusu, monosit, eritrosit, granülosit ve plasentada parçalanır. Pankreastan salındıktan sonra yaklaşık %50'si hepatositlerde yıkıma uğrar. Böbreklerde glomerüllerden süzülür, ardından proksimal tübüllerde reabsorbe edilir ve tübül hücrelerinde kısmen parçalanır. Hücre içinde insülinin yıkımında, özellikle "glutasyon insülin transhidrojenaz" enzimi olmak üzere birçok enzim görev alır (71).

2.2.1. İnsülin Direnci

İnsülin direnci, genellikle normal insülin seviyelerine karşı normalden düşük bir biyolojik tepki olarak tanımlanır. Bu tanım çerçevesinde, vücuttaki çeşitli dokuların insülinin birçok biyolojik etkisiyle bağlantılı olduğu düşünülebilir.

Terim, 1922'de insülin tedavisinin başlamasından birkaç yıl sonra, hiperglisemiye kontrol etmek için giderek artan dozlarda insüline ihtiyaç duyan diyabetli hastaları tanımlamak amacıyla kullanılmaya başlandı. Bu hastaların çoğu, o dönemde elde edilen terapötik insüline karşı oluşan antikorlara bağlı olarak insülin direnci geliştirdi. Rekombinant insan insüliniyle tedavi edilen hastalarda, insülin etkisini etkileyebilecek seviyelerde anti-insülin antikorları oldukça nadirdir ve insülin

direncinin önemli bir rol oynadığı geniş klinik bozukluk yelpazesi belirgin şekilde değişim göstermiştir (72).

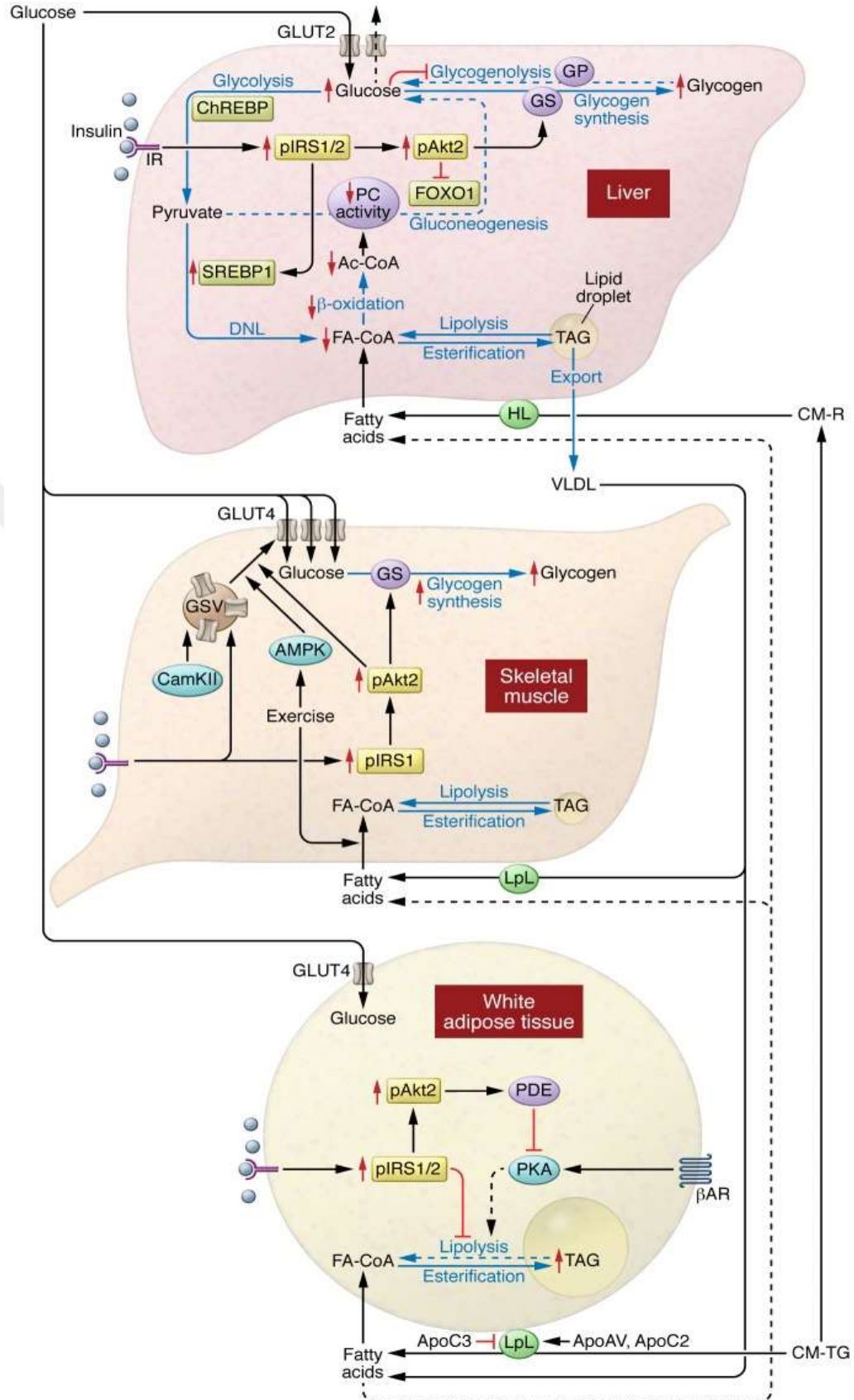
2.2.2. İnsülin Direnci Patofizyolojisi

İnsülin direnci ve insülin direnci sendromunun gelişiminde rol oynayan çeşitli mekanizmalar önerilmiştir. İnsülinin etkisindeki basamaklardaki bir veya daha fazla proteinde genetik anormallikler, fetal dönemde yetersiz beslenme, visseral yağlanmanın artması. İnsülin direnci, genellikle “İnsülin Direnci Sendromu” veya “Metabolik Sendrom” olarak bilinen bir dizi kardiyovasküler ve metabolik anormalliklerin parçası olarak ortaya çıkar. Bu anormallik kümesi, bireyin genetik yatkınlığına bağlı olarak tip 2 diyabet, hızlanmış ateroskleroz, hipertansiyon veya polikistik over sendromuna yol açabilir (73).

Basamaklardaki mutasyonlar 3 düzeyde ele alınmıştır. Prereseptör, reseptör ve postreseptör faktörler.

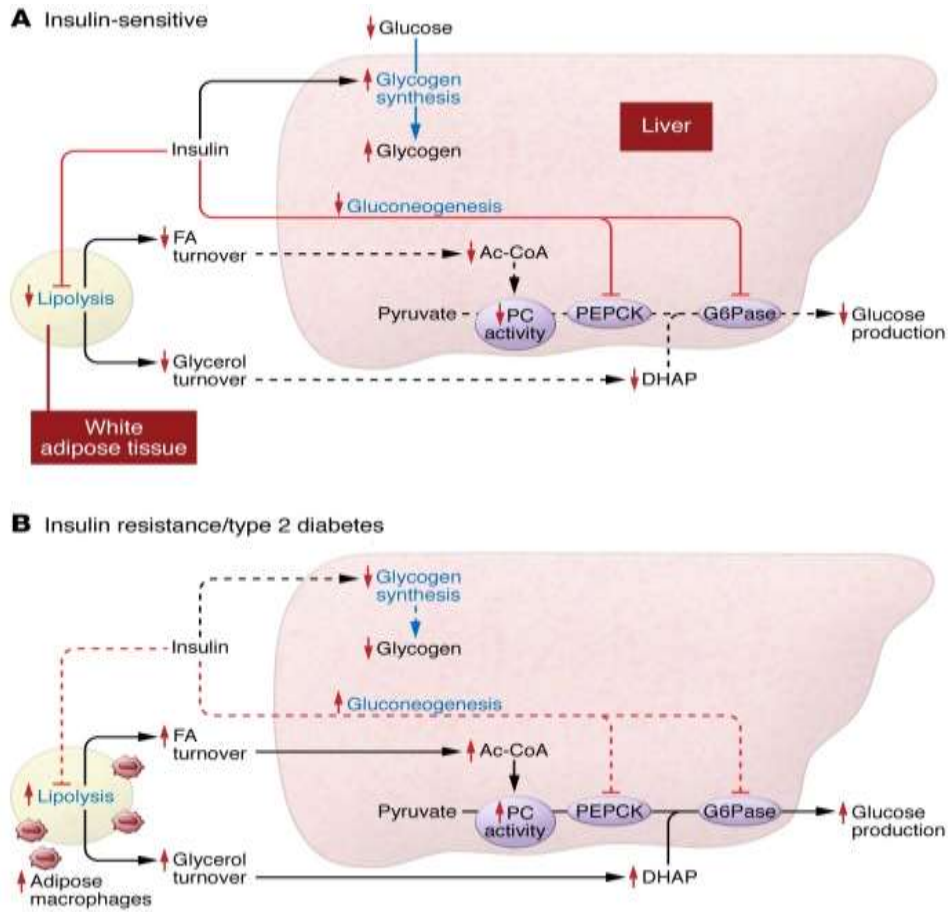
Prereseptör düzeyde insülin direnci, insülin geninde meydana gelen mutasyonlar sonucunda oluşan defektif insülin moleküllerine bağlı olarak proinsülinin proteolitik parçalanma bölgesindeki yapısal anomali nedeniyle proinsülinin dönüşemediğinde oluşur. Bu duruma, dolaşımda bulunan anti-insülin antikoları, anti-insülin reseptör antikoları, serbest yağ asitleri, sitokinler ve hormonal antagonistler gibi insülin antagonistleri neden olabilir. Aynı zamanda, insülinin vasküler endotelial hücrelere taşınmasında bozukluklar, hedef dokuların kan gereksiniminin karşılanamaması ve yetersiz kan akımı gibi durumlar prereseptör düzeyde insülin direncine yol açabilir. İnsülin direnci reseptör düzeyinde iki ana başlık altında incelenir: reseptör sayısındaki azalma ve reseptörlerdeki mutasyonlar. İnsülin direncinin gelişiminde postreseptör düzeyindeki defektlerin daha önemli bir rol oynadığı öne sürülmektedir (74, 75).

İnsülin seviyelerinin uzun süre yüksek kalmasına yanıt olarak fosfatidilinositol 3-kinaz (PI3K) / protein kinaz B (AKT) sinyal yolunun ilerleyen aşamaları bozulur; bu da AKT'nin miyositlerde ve adipositlerde GLUT4'ü hücre yüzeyine taşımasını engeller. Sonuç olarak, glikoz alımı, glukoneogenez, lipoliz ve lipogenez süreçlerinde aksaklık yaşanır ve yağ dokusu birikimi artar (76, 77).



Şekil 4. İnsülin etkisi ile besinler depolanması yolağı(78)

Karaciğerde besin akışı (mavi oklar), hormonal ve besin sinyallerinin uyumlu etkileşimiyle düzenlenir. Akt2 aracılığıyla insülin sinyali, glikojen sentazı aktive eder ve FOXO1 inaktivasyonu yoluyla glukoneojenik enzimlerin transkripsiyonunu baskılar. Ayrıca, insülin sinyali SREBP1'in aktivasyonunu ve ekspresyonunu destekler. Glikoz, glikojenolizi baskılar ve metabolize olduğunda ChREBP'yi de aktive edebilir. Hem SREBP1 hem de ChREBP, DNL'yi destekleyici etki gösterir. Kilomikron kalıntıları veya periferik lipoliz sonucu serbestleşen yağ asitleri (FA'lar), karaciğer tarafından alınarak reesterifikasyon yoluyla hepatik lipid sentezine katkıda bulunur. İskelet kasında, insülin GSV'lerin plazma membranına hareketini teşvik ederek glikoz alımını ve glikojen sentezini artırır. Egzersiz de GSV translokasyonunu tetikleyebilir. İskelet kası, oksidasyon için FA'ları da kullanır. Yağ dokusunda ise insülin, lipolizi baskılayarak ve glikoz alımını destekleyerek görev yapar. Yağ dokusu, lipidlerin birincil depolama alanıdır ve kilomikronlardan ve çok düşük yoğunluklu lipoproteinlerden (VLDL) yağların düzenli bir şekilde alınmasını sağlar (78).



Şekil 5. İnsülin direnci mekanizması (78)

Fazla kilolu veya obez bireylerde artan yağ kütlesi, kan dolaşımında yüksek seviyede yağ asitlerinin bulunmasına yol açar. Bu nedenle, obezitesi olan bireylerde insülin değerlerinin yüksek olma olasılığı artmaktadır. Adipoz dokularda meydana gelen sorunlar, adipokinlerin salgılanmasını etkiler ve bu durum insülin direncinin oluşumunu destekler (79).

Adipoz doku, adiponektin ve leptin gibi hormonlar salgıladığında metabolizmayı ve vücuttaki besin dengesini düzenleyen nöroendokrin mekanizmaları kontrol eder (80).

İnsülin direncinin, ektopik lipid birikimine yol açan, immün aracılı inflamasyon ve yüksek serbest yağ asitleri ile kas dokusunda başladığı düşünülmektedir. Kas, glikoz kullanımının %70'inden sorumludur. Kas alımının bozulması, fazla glikozun karaciğere yönelmesine ve burada de novo lipogenez ile serbest yağ asitlerinin dolaşımdaki seviyesinin artmasına yol açarak ektopik yağ birikimini ve insülin direncini tetiklemektedir. Aşırı kalori alımıyla kasların glikoz alma kapasitesi aşılr ve fazla glikoz, de novo lipogenez yoluyla karaciğere geri döner. Artan de novo lipogenez, karaciğer, kas ve yağ dokusunda trigliserit ve serbest yağ asidi üretimini artırarak ektopik yağ birikmesine yol açar. Bu durum, inflamatuvar belirteçlerin üretimine ek olarak insülin direncinin de artmasına neden olur(81).

2.2.3. İnsülin Direncinin Etiyoloji

İnsülin direnci en sık olarak obezite ile ilişkilidir, ancak bu durumun gelişiminde birden fazla başka faktör de rol oynayabilir. Bu faktörler arasında şunlar bulunur:

- Obezite ile ilişkili nedenler
- Lipodistrofi ile ilişkili durumlar
- Stres kaynaklı faktörler (aşırı miktarda kortizol, büyüme hormonu, katekolaminler ve glukagon gibi karşıt düzenleyici hormonların salgılanması)
- İlaçlar (bazı glukokortikoidler, anti-adrenerjik ilaçlar, proteaz inhibitörleri, atipik antipsikotikler, bazı ekzojen insülinler, HIV antiretroviralleri, oral kontraseptifler)
- Gebelik (plasental laktojen etkisi)

Diğer faktörler arasında:

- Yaşlanma
- Düşük fiziksel aktivite
- Dengesiz beslenme

Ayrıca, bazı genetik etmenler de insülin direncinin gelişiminde rol oynamaktadır. Bu genetik faktörler arasında şunlar yer alır:

- Miyotonik distrofi
- Ataksi-telanjiyektazi
- Alström sendromu
- Rabson-Mendenhall sendromu
- Werner sendromu
- Polikistik Over Sendromu (PCOS)(73, 82)

2.2.4. Obeziteye Bağlı İnsülin Direnci

Çoğu hastada insülin direnci tanısı klinik bulgulara (örneğin metabolik sendrom özellikleri) dayanmaktadır:

- Karın obezitesi
- Hiperglisemi
- Dislipidemi
- Hipertansiyon

Obezitede insülin direnciyle başlayan metabolik bozukluk, zamanla metabolik sendrom ve prediyabete dönüşebilir. Bunun sonucunda kardiyovasküler hastalıklar ve tip 2 diabetes mellitus (Tip 2 DM) gelişme riski artar. Bu nedenle, obez bireylerin bu hastalıklar açısından düzenli olarak taranması ve izlenmesi önemlidir. Ancak, klinik ortamlarda insülin direncini doğrudan ölçmek için yaygın olarak kabul edilmiş bir test bulunmamaktadır. Diyabeti olmayan ve normotansif kilolu bireylerde bazı testler kullanılabilir de, bunların hiçbirisi klinik kullanım için tam doğrulanmış değildir. Fazla kilo veya obezite durumunda, düzenli olarak bel çevresi ve kan basıncı ölçümü

yapılması, açlık kan şekeri, glikozillenmiş hemoglobin (HbA1c) ve lipid panelinin değerlendirilmesi önerilmektedir (83, 84).

2.2.5. Açlık İnsülin Düzeyine Göre İnsülin Direnci Değerlendirilmesi

Normal glikoz toleransına sahip bireylerde yapılan çalışmalarda, açlık insülin seviyesi 13 mikroU/ml olanların %73'ünde, ≥ 18 mikroU/ml olanların ise tamamında insülin direnci saptanmıştır. Açlık durumunda normal insülin seviyesinin 2-10 mikroU/ml aralığında olduğu belirtilmiştir (85).

2.2.6. HOMA-IR

İnsülin direncini değerlendirmede daha pratik olduğu için Homeostasis Model Assessment (HOMA-IR) yöntemi yaygın olarak tercih edilmektedir. HOMA-IR formülü, Matthews ve arkadaşları tarafından 1985 yılında geliştirilmiş olup, açlık glukoz ve insülin seviyelerine göre insülin direncini pratik bir şekilde belirlemek amacıyla kullanılır. Formül şu şekildedir:

$$\text{Açlık insülini } (\mu\text{U/ml}) \times \text{açlık plazma glukozu (mg/dl)} / 405$$

HOMA-IR değeri, sağlıklı bireylerde 2,5'ten düşük olmalıdır. 2,5'in üzerindeki değerler ise insülin direncinin bir göstergesi olarak kabul edilmektedir(85).

2.3. Metabolik Sendrom

2.3.1. Tanım

Metabolik sendrom hem diyabetes mellitus hem de kardiyovasküler hastalıklar açısından risk değerlendirilmesi amacıyla belirli kriterleri kapsayan bir tanımlar bütünüdür. Tip 2 diyabet ve kardiyovasküler hastalık ile ilişkili metabolik risk faktörlerinin (karın obezitesi, hiperglisemi, dislipidemi ve hiperlipidemi) bir arada bulunması, metabolik sendromun varlığını düşündürmektedir. Bu bulgu kümesine farklı terminolojiler de uygulanmıştır. Sendrom X, insülin direnç sendromu, ölümcül dörtlü ve obezite dislipidemi sendromu, metabolik sendromu tanımlamak için kullanılan diğer isimler arasındadır (86, 87).

2.3.2. Metabolik sendrom sınıflandırması

Tablo 5. Metabolik sendromun kriterleri (yıllara göre) (88-90)

Definitions of the metabolic syndrome

Parameters	NCEP ATP III 2005*	IDF 2009	EGIR 1999	WHO 1999	AACE 2003
Required			Insulin resistance or fasting hyperinsulinemia (ie, in top 25% of the laboratory-specific reference range)	Insulin resistance in top 25% [¶] ; fasting glucose ≥ 6.1 mmol/L (110 mg/dL); 2-hour glucose ≥ 7.8 mmol/L (140 mg/dL)	High risk of insulin resistance ^Δ or BMI ≥ 25 kg/m ² or waist ≥ 102 cm (men) or ≥ 88 cm (women)
Number of abnormalities	≥ 3 of:	≥ 3 of:	And ≥ 2 of:	And ≥ 2 of:	And ≥ 2 of:
Glucose	Fasting glucose ≥ 5.6 mmol/L (100 mg/dL) or drug treatment for elevated blood glucose	Fasting glucose ≥ 5.6 mmol/L (100 mg/dL) or diagnosed diabetes	Fasting glucose 6.1 to 6.9 mmol/L (110 to 125 mg/dL)		Fasting glucose ≥ 6.1 mmol/L (110 mg/dL); ≥ 2 -hour glucose 7.8 mmol/L (140 mg/dL)
HDL cholesterol	<1.0 mmol/L (40 mg/dL; men); <1.3 mmol/L (50 mg/dL; women) or drug treatment for low HDL cholesterol [◊]	<1.0 mmol/L (40 mg/dL; men); <1.3 mmol/L (50 mg/dL; women) or drug treatment for low HDL cholesterol	<1.0 mmol/L (40 mg/dL)	<0.9 mmol/L (35 mg/dL; men); <1.0 mmol/L (40 mg/dL; women)	<1.0 mmol/L (40 mg/dL; men); <1.3 mmol/L (50 mg/dL; women)
Triglycerides	≥ 1.7 mmol/L (150 mg/dL) or drug treatment for elevated triglycerides [§]	≥ 1.7 mmol/L (150 mg/dL) or drug treatment for high triglycerides	or ≥ 2.0 mmol/L (180 mg/dL) or drug treatment for dyslipidemia	or ≥ 1.7 mmol/L (150 mg/dL)	≥ 1.7 mmol/L (150 mg/dL)
Obesity	Waist ≥ 102 cm (men) or ≥ 88 cm (women) [§]	Waist ≥ 94 cm (men) or ≥ 80 cm (women) [¶]	Waist ≥ 94 cm (men) or ≥ 80 cm (women)	Waist/hip ratio >0.9 (men) or >0.85 (women) or BMI ≥ 30 kg/m ²	
Hypertension	$\geq 130/85$ mmHg or drug treatment for hypertension	$\geq 130/85$ mmHg or drug treatment for hypertension	$\geq 140/90$ mmHg or drug treatment for hypertension	$\geq 140/90$ mmHg	$\geq 130/85$ mmHg

* Metabolik sendrom için en yaygın kabul gören kriterler; 5 risk kriterinden herhangi 3'ünün varlığı metabolik sendrom tanısı oluşturur.

¶ İnsülin direnci insülin kelepçesi kullanılarak ölçüldü.

Δ İnsülin direnci açısından yüksek risk, aşağıdakilerden en az birinin varlığıyla gösterilir: kardiyovasküler hastalık (KVD), hipertansiyon, polikistik over sendromu, metabolik disfonksiyonla ilişkili steatotik karaciğer hastalığı veya akantozis nigrikans tanısı; tip 2 diyabet, hipertansiyon veya KVD aile öyküsü; gebelik diyabeti veya glukoz intoleransı öyküsü; beyaz olmayan ırk; hareketsiz yaşam tarzı; vücut kitle indeksi (VKİ) ≥ 25 kg/m² veya bel çevresinin 94 cm (erkekler) veya 80 cm (kadınlar) olması; ve yaşı 40 olması.

◊ Fibrat veya niacin'den 1 veya daha fazlasıyla tedavi.

§ Asyalı hastalarda bel çevresi ≥ 90 cm (erkekler) veya ≥ 80 cm (kadınlar).

¶ Güney Asyalı ve Çinli hastalar için bel çevresi ≥ 90 cm (erkekler) veya ≥ 80 cm (kadınlar); Japon hastalar için bel çevresi ≥ 90 cm (erkekler) veya ≥ 80 cm (kadınlar).

Yıllar içinde birçok kriter uygun çalışmalarla desteklenmiş olup Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) 2005 yılında belirlenen kriterleri yeniden değiştirdi. 2009 yılında metabolik sendromu tanımlamak için kullanılan kriterleri uyumlu hale getirme çabasıyla, çeşitli kuruluşlarla birlikte (AHA, NHLBI, Dünya Kalp Federasyonu, Uluslararası Diyabet Çalışmaları Derneği ve Uluslararası Ateroskleroz Derneği dahil) artmış bel çevresini tanı kriteri olmaktan çıkardı. Şimdi metabolik sendrom tanısı için kriterlerden herhangi üçünün dahil olmasını öneriyor.

- Etnik bölgelere göre belirli bel çevresi yüksekliği
- Trigliserit >150 mg/dL
- Erkeklerde HDL kolesterol <40 mg/dL veya kadınlarda <50 mg/dL
- Sistolik kan basıncı ≥ 130 mmHg, diyastolik kan basıncı ≥ 85 mmHg
- Açlık kan glukozu ≥ 100 mg/dL (5,6 mmol/L) veya daha önce teşhis edilmiş tip 2 diyabet; yüksek AKG'li hastalar için oral glikoz tolerans testi önerilir, ancak gerekli değildir.

Ulusal Sağlık ve Beslenme İnceleme Anketi (NHANES) 1999-2002 veri tabanı kullanılarak yapılan analizlere göre, ABD'deki yetişkinlerin %39'u metabolik sendrom için IDF kriterlerini, %34,5'i ise ATP III kriterlerini karşılamaktadır. İki kriterin karşılaştırılması sonucunda, metabolik sendrom tanısında %93 oranında benzerlik saptanmıştır (91).

Tip 2 diyabetin metabolik sendrom tanımına dahil edilip edilmemesi konusunda tartışmalar devam etmektedir. WHO, ATP III ve IDF tanımlarında tip 2 diyabet bir bileşen olarak yer almasına rağmen, bazı uzmanlar metabolik sendromun esas amacının tip 2 diyabet gelişme riski yüksek bireyleri belirlemek ve önlemek olduğunu öne sürerek, diyabetin bu tanım içinde yer almaması gerektiğini savunmaktadır. Üstelik, tip 2 diyabeti olan bireylerde metabolik sendrom teşhisinin anlamlı bir değeri olup olmadığı belirsizdir. Makrovasküler komplikasyon oranlarının artışı öngörebilse de, mikrovasküler komplikasyonlarla ilgili yeterli bilgi sağlamamaktadır ve kardiyovasküler risk tahmininde sınırlı bir öngörü gücüne sahiptir (92).

Framingham popülasyonu üzerinde yapılan bir çalışmada, yalnızca obez olan ancak metabolik sendromu bulunmayan bireylerde diyabet veya kardiyovasküler

hastalık (KVH) riskinin anlamlı düzeyde artmadığı görülmüştür (93). Vücut kitle indeksi 30 ile 35 arasında olan 211 kişi üzerinde yapılan bir araştırmada, insülin duyarlılığının altı kat değişkenlik gösterdiği belirlenmiştir. En yüksek insülin direncine sahip bireylerin, aynı obezite düzeyine sahip olmalarına rağmen, en yüksek kan basıncı, trigliserit seviyeleri, açlık ve oral yoldan iki saat sonra ölçülen glikoz kan şekeri değerlerine sahip oldukları saptanmıştır. Ayrıca, bu bireylerin en düşük HDL konsantrasyonlarına sahip olduğu gözlemlenmiştir (94).

2.4. Optik Koherans Tomografi

2.4.1. Optik Koherans Tomografi Tanımı

Optik koherans tomografi (OCT) üzerine çalışmalar 1990'lı yıllarda başlamış olup, klinik kullanımına ilk kez 1995 yılında geçilmiştir. Bu yeni görüntüleme yöntemi, retina yapısının yüksek çözünürlüklü çapraz kesitli tomografisini canlı organizma (in-vivo) üzerinde elde etmeye olanak tanımaktadır (95, 96).

OCT'nin çalışma prensibi B-scan ultrasonografiye benzese de görüntü oluştururken dokunun akustik özellikleri yerine optik geri yansıma özelliklerinden faydalanır. Sistem, 840 nm dalga boyuna sahip bir diyot lazer kaynağından yayılan düşük koheranslı ışığı retinaya yönlendirir. Geri yansıyan ışığın gecikme süresi, düşük koheranslı interferometri tekniği ile değerlendirilir. Retina yapılarının yansıtıcılık seviyelerine bağlı olarak farklı renklendirmelerle oluşturulan tomografi kesitleri, yalnızca yapısal bilgileri sunmakla kalmaz, aynı zamanda yapıları gerçek boyutları ve yansıtıcılık gibi niceliksel verilerle de analiz etmeye imkan tanır (95, 97). Birçok retina segmentinin görüntülenmesinde rol alır. Retinanın beslenmesinde rol alan koroid tabakası, makula kalınlığı retina sinir lifi tabakası, ganglion sinir lifi tabakası vb birçok segmenti detaylıca ölçümlemelerini gösterir. OCT, diyabetik retinopati, makula ödemi, makula deliği, epiretinal membran, yaşa bağlı makula dejenerasyonu ve optik disk bozukluklarının değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Bunun yanı sıra, retina sinir lifi tabakasının kalınlık ölçümü ve ön segment yapılarının görüntülenmesi amacıyla da önemli bir tanısal araç olarak görev yapmaktadır (98).

2.4.2. Optik Koherans Tomografinin Tanısal Amaçlı Kullanımı

Diyabetik retinopati (DR): Dünya genelinde birçok göz hastalığının ortaya çıkmasında önemli bir rol oynar ve genellikle görme kaybı ile kendini gösterir. Özellikle genç ve orta yaş gruplarında, görme kaybının en yaygın nedenlerinden biri olarak tanımlanmıştır (99).

DR'ye bağlı görme kaybı, hastalığın ilerlemesiyle meydana gelir ve makula ödemi (retina kalınlaşması ve sıvı birikimi), yeni damar oluşumuna bağlı kanamalar, retina dekolmanı veya neovasküler glokom gibi komplikasyonlar nedeniyle ortaya çıkabilir (100).

Diyabetik retinopati hastalarında OCT, genellikle dış retina tabakalarında sıvı birikimine bağlı retina kalınlaşmasını tespit eder; bu durum, geri yansıyan sinyallerde azalma olarak gözlemlenir. Ayrıca, koroid tabakasında incelmeler görülebilir. Sert eksudalar ise yüksek yansıtıcılığa sahip olup, retinada belirgin odaklanmalar şeklinde izlenir (101, 102).

Makula ödemi takibinde, retinanın belirli bir noktada zaman birimi ölçümleri, sıvının artışı veya azalmasını objektif bir biçimde değerlendirmeye imkan verir. Ayrıca, OCT de diyabete bağlı makula kalınlaşması olan, retinanın dağılabileceğinin topografik haritalarının genellikle klinik muayene ve anjiyografi sonuçlarıyla paralel olduğu belirtilmiştir. OCT'nin erken evre proliferatif olmayan retinopatisi olan hastaların makulada kalınlaşma gelişimi açısından taranmasında faydalı olacaktır (103).

Ön segment görüntüleme: OCT kesitleri kullanılarak, ön kamara derinliği ve açısı ile korneanın ön ve arka yüzeylerinin eğrilik yarıçapları doğrudan hesaplanabilir. Bunun yanı sıra, OCT, kataraktın görüntülenmesi ve derecelendirilmesinde etkili bir yöntem olarak kullanılır; ancak, lens kesitlerinin elde edilmesi zaman alan bir işlemdir. Refraktif cerrahi sonrası LASIK uygulamalarında, kornea flebi ile stromal yatak kalınlığının ve anatomik yapısının değerlendirilmesinde OCT teknolojisinden faydalanılmaktadır. Ayrıca, ön kamara OCT görüntüleri sayesinde kornea, açısı bölgesi ve irisle ilgili yapısal bozukluklar tespit edilebilirken, göz içi kitleler veya tümörlerin tanı ve takibi de gerçekleştirilebilmektedir. Kornea kalınlığındaki değişimleri ve stromadaki yansıtıcılık dağılımını detaylı şekilde gösteren yüksek çözünürlüklü OCT

görüntüleri, kornea ödemi, keratokonus ve interstisiyel keratit gibi hastalıkların teşhisinde önemli bir rol oynamaktadır (104).

Makula ödemi: diyabetik retinopati, retina ven tıkanıklığı, hipertansif retinopati, toksik etkiler (Latanoprost, Travoprost, Bimatoprost, Adrenalin, Niacin), üveit ve retinitis pigmentosa gibi birçok hastalıkta yaygın olarak görülmektedir. Bunun yanı sıra, cerrahi müdahaleler sonrasında retina ve uveada prostaglandin seviyelerinin artması da makula ödeminin yol açabilir. Retina altındaki sıvı birikimi, duyu retinasının kalınlaşmasına neden olarak makula ödeminin klinik ve anjiyografik bulgularını tetikleyebilir. OCT, retina kalınlığını yaklaşık 10 mikronluk uzunlamasına çözünürlükle ölçerek, makula ödeminin niceliksel değerlendirilmesini sağlar.

Yaşa bağlı makula dejenerasyonu: Yaşa bağlı makula dejenerasyonu (YBMD), retinanın merkezi bölgesi olan makula ve retina pigment epitelini destekleyen fotoreseptörlerin dejeneratif bir hastalığıdır. Bu durum, merkezi görme kaybıyla karakterizedir (105).

Klinik olarak YBMD iki ana tipe ayrılır:

- Kuru (atrofik) AMD: En yaygın form olup, hastaların yaklaşık %75'ini etkiler ve eksüdatif/ neovasküler olmayan AMD olarak da adlandırılır.
- Islak (eksüdatif) AMD: Daha nadir görülmekle birlikte, neovaskülarizasyon ve sıvı sızıntısı ile karakterizedir.

OCT, kıızılötesi dalga boyu ve yüksek duyarlılığı sayesinde, fundus flöresein anjiyografiye kıyasla kanamaları daha iyi tespit edebilir. Bu sayede, anjiyografide gizli neovaskülarizasyon olarak değerlendirilen bazı lezyonlar, OCT ile daha net sınırlarla ortaya çıkarılabilir. Ancak, yoğun retina altı veya retina içi kanamalar ışık yayılımını engellediğinden, koroidin OCT ile yeterli şekilde görüntülenmesi zorlaşabilir. Bu nedenle, OCT, koroid neovaskülarizasyonlarının değerlendirilmesi ve tedavi takibinde fundus flöresein anjiyografiye alternatif bir yöntem olarak değerlendirilmektedir (106).

Retina dekolmanı: Retinanın alttaki retina pigment epitelinden ve koroidden ayrılması sonucu oluşur ve retina iskemisi ile fotoreseptör dejenerasyonuna neden olabilir. Ayrılma:

- Retina deliği veya yırtığı nedeniyle sıvı birikmesi sonucu pasif olarak,
- Vitreus çekişi veya eksüdatif süreçler nedeniyle aktif olarak gelişebilir.

Glokom: Optik koherens tomografisi (OCT), retina ve retinal sinir lifi tabakasının (RNFL) yüksek çözünürlüklü görüntülenmesi ve ölçülmesi için yaygın olarak kullanılan bir görüntüleme yöntemidir. Bu teknik, retina yapılarını ayrıntılı inceleyerek glokom gibi hastalıkların erken teşhisinde ve takibinde önemli bir rol oynar.

Glokom değerlendirmelerinde, operatör tarafından belirlenen bir yol boyunca dairesel veya doğrusal taramalar gerçekleştirilir. Bu taramalar optik disk çevresinde eksenel yansıma profilleri oluşturarak, göz içi yapıları gerçek zamanlı olarak iki boyutlu tomografik görüntülere dönüştürür. Bu sayede retinal kalınlık, RNFL inceliği gibi parametreler yüksek doğrulukla değerlendirilebilir (107).

Glokomlu gözlerde yapılan OCT incelemeleri, fundus muayenesinde ve görme alanı testlerinde tespit edilen sinir lifi kayıplarını niceliksel olarak doğrulamak için kullanılır. OCT'nin sinir lifi tabakasındaki incelmeyi belirleyebildiği ve bu ölçümlerin tarayıcı lazer polarimetri ile tarayıcı lazer oftalmoskopi sonuçlarıyla uyumlu olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, OCT'nin glokomlu bireyleri sağlıklı bireylerden ayırt edebildiği bildirilmektedir (108).

Obezitenin mikrovasküler etkileri açısından optik koherans tomografi: Optik koherans tomografi birçok hastalığın tanısasal amaçlı görüntülenmesine katkı sağlarken son zamanlarda yapılan çalışmalarda obezitenin getirdiği metabolik etkiler inflamatuvar süreç de gözde retina üzerinde henüz hastalıklar gelişmeden patolojileri ortaya koyduğu gösterilmiştir. Yapılan bir çalışmada normal kilolu ve obezlerde koroid kalınlığı ölçülerek obezitenin retina beslenmesini bozduğu öne sürülerek obezlerde koroid tabakasında anlamlı bir arttığı gözlenmiştir (109).

2.5. Karotis ve Brakial Arter İntima Media Kalınlığı

Sağlıklı Türk erişkinlerinde ortalama karotis intima media kalınlığı (CMT) erkeklerde 0.458 ± 0.116 mm, kadınlarda ise 0.470 ± 0.104 mm olarak belirlenmiştir. Yaş, sağlıklı bireylerde CMT'nin tek belirleyici faktörüdür. Erişkin bireylerde erken dönem ateroskleroz yükü ve kardiyovasküler risk değerlendirmesi için, girişimsel

olmayan, kolayca uygulanabilen ve ekonomik bir tanı yöntemi olan CIMT'ın her dekadda ortalama 0.066 mm arttığı göz önünde bulundurulmalıdır.(110, 111) Karotis intima-media kalınlığı ve plaklar, artmış vasküler riski gösteren farklı fenotiplerdir. Plak varlığı daha yüksek bir risk göstergesi olup, CIMT'ın öngörücü değerlerini geçersiz kılabilir. Ancak, plak bulunmasa bile KIMT, artmış vasküler olay riskinin önemli bir belirteci olmaya devam eder ve plak oluşumunu önemli ölçüde öngörebilir. Vasküler duvar değişikliklerinin sürekliliği, aterosklerotik hastalığın karakteristiği olan kesikli fokal lezyonlardan (plak) farklıdır ve bu değişiklikler, karotis arterin ortak kısmında (CCA) yapılan CIMT çalışmalarında en iyi şekilde izlenebilir (112).

Yapılan çalışmalar neticesinde CIMT değerlerinin artışı toplumda sık görülen obezite-metabolik sendrom ve kardiyovasküler hastalıklar açısından bir ön belirleyici olmuştur (113, 114).

Brakial arter ölçümleri longitudinal pozisyonda antekübital fossa düzeyinden yapılmaktadır. Brakiyal arter intima-media kalınlığının (BIMT) aterosklerozun ilerlemesi için bir vekil belirteç olarak kullanılıp kullanılamayacağı konusunda yeterli bilimsel veri bulunmamaktadır. Buna ek olarak, vasküler fonksiyonun yapısal arteriyel değişimler üzerindeki etkisi çeşitli çalışmalarla araştırılmıştır, ancak bu ilişkinin mekanizmaları tam olarak aydınlatılamamıştır (115). Brakiyal arter ultrason muayenesi, aynı damardaki vasküler fonksiyon ile yapısal arteriyel değişim arasındaki ilişkinin doğrudan değerlendirilmesine olanak tanıyabilir. Bu nedenle, sağlıklı bireyler ve kardiyovasküler hastalığı olan hastalar üzerinde yapılan çalışmalarda, BIMT, FMD (akım aracılı dilatasyon), nitrogliserin kaynaklı vazodilatasyon ve geleneksel kardiyovasküler risk faktörleri arasındaki ilişkiler anlamlı bulunmuştur (116).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. Çalışma Tasarımı

Araştırma tek merkezli planlanan prospektif gözlemsel bir kohort çalışmasıdır. Çalışma 1 Mayıs 2024 – 31 Ekim 2024 tarihleri arasında Kayseri Şehir Hastanesinde iç hastalıkları obezite polikliniğinde değerlendirilip takip edilen hastalar tarama yöntemi ile ileriye dönük incelenmiştir. Araştırma bilimsel etik ilkeleri doğrultusunda 24.04.2024 tarihli ve 971 sayılı kanunla çalışmaya uygun bulunmuştur.

3.2 Çalışma Popülasyonu

Kayseri şehir hastanesi iç hastalıkları ve obezite polikliniğine başvuran toplam 88 obez/fazla kilolu hasta çalışmaya dahil edildi. OCT ile hastaların retina değerlendirilmesi, karotis arter ve brakial arter USG ile değerlendirilmesi yapıldı.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

>18 yaş

Vki:25-35 (dahil)

Her iki cinsiyet

Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri:

Tip1 ve tip2 DM tanısı

Pre diyabet olanlar

Hiperlipidemi

Vki : <25 veya >35

Hipertansiyon

Nöroendokrin tm olanlar, sekonder i31nsülin direncine neden olabilecek nedenler stres, enfeksiyon (kortizol, katekolaminler, büyüme hormonu, glukagon artışına neden olur) glukokortikoidler, HIV antiretroviralleri, oral kontraseptif kullanan hastalar, immobil hastalar

Göz operasyonu geçiren hastalar

3.3. Çalışma Protokolü

Kayseri şehir hastanesi iç hastalıkları/obezite polikliniğine başvuran obez/fazla kilolu hastalara hemogram biyokimya (glukoz, insülin, BUN, kreatin, ALT, AST, lipid profili) DM taraması için hba1c, gereklilik halinde OGTT, deksametazon supresyon testi istendi, vücut ölçülerini değerlendirmek amacı ile TANİTA yapıldı. TANİTA ile hastalar vücut kitle indeksine göre gruplandırıldı. Bel çevresi ölçümleri kaydedildi. İnsülin, HOMA-IR formülüne göre üst sınır olarak 14 mU/L olarak alındı. HOMA IR: açlık insülini ($\mu\text{U/ml}$) x açlık plazma glukozu (mg/dl) / 405 olarak hesaplandı ve 2.5 üzeri insülin direnci kabul edildi. Fazla kilolu olan ve hiperinsülinemi olan 22 hasta kontrol grubu olarak fazla kilolu olan ve hiperinsülinemi olmayan 22 hasta ve Obez olan ve hiperinsülinemi olan 22 hasta kontrol grubu olarak obez olan ve hiperinsülinemi olmayan 22 hasta olmak üzere toplam 88 hasta araştırmaya dahil edildi. Tüm hastalar metabolik sendrom kriterlerine göre olan ve olmayan olarak gruplandırıldı. Metabolik sendrom, Uluslararası Diyabet Çalışmaları Derneği 2009 yılında güncellenen kriterleri üzerinden hastalar değerlendirildi. Aynı zamanda metabolik sendrom kriterlerinden olan bel çevresi yüksekliği ve ek 1 kritere sahip hastalara pre metabolik sendrom tanımı yapılarak gruplara ayrıldı.

Bu rutin değerlendirmemize ek olarak çalışmamız gereği hastalara, OCT ile hastaların retina değerlendirilmesi, karotis kalınlığı, makula kalınlığı ve birçok retina segmentinin matematiksel verileri analiz edildi. Yaş, cinsiyet en iyi düzeltilmiş görme keskinliği, fundus muayenesi ve spektral alan EDI-OCT taramaları analiz edildi ve kaydedildi. Merkezi makula kalınlığı ve koroid kalınlığı EDI-OCT (yazılım sürümü 5.6.4.0; Spectralis OCT Heidelberg Engineering, Dossenheim, Almanya) kullanılarak ölçüldü ve kaydedildi. Koroid kalınlığı, hiperreflektif RPE-Bruch membran tabakasının dış kenarından hiperreflektif koroidoskleral bileşkenin iç kenarına kadar olan dikey mesafe olarak değerlendirildi. Ölçümler beş özel noktada kaydedildi: subfoveal (SFCT) ve yatay olarak foveadan 1500 mikron ve 6000 mikron mesafelerde, hem nazal olarak (subfoveal nazal koroid kalınlığı (SFNCT) ve submaküler nazal koroid kalınlığı (SMNCT)) hem de zamansal olarak (subfoveal temporal koroid kalınlığı (SFTCT) ve submaküler temporal koroid kalınlığı (SMTCT)). Optik koherans tomografi KŞH Göz Kliniği ile değerlendirildi.

Karotis ve brakial arter intima media kalınlıkları 7 Mhz yüzeyel prob ile Mannheim protokolü kullanılarak ölçüldü. Hastalara sırt üstü pozisyonda, boyun bölgesi ekstansiyonda, kollar fleksiyonda olacak şekilde pozisyon verildi. Karotis arter ölçümleri longitudinal pozisyonda, ana karotis arterin arka duvarından yapıldı. Brakial arter ölçümleri longitudinal pozisyonda antekübital fossa düzeyinden yapıldı. Bütün ölçümler üçer kez yapılmış olup ortalaması alındı. Bütün hastalar aynı ultrason cihazı (Toshiba Aplio 500) ile değerlendirildi ve ölçümler otomatize sistem ile yapıldı. Karotis ve brakial arter intima media kalınlığı, KŞH radyoloji kliniği ile değerlendirildi.

Metabolik sendrom, pre metabolik sendrom kriterlerine uyan hastalar laboratuvar değerleri, OCT, CIMT ve BİMT ölçümlerine göre istatistiksel olarak analizi yapıldı.

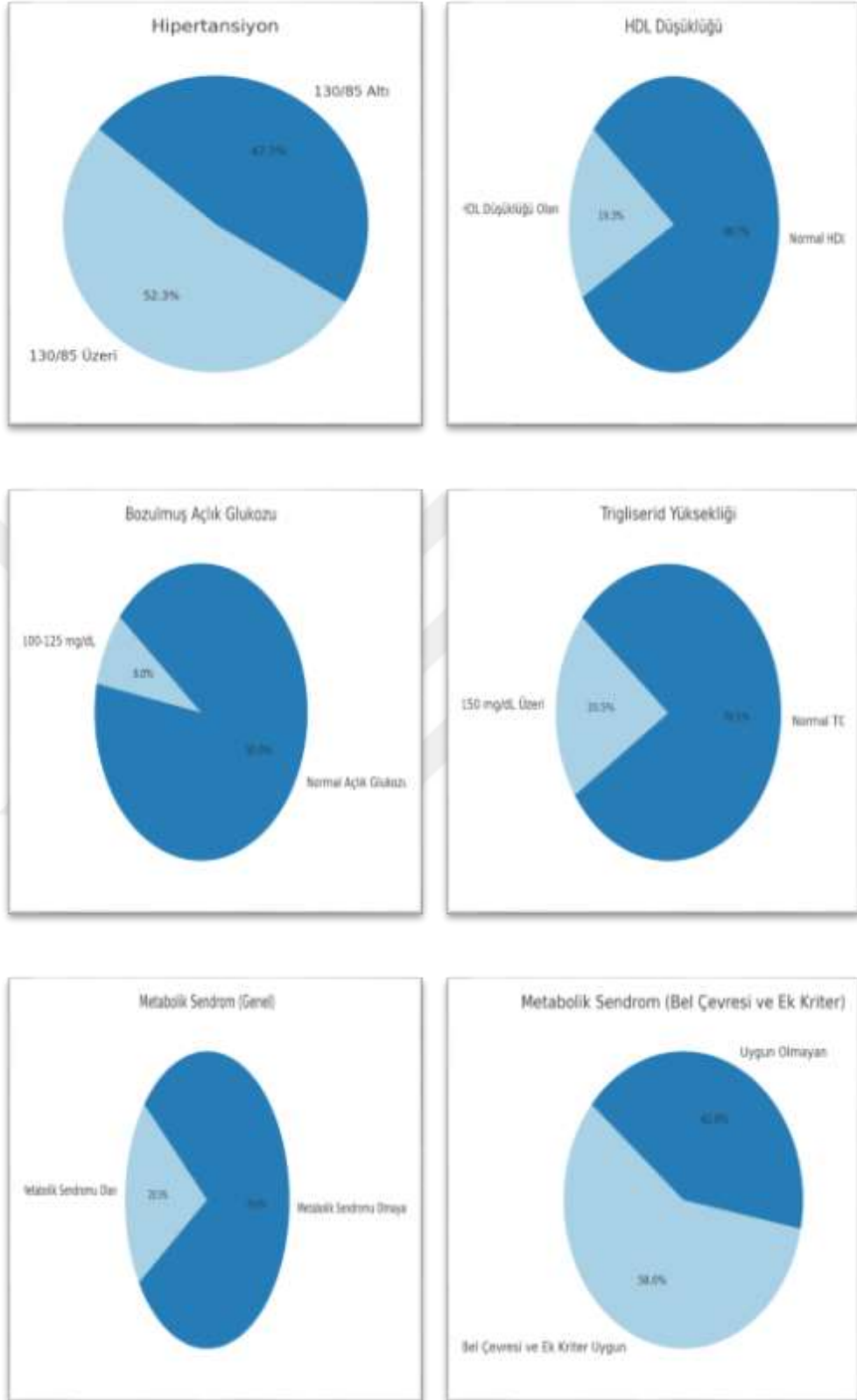
3.4. İstatiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizinde Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) programı kullanıldı. Değişkenlerin dağılım analizi için Kolmogorov-Smirnov testi yapıldı. Dataları tanımlamak için gerekli yerlerde ‘ortalama±standart sapma (SS)’, ‘median’, ‘frekans’ ve ‘oran’ yapıldı. Dataları. Kantitatif değerlerden normal dağılım gösterenler için t-test, normal dağılım göstermeyen verilerin Mann-Whitney U testi kullanıldı. Korelasyon analizinde regresyon korelasyon analizi kullanılacaktır. p değerinin <0.05 olması anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya katılan 88 hastanın 15'i erkek (17%), 73'ü kadın (%83) dı. Yaş ortalaması fazla kilolu normoinsülinemik grupta 31 (20-58), fazla kilolu hiperinsülinemik grupta 31 (21-55), obez normoinsülinemik grupta 32 (19-55) ve obez hiperinsülinemik grupta 26 (19-39) olup yaş açısından gruplara arasında anlamlı fark görülmedi.

Metabolik sendrom tanı kriterleri baz alındığında erkekler için 40 mg/dL, kadınlar için 50 mg/dL'nin altındaki hastalar değerlendirildiğinde, 17 hastada HDL düşüklüğü görüldü (% 19.3). Hastaların 46 sında (%52.3) tansiyon 130/85 mm/Hg nın üzerindeydi. Hastaların 7 sinde (%8) açlık glukoz düzeyi 100-125 mg/dL arasında bozulmuş açlık glukozu tanımlasına uygun değerlendirildi. Trigliserid değeri hastaların 18 inde (%20.5)150mg/dl üzerindeydi. 18 (%20.5) hasta metabolik sendrom tanısı almıştır. Metabolik sendrom kriterlerinden bel çevresi ve ek bir kriter (HDL düşüklüğü, TG yüksekliği, hipertansiyon, bozulmuş açlık glukozu) dahil edildiğinde yapılan analizde hastaların 50 (%58) i buna uygun değerlendirildi. Analizler şekil 6 da grafiksel olarak gösterilmiştir.



Şekil 6. Cinsiyet, hipertansiyon, bozulmuş açlık glukozu, HDL düşüklüğü, trigliserit yüksekliği, metabolik sendrom varlığı ve pre metabolik sendrom (metS 1 kriteri + bel çevresi) varlığına ilişkin dağılımlar

Tablo 6. Obez ve fazla kilolu hastalarda insülin yüksek (H.İ) ve insülin normal (N.İ) olan grupla, karotis ve brakial arter intima media kalınlıkları ve optik koherans tomografideki retinayla ilişkili değerler

	Obez (Nİ) (n=22)	Obez (Hİ) (n=22)	Fazla kilolu (Nİ) (n=22)	Fazla kilolu (Hİ) (n=22)	p
Sağ CIMT	0.54(0.49-0.60)	0.56(0.50-0.64)	0.49(0.46-0.56)	0.52(0.49-0.57)	0.242
Sol CIMT	0.50(0.49-0.64)	0.55(0.50-0.57)	0.52(0.49-0.63)	0.50(0.45-0.56)	0.471
Sağ BIMT	0.40(0.35-0.44)	0.36(0.32-0.44)	0.36(0.35-0.44)	0.36(0.35-0.43)	0.563
Sol BIMT	0.42(0.33-0.49)	0.36(0.32-0.41)	0.36(0.32-0.41)	0.36(0.34-0.43)	0.431
KK	280.81±39.12	326±41.50	295±38.70	324.86±38.90	<0.001
MK	262.50(214-269)	257(246-266)	260(250-266)	261(248-278)	0.691
RSLT	11.95±2.27	11.68±2.31	11.40±2.01	13±2.35	0.117
GHL	14.50(12-17)	14(12-15)	13(12-16)	14(13-17)	0.837
IPL	19.5(16-22)	18.5(16-20)	18.5(17-21)	19(17-23)	0.612
INL	7(14-20)	16.5(13-19)	16(14-20)	18(11-22)	0.791
DPL	23(18-28)	21(18-23)	24(20-30)	21(17-27)	0.237
DNL	89(79-91)	88.5(83-94)	88.5(78-94)	85.5(81-90)	0.838
RPE	18(17-19)	17(16-19)	17(16-18)	16(15-18)	0.133
IRL	170.27±18.52	169.40±19.49	170.45±20.25	178.09±23.53	0.412
DRL	89.5±3.84	88±5.20	87.68±2.31	87.5±4.25	0.261

*ORTALAMA ±STANDART SAPMA ve ORTANCA(Q1-Q3) olarak verilmiştir.

*Hİ: Hiperinsülinemi, Nİ: Normoinsülinemi, KK: Koroid kalınlığı, MK: Makula kalınlığı, RSLT: Retina sinir lifi tabakası, GHL: Ganglion hücre tabakası, IPL: İç pleksiform tabaka, INL: İç nükleer tabaka, DPL:Dış pleksiform tabaka, DNL: Dış nükleer tabaka, RPE: Retina pigment epiteli, IRL: İç retinal tabaka, DRL: Dış retinal tabaka

Obez ve fazla kilolu hastalarda insülin yüksek ve normal olan grupla, karotis ve brakial arter intima media kalınlıkları ve optik koherans tomografideki retinayla ilişkili değerlerin karşılaştırılması tablo 6’ de gösterilmiştir.

Obez ve fazla kilolu hiperinsülinemisi olan ve olmayan hastalar karşılaştırıldığında sağ ve sol karotis intima media kalınlıkları arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı. (p=0.242, p=0.471)

Sağ ve sol brakial arter intima media kalınlık değerler açısından da gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı. (p=0.563, p=0.431)

Koroid kalınlığı obez normoinsülinemik grupta 280.81±35.12 µm obez hiperinsülinemik grupta 326±41.50 µm fazla kilolu normoinsülinemik grupta 295±38.70 µm ve fazla kilolu hiperinsülinemik grupta 324.86±38.90 µm olarak

değerlendirildi. Koroid kalınlığı fazla kilolu ve obez hiperinsülinemik hastalarda, normoinsülinemik hastalara göre anlamlı olarak fazla idi. ($p<0.001$)

Makula kalınlığı obez normoinsülinemik grupta 262.50(214-269) μm obez hiperinsülinemik grupta 257(246-266) μm fazla kilolu normoinsülinemik grupta 260(250-266) μm ve fazla kilolu hiperinsülinemik grupta 261(248-278) μm değerlendirildi. Gruplar arasında anlamlı fark bulunamadı. ($p=0.691$)

Retina sinir lifi tabakası obez normoinsülinemik grupta 11.95 ± 2.27 μm obez hiperinsülinemik grupta 11.68 ± 2.31 μm fazla kilolu normoinsülinemik grupta 11.40 ± 2.01 μm ve fazla kilolu hiperinsülinemik grupta 13 ± 2.35 μm değerlendirildi. Gruplar arasında anlamlı fark bulunamadı. ($p=0.117$)

Ganglion Hücre Tabakası ve diğer retinal katmanlar (iç/ dış pleksiform tabaka, iç/dış nükleer tabaka, retina pigment epiteli, iç/dış retinal tabaka) istatistiksel olarak anlamlı farklar gözlenmedi.

Tablo 7. Obez ve fazla kilolu hiperinsülinemik ve normoinsülinemik grupların bel çevresi, tansiyon ölçümleri, karaciğer, böbrek fonksiyonları, lipid profili ve HOMA-IR değerleri

	Obez (Nİ) (n=22)	Obez (Hİ) (n=22)	Fazla kilolu (Nİ) (n=22)	Fazla kilolu (Hİ) (n=22)	p
İnsülin	9.6(7.10-11)	22.5 (17-30)	7.95 (5.6-9)	16.65(15.7-20)	<0.001
Bel çevresi	105(95-112)	109,5(105-116)	89.5(82-92)	92(85-96)	<0.001
TA sistol	124(118-130)	124.5(120-130)	124.5(120-130)	125(120-130)	0.961
TA diastol	76.5(30-80)	80(78-85)	80(78-85)	80(70-87)	0.206
HbA1c	5.3(5.1-5.4)	5.45(5.2-5.5)	5.2(5.2-5.4)	5.3(5.1- 5.4)	0.096
Glukoz	88 $\pm$ 8.19	88.18 $\pm$ 7.33	82.63 $\pm$ 7.35	89.27 $\pm$ 8.63	0.250
GFR	114.9 $\pm$ 14.77	123.04 $\pm$ 11.21	115.18 $\pm$ 11.77	115.73 $\pm$ 12.83	0.105
ALT	16.5(13,21)	22(14-32)	16(15-20)	18(14-28)	0.275
AST	16(14-21)	17.5(14-23)	17(14-19)	17.5(15-21)	0.757
LDL	116.4 $\pm$ 45	116.31 $\pm$ 27.68	107.68 $\pm$ 23.95	114.46 $\pm$ 23.55	0.575
HDL	48(42-56)	45(42-52)	55(44-66)	46(42-55)	0.101
TG	91.5(72-118)	119(98-188)	85(71-117)	112.5(80-167)	0.009
HOMA-IR	2.05 $\pm$ 0.69	5.48 $\pm$ 2.47	1.53 $\pm$ 0.46	4 $\pm$ 0.99	<0.001

*ORTALAMA $\pm$ STANDART SAPMA ve ORTANCA(Q1-Q3) olarak verilmiştir.

*HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein, LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein, TG: Trigliserid, TA: Tansiyon, ALT: Alanin aminotransferaz, AST: Aspartat aminotransferaz, GFR: Glomerüler filtrasyon hızı

Tablo 7’de, obez ve fazla kilolu hiperinsülinemik ve normoinsülinemik grupların bel çevresi, tansiyon ölçümleri, karaciğer, böbrek fonksiyonları ve lipid profili, HOMA-IR değerleri gösterilmiştir.

Bel çevresi obez normoinsülinemik grupta 105(95-112) cm obez hiperinsülinemik grupta 109.5(105-116) cm fazla kilolu normoinsülinemik grupta 89.5(82-92) cm ve fazla kilolu hiperinsülinemik grupta 92(85-96) cm değerlendirildi. Karşılaştırmalar neticesinde istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptandı. ($p<0.001$)

Tansiyon sistol ve diastol değerleri karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı. ($p=0.961$, $p=0.206$)

HbA1c düzeyleri obez normoinsülinemik grupta 5.3(5.1-5.4) % obez hiperinsülinemik grupta 5.45(5.2-5.5) % fazla kilolu normoinsülinemik grupta 5.2(5.2-5.4) % ve fazla kilolu hiperinsülinemik grupta 5.3(5.1-5.4) % değerlendirildi. Gruplar arasında anlamlı fark bulunamadı. ($p=0.096$)

Glukoz düzeyleri obez normoinsülinemik grupta 88 ± 8.19 mg/dL obez hiperinsülinemik grupta 88.18 ± 7.33 mg/dL fazla kilolu normoinsülinemik grupta 82.63 ± 7.35 mg/dL ve fazla kilolu hiperinsülinemik grupta 89.27 ± 8.63 mg/dL değerlendirildi. Gruplar arasında anlamlı fark bulunamadı. ($p=0.250$)

GFR düzeyleri obez normoinsülinemik grupta 114.9 ± 14.77 ml/dk/1.73 m² obez hiperinsülinemik grupta 123.04 ± 11.21 ml/dk/1.73 m² fazla kilolu normoinsülinemik grupta 115.18 ± 11.77 ml/dk/1.73 m² ve fazla kilolu hiperinsülinemik grupta 115.73 ± 12.83 ml/dk/1.73 m² değerlendirildi. Gruplar arasında anlamlı fark bulunamadı. ($p=0.105$)

ALT ve AST değerleri karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı. ($p=0.275$, $p=0.757$)

LDL düzeyleri obez normoinsülinemik grupta 116.4 ± 45 mg/dL obez hiperinsülinemik grupta 116.31 ± 27.68 mg/dL fazla kilolu normoinsülinemik grupta 107.68 ± 23.95 mg/dL ve fazla kilolu hiperinsülinemik grupta 114.46 ± 23.55 mg/dL değerlendirildi. Gruplar arasında anlamlı fark bulunamadı. ($p=0.575$)

HDL düzeyleri obez normoinsülinemik grupta 48(42-56) mg/dL obez hiperinsülinemik grupta 45(42-52) mg/dL fazla kilolu normoinsülinemik grupta

55(44-66) mg/dL ve fazla kilolu hiperinsülinemik grupta 46(42-55) mg/dL değerlendirildi. Gruplar arasında anlamlı fark bulunamadı. (p=0.101)

Trigliserit düzeyi obez normoinsülinemik grupta 91.5(72-118) mg/dL obez hiperinsülinemik grupta 119(98-188) mg/dL fazla kilolu normoinsülinemik grupta 85(71-117) mg/dL ve fazla kilolu hiperinsülinemik grupta 112.5(80-167) mg/dL değerlendirildi. Hiperinsülinemik gruplarda hem obez hem de fazla kilolu hastaların TG değerleri normoinsülinemik hastalara göre anlamlı olarak yüksekti. (p=0.009)

HOMA-IR obez normoinsülinemik grupta 2.05 ± 0.69 obez hiperinsülinemik grupta 5.48 ± 2.47 fazla kilolu normoinsülinemik grupta 1.53 ± 0.46 ve fazla kilolu hiperinsülinemik grupta 4 ± 0.99 değerlendirildi. Hiperinsülinemik gruplarda hem obez hem de fazla kilolu hastaların HOMA-IR değerleri normoinsülinemik hastalara göre anlamlı olarak yüksekti. (p<0.001)

Tablo 8. Metabolik sendrom kriterlerine göre bel çevresi kalınlığının normal olan grupla yüksek olan grup arasında karotis, brakial intima media kalınlıkları ve HOMA IR ile karşılaştırılması

	Bel çevresi normal (n=19)	Bel çevresi yüksek (n=69)	p
Sağ CIMT	0.49(0.45-0.55)	0.55(0.49-0.63)	0.018
Sol CIMT	0.50(0.44-0.54)	0.56(0.49-0.63)	0.028
Sağ BIMT	0.38(0.36-0.45)	0.40(0.35-0.45)	0.923
Sol BIMT	0.36(0.33-0.42)	0.37(0.32-0.44)	0.776
CIMT ort	0.49(0.46-0.53)	0.56(0.50-0.60)	0.002
BIMT ort	0.36(0.34-0.44)	0.39(0.33-0.44)	0.855
HOMA IR	2.53 ± 1.57	3.47 ± 2.18	0.084

*ORTALAMA $\pm$ STANDART SAPMA ve ORTANCA(Q1-Q3) olarak verilmiştir.

* CIMT: Karotis intima media kalınlığı , BIMT: Brakial intima media kalınlığı, CIMT ort: Sağ ve sol karotis intima mediaların toplamının yarısı alınarak ortalama değer, BIMT ort: Sağ ve sol brakial arter intima mediaların toplamının yarısı alınarak ortalama değer

Tablo 8’de metabolik sendrom kriterlerine göre bel çevresi kalınlığının normal olan grupla yüksek olan grup arasında karotis, brakial intima media kalınlıkları ve HOMA IR ile karşılaştırması gösterilmiştir.

Sağ karotis intima media kalınlığı bel çevresi normal olan grupta 0.49 (0.45-0.55) mm bel çevresi yüksek olan grupta 0.55(0.49-0.63) mm değerlendirilmiş olup istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. (p=0.018)

Sol karotis intima media kalınlığı bel çevresi normal olan grupta 0.50 (0.44-0.54) mm bel çevresi yüksek olan grupta 0.56(0.49-0.63) mm değerlendirilmiş olup istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. (p=0.028)

Sağ brakial intima media kalınlığı bel çevresi normal olan grupta 0.38 (0.36-0.45) mm bel çevresi yüksek olan grupta 0.40(0.35-0.45) mm değerlendirilmiş olup istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. (p=0.923)

Sol brakial intima media kalınlığı bel çevresi normal olan grupta 0.36 (0.33-0.42) mm bel çevresi yüksek olan grupta 0.37(0.32-0.44) mm değerlendirilmiş olup istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. (p=0.776)

HOMA-IR bel çevresi normal olan grupta 2.53 ± 1.57 bel çevresi yüksek olan grupta 3.47 ± 2.18 değerlendirilmiş olup istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. (p=0.084)

Tablo 9. Pre metabolik sendrom (bel çevresi+ metS ait bir kriter) ile CIMT, BIMT, koroid kalınlığı, makula kalınlığı ile karşılaştırılması

	Pre metabolik sendrom yok n=37 (%42)	Pre metabolik sendrom var n=51(%58)	p
Sağ CIMT	0.49(0.46-0.56)	0.56(0.49-0.64)	0.012
Sol CIMT	0.50(0.47-0.56)	0.56(0.49-0.62)	0.038
Sağ BIMT	0.40(0.36-0.45)	0.39(0.35-0.45)	0.764
Sol BIMT	0.38(0.34-0.43)	0.36(0.32-0.43)	0.605
KK	319 $\pm$ 41.83	312 $\pm$ 42.90	0.419
MK	262.51(250-271)	257(244-267)	0.262

*ORTALAMA $\pm$ STANDART SAPMA ve ORTANCA(Q1-Q3) olarak verilmiştir.

* CIMT: Karotis intima media kalınlığı, BIMT: Brakial intima media kalınlığı, KK: Koroid kalınlığı, MK: Makula kalınlığı

Metabolik sendrom kriterlerinden biri pozitif olan (TG >150 mg/dL , tansiyon >130/85 mmHg, HDL erkeklerde >40 mmHg kadınlarla >50 mmHg, açlık glukozu >100 mg/dL) ve bel çevresi yüksek olan hastalar (erkeklerde >100 cm kadınlarda >90 cm) baz alındığında bu sınıflamayı pre metabolik sendrom olarak adlandırdığımızda, hastaları karotis ve brakial intima media kalınlığı karşılaştırılmasıyla, optik koherans tomografide koroid kalınlığı ve makula kalınlığı karşılaştırılmasıyla oluşturulan tablo 9'da gösterilmiştir.

Sağ karotis intima media kalınlığı pre metabolik sendrom olmayan grupta 0.49(0.46-0.56) mm pre metabolik sendrom olan grupta 0.56(0.49-0.64) mm değerlendirilmiş olup istatistiksel olarak anlamlı bulundu. (p=0.012)

Sol karotis intima media kalınlığı pre metabolik sendrom olmayan grupta 0.50(0.47-0.56) mm pre metabolik sendrom olan grupta 0.56(0.49-0.62) mm değerlendirilmiş olup istatistiksel olarak anlamlı bulundu. (p=0.038)

Sağ brakial intima media kalınlığı pre metabolik sendrom olmayan grupta ortalama 0.40(0.36-0.45) mm pre metabolik sendrom olan grupta ortalama 0.39(0.35-0.45) mm değerlendirilmiş olup istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. (p=0.764)

Sol brakial intima media kalınlığı pre metabolik sendrom olmayan grupta 0.38(0.34-0.43) mm pre metabolik sendrom olan grupta 0.36(0.32-0.43) mm değerlendirilmiş olup istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. (p=0.605)

Koroid kalınlığı pre metabolik sendrom olmayan grupta 319±41.83 µm pre metabolik sendrom olan grupta 312±42.90 µm değerlendirilmiş olup istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. (p=0.419)

Makula kalınlığı pre metabolik sendrom olmayan grupta 262.51(250-271) µm pre metabolik sendrom olan grupta 257(244-267) µm değerlendirilmiş olup istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. (p=0.262)

Tablo 10. Metabolik sendrom kriterlerini kapsayan hastalarla metabolik sendrom saptanmayan hastaların CIMT, BIMT, koroid kalınlığı, makula kalınlığı ile karşılaştırılması

	Met send- n=70 (%79.5)	Met send + n=18 (%20.5)	p
Sağ CIMT	0.54(0.48-0.60)	0.55(0.50-0.58)	0.392
Sol CIMT	0.50(0.49-0.60)	0.56(0.50-0.64)	0.309
Sağ BIMT	0.40±0.07	0.42±0.10	0.871
Sol BIMT	0.36(0.35-0.45)	0.37(0.35-0.43)	0.816
Koroid kalınlığı	314.21±40.56	320.33±48.79	0.888
Makula kalınlığı	259(288-344)	257.5(288-340)	0.832

*ORTALAMA ±STANDART SAPMA ve ORTANCA(Q1-Q3) olarak verilmiştir.

* CIMT: Karotis intima media kalınlığı, BIMT: Brakial intima media kalınlığı, KK: Koroid kalınlığı, MK: Makula kalınlığı

Hastaların çalışmada kaydedilen verileri baz alınarak metabolik sendrom kriterlerini kapsayan hastalarla metabolik sendrom saptanmayan hastaların CIMT, BİMT, koroid kalınlığı, makula kalınlığı ile karşılaştırılması tablo 10'da gösterilmiştir.

Sağ karotis intima media kalınlığı metabolik sendrom olmayan grupta 0.54(0.48-0.60) mm metabolik sendrom olan grupta 0.55(0.50-0.58) mm değerlendirilmiş olup istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. (p=0.392)

Sol karotis intima media kalınlığı metabolik sendrom olmayan grupta 0.50(0.49-0.60) mm metabolik sendrom olan grupta 0.56(0.50-0.64) mm değerlendirilmiş olup istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. (p=0.309)

Sağ brakial intima media kalınlığı metabolik sendrom olmayan grupta 0.40±0.07 mm metabolik sendrom olan grupta 0.40±0.10 mm değerlendirilmiş olup istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. (p=0.871)

Sol brakial intima media kalınlığı metabolik sendrom olmayan grupta 0.36(0.35-0.45) mm metabolik sendrom olan grupta 0.37(0.35-0.43) mm değerlendirilmiş olup istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. (p=0.816)

Koroid kalınlığı metabolik sendrom olmayan grupta 314.21±40.56 µm metabolik sendrom olan grupta 320.33±48.79 µm değerlendirilmiş olup istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. (p=0.888)

Makula kalınlığı metabolik sendrom olmayan grupta 259(288-344) µm metabolik sendrom olan grupta 257.5(288-340) µm değerlendirilmiş olup istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. (p=0.83)

5. TARTIŞMA

Obezite tüm dünyada zaman içerisinde sıklığı artan birçok hastalığın oluşmasında sebep olan bir metabolik durumdur. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre, dünya genelinde obezite tanısı almış bireylerin sayısı yaklaşık 400 milyon civarındadır. Son birkaç yılda, hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerde obezite yaygınlığı önemli ölçüde artmaya devam etmektedir (3).

Obezitenin getirdiği hastalıkları da göz önünde bulundurursak günümüzde dikkat edilmesi gereken önlemlerin henüz hastalıklar ortaya çıkmadan alınmasını ortaya koymaktadır. Diyabetes mellitus, koroner kalp hastalığı, serebrovasküler hastalıklar, hipertansiyon, hiperlipidemi, obstruktif uyku apnesi, karaciğer hastalıkları, bazı kanser türleri (kolon,mide,meme ca vb..) gibi önemli hastalıklara yol açmaktadır. Bu hastalıkların etyolojisinde obezite varlığı önlenabilir ve tedavi edilebilir bir durum teşkil etmektedir. Obezitenin tedavisi sayesinde ortaya çıkan ya da henüz çıkmamış hastalık durumunu ortadan kaldırılabilmektedir. Bu amaçla birçok tarama yöntemi de riskli gruplarda yapılmaktadır. Dünyada sıklığı en çok olan hastalıkları ele alacak olursak tip 2 diyabet vakalarının %80'den fazlası obeziteye bağlıdır ve bu durum, diyabetle ilişkili ölümlerin önemli bir kısmına yol açabilir (41). Yapılan bir çalışmada pre diyabetli bireylerde, %5 ila %7 oranında kilo kaybı, tip 2 diyabet riskinde azalma olduğu gösterilmiştir. %15 oranında kilo kaybı, bu hedefi gerçekleştiren kişilerin yaklaşık yarısında diyabetin remisyona girmesine neden olabilir. Aynı zamanda bu kişilerde kilo kaybıyla hipertansiyon, kolelitiazis ve koroner kalp hastalığı görülme riski de azaldığı saptanmıştır (42). Biz çalışmamızda obezitesi olan ancak henüz bilinen DM gelişmemiş hastaları değerlendirdik. Obez ve fazla kilolu hastaların açlık glukozu, karaciğer ve böbrek fonksiyonları, hipertansiyon, hiperlipidemi açısından incelediğimizde hiperinsülinemik ve normoinsülinemik gruplar arasında anlamlı farklılık bulunamadı.

Üst vücut ve karın bölgesinde obezite görülen kişilerde hipertansiyon riski en yüksek seviyededir. Obezite hastalarında kilo kaybı, kan basıncında anlamlı bir düşüşle ilişkilendirilmiştir. Obeziteyle birlikte görülen kan basıncındaki artış, başlangıçta kalp debisinde bir yükselme ve nispeten normal bir sistemik vasküler direnç (SVR) ile ilişkilidir. Bununla birlikte, obeziteli normotansif bireyler, benzer kalp debisine sahip olmalarına rağmen, zayıf normotansif bireylerin SVR'sinden daha

düşük bir değere sahiptir. Bu nedenle, obeziteli hipertansif ve normotansif bireyler arasındaki hemodinamik fark, hipertansiflerde SVR'nin artmasıdır ve bu durum, hipertansif ve normotansif zayıf bireylerdeki farkla benzerdir. Hacim aşırı yüklenmesi, yüksek son diastolik hacim ve artan dolum basıncı gibi sol ventrikül parametrelerinde olumsuz değişikliklere yol açabilir. Bu durum, hipertansiyonla birleştiğinde, sol ventrikül hipertrofisi (LVH) gelişimine neden olabilir ve bu da klinik olarak önemli bir sorun teşkil eder. LVH, kalp yetmezliği (HF), ventriküler aritmiler, miyokard enfarktüsü (MI) sonrası ölüm ve ani kardiyak ölüm (SCD) insidansında artışla ilişkilendirilmiştir. (38-39) Bizim çalışmamızda klinikten bağımsız olarak obez olan ve fazla kilolu olan grup karşılaştırıldığında tansiyon ölçümleri benzer izlendi.

Obezite, lipid metabolizmasında çeşitli olumsuz değişikliklere yol açar. Obeziteyle ilişkili bu zararlı etkiler arasında, serum toplam kolesterol, düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) kolesterol, çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL) kolesterol ve trigliserit seviyelerindeki artış ile serum yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) kolesterol seviyesindeki azalma yer alır (38)-(41). Yapılan bir çalışmada dahiliye polikliniğine başvuran 430 hasta zayıf, fazla normal kilolu, fazla kilolu, obez ve morbid obez olarak gruplara ayrıldığında hiperlipidemi parametreleri değerlendirildiğinde kilo arttıkça riskin 3 kat daha arttığını ortaya koymuştur (117). Biz de çalışmamızda ölçülen parametrelerden olan trigliserit hiperinsülinemik gruplarda normoinsülinemik gruplara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı. Diğer lipid parametreleriyle gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Obez olan grupta LDL değerleri fazla kilolu olan gruba göre nispeten yüksek bulundu.

Obezitenin sebep olduğu kardiyovasküler hastalıklar açısından ateroskleroza değerlendirilmesinde bir yöntem olan karotis intima media kalınlığı ölçümü kullanılmaktadır. 64 obez ve 40 fazla kilolu olmak üzere toplam 104 hasta dahil edilerek yapılan bir çalışmada karotis intima media kalınlığı obez olan grupta karotis intima media kalınlığının anlamlı olarak arttığı saptanmıştır (114). Biz de çalışmamızda obez ve fazla kilolu olan hastaları insülin düzeylerine göre gruplandırdığımızda fazla kilolu ve obez hastalar arasında anlamlı ilişki kurulamamış olsa da obez ve fazla kilolu hastalarda hiperinsülinemik olan grup normoinsülinemik gruba kıyasla daha yüksek karotis intima media kalınlığına sahip olduğu bulundu.

Tip 2 DM komplikasyonları değerlendirildiğinde retinopati ile alakalı OCT ölçümlerinin gözle ilgili patolojileri saptadığı klinik olarak kanıtlanmıştır. OCT, genellikle dış retina tabakalarında sıvı birikimine bağlı retina kalınlaşmasını tespit eder. Ayrıca, koroid tabakasındaki incelme ve kalınlaşmaları gösterebilir. Makula ödemi, retina dekolmanı gibi birçok hastalığın tanısında faydalıdır (101, 102). Ayrıca OCT yapılan bir çalışmada tip 2 DM tanısı olmayan, obezitesi olan hastalarda koroid tabakasındaki kalınlık artışı saptanmış ve obezite varlığında koroid kalınlığının arttığı değerlendirilmiştir (109). Biz de bu çalışmaya benzer olarak hem insülin düzeyi artışı hem de obezite varlığının koroid tabakasının kalınlaşmasıyla anlamlı ilişkisi olduğunu saptadık.

Obezitesi olan bireylerin yaklaşık %20'sinde, alınan fazla kaloriler deri altı yağ dokusunda depolanır. Yüksek vücut kitle indeksi (VKİ) veya genel yağ kütlesine rağmen, deri altı yağ birikimi insülin direncine neden olmaz. Ancak, yağ depolama kapasitesi doldukça, normal yağ depolama bölgelerinde bir eksiklik ortaya çıkar. Bu durumda yağ, karın içine (santral obezite) ve kas, karaciğer, damar sistemi gibi diğer bölgelere taşınır. Yağ dokusunun bu anormal dağılımı, obeziteyle ilişkili insülin direncinin temel nedenlerinden biridir ve obezitesi olan bireylerin yaklaşık %80'inde görülür. İnsülin direncine yol açan moleküler mekanizmalar hâlâ araştırılmaktadır. Yağ dokusunun anormal dağılımı, koruyucu adipositokin adiponektin seviyelerinin azalmasına neden olur. Adiponektin, endojen bir insülin duyarlılaştırıcısıdır ve kandaki serbest yağ asidi konsantrasyonlarını düşürür. Bu faktörler, genetik olarak yatkın bireylerde obezite ve insülin direnciyle ilişkili komorbiditelere yol açar. (81, 82). Yağ dokusunun artışını klinik olarak ortaya koyan bel çevresi ölçümü obezite ve oluşturabileceği hastalık risklerini göstermede önemli bir klinik parametredir. Çalışmamızda bel çevresi ölçümleri arttıkça sağ ve sol CİMT artışı saptandı ve istatistiksel olarak anlamlı izlendi. Aynı şekilde sağ ve sol CİMT ortalamaları da benzer bulundu. Ancak çalışmamızda BİMT ile bel çevresi artışı arasında bir korelasyon saptanmadı. Bel çevresi ve insülin düzeyi arasındaki ilişkiyi anlamlı olarak bulduk. İnsülin düzey artışı ve bel çevresi doğru oranda arttığını saptadık. Aynı zamanda HOMA-IR, bel çevresi yüksek olan grupta anlamlı olarak yüksek saptandı. Buradan da daha önce insülin direnci sendromu olarak da adlandırılan metabolik sendromla ilgili sonuçlar ortaya koyduk.

Metabolik sendrom, aynı zamanda sendrom X, abdominal obezite, insülin direnci, dislipidemi (yüksek trigliserit seviyeleri ve düşük yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol) ile hipertansiyon gibi çeşitli metabolik bozuklukların bir araya gelmesiyle ortaya çıkar. Kriterleri karşılayan metabolik sendromlu hastalar, erken kardiyovasküler hastalık, tip 2 diyabet ve erken ölüm açısından daha yüksek risk altındadır. Metabolik sendrom, küresel ölçekte bir salgın halini almıştır. Obezite, adipokin düzensizliği ve inflamasyon, metabolik sendromun bilinen patofizyolojik mekanizmalarıdır (88-90).

Yıllar içinde kriterleri değişkenlik gösteren metabolik sendrom ile ilgili yapılan bir araştırmada iki farklı kritere göre alınan hastaların benzer oranda risk teşkil ettiği saptanmıştır (91). Metabolik sendromun oluşturduğu risk grubu hastalıkları incelendiğinde mevcut kriterleri haricinde kardiyovasküler risk açısından tarama yöntemi olarak karotis intima media kalınlığı da yapılan araştırmalarda ölçülmüştür. Karotis intima media kalınlığı artışı ateroskleroz, hipertansiyon ve koroner arter hastalığı riski ile ilişkilendirilmiştir (113). Aynı zamanda vasküler değerlendirme için brakial arter intima media kalınlığı da yapılan bir çalışmada kardiyovasküler risk açısından ölçümlerde faydalı olabileceği gösterilmiş ancak yeterince veri düzeyi henüz toplanamamıştır (116). Biz de çalışmamızda henüz diyabetes mellitus ve hipertansiyon oluşmadan insülin yüksekliğiyle metabolik sendrom riski taşıyan hastalarda BİMT, CİMT ve OCT ölçümlerini gerçekleştirdik. Metabolik sendromla bu ölçümler arasında anlamlı farklılık bulunamadı. Pre metS tanımı yapılan ve bu kriterlerin dışında kalan gruplar değerlendirildiğinde CİMT ölçümleri açısından anlamlı farklılık saptandı. Pre metS ile BİMT ve OCT ölçümleri arasında anlamlı korelasyon izlenmedi. Bu ölçümler dikkate alındığında bağımsız olarak bel çevresi ölçümü değerlendirildiğinde sağ ve sol CİMT ortalamaları bel çevresi artışıyla orantılı olarak arttığı gözlemlendi, anlamlı fark saptandı.

Tüm bu bulgularla birlikte bel çevresi artışının hem insülin düzeyi hem de CİMT ortalamasının artışıyla ateroskleroz ve ileride oluşabilecek kardiyak ve diyabetik hastalık gelişmesi açısından önemli bir risk faktörü olduğunu söyleyebiliriz.

Çalışmamızda elde ettiğimiz bu veriler ışığında literatürle ilişkili olarak obezitenin ve insülin direncinin birçok hastalığa karşı risk oluşturabileceği metabolik

sendrom kriterleri göz önüne alındığında her bir kriterin tip 2 DM, kardiyovasküler hastalıklar, hipertansiyon gibi morbidite ve mortalitesi yüksek olan hastalıkların henüz oluşmadan tarama amaçlı değerlendirilmesinde önemli kriterler olduğunu saptadık. Özellikle bel çevresi ölçümünün obezite, makrovasküler, mikrovasküler hastalıklar açısından önemli olduğunu çalışmamızda gösterdik. Açlık insülin ölçümünün ise tek başına olmasa da diğer parametrelerle birlikte ele alındığında metabolik sendrom değerlendirme açısından anlamlı olabileceğini ortaya koyduk.



6. SONUÇLAR

Çalışmaya katılan 88 hastanın 15'i erkek (%17) ve 73'ü kadın (%83) idi. Yaş dağılımları; fazla kilolu normoinsülinemik grupta 29 (20–58), fazla kilolu hiperinsülinemik grupta 30 (21–55), obez normoinsülinemik grupta 27.5 (19–55) ve obez hiperinsülinemik grupta 25.5 (19–39) olarak saptandı; gruplar arasında yaş açısından anlamlı fark bulunmadı. Metabolik sendrom kriterlerine göre; 17 hastada HDL düşüklüğü (%19.3), 46 hastada (%52.3) 130/85 mmHg üzeri tansiyon, 7 hastada (%8) bozulmuş açlık glukozu ve 18 hastada (%20.5) 150 mg/dL üzeri trigliserid değeri elde edildi. HDL düşüklüğü, tansiyon ve açlık glukozu durumlarında obezite ve insülin düzeyi arasında anlamlı fark bulunmazken, trigliserid artışı bu gruplar arasında anlamlı farklılık gösterdi.

Obez ve fazla kilolu hastalar, insülin düzeylerine göre karşılaştırıldığında; sağ ve sol karotis ile brakial intima-media kalınlıklarında anlamlı bir fark saptanmazken, koroid kalınlığı; obez kontrol grubunda $280,81 \pm 39,12$ μm , obez hasta grubunda $326 \pm 41,50$ μm , fazla kilolu kontrol grubunda $285 \pm 38,70$ μm ve fazla kilolu hasta grubunda $324,86 \pm 38,90$ μm olarak ölçülmüş, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Metabolik sendrom tanısı 88 hastanın 18'inde (%20.5) belirlenirken, bel çevresi ve ek bir kriterin (HDL düşüklüğü, trigliserid yüksekliği, hipertansiyon, bozulmuş açlık glukozu) dahil edilmesiyle yapılan pre-metabolik sendrom analizinde hastaların 50'si (%58) pre-metS olarak sınıflandırıldı. Metabolik sendrom ve pre-metS tanısı alan hastaların hiperinsülinemik gruplarla karşılaştırılması sonucunda anlamlı farklar saptandı. Metabolik sendromlu hastalarda koroid kalınlığı ile BİMT ve CİMT arasında anlamlı bir farklılık gözlenmezken, pre-metS olan hastalarda koroid kalınlığı farkı olmamasına rağmen BİMT ve CİMT arasında anlamlı korelasyon izlendi. Ayrıca, pre-metabolik sendrom kriterlerinin kardiyovasküler riski saptamada metabolik sendrom kriterlerine göre daha hassas olduğu ortaya konmuştur.

Literatür verileri ışığında, obezite ve insülin direncinin diyabet veya hipertansiyon gelişmeden önce hastalık riskini belirlemede, laboratuvar ve görüntüleme yöntemleriyle birlikte metabolik sendrom kriterlerinin değerlendirilmesinin; açlık insülin düzeyine tek başına dayanmanın yetersiz kaldığını,

özellikle bel çevresi ölçümünün risk belirlemede etkin bir parametre olduğunu göstermektedir. Çalışmamız tek merkezde gerçekleştirilmiş olup, üniversite ve üçüncü basamak eğitim ve araştırma hastanelerinin dahil edildiği, hasta sayısının arttırıldığı çok merkezli çalışmalarla desteklendiğinde literatüre daha fazla katkı sağlayacaktır.



7. KAYNAKÇA

1. Organization WH. News-Room Fact-Sheets Detail Obesity and Overweight. Obesity-and-overweight. 2020.
2. Hipokrat. De Flatibus. m.ö 400.
3. Obesity and overweight. world health organization. 2024.
4. Hipokrat. De Priscina Medicina. M.Ö. 400
5. Galen. De Sanitate tuenda. 160.
6. wadd w. Cursory Remarks on Corpulence London. 1810.
7. Bray GA. Obesity: historical development of scientific and cultural ideas. International journal of obesity. 1990;14(11):909-26.
8. Perreault L, Laferrère B. Overweight and obesity in adults: Health consequences. Waltham: UpToDate. 2018.
9. Frayling TM, Timpson NJ, Weedon MN, Zeggini E, Freathy RM, Lindgren CM, et al. A common variant in the FTO gene is associated with body mass index and predisposes to childhood and adult obesity. Science. 2007;316(5826):889-94.
10. Loos RJ. The genetics of adiposity. Current opinion in genetics & development. 2018;50:86-95.
11. Whitaker KL, Jarvis MJ, Beeken RJ, Boniface D, Wardle J. Comparing maternal and paternal intergenerational transmission of obesity risk in a large population-based sample. The American journal of clinical nutrition. 2010;91(6):1560-7.
12. Rohde K, Keller M, la Cour Poulsen L, Blüher M, Kovacs P, Böttcher Y. Genetics and epigenetics in obesity. Metabolism. 2019;92:37-50.
13. Ayrancı I, Catli G, Filibeli BE, Yigit E, Ozyilmaz B, Manyas H, et al. Evaluation of Clinical, Laboratory and Genetic Results of Patients Who Examined with a Pre-Diagnosis of Monogenic Obesity/Monogenik Obezite On Tanisi ile Incelenen Hastaların Klinik, Laboratuvar ve Genetik Sonuçlarının Değerlendirilmesi. The Journal of Current Pediatrics. 2021;19(1):52-60.
14. Obezite bir yoksulluk hastalığıdır. Türk Tabipleri Birliği Merkez Konseyi. 2024.
15. Fernandez-Twinn DS, Hjort L, Novakovic B, Ozanne SE, Saffery R. Intrauterine programming of obesity and type 2 diabetes. Diabetologia. 2019;62:1789-801.
16. Hieronimus B, Ensenauer R. Influence of maternal and paternal pre-conception overweight/obesity on offspring outcomes and strategies for prevention. European Journal of Clinical Nutrition. 2021;75(12):1735-44.
17. Fall CHD, Kumaran K. Metabolic programming in early life in humans. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. 2019;374(1770):20180123.
18. Josefson JL, Catalano PM, Lowe WL, Scholtens DM, Kuang A, Dyer AR, et al. The Joint Associations of Maternal BMI and Glycemia with Childhood Adiposity. J Clin Endocrinol Metab. 2020;105(7):2177-88.

19. Hales CM, Carroll MD, Fryar CD, Ogden CL. Prevalence of Obesity and Severe Obesity Among Adults: United States, 2017-2018. NCHS Data Brief. 2020(360):1-8.
20. Batsis JA, Villareal DT. Sarcopenic obesity in older adults: aetiology, epidemiology and treatment strategies. Nat Rev Endocrinol. 2018;14(9):513-37.
21. Elia M. Obesity in the elderly. Obes Res. 2001;9 Suppl 4:244s-8s.
22. Perreault L, Rosenbaum M. Obesity: Genetic contribution and pathophysiology. U: UpToDate, Swenson S ed[Internet] Waltham, MA: UpToDate. 2024.
23. Mannan M, Doi SA, Mamun AA. Association between weight gain during pregnancy and postpartum weight retention and obesity: a bias-adjusted meta-analysis. Nutrition reviews. 2013;71(6):343-52.
24. Kominiarek MA, Peaceman AM. Gestational weight gain. American journal of obstetrics and gynecology. 2017;217(6):642-51.
25. Yardımcı NP SA, Kim SY, Hinkle SN. . Gebelikte kilo alma yeterliliği ile ilişkili yaygınlık ve özellikler. . Obstet Gynecol. 2015.
26. Kapoor E, Collazo-Clavell ML, Faubion SS, editors. Weight gain in women at midlife: a concise review of the pathophysiology and strategies for management. Mayo Clinic Proceedings; 2017: Elsevier.
27. Gunderson EP SB, Wellons MF, ve diğerleri. Çocuk doğurma, vücut yağındaki genel artıştan bağımsız olarak visceral yağ dokusunu artırabilir. . Obezite (Silver Spring) 2008.
28. Van Pelt RE, Gavin KM, Kohrt WM. Regulation of Body Composition and Bioenergetics by Estrogens. Endocrinol Metab Clin North Am. 2015;44(3):663-76.
29. Kohrt WM, Wierman ME. Preventing fat gain by blocking follicle-stimulating hormone. New England Journal of Medicine. 2017;377(3):293-5.
30. Moini J, Ahangari R, Miller C, Samsam M. Global health complications of obesity: Elsevier; 2020.
31. Obezite Tanı ve Tedavi Kılavuzu Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği 2019.
32. Res USEO. Yetişkinlerde aşırı kilo ve obezitenin tanımlanması, değerlendirilmesi ve tedavisine ilişkin klinik kılavuzlar – kanıt raporu. 1998.
33. DSÖ. Obezite: Küresel salgının önlenmesi ve yönetimi. DSÖ istişare raporu. Dünya Sağlık Organı 2000.
34. Westphal SA. Obesity, abdominal obesity, and insulin resistance. Clin Cornerstone. 2008;9(1):23-9; discussion 30-1.
35. Pi-Sunyer FX. Obesity: criteria and classification. Proc Nutr Soc. 2000;59(4):505-9.
36. Liu Y, Tong G, Tong W, Lu L, Qin X. Can body mass index, waist circumference, waist-hip ratio and waist-height ratio predict the presence of multiple metabolic risk factors in Chinese subjects? BMC Public Health. 2011;11:35.
37. Amato MC, Giordano C, Galia M, Criscimanna A, Vitabile S, Midiri M, et al. Visceral Adiposity Index: a reliable indicator of visceral fat function associated with cardiometabolic risk. Diabetes Care. 2010;33(4):920-2.

38. Haslam DW, James WP. Obesity. *Lancet*. 2005;366(9492):1197-209.
39. Wang YC, McPherson K, Marsh T, Gortmaker SL, Brown M. Health and economic burden of the projected obesity trends in the USA and the UK. *Lancet*. 2011;378(9793):815-25.
40. Rueda-Clausen CF, Ogunleye AA, Sharma AM. Health Benefits of Long-Term Weight-Loss Maintenance. *Annu Rev Nutr*. 2015;35:475-516.
41. Ruze R, Liu T, Zou X, Song J, Chen Y, Xu R, et al. Obesity and type 2 diabetes mellitus: connections in epidemiology, pathogenesis, and treatments. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14:1161521.
42. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med*. 2002;346(6):393-403.
43. Lean MEJ, Leslie WS, Barnes AC, Brosnahan N, Thom G, McCombie L, et al. Durability of a primary care-led weight-management intervention for remission of type 2 diabetes: 2-year results of the DiRECT open-label, cluster-randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019;7(5):344-55.
44. Muzumdar H, Rao M. Pulmonary dysfunction and sleep apnea in morbid obesity. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2006;3 Suppl 4:579-83.
45. Ansari S, Haboubi H, Haboubi N. Adult obesity complications: challenges and clinical impact. *Ther Adv Endocrinol Metab*. 2020;11:2042018820934955.
46. Gastaldelli A, Cusi K, Pettiti M, Hardies J, Miyazaki Y, Berria R, et al. Relationship between hepatic/visceral fat and hepatic insulin resistance in nondiabetic and type 2 diabetic subjects. *Gastroenterology*. 2007;133(2):496-506.
47. van der Poorten D MK, Hui J, ve diğerleri. Visseral yağ: metabolik karaciğer hastalığında steatohepatitin önemli bir aracısı. *hepatoloji*. 2008.
48. Wormser D, Kaptoge S, Di Angelantonio E, Wood AM, Pennells L, Thompson A, et al. Separate and combined associations of body-mass index and abdominal adiposity with cardiovascular disease: collaborative analysis of 58 prospective studies. *Lancet*. 2011;377(9771):1085-95.
49. Steele CB, Thomas CC, Henley SJ, Massetti GM, Galuska DA, Agurs-Collins T, et al. Vital Signs: Trends in Incidence of Cancers Associated with Overweight and Obesity - United States, 2005-2014. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2017;66(39):1052-8.
50. Scappaticcio L MM, Bellastella G, ve diğerleri. Diyabet, prediyabet ve kanser arasındaki ilişkilere dair içgörüler. *Endokrin*. 2017.
51. Yanovski SZ, Yanovski JA. Approach to Obesity Treatment in Primary Care: A Review. *JAMA Intern Med*. 2024;184(7):818-29.
52. Klein S BL, Bray GA, ve diğerleri. Kardiyovasküler hastalığa özel odaklanma ile obezitenin klinik etkileri: Amerikan Kalp Derneği Beslenme, Fiziksel Aktivite ve Metabolizma Konseyi'nden profesyoneller için bir bildirisi. . 2004.

53. Freedman MR, King J, Kennedy E. Popular diets: a scientific review. *Obes Res.* 2001;9 Suppl 1:1s-40s.
54. Mullin GE. Search for the optimal diet. *Nutr Clin Pract.* 2010;25(6):581-4.
55. Dansinger ML, Gleason JA, Griffith JL, Selker HP, Schaefer EJ. Comparison of the Atkins, Ornish, Weight Watchers, and Zone diets for weight loss and heart disease risk reduction: a randomized trial. *Jama.* 2005;293(1):43-53.
56. Jensen MT, Nielsen SS, Jessen-Winge C, Madsen CMT, Thilsing T, Larrabee Sønderlund A, et al. The effectiveness of social-support-based weight-loss interventions-a systematic review and meta-analysis. *Int J Obes (Lond).* 2024;48(5):599-611.
57. Villareal DT, Aguirre L, Gurney AB, Waters DL, Sinacore DR, Colombo E, et al. Aerobic or Resistance Exercise, or Both, in Dieting Obese Older Adults. *N Engl J Med.* 2017;376(20):1943-55.
58. Kodama S SK, Tanaka S, ve diğerleri. Sağlıklı erkek ve kadınlarda her türlü ölüm ve kardiyovasküler olayların kantitatif bir öngörücüsü olarak kardiyovasküler uygunluk: bir meta-analiz. . *JAMA* 2009.
59. Davidson LE HR, Kilpatrick K, ve diğerleri. Egzersiz modalitesinin yaşlı yetişkinlerde insülin direnci ve fonksiyonel sınırlama üzerindeki etkileri: randomize kontrollü bir çalışma. . *Arch Intern Med* 2009.
60. LeBlanc ES, Patnode CD, Webber EM, Redmond N, Rushkin M, O'Connor EA. Behavioral and Pharmacotherapy Weight Loss Interventions to Prevent Obesity-Related Morbidity and Mortality in Adults: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *Jama.* 2018;320(11):1172-91.
61. Douketis JD MC, Thabane L, Williamson DF. . Obez yetişkinlerde uzun vadeli kilo kaybı çalışmalarının sistematik incelemesi: klinik önem ve klinik uygulamaya uygulanabilirlik. *Int J Obes (Lond)* 2005.
62. Siebenhofer A, Winterholer S, Jeitler K, Horvath K, Berghold A, Krenn C, et al. Long-term effects of weight-reducing drugs in people with hypertension. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021;1(1):Cd007654.
63. Sumithran P, Finucane FM, Cohen RV. Obesity drug shortages are symptomatic of wider malaise. *Lancet.* 2024;403(10437):1613-5.
64. Vantanasiri K, Matar R, Beran A, Jaruvongvanich V. The Efficacy and Safety of a Procedureless Gastric Balloon for Weight Loss: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Obes Surg.* 2020;30(9):3341-6.
65. Shah R, Davitkov P, Abu Dayyeh BK, Saumoy M, Murad MH. AGA Technical Review on Intra-gastric Balloons in the Management of Obesity. *Gastroenterology.* 2021;160(5):1811-30.
66. Angrisani L, Santonicola A, Iovino P, Vitiello A, Zundel N, Buchwald H, et al. Bariatric Surgery and Endoluminal Procedures: IFSO Worldwide Survey 2014. *Obes Surg.* 2017;27(9):2279-89.

67. Colquitt JL, Pickett K, Loveman E, Frampton GK. Surgery for weight loss in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;2014(8):Cd003641.
68. Pamela C. Champe and Richard A H, J.B. Lippincott's Illustrated Review:Biochemistry. 1994.
69. Millar D, Dawnay A, editors. Heat sterilization of PD fluid promotes advanced glycation end-product (AGE) formation. *Journal of the American Society of Nephrology*; 1995: Williams & Wilkins 351 West Camden ST, Baltimore, MD 21201-2436.
70. Farese RV, Jr., Yost TJ, Eckel RH. Tissue-specific regulation of lipoprotein lipase activity by insulin/glucose in normal-weight humans. *Metabolism*. 1991;40(2):214-6.
71. Pedersen O, Bak JF, Andersen PH, Lund S, Moller DE, Flier JS, et al. Evidence against altered expression of GLUT1 or GLUT4 in skeletal muscle of patients with obesity or NIDDM. *Diabetes*. 1990;39(7):865-70.
72. Kahn CR, Rosenthal AS. Immunologic reactions to insulin: insulin allergy, insulin resistance, and the autoimmune insulin syndrome. *Diabetes Care*. 1979;2(3):283-95.
73. Lebovitz HE. Insulin resistance: definition and consequences. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2001;109 Suppl 2:S135-48.
74. Bar RS, Gorden P, Roth J, Kahn CR, De Meyts P. Fluctuations in the affinity and concentration of insulin receptors on circulating monocytes of obese patients: effects of starvation, refeeding, and dieting. *J Clin Invest*. 1976;58(5):1123-35.
75. Olefsky JM. Decreased insulin binding to adipocytes and circulating monocytes from obese subjects. *J Clin Invest*. 1976;57(5):1165-72.
76. Haeusler RA, McGraw TE, Accili D. Biochemical and cellular properties of insulin receptor signalling. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2018;19(1):31-44.
77. Diamanti-Kandarakis E, Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome revisited: an update on mechanisms and implications. *Endocr Rev*. 2012;33(6):981-1030.
78. Samuel VT, Shulman GI. The pathogenesis of insulin resistance: integrating signaling pathways and substrate flux. *J Clin Invest*. 2016;126(1):12-22.
79. Yamauchi T, Kamon J, Waki H, Terauchi Y, Kubota N, Hara K, et al. The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipoatrophy and obesity. *Nat Med*. 2001;7(8):941-6.
80. Berg AH, Combs TP, Scherer PE. ACRP30/adiponectin: an adipokine regulating glucose and lipid metabolism. *Trends Endocrinol Metab*. 2002;13(2):84-9.
81. Petersen KF, Dufour S, Savage DB, Bilz S, Solomon G, Yonemitsu S, et al. The role of skeletal muscle insulin resistance in the pathogenesis of the metabolic syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007;104(31):12587-94.
82. Ogawa W, Araki E, Ishigaki Y, Hirota Y, Maegawa H, Yamauchi T, et al. New classification and diagnostic criteria for insulin resistance syndrome. *Endocr J*. 2022;69(2):107-13.
83. Ahlqvist E, Storm P, Käräjämäki A, Martinell M, Dorkhan M, Carlsson A, et al. Novel subgroups of adult-onset diabetes and their association with outcomes: a data-driven cluster analysis of six variables. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018;6(5):361-9.

84. Derneği TEvM. Metabolik Sendrom Kılavuzu . 2009.
85. Hermans MP, Levy JC, Morris RJ, Turner RC. Comparison of tests of beta-cell function across a range of glucose tolerance from normal to diabetes. *Diabetes*. 1999;48(9):1779-86.
86. Ferrannini E, Haffner SM, Mitchell BD, Stern MP. Hyperinsulinaemia: the key feature of a cardiovascular and metabolic syndrome. *Diabetologia*. 1991;34(6):416-22.
87. Grundy SM, Brewer HB, Jr., Cleeman JI, Smith SC, Jr., Lenfant C. Definition of metabolic syndrome: Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Circulation*. 2004;109(3):433-8.
88. Balkau B, Charles MA. Comment on the provisional report from the WHO consultation. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *Diabet Med*. 1999;16(5):442-3.
89. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation*. 2005;112(17):2735-52.
90. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. The metabolic syndrome--a new worldwide definition. *Lancet*. 2005;366(9491):1059-62.
91. Adams RJ, Appleton S, Wilson DH, Taylor AW, Dal Grande E, Chittleborough C, et al. Population comparison of two clinical approaches to the metabolic syndrome: implications of the new International Diabetes Federation consensus definition. *Diabetes Care*. 2005;28(11):2777-9.
92. Cull CA, Jensen CC, Retnakaran R, Holman RR. Impact of the metabolic syndrome on macrovascular and microvascular outcomes in type 2 diabetes mellitus: United Kingdom Prospective Diabetes Study 78. *Circulation*. 2007;116(19):2119-26.
93. Meigs JB, Wilson PW, Fox CS, Vasan RS, Nathan DM, Sullivan LM, et al. Body mass index, metabolic syndrome, and risk of type 2 diabetes or cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(8):2906-12.
94. McLaughlin T, Abbasi F, Lamendola C, Reaven G. Heterogeneity in the prevalence of risk factors for cardiovascular disease and type 2 diabetes mellitus in obese individuals: effect of differences in insulin sensitivity. *Arch Intern Med*. 2007;167(7):642-8.
95. Gafencu O. [Optical coherence tomography]. *Oftalmologia*. 2000;52(3):11-5.
96. Güngör SG AA. Optik Koherens Tomografideki Tüm Retinal Sinir Lifi Tabakası Defektleri Glukomatöz müdür? *Turk J Ophthalmol*. 2017.
97. Podoleanu AG. Optical coherence tomography. *J Microsc*. 2012;247(3):209-19.
98. Deniz ORAL LSA. Optik Koherens Tomografi. *Türkiye Klinikleri J Ophthalmol*. 2001.
99. Willis JR DQ, Gleeson M, ve diğerleri. . Amerika Birleşik Devletleri'nde Şiddet Düzeylerinde Diyabetik Retinopatinin Görmeyle İlgili Fonksiyonel Yükü. *JAMA Ophthalmol* 2017.
100. Mazhar K VR, Choudhury F, ve diğerleri. Diyabetik retinopatinin şiddeti ve sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi: Los Angeles Latino Göz Çalışması. *oftalmoloji*. 2011.

101. Vujosevic S AS, Silva P, ve diğerleri. Diyabetik retinopati taraması: yeni perspektifler ve zorluklar. . Lancet Diabetes Endocrinol. 2020.
102. Hee MR PC, Wong C, Duker JS, Reichel E, Rutledge B, Schuman JS, Swanson EA, Fujimoto JG. Quantitative assessment of macular edema with optical coherence tomography. Arch Ophthalmol 1995.
103. Hee MR PC, Duker JS, Reichel E, Coker JG, Wilkins JR, Schuman JS, Swanson EA, Fujimoto JG. Topography of diabetic macular edema with optical coherence tomography. Ophthalmology. Ophthalmology 1998.
104. Shan J, DeBoer C, Xu BY. Anterior Segment Optical Coherence Tomography: Applications for Clinical Care and Scientific Research. Asia Pac J Ophthalmol (Phila). 2019;8(2):146-57.
105. ark. MSv. Diyabetik makula ödeminin kantitatif değerlendirilmesi için retina kalınlığı analizi. Arch Oftalmoloji. 1991.
106. İ. A. Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonu Sınıflandırma ve Patogenez. Turk J Ophthalmol. 2014.
107. Jaffe GJ, Caprioli J. Optical coherence tomography to detect and manage retinal disease and glaucoma. Am J Ophthalmol. 2004;137(1):156-69.
108. Sakamoto A, Hangai M, Nukada M, Nakanishi H, Mori S, Kotera Y, et al. Three-dimensional imaging of the macular retinal nerve fiber layer in glaucoma with spectral-domain optical coherence tomography. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2010;51(10):5062-70.
109. Eryiğit T, Yurtsever Y, Obez Hastalarda Optik Koherens Tomografi ile Ölçülen Koroid Kalınlığı, Journal of Retina Vitreous. 2017
110. Grewal J, Anand S, Islam S, Lonn E. Prevalence and predictors of subclinical atherosclerosis among asymptomatic "low risk" individuals in a multiethnic population. Atherosclerosis. 2008;197(1):435-42.
111. ark. Bv. Karotis intima-media kalınlığı Anadolu Kardiyol Derg 428 2012.
112. Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, Adams H, Amarenco P, Bornstein N, et al. Mannheim carotid intima-media thickness and plaque consensus (2004-2006-2011). An update on behalf of the advisory board of the 3rd, 4th and 5th watching the risk symposia, at the 13th, 15th and 20th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, Brussels, Belgium, 2006, and Hamburg, Germany, 2011. Cerebrovasc Dis. 2012;34(4):290-6.
113. Selahattin Akyol Rdys, Ali Yıldız. Metabolik Sendromda Aortun Elastik Özellikleri ve Karotis İntima Media Kalınlığı. Türkiye Klinikleri J Cardiovasc Sci. 2009.
114. Esma Altunoğlu FA, Füsün Erdenen, Cüneyt Müderrisoğlu, Ender Ülgen, Mustafa Boz, Yüksel Barut, Osman Özdoğan. Obez Hastalarda Karotis İntima Media Kalınlığı ve Kan Akımının İlişkili Olduğu Parametreler. Türkiye Klinikleri J Med Sci. 2013.
115. Juonala M, Viikari JS, Laitinen T, Marniemi J, Helenius H, Rönnemaa T, et al. Interrelations between brachial endothelial function and carotid intima-media thickness in young adults: the cardiovascular risk in young Finns study. Circulation. 2004;110(18):2918-23.

116. Iwamoto Y, Maruhashi T, Fujii Y, Idei N, Fujimura N, Mikami S, et al. Intima-media thickness of brachial artery, vascular function, and cardiovascular risk factors. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2012;32(9):2295-303.
117. Akman, Mehmet, Şennur Budak, and Mehmet Kendir. "Genel Dahiliye Polikliniğine Başvuran Hastalarda Obezite Sıklığı Ve İlişkili Sağlık Problemleri." *Marmara Medical Journal* 17.3 (2004): 113-120.

