



T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
HASEKİ SAĞLIK UYGULAMA VE ARAşTIRMA MERKEZİ
İÇ HASTALIKLARİKLİNİĞİ

METABOLİK SAĞLIKLI OBEZİTESİ OLAN BİREYLERLE
METABOLİK SAĞLIKSIZ OBEZİTESİ OLAN BİREYLERİN
KARACİĞER YAĞLANMASI VE KARDİYOVASKÜLER
HASTALIK RİSK SKORLARI AÇISINDAN KARşILAşTIRILMASI

Dr. Mustafa Kılıç

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2022



T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
HASEKİ SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

METABOLİK SAĞLIKLI OBEZİTESİ OLAN BİREYLERLE
METABOLİK SAĞLIKSIZ OBEZİTESİ OLAN BİREYLERİN
KARACİĞER YAĞLANMASI VE KARDİOVASKÜLER
HASTALIK RİSK SKORLARI AÇISINDAN KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Mustafa Kılıç

Tez Danışmanı: Prof. Dr. H. Esra Ataoğlu
(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2022

TEŞEKKÜR

İç Hastalıkları uzmanlık eğitimim boyunca deneyimleri ve tecrübeleri ile bize yol gösteren, hayatın her aşamasında bize yardımcı olan, her zaman sevgisini hissettiğimiz, tez yazım sürecimin her aşamasında ilgi, sabır ve hoşgörüsüyle destek olan, kendisinin öğrencisi olmaktan onur duyduğum, saygıdeğer kıymetli dünya iyisi hocam Prof. Dr. Hayriye Esra Ataoğlu'na,

Asistanlık sürecinde çok büyük desteğini gördüğüm, bilgisini ve tecrübesini bizimle her zaman paylaşan, sert görünse de pamuk kalpli hocam Prof. Dr. İsmail Koçyiğit'e,

Dahiliye sevgisi ve meslek aşkına hayran olduğum Uzm. Dr. Ali Yeşiltepe'ye,

Birlikte çalışma fırsatı bulduğum tüm klinik şeflerimize, dahiliye ve yandal uzmanlarımıza,

Haseki Dahiliye kliniğindeki tüm asistan arkadaşlarıma,

Beraber çalıştığımız tüm personel, sekreter ve hemşire arkadaşlara,

Tez düzenleme sürecinde sonsuz destekleri için Necmettin Şahinbay'a ve Şevval Şahinbay'a

Büyük emek ve özveriyle beni bugünlere getiren, desteklerini her zaman yanımda hissettiğim babam Alattin Kılıç'a, annem Zeynep Kılıç'a, kardeşlerim Osman Kılıç'a ve Büşra Kılıç'a,

Varlığıyla hayatıma anlam katan, yol arkadaşım, en değerlim canım eşim Dr. Bernur Yılmaz Kılıç'a ve sabırsızlıkla beklediğimiz oğlumuz Süleyman Yekta Kılıç'a

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Mustafa Kılıç

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
SİMGELER VE KISALTMALAR	iv
TABLO LİSTESİ	vi
ŞEKİL VE GRAFİK LİSTESİ	viii
ÖZET.....	ix
ABSTRACT	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLERİ.....	3
2.1 OBEZİTE	3
2.1.1 Tanımı ve Sınıflaması	3
2.1.2 Obezitenin Metabolik Olarak Sağlıklı-Sağlıksız Ayrımı	3
2.1.3 Obezitenin Epidemiyoloji	6
2.1.4 Obezitenin Patogenezi.....	7
2.1.5 Obezite İle İlgili Hastalıklar.....	8
2.1.6 Önleme	14
2.2 NON-ALKOLİK YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞI VE NON- İNVAZİV SKORLAMA SİSTEMLERİ	14
2.2.1 Tanımlama.....	14
2.2.2 Epidemiyoloji.....	15
2.2.3 Patogenez	16
2.2.4 Non-invaziv Skorlama Sistemleri	17
2.3 KARDİYOVASKÜLER RİSK SKORLAMA SİSTEMLERİ	20
2.3.1 Kardiyovasküler Risk Skorlamasının Önemi.....	20
2.3.2 Framingham Risk Skorlaması	21
2.3.3 SCORE2 (SystemicCoronary Risk Evaluation 2).....	21
2.3.4 PROCAM (ProspectiveCardiovascularMünster)	22

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	24
3.1 ÇALIŞMA TASARIMI	24
3.2 KATILIMCI SEÇİMİ.....	24
3.2.1 Dahil Olma Kriterleri	24
3.2.2 Dahil Olmama Kriterleri	24
3.3 VERİLERİN TOPLANMASI	25
3.3.1 Toplanan Veriler	25
3.3.2 Verilerin Değerlendirilmesi	25
3.4 İSTATİKSEL YÖNTEM.....	26
4. BULGULAR	28
5. TARTIŞMA	43
6. SONUÇ	48
7. KAYNAKLAR.....	49

SİMGELER VE KISALTMALAR

AKŞ: Açlık kan şekeri

ALT: Alanin aminotransferaz

APRI: AST-Trombosit oran indeksi

AS: Aspartat aminotransferaz

BÇ: Bel çevresi

BKİ: Beden kitle indeksi

CDS: Çin diyabet derneği

DKB: Diyastolik kan basıncı

DM: DiabetesMellitus

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütünü

FİB-4: 4 faktöre dayalı fibrozis indeksi

FLİ: Yağlı karaciğer indeksi

FRS: Framingham Risk Skorlaması

GGT: Gama glutamil transferaz

HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein

HFS: Hepamet Fibrozis Skoru

HT: Hipertansiyon

KVH: Kardiyovasküler hastalık

LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein

MetS: Metabolik sendrom

MHO: Metabolik sağlıklı obezite

MI: Miyokard enfarktüsü

MUO: Metabolik sağlıksız obezite

NASH: Non alkolik steatohepatit

NAYKH: Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı

NCEP/ATP III: Modifiye Ulusal Kolesterol Eğitim Programı-Erişkin Tedavi Paneli
III

NHANES: Ulusal Sağlık ve Beslenme Değerlendirme Çalışması

PROCAM: Prospective Cardiovascular Münster

SCORE2: Sistematik Koroner Risk Değerlendirmesi 2 (Systematic Coronary Risk Evaluation 2)

SKB: Sistolik kan basıncı

TG: Trigliserit

TK: Total kolesterol



TABLO LİSTESİ

Tablo 1: BKİ'ye göre kilo sınıflaması

Tablo 2: Klinik araştırmalarda metabolik olarak sağlıklı obeziteyi tanımlamak için kullanılan çeşitli kriterler

Tablo 3: NCEP-ATP III Metabolik sendrom tanı kriterleri

Tablo 4: Çeşitli kılavuzlara göre alkolsüz yağlı karaciğer hastalığı için tanı kriterleri

Tablo 5: NAYKH fibrozis skor yorumlaması

Tablo 6: FİB-4 skor yorumlaması

Tablo 7: APRI skor değerlendirmesi

Tablo 8: PROCAM risk puanlamasına göre kardiyovasküler risk yüzdeleri

Tablo 9: Vakaların üç farklı tanımlamaya göre kişi sayısı ve yüzdelik oranına göre genel dökümü

Tablo 10: Çin diyabet derneğine göre yaş, dm varlığı, sigara içme durumu, beden kitle indeksi, bel çevresi, sistolik ve diyastolik tansiyon değerleri

Tablo 11: Çin diyabet derneğine göre laboratuvar değerleri

Tablo 12: Çin diyabet derneğine göre non-invaziv karaciğer yağlanması skorlamaları

Tablo 13: Çin diyabet derneğine göre kardiyovasküler risk skorlamaları

Tablo 14: ATP III e göre yaş, dm varlığı, sigara içme durumu, beden kitle indeksi, bel çevresi, sistolik ve diyastolik tansiyon değerleri

Tablo 15: ATP III e göre laboratuvar değerleri

Tablo 16: ATP III e göre non-invaziv karaciğer yağlanması skorlamaları

Tablo 17: ATP III e göre kardiyovasküler risk skorlamaları

Tablo 18: Karelis ve ark. na göre yaş, tip2 dm varlığı, sigara içme durumu, beden kitle indeksi, bel çevresi, sistolik ve diyastolik tansiyon değerleri

Tablo 19: Karelis ve ark. na göre laboratuvar değerleri

Tablo 20: Karelis ve ark. nagörenon-invaziv karaciğer yağlanması skorlamaları

Tablo 21: Karelis ve ark. na göre kardiyovasküler risk skorlamaları

Tablo 22: Tüm grup birlikte değerlendirildiğinde non-invaziv karaciğer yağlanması skorlamaları ve kardiyovasküler risk skorlamaları arasındaki korelasyon

Tablo 23: Çin Diyabet Derneğine ye göre Metabolik olarak sağlıksız vakalarda non-invaziv karaciğer yağlanması skorlamaları ve kardiyovasküler risk skorlamaları arasındaki korelasyon

Tablo 24: Çin Diyabet Derneğine göre Metabolik olarak sağlıklı vakalarda non-invaziv karaciğer yağlanması skorlamaları ve kardiyovasküler risk skorlamaları arasındaki korelasyon

Tablo 25: Yetişkin Tedavi Paneli III e göre Metabolik olarak sağlıksız vakalarda non-invaziv karaciğer yağlanması skorlamaları ve kardiyovasküler risk skorlamaları arasındaki korelasyon

Tablo 26: Yetişkin Tedavi Paneli III e göre Metabolik olarak sağlıklı vakalarda non-invaziv karaciğer yağlanması skorlamaları ve kardiyovasküler risk skorlamaları arasındaki korelasyon

Tablo 27: Karelis ve ark. na göre Metabolik olarak sağlıksız vakalarda non-invaziv karaciğer yağlanması skorlamaları ve kardiyovasküler risk skorlamaları arasındaki korelasyon

Tablo 28: Karelis ve ark. na göre Metabolik olarak sağlıklı vakalarda non-invaziv karaciğer yağlanması skorlamaları ve kardiyovasküler risk skorlamaları arasındaki korelasyon

ŞEKİL VE GRAFİK LİSTESİ

Grafik 1: CDS, ATP III ve Karelis ve ark. göre MHO ve MUO dağılımı



ÖZET

Amaç: Çalışmamızda obezite polikliniğinde takip edilen metabolik sağlıklı obezitesi olan bireylerle (MHO) metabolik sağlıksız obezitesi olan bireyler (MUO) arasında karaciğer yağlanması skor sistemleri ile kardiyovasküler hastalık risk skorlarını karşılaştırdık.

Gereç ve Yöntem: Tek merkez, prospektif-kesitsel çalışmamıza SBÜ Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Obezite Polikliniğine 1 Ocak-31 Ağustos 2022 tarihleri arasında başvuran kadın 252 hasta dosyası taranıp 215'i çalışmaya dahil edildi. Hastaların demografik özellikleri ve laboratuvar verilerinin yanı sıra beden kitle indeksi, bel çevresi, kan basıncı değerleri, HOMA-IR değerleri kaydedildi. Hastalar Çin Diyabet Derneği (CDS), Modifiye Ulusal Kolesterol Eğitim Programı-Erişkin Tedavi Paneli III (NCEP/ATP III) ve Karelis ve ark. verilerine göre MHO ve MUO olarak 2 gruba ayrıldı. Kardiyovasküler risk faktörleri SCORE-2, FRS ve PROCAM ile karaciğer yağlanması açısından APRI, FİB-4, NAFLD, HFS ve FLİ risk skorlamaları kullanıldı.

Bulgular: Hastaların yaş ortalaması $43,4 \pm 10,1$ yıl idi. 215 hastanın CDS'ye göre %49,3'ü, ATP III'e göre %34,9'u, Karelis ve ark.'na göre %60,5'i MHO olarak saptandı. MHO ile MUO grupları arasında FİB-4 ve APRI risk skorları her üç tanımlamaya göre benzerken HFS ve FLİ skorları MUO grubunda daha yüksekti. NAFLD skoru ise Karelis ve ark.'na göre gruplar arasında benzerken diğer iki tanımlamaya göre MUO grubunda daha yüksek saptandı. FRS ve PROCAM skorları MUO grubunda üç tanımlamaya göre de daha yüksekti. SCORE2 için ise ATP III'e göre tanımlandığında iki grupta da benzerken diğer iki tanımlamaya göre ise MUO grubunda daha yüksekti.

Sonuç: Çalışmamızda MUO grubunda yer alan kadınlarda hem kardiyovasküler skorlar hem de karaciğer yağlanması riski açısından daha güncel olan HFS ve FLİ skorları daha yüksek saptadık. Özellikle bu hasta grubunda skorlama sistemleri kullanılarak durumun ortaya konması ve skora göre erken tarama ve önleyici faaliyetler hastaların morbidelerine faydalı olabilir. Risk skorları yüksek saptanan bu hasta grubunun uzun dönem kardiyovasküler hastalık gelişimi veya kronik karaciğer

hastalığı gelişimini öngörmedeki etkilerini inceleyen daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Hepatosteatoz, kardiyovasküler risk, metabolik sağlıklı obezite, metabolik sağlıksız obezite, obezite



ABSTRACT

Aim: In our study, we compared liver fat score systems and cardiovascular disease risk scores between individuals with metabolic healthy obesity (MHO) followed in the obesity outpatient clinic and individuals with metabolic unhealthy obesity (MUO).

Materials and Methods: In our single-center, prospective-cross-sectional study, the files of 252 female patients who applied to the Obesity Outpatient Clinic of SBU Haseki Training and Research Hospital between January 1 and August 31, 2022 were scanned and 215 were included in the study. In addition to the demographic characteristics and laboratory data of the patients, body mass index, waist circumference, blood pressure values, and HOMA-IR values were recorded. Patients were enrolled in the Chinese Diabetes Association (CDS), Modified National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III (NCEP/ATP III), and Karelis et al. According to their data, they were divided into 2 groups as MHO and MUO. APRI, FIB-4, NAFLD, HFS and FLI risk scores were used in terms of cardiovascular risk factors SCORE-2, FRS and PROCAM and fatty liver.

Results: The mean age of the patients was 43.4 ± 10.1 years. MHO was found in 49.3% of 215 patients according to CDS, 34.9% according to ATP III, and 60.5% according to Karelis et al. While the FIB-4 and APRI risk scores were similar between the MHO and MUO groups according to all three definitions, the HFS and FLI scores were higher in the MUO group. The NAFLD score was similar between the groups, according to Karelis et al., but higher in the MUO group compared to the other two definitions. PROCAM scores were higher in the MUO group than in all three definitions. For SCORE2, when defined according to ATP III, it was similar in both groups, while it was higher in the MUO group according to the other two definitions.

Conclusions: In our study, we found that women in the MUO group had higher HFS and FLI scores, which are more up-to-date in terms of both cardiovascular scores and the risk of hepatic steatosis. Especially in this patient group, using scoring systems to reveal the situation and early screening and preventive activities according to the

scores may be beneficial for the morbidity of the patients. Further studies are needed to examine the effects of this patient group with high risk scores in predicting the development of long-term cardiovascular disease or chronic liver disease.

Keywords: Hepatosteatoris, cardiovascular risk, metabolic healthy obesity, metabolic unhealthy obesity, obesity



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Obezite, kilogram cinsinden ağırlığın metre kare cinsinden boyuna bölünmesiyle hesaplanan ve Dünya Sağlık Örgütü'ne göre kategorilere ayrılan beden kitle indeksi (BKİ) ile tanımlanır (1). BKİ, popülasyon düzeyinde obezite prevalansındaki büyümeyi izlemek için uygun ve basit bir indeks olmasına rağmen, birçok metabolik ve klinik çalışma, obezitenin, yalnızca BKİ temelinde tanımlandığında, oldukça heterojen bir durum olduğunu ortaya koymuştur (2). Örneğin, benzer vücut ağırlığına veya BKİ değerlerine sahip hastaların, belirgin şekilde farklı komorbiditeler ve sağlık riski seviyeleri sergiledikleri gösterilmiştir (3).

Obezitesi olan bireylerin bir kısmı tip 2 diyabet ve/veya kardiyovasküler hastalık (KVH) geliştirecek olsa da, önemli bir azınlıkta yaşamları boyunca kardiyovasküler hastalık gözlenmemektedir. Ulusal Sağlık ve İnsan Beslenmesi İnceleme Anketlerinden (NHANES) yapılan bir çalışmada, aşırı kilolu yetişkinlerin %51,3'ü ve obez yetişkinlerin %31,7'sinin metabolik olarak sağlıklı olduğu tespit edilmiştir (4). Metabolik olarak sağlıklı obezitesi olan bireyler (MHO) olarak adlandırılan bu fenotip, daha genç yaş, hispanik olmayan siyah ırk/etnik köken, daha yüksek fiziksel aktivite ve kardiyorespiratuar zindelik seviyeleri, daha iyi genel beslenme kalitesi ve düşük seviyelerde abdominal, visseral ve ektopik yağ dokusu ile ilişkilendirilmiştir (5). Tersine, metabolik risk faktörlerine sahip obezitesi olan bireyler, metabolik olarak sağlıklı obezitesi olan bireyler (MUO) olarak adlandırılır.

MUO ve MHO ayırımında uluslararası bazı skorlama sistemleri kullanılmaktadır. Karelis ve ark., Çin Diyabet Derneği (CDS) ve Ulusal Kolesterol Eğitim Programı Erişkin Tedavi Paneli III (NCEP-ATP III) bu skorlama sistemlerindendir. Bel çevresi, kan basıncı, açlık kan şekeri (AKŞ), trigliserit (TG), yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL), düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL), Total kolesterol, insülin direnci (HOMA-IR) parametreleri skorlama sistemleri içerisinde yer almaktadır.

Obezite; tip 2 diabetes mellitus (DM), non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH), hipertansiyon (HT), hiperlipidemi, kardiyovasküler hastalıklar, gastroözefagial reflü, uyku apnesi, migren, malignite (kolon, meme ve prostat gibi), depresyon, osteoartrit gibi komplikasyonlara yol açmaktadır (6).

Karaciğer yağlanması obezite ile yakından ilişkilidir. Etiyolojisi bilinmeyen karaciğer hastalıklarının birçok sebebi olmakla beraber non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH) ve non-alkolik steatohepatit (NASH) bunların başlıcalarıdır (7). Karaciğer biyopsisi, günümüzde karaciğer hastalıklarının tanısı, evrelendirilmesi, prognozun tahmin edilmesi ve hastaların tedavi kararlarının verilmesinde günümüzdeki altın standart testtir (8). Fakat maliyet yüksekliği, invaziv işlem olması, mortalite ve morbiditeye neden olabilmesi, değerlendiren kişiye göre farklılık gösterebilmesi nedeniyle karaciğer fibrozisini gösteren non-invaziv tanı indeksleri geliştirilmiştir (9). NAFLD fibrozis skoru, FİB-4, APRI, yağlı karaciğer indeksi (FLİ), Hepamet fibrozis skoru non-invaziv karaciğer fibrozis indeksleri olarak kullanılmaktadır.

Obezite kardiyovasküler sistem üzerinde de birçok etkiye sahiptir. Ateroskleroz ve koroner arter hastalığında önemli bir rol oynamaktadır. Obezite kalpte fonksiyonel ve yapısal değişikliklere neden olarak kalp yetmezliğine yol açabilir. Değişen miyokard, atriyal fibrilasyon gelişmesi ve ani kardiyak ölüm riskinde artışa neden olabilir (45). Ciddi morbiditelere ve mortaliteye sebep olması nedeniyle kardiyovasküler hastalık riskini belirlemek için çeşitli skorlama sistemleri tanımlanmıştır. Böylelikle önceden risk tayini yapıp değiştirilebilir faktörleri ortadan kaldırıp kardiyovasküler hastalık gelişim riski azaltılabilir.

Obezitede son yıllarda tanımlanan bu 2 farklı fenotip üzerinde çalışmalar yapılmaktadır. Çalışmamızdametabolik olarak sağlıklı obezitesi olan ve metabolik olarak sağlıklı obezitesi olan bireylerinileride gelişebilecek non-alkolik yağlı karaciğer hastalıkları ve kardiyovasküler hastalıklar açısından risk değerlendirmesinin farklı olup olmadığını belirlemeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 OBEZİTE

2.1.1 Tanımı ve Sınıflaması

Obezite sağlığı kötü yönde etkileyen pek çok değişkeni olan ve kompleks bir hastalık olarak kabul edilir. Günümüzde sigaradan sonra önlenebilir ölümlerin en önemli sebebidir. Tip 2 DM, hipertansiyon (HT), kardiyovasküler hastalık, hiperlipidemi (HL), çeşitli kanserler, non-alkolik karaciğer yağlanması, depresyon ve infertilite gibi birçok sağlık sorununa neden olmaktadır. (10)

Obezitenin tanımlanması ve derecesinin belirlenmesi beden kitle indeksi (BKİ) ne göre, $BKİ = \text{Ağırlık (kg)} / \text{Boy (m}^2\text{)}$ formülü ile hesaplanarak belirlenir, tablo 1’de zayıf, normal, fazla kilolu, obezite ve dereceleri gösterilmiştir (10).

Tablo 1: BKİ’ye göre kilo sınıflaması

• GRUPLAR	• BKİ (kg/m ²)	
Zayıf	<18,5	
Normal	18,5-24,9	
Fazla kilolu	25-29,9	
Obez	30 ve üzeri	
Sınıf 1	30-34,9	Hafif obez
Sınıf 2	35-39,9	Orta derecede obez
Sınıf 3	40-49,9	Morbid obez
Sınıf 4	50 ve üzeri	Süper obez

BKİ: Beden Kitle İndeksi

2.1.2 Obezitenin Metabolik Olarak Sağlıklı-Sağlıksız Ayrımı

BKİ, popülasyon düzeyinde obezite prevalansındaki büyümeyi izlemek için uygun ve basit bir indeks olmasına rağmen, birçok metabolik ve klinik çalışma, obezitenin, yalnızca BKİ temelinde tanımlandığında, oldukça heterojen bir durum olduğunu ortaya koymuştur (11). Örneğin, benzer vücut ağırlığına veya BKİ

değerlerine sahip hastaların, belirgin şekilde farklı komorbiditeler ve sağlık riski seviyeleri sergiledikleri gösterilmiştir (12).

Obezitesi olan bireylerin bir kısmı tip 2 diyabet ve/veya kardiyovasküler hastalık (KVH) geliştirecek olsa da, önemli bir azınlıkta yaşamları boyunca kardiyovasküler hastalık gözlenmemektedir. Ulusal Sağlık ve İnsan Beslenmesi İnceleme Anketlerinden (NHANES) yapılan bir çalışmada, aşırı kilolu yetişkinlerin %51,3'ü ve obez yetişkinlerin %31,7'sinin metabolik olarak sağlıklı olduğu tespit edilmiştir (13). Metabolik olarak sağlıklı obezitesi olan bireyler (MHO) olarak adlandırılan bu fenotip, daha genç yaş, hispanik olmayan siyah ırk/etnik köken, daha yüksek fiziksel aktivite ve kardiyorespiratuar zindelik seviyeleri, daha iyi genel beslenme kalitesi ve düşük seviyelerde abdominal, visseral ve ektopik yağ dokusu ile ilişkilendirilmiştir (14). Tersine, metabolik riskfaktörlerine sahip obezitesi olan bireyler, metabolik olarak sağlıklı obezitesi olan bireyler (MUO) olarak adlandırılır.

Obezitenin iki farklı fenotipi olan MHO ve MUO'nun uluslararası standart bir tanımlaması yoktur. MHO, farklı tanımlama sistemlerinde değişik kriterlerle belirlenmektedir. Her ne kadar değişik kriterler olsa da farklı tanımlama sistemlerinin ortak olarak aldıkları kriterler de mevcuttur. Uluslararası bazı tanımlama sistemleri ve kriterleri tablo 2'de belirtilmiştir (15).

Tablo 2: Klinik araştırmalarda metabolik olarak sağlıklı obeziteyi tanımlamak için kullanılan çeşitli kriterler

Metabolik bileşen/Çalışma	CDS	NECP-ATP III	Karelis ve ark	Wildman ve ark.
Kan basıncı, mmHg	SBP $\geq$ 130 veya DBP $\geq$ 85 veya tedavi alıyor olmak	SBP $\geq$ 130 veya DBP $\geq$ 85 veya tedavi alıyor olmak		SBP $\geq$ 130 veya DBP $\geq$ 85 veya tedavi alıyor olmak
AKŞ, mg/dl	$\geq$ 110 veya tedavi alıyor olmak	$\geq$ 100 veya tedavi alıyor olmak		$\geq$ 100 veya tedavi alıyor olmak
Bel çevresi, cm	$\geq$ 90 (erkek) $\geq$ 85 (kadın)	$\geq$ 102 (erkek) $\geq$ 88 (kadın)		
TG mg/dl	$\geq$ 150	$\geq$ 150	<150	$\geq$ 150
HDL mg/dl	<40	<40 (erkek) <50 (kadın)	$\geq$ 50	<40 (erkek) <50 (kadın)
TK mg/dl			<200	
LDL mg/dl			<100	
HOMA-IR			<1.95	>90th
hsCRP				>90th
Metabolik sağlık kriterleri	Yukarıdakilerden $\geq$ 3 olması sağlıksız	Yukarıdakilerde n $\geq$ 3 olması sağlıksız	Yukarıdakileri n <2 sağlıksız	Yukarıdakilerde n $\geq$ 2 olması sağlıksız

NECP-ATP III: Ulusal Kolesterol Eğitim Programı Yetişkin Tedavi Paneli III; SBP: Sistolik kan basıncı; DBP: Diastolik kan basıncı; AKŞ: açlık kan şekeri; TG: trigliserit; HDL: yüksek yoğunluklu lipoprotein; LDL: düşük yoğunluklu lipoprotein; HOMA-IR: insülin direncinin homeostaz modeli değerlendirmesi; T.Kol: total kolesterol; hsCRP, yüksek duyarlılık C-reaktif protein

2.1.3 Obezitenin Epidemiyoloji

Obezite ve aşırı kilo prevalansı dünya çapında artmaktadır. Bu artış obezite ile ilgili sağlık riskleri konusundaki endişeleri artırmaktadır (16). Son istatistikler, aşırı kilolu/obezitenin hızlı şekilde yükselişini devam ettirdiğini ve aşırı vücut ağırlığına sahip insan sayısının >2 milyar, yani dünya nüfusunun yaklaşık %30'una ulaştığını göstermektedir. Küresel Hastalık Yüğü Grubu (Global Burden of Disease: GBD) 2017 yılında “1980'den beri obezite prevalansının 70'den çok ülkede iki katına arttığını ve diğer pekçok ülkede sürekli arttığını” bildirmiştir (17). Küresel Hastalık Yüğü (Global Burden of Disease) Obezite İş birliği Grubu'nun 2015 yılı raporunda, dünyada obeziteli kişi sayısı 711,4 milyona (107,7 milyonu çocuk ve 603,7 milyonu yetişkin) ulaşmıştır. DSÖ'nün tahminlerine göre, 2016 yılında dünyada, yetişkinlerin %39'u fazla kilolu ve %13'ü obezdir (10)

Türkiye'de 1997-98 yıllarında Türkiye Diyabet Epidemiyoloji (TURDEP-I) Çalışması yapılmıştır. Obezite prevalansının belirlendiği bu çalışma 540 merkezde gerçekleştirilmiştir. 20 yaş ve üstü 24788 kişi incelenmiş olup obezite prevalansı%22,3 (kadın %30, erkek %13) belirlenmiştir. TURDEP-I Çalışması'ndan yıllar sonra (12 yıl) yapılan TURDEP-II Çalışması'nda obezite prevalansı, genel toplumda %35 (kadın %44, erkek %27) belirlenmiştir. Bu çalışmanın sonucunda 1998 yılı ile 2010 yılına bakıldığında Türkiye'de obezite prevalansının yetkisin toplumda %22,3'ten %31,2'ye çıktığı görülmektedir (10)

Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) Mayıs 2022 raporunda Türkiye'de yetişkin nüfusun yüzde 66,8'i aşırı kilolu olarak değerlendirildi. Kadınlarda bu oran yüzde 69,3, erkeklerde ise yüzde 64 olarak kaydedildi. Rapora göre, Türkiye'de obez olarak nitelendirilenlerin oranı ise yüzde 32,1 olarak belirtildi (18).

2.1.4 Obezitenin Patogenezi

Obezitenin patogenezi multifaktöryeldir. Obezite enerji alımı ve harcaması arasındaki dengenin bozulmasının sonucu olarak meydana gelmektedir (19). Obezitenin meydana gelmesinde genetik, çevresel, davranışsal ve sosyokültürel faktörler rol oynamaktadır (20). Günlük pratikte obezitenin en sık nedeni sedanter yaşam ve diyet alışkanlıklarında değişiklikler olarak görülmüştür. Karbonhidrat ve yağ miktarı çok yüksek yemek yeme, hızlı yemek yeme, geceleri günlük kalorilerin %50'den fazlasını tüketme alışkanlıkları ve gece yemek yeme obeziteye katkıda bulunur (21). Hayvan deneyleri ve insanlar üzerindeki klinik çalışmalarda genetik mekanizmaların yemek yeme, enerji tüketiminde değişiklik ve yağ dağılımının kontrolünü düzenlediği belirtilmektedir (22). Leptin ve ghrelin hormonları obezite patogenizinde rol oynamaktadır. Leptinadipositlerden sentezlenen miktarı adiposittkütlesiyle doğru orantılı olan, vücut enerji depolarının göstergesi olan bir hormondur. Leptin miktarı arttıkça enerji alımı azalır, enerji tüketimi artar. Leptin eksikliği iştahı artırır, obezite ve diyabet yapar. Leptin beyinde iştahı baskılayan Proopiomelanokortin'i (POMC) artırır, iştahı artıran Nöropeptid Y'yi baskılar (23). Açlık hormonu olango ghrelin mideden salgınır, beyinde iştahı artırır. Kalori alımını artırır. Termogenezi baskılayarak enerji kaybını azaltır. Açken yüksek olan ghrelin seviyesi yemekle azalır (24).

İnsan genomu üzerine yapılan çalışmalarda obeziteyle alakalı 140'tan fazla gen bölgesi belirlenmiştir (25). Aynı çevrede yaşayan aşırı kalori alan kişilerle sedanter yaşayan kişilerinbazılarında obezite olup bazılarında olmaması obezite ile genetik ilişkiyi açıklayabilir. Bu ilişki monogenik ve poligenik olabilir. Monogenik yani tek genin neden olduğu obezite, endokrin bozuklukların eşlik ettiği ve normal olmayan beslenme davranışıile ilişkilidir. Bu, beslenmede hipotalamusun kontrolündeki leptinmelanokortin yolağındaki genlerin otozomal resesif kalıtılan mutasyonlarına bağlıdır. Bu mutasyonlardan biri melanokortin 4 reseptöründeki (MC4R) mutasyondur. MC4R genindeki mutasyon, obezitesi olan bireylerin %2-3'ünde mevcuttur (26-27). Obeziteye eşlik eden dismorfik bozukluk ve mental retardasyon varlığı durumunda sendromdan şüphelenilir. Mendelian kalıtılan otuza yakın hastalık vardır. En sık karşılaşılan hastalıklar Bardet-Biedl ve PraderWillisendromlarıdır (28). Prader Willi Sendromunda mental retardasyon, fetal

gelişimde gerilik, obezite, hiperfaji, hipogonadizm ve boy kısalığı birlikte görülür. Hastalığın sebebi 15. kromozomdaki paternal kalıtılan gen ekspresyonundaki azalma olarak suçlanmaktadır. Hipotalamik disfonksiyon sebebiyle aşırı yeme mevcuttur (29). Bardet Biedl Sendromunda kalıtım otozomal resesiftir. Obezite, polidaktili, retinal dejenerasyon, hipogonadizm, mental retardasyon ve renal anomalilerle karakterizedir. En karakteristik özellikleri görme kaybı ve erken yaşta gelişen obezitedir (30).

İlaçlara bağlı olarak da obezite görülebilmektedir. İlaçlar tedaviye başladıktan sonra ilk kiloya göre %10'a kadar artışa sebep olabilir. Bu ilaçlara örnek olarak glukokortikoidler, beta blokerler, antidiyabetik ilaçlardan sülfenilüre ve insülin, antiepileptik ilaçlardan karbamezapin ve valproat, antipsikotik ilaçlar, lityum, trisiklik antidepresanlar gösterilebilir (31).

2.1.5 Obezite İle İlgili Hastalıklar

Fazla kilolu ve obezitesi olan bireylerde kardiyometabolik hastalık riskinde önemli oranda artış görülmektedir.

Obezitede karbonhidrat metabolizmasında bozukluk olmasa da, adipokinlerin artışı ve insülin direncine bağlı dislipidemi, endotelial disfonksiyon, vasküler inflamasyon ve hipertansiyon (HT) oluşabilir (10) Obezite ile ilişkili yaygın sağlık sorunlarına bakacak olursak;

- Endokrin: Prediyabet, Tip 2 Diabetes Mellitus, Metabolik sendrom, Polikistik over sendromu (PKOS)
- Kardiyovasküler: Hipertansiyon, atriyal fibrilasyon, dislipidemi, venöz staz, kalp yetmezliği
- Gastrointestinal: Pankreatit, kolelitiazis, alkolsüz steatohepatit, gastroezofajial reflü
- Nörolojik: İnme, psödotümörserebri, migren
- Pulmoner: Uyku apnesi, astım
- Böbrek: Proteinüri, Kronik böbrek yetmezliği, nefrolitiazis,
- Kas ve iskelet sistemi: Bel ağrısı, Osteoartrit
- Bulaşıcı hastalık: Enfeksiyonlara karşı duyarlılıkta artış
- Kanser: Kolorektal, endometriyal, meme kanseri

- Psikolojik: Depresyon olarak sıralayabiliriz (32).

a. Metabolik Sendrom ve Prediyabet:

Metabolik sendrom (MetS) birçok risk faktörünün eşlik ettiği, gelecekte kardiyovasküler hastalık ve diyabet gelişimini arttıran metabolik bir bozukluktur. Metabolik sendrom tanımlamasında en sık National Cholesterol Education Program/Adult Treatment Panel III (NCEP-ATP III) uzlaşma kriterleri kullanılmaktadır. NCEP-ATP III tanı kriterlerinde kan basıncında yükseklik ya da antihipertansif tedavi almak, bel çevresi (BÇ) ölçümü, trigliserid (TG) yüksekliği, açlık kan şekerinin (AKŞ) yüksekliği ve yüksek dansiteli lipoprotein (HDL kolesterol) düşüklüğü bulunur (Tablo 3). Bir olguya MetS demek için, en az 3 tanı kriterinin varlığı gerekmektedir (10).

Tablo 3: NCEP-ATP III Metabolik sendrom tanı kriterleri

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

TG: Trigliserit, HDL kolesterol: Yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol

Tanı için bu parametrelerden en az üç tanesinin varlığı gerekir.

Prediyabet ise, açlık kan şekerinin 100–125 mg/dl, yemekten 2 saat sonraki kan şekerinin 140–199 mg/dl ya da hemogloblin A1C seviyesinin %5,7–6,4 aralığında bulunması olarak tanımlanır. (33)

b. Tip 2 Diyabetes Mellitus:

Her iki cinsiyette ve tüm etnik gruplarda obezite ile tip 2 diabetes mellitus arasında güçlü bir ilişki vardır. (34). Tip 2 DM hastalarının yaklaşık %80'nin etiyolojisinde obezite bulunmaktadır. Obezlerde kilo kaybı diyabet gelişme riskini azaltmaktadır.

Obezitesi ve tip 2 DM u olan hastalarda tedavi kilo kaybını hedeflemek açısından önemlidir. Bu nedenle kilo aldırıcı ajanlardan uzak durmak gerekmektedir. İnsülin salgılatıcı sulfanilüreler ve glinidler, insülin ve bu ilaçların kombinasyonları, tiyazolidinedionlar kilo almaya sebep olabilir. Kilo üzerine etkili olmayan metformin, alfa glukozidazlar ve DPP-4 inhibitörleri tercih edilebilir. Kilo kaybı etkisi belirgin olan GLP-1 reseptör agonist veya analogları ve SGLT-2 inhibitörleri tercih edilebilir (10).

c. Hipertansiyon:

Obez hastalarda hipertansiyon gelişme riski 5 kat daha fazladır. Hipertansiyon görülen hastaların %85'inde beden kitle indeksi 25 in üzerindedir (35). Hipertansiyon ve obezite arasındaki ilişkiyi açıklamak için çeşitli mekanizmalar öne sürülmüştür. Bu mekanizmalar; renal su ve tuz tutulumunun artması, intravasküler hacim artışı, renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi ve sempatik sinir sisteminin aktivasyonları, yağ dokusundan anjiyotensinojen salınımı ve insülin direnci olarak belirtilmiştir (36). 181 aşırı kilolu hipertansif hastanın 4 yıllık takibinde, %10'luk bir kilo kaybı bağımsız olarak 24 saatlik ambulator kan basıncı izleminde 4,3/3,8 mmHg'lik bir düşüşle ilişkilendirilmiştir (37). Yaklaşık 5000 katılımcının dahil edildiği 25 randomize kontrollü araştırmanın bir meta-analizi ; hem sistolik hem de diyastolik kan basıncının her 1 kg kilo kaybı için yaklaşık 1 mmHg düştüğünü bulmuştur (38). Obezitesi olan hastalarda diyet, yaşam tarzı değişikliği, yeme alışkanlığı ve egzersiz ile kilo kaybı sağlanması hedeflenmelidir.

d. Dislipidemi:

Dislipidemi kandaki trigliserid ve kolesterolün yüksek miktarda ölçülmesi olarak tanımlanmaktadır. Obeziteyle ilişkili dislipidemi plazmadaki serbest yağ asitlerinde ve trigliseritte artış, HDL düzeyinde azalma ve LDL düzeyinde bozukluk ile karşımıza çıkmaktadır. En önemli neden olarak adipoz dokudan lipolizle serbest yağ asidinin kontrolsüz salınmasıdır. Artan bu serbest yağ asitleri iskelet kası ve adipoz dokudaki lipoprotein lipaz aktivitesini azaltarak veya mRNA ekspresyonunda azalmaya neden olarak VLDL sentezinde artışa yol açmaktadır. Bu da şilomikronların lipolizini karaciğerde inhibe etmektedir. Bu ise hipertrigliseridemide artışa neden olur. Bunun sonucu olarak trigliseritten zengin kolesterol esterlerinin yapımı artmakta, HDL düzeyi azalmaktadır. Yüksek trigliserid seviyeleri hepatik lipaz ile hidrolize edilen yüksek trigliserid içerikli LDL düzeyini artırmaktadır. Sonuç olarak kalp damar hastalıklarının önemli bir belirteci olan düşük yoğunluklu LDL partiküllerinin meydana gelmesine neden olmaktadır (39).

e. Non-alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı:

Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH) alkol alımından bağımsız, hepatositlerin %5-10'undan fazlasında yağlanma olarak tanımlanmaktadır. Ayrıca alınan günlük alkol miktarının erkeklerde 30 gramın altında olması, kadınlarda 20 gramın altında olması ve viral hepatitlerin, otoimmün hepatitlerin, hepatotoksik ilaç kullanımının yani karaciğerde yağlanmayı arttırabilecek sebeplerin dışlanması gerekmektedir (40). NAYKH hastalar genellikle asemptomatik seyretmektedir. Fakat halsizlik, karaciğerde ağrı, hepatoplenomegali, hazımsızlıkla da başvurabilirler (41). Hastaların çoğunda karaciğer transaminaz değerleri normal saptanır (40). NAYKH'nın prevelansı gelişmiş ülkelerde artmaktadır. Kriptojenik sirozun en yaygın nedenlerinden biridir. Obezitenin merkezi bir bileşeni olduğu ve metabolik sendromun hepatik göstergesi olarak kabul edilmektedir. (42-43) NAYKH, eşlik eden tüm komplikasyonları ile birlikte basit steatozdan steatohepatit ve siroza kadar değişen bir hastalık spektrumudur (44).

f. Kardiyovasküler Hastalıklar:

Obezite kardiyovasküler sistem üzerinde birçok etkiye sahiptir. Ateroskleroz ve koroner arter hastalığında önemli bir rol oynamaktadır. Obezite kalpte fonksiyonel

ve yapısal değişikliklere neden olarak kalp yetmezliğine yol açar. Değişen miyokard, atriyal fibrilasyon gelişmesi ve ani kardiyak ölüm riskinde artışa neden olur (45).

Obezitede artan yağ dokusu insülin direncini, endotel disfonksiyonunu, hiperkoaglasyonu ve sistemik inflamasyonu indükleyen ve böylece aterosklerotik süreci kolaylaştıran adipositokinleri (TNF- α , IL-1, IL-6) serbest bırakmaktadır. Böylece obez bireylerde koroner arter hastalığı gelişme riski artmaktadır. Boylamsal çalışmaların sonucunda vücut ağırlığında 10 kg'lık artışın koroner arter hastalığı gelişmesi riskinde %12'lik artışa neden olduğu belirtilmiştir. Ayrıca yapılan çalışmalarda VKİ ne kadar yüksek olursa hem ST elevasyonu olmayan miyokard enfarktüsü (NSTEMI) hem de ST elevasyonu olan miyokard enfarktüsünün o kadar erken gelişeceği belirtilmiştir (45).

Obeziteaşırı kiloya bağlı vücutta hemodinamik değişikliklere neden olur. Hem kalp debisinde hem de kan basıncında artış gözlenir (46). Kalp debisinin artışı kardiyak n yükü arttırarak ventriküler duvar geriliminde artmaya neden olur. Sonuçta ventriküler dilatasyona yol aararak kalp yetmezliği gelişebilir (47). Framingham Kalp alışması verilerine göre, BKİ'nin 1 kg/m² artması kalp yetmezliği riskini kadınlarda %7, erkeklerde ise %5 oranında arttırmıştır (48).

Obezitenin hem kardiyak fonksiyonlar ve yapısı üzerine etkisi hem de hemodinami üzerine etkisi sebebiyle atriyal fibrilasyon gelişme riskinde de artışa neden olmaktadır (49).

g. Polikistik Over Sendromu:

Polikistik over sendromu (PKOS) reme çağında olan kadınlara en sık görülen endokrin bozukluğu olup %7 sinde görülür. Androjen retimindeki artış ve anormal gonadotropin hormon seviyeleri ile karakterizedir. Kronik anovülasyon ve adet düzensizliği, kısırlık ve hirsutizm görülür. Üreme etkilerine ek olarak, polikistik over sendromu (PKOS) hastaları, insülin direnci ve tip 2 DM eğilimi olan diğer metabolik bozuklukları gösterme eğilimindedir. Obezite bu bulgularla yakından ilişkilidir ve PKOS hastalarının %40-80'inin aşırı kilolu veya obez olduğu bildirilmektedir (50).

h. Kanseri:

Birçok kanser türü ile obezite arasında ilişki vardır. Bunlar özellikle kolon, endometriyal, postmenapozal meme, özefagus ve böbrek kanserleridir. Obezite ile

ilişkisi kolon kanserlerinde %11, endometriyal kanserlerde %39, postmenapozal meme kanserlerinde %9, özefagus kanserlerinde %37 ve böbrek kanserlerinde %25 olarak bulunmuştur. Ayrıca obezitenin karaciğer, non Hodgkin lenfoma, pankreas ve myeloma ile de ilişkisi saptanmıştır. Obezitenin derecesi ile kanser riskindeki artışın doğru orantılı olduğu gösterilmiştir (10).

Obezite ile kanser arasındaki ilişki mekanizması multifaktöriyeldir. İnsülin artışı IGF-1 yolağını etkileyerek kanser hücrelerinde çoğalmaya sebep olmaktadır. Ayrıca adipositokinlerin bu mekanizmayla ilişkili olduğu düşünülmektedir (10).

i. Solunum Yolu Hastalıkları:

Obezite akciğer homeostazını mekanik, metabolik, hormonal, diyet, nörolojik ve inflamatuvar faktörlerin etkisiyle değiştirir. Astım, uyku apnesi, pulmoner hipertansiyon, pnömoni, hipoventilasyon sendromu, akut respiratuvar distres sendromu gibi solunum yolunu etkileyen birçok hastalık için önemli bir risk faktörüdür.

Abdominal bölgede ve mediastende yağ hücrelerindeki artışa bağlı mekanik etkiler ortaya çıkar. Bunun sonucunda diyafram yükselir, akciğerin aşağı yöndeki hareketi kısıtlanır ve plevral basınçta artışa sebep olur. Artan yağ dokusu aynı zamanda akciğer üzerine doğrudan etkili olan bazı hormon ve proinflamatuvar sitokinlerin salınımına yol açar (51).

j. Gastrointestinal Hastalıklar:

Obezite, çeşitli mekanizmalarla non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH), gastroözefajial reflü, eroziv gastrit, Barrett özefagus, mide ca, inflamatuvar bağırsak hastalıkları, safra taşı, akut pankreatit gibi birçok gastrointestinal hastalıklara neden olmaktadır. Vücut ağırlığındaki artış sonucunda karın çevresi artar. Bu da abdominal basıncı arttırıp alt özefajial sfinkter gevşemesine neden olur. Alt özefajialsfinkterin gevşemesiyle de gastroözefajial reflü meydana gelmektedir. Mekanik mekanizma dışında proinflamatuvar sitokinlerin adiposit dokudan salgılanmasına bağlı olarak da gastroözefajial reflü gelişebileceği düşünülmektedir. Ayrıca bu sitokinlerin kronik etkisiyle pankreatit, inflamatuvar bağırsak hastalıkları, NAYKH gelişebilir. Kronik inflamasyona bağlı olarak gastro intestinal tümör gelişim riski de artmaktadır (52).

k. Depresyon:

Obezite ile depresyonun yakından ilişkili olduğu birçok çalışma ile gösterilmiştir. Depresyon yaşamdan zevk alamama, uyku bozuklukları, umutsuzluk, yorgunluk, kendini değersiz hissetme gibi duyguların hakim olduğu ruh halidir. NHANES araştırmasına göre depresif erişkin bireylerin %43'ü obez saptanmıştır. Aynı zamanda major depresyon veya benzer duygu durum bozukluklarıyla kilo alma, aşırı kilolu olma ve obezite ilişkili bulunmuştur (10).

2.1.6 Önleme

Obezitenin gelişmesine neden olan hayat tarzında değişiklik, yeme alışkanlıklarını kontrol etmek, egzersiz gibi değiştirilebilir risk faktörlerini kontrol altına almak gerekmektedir. Yemek porsiyonunu azaltmak, sağlığa zararlı olabilecek yiyecekleri almamak, sağlıklı besinleri buzdolabında kolay ulaşılır yere koymak, şekerli içecek ve yiyecekler tüketmemek, ekran başında yemek yememek, tek öğünde fazla kalori almak yerine sık sık az yemek beslenme açısından dikkat edilmesi gereken durumlardır. Düzenli spor yapmak, erken yaşta egzersiz alışkanlığı edinilmesine teşvik etmek gibi hayat tarzında değişiklikler önerilmelidir (53).

2.2 NON-ALKOLİK YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞI VE NON-İNVAZİF SKORLAMA SİSTEMLERİ

2.2.1 Tanımlama

Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH) alkol alımından bağımsız, hepatositlerin %5-10'undan fazlasında yağlanma olarak tanımlanmaktadır. Ayrıca alınan günlük alkol miktarının erkeklerde 30 gramın altında olması, kadınlarda 20 gramın altında olması ve viral hepatitlerin, otoimmün hepatitlerin, hepatotoksik ilaç kullanımının yani karaciğerde yağlanmayı arttırabilecek sebeplerin dışlanması gerekmektedir (44). Çeşitli klavuzlarda farklı tanımlamalar yapılmıştır. Tablo 4' de bu farklı klavuzlar ve tanımlamaları belirtilmiştir (54).

Tablo 4: Çeşitli kılavuzlara göre alkolsüz yağlı karaciğer hastalığı için tanı kriterleri

	EASL	NICE	Asya Pasifik	AISF	AASLD
Gerekli kriterler	Görüntüleme veya histoloji ile hepatositlerin >%5'inde steatoz	Karaciğerde aşırı yağ	Görüntüleme veya histoloji ile hepatik steatoz	Görüntüleme veya histolojide hepatik steatoz	Görüntüleme veya histoloji yoluyla hepatik steatoz kanıtı
	Steatozun başka nedeni yok	Steatozun başka nedeni yok	Steatozun başka nedeni yok	Steatozun başka nedeni yok	Steatozun başka nedeni yok
	İnsülin direnci	Önemli alkol tüketimi yok	Önemli alkol tüketimi yok	Önemli alkol tüketimi yok	Önemli alkol tüketimi yok
					Eşlik eden kronik karaciğer hastalığı yok
Alkol tüketim eşiği (erkekler)	30 gr/gün	30 gr/gün	2 standart içecek/gün 140 gr/hafta	30 gr/gün	21 standart içecek/hafta 294 gr/hafta
Alkol tüketim eşiği (kadınlar)	20 gr/gün	20 gr/gün	1 standart içecek/gün 70 gr/hafta	20 gr/gün	14 standart içecek/hafta 196 gr/hafta

EASL: Avrupa Karaciğer Araştırmaları Derneği; NICE: Ulusal Sağlık ve Bakım Mükemmelliği Enstitüsü; AISF: İtalyan Karaciğer Çalışmaları Derneği; AASLD: Amerikan Karaciğer Hastalıkları Araştırma Derneği; MRI: Manyetik rezonans görüntüleme.

Windows'u etkinleştirmek için Ayarlar'a gidin.

NAYKH, dünyadaki en yaygın karaciğer hastalığıdır. Hastalığın prezentasyonu basit steatozdan alkolik olmayan steatohepatite (NASH) kadar değişir. Basit steatozu olan hastaların yaklaşık %10-25'inde NASH gelişir ve bunların %5-8'inde 5 yıl içinde karaciğer sirozu gelişmektedir (55). Ayrıca, karaciğer sirozu olan hastaların %12,8'inde 3 yıl içinde hepatoselüler karsinom (HCC) gelişebilmektedir (56). NAFLD, diğer bileşenlerle birlikte merkezi abdominal obeziteyi içeren metabolik sendromun hepatik bir tezahürüdür. NAYKH'li hastaların %80'e kadarı obezdir, metabolik olarak risk faktörleri olmayan ve normal beden kitle indeksine sahip olan bireylerde ise bu oran sadece %16 olarak belirlenmiştir (55).

2.2.2 Epidemiyoloji

NAYKH'nın dünya çapında prevalansı yaklaşık %25'tir. Afrika'da %13, Avrupa'da %23 ve Orta Doğu'da %32'dir. Coğrafi varyasyon, farklı etnik gruplar arasında hastalığın prevalansı değişkenlik göstermektedir (57).

NAYKH'nın tip 2 DM, santral obezite, dislipidemi, metabolik sendrom ile yakından ilişkisi vardır. Sırasıyla belirtilen hastalıklarda NAYKH prevalansı %23, %51, %69 ve %43'tür. Sonuç olarak, artan obezite oranlarına paralel olarak hastalık yükü 2005 yılında %15 iken 2010 yılında %25'e çıkmıştır (57).

NAYKH'daki olumsuz sonuçların en önemli belirleyicisi, NASH'ın histolojik özelliklerinden ziyade fibrozisin varlığıdır. Tüm nedenlere bağlı ölümlerle fibrozis

derecesi arasında doğrusal bir ilişki vardır. Evre 1 (F1) fibrozis karaciğerle ilişkili mortalitede önemli bir artışla ilişkili değildir fakat evre 3 (F3) ve evre 4 (F4) fibrozis ile mortalite önemli ölçüde artış göstermektedir. Evre 3 ve evre 4 fibroziste mortalite oranları 1000 kişide sırasıyla 7,92 ve 23,3'tür(58).

NAYKH'li hastalarda en yaygın ölüm nedeni kardiyovasküler hastalıktır (%40). Yaygın bir dizi risk faktörü buna katkıda bulunsa da, yakın tarihli araştırmalar, NAFLD'nin kendisinin bağımsız olarak kalp hastalığı riskini artırabileceğini göstermiştir, ancak bu henüz kardiyovasküler risk değerlendirme araçlarına dahil edilmemiştir (59).

NAYKH'li hastaların yalnızca küçük bir kısmında kronik karaciğer hastalığı komplikasyonları gelişir; %4-8'i siroz komplikasyonlarından ve %1-5'i hepatoselüler karsinomdan (HCC) ölmektedir (57). Bununla birlikte, NAYKH'nin neden olduğu son dönem karaciğer hastalığı olan hastaların toplam sayısı hızla artmaktadır. ABD'de nakil bekleme listesindeki NASH vakalarında %170 artış olup NASH için karaciğer nakli oranı 2001'de %1,2'den 2009'da %9,7'ye yükselmiştir. Yakın gelecekte ABD'de karaciğer naklinin önde gelen nedeni haline geleceği düşünülmektedir (60).

2.2.3 Patogenezi

NAYKH'nin başlamasında hepatosit hücrelerinde trigliserid birikimi olmaktadır. Yani hastalık başlangıcı trigliserid sentezi ve yıkımı (ya da karaciğerden uzaklaştırılması) arasındaki dengede bozukluk olarak ifade edilebilir. Bununla birlikte birden çok nedenlerle meydana gelebilen karaciğer yağlanması patogenezinin tek ve mutlak bir süreç ile açıklanması mümkün değildir. Oksidatif stres, insülin direnci, mitokondrial disfonksiyon, sitokinlerin regülasyonundaki anormallik NAYKH'nin gelişiminden sorumlu olabileceği düşünülmektedir (61).

Uzun yıllardır hastalığın patogenezi çift vuruş hipotezi olarak ifade edilen bir model altında açıklanmaya çalışılmıştır. Bu hipotezin bazı boşlukları çok sayıda yapılmış araştırmalara rağmen kapatılamamıştır. Çift vuruş hipotezinde karaciğer hastalığından sorumlu olan birinci vuruş insülin direncidir. İnsülin direnci hepatositlerde trigliserid birikmesinden sorumlu faktördür. Hastalığın diğer bileşenleri olan inflamasyon ve fibrozis yağlanmış karaciğere etki eden ikinci bir

vuruş ile gelişmektedir. İnsülin direnci ve NAYKH arasında önemli bir ilişki olsa da insülin direnci olmaksızın yağlanmaya ve steatohepatite gelişen hastaların olduğu da bir gerçektir (62). İnsülin direnci yağ birikimi dışında kolesterol esterleri ve trigliseridin hepatosit hücrelerinden perifere taşınmasında görev alan Apolipoprotein B-100 sentezini baskılaması ve hepatosit hücrelerinde de novo lipogenezi arttırmasıdır (62-63).

İnsülin direncinin adipositokinler olarak adlandırılan mediatörler tarafından etkilendiği düşünülmektedir. Bu sitokinlerin en bilinenleri adiponektin, leptin ve tümör nekrozis faktör–alfadır (TNF-alfa). TNF-alfa steatoz oluşumunu adipoz dokudan serbest yağ asitlerinin karaciğere salınımını uyarak arttırmaktadır. Hepatik stellat hücresinde aktivasyon oluşturarak ve fibrozisi uyarak, hepatosit hücrelerinde apoptoza ilerleyişi arttırabilir (64). Leptin, trombosit ilişkili büyüme faktörünün ve hepatik stellat hücresinin proliferasyonunu uyarak fibrozisin gelişiminde rol alır (65). Adiponektinin ise NAYKH'na karşı koruyucu olabileceği düşünülmektedir. Yapılan çalışmalarda NAYKH olan hastalarda, kontrol grubu hastalarına göre adiponektin düzeylerinde düşüklük olduğu bulunmuş ve bu hastalarda adiponektin ve insülin direnci arasında ters orantılı bir ilişki olduğu saptanmıştır (66). İkinci vuruş, hepatosit hücrelerinde lipid birikmesinin toksik seviyelere ulaşmasıyla başlar. Bu süreçle beraber hepatositlerin içerisinde inflamasyon ve oksidatif stres oluşması tetiklenerek stres cevabı ortaya çıkar. Bunun neticesinde, apoptozis ve nekroz başlayayıp NASH ve fibrozisin gelişimi görülür (67).

Sonradan yapılan çalışmalarda NAYKH'nın patogenezinde patatin benzeri fosfolipaz 3 (PNPLA 3) gen poliformizminin rol alabileceği gösterilmiştir. Basit yağlanmanın normalde ilerleyici olmadığı biliniyor fakat PNPLA3 gen aleli olan bireylerde ilerleyici olabileceği görülmüştür. Bu sayede NASH'ın oluşumunda gen polimorfizmlerinin de birlikte olduğu çoklu vuruş hipotezi ortaya atılmıştır (68).

Genel olarak karaciğer hasarının hem çift vuruş hem de çoklu vuruş hipotezlerinde karaciğerde gelişen hasarın zaman içerisinde yavaşça oluştuğu ve hastalık ilerlemesinin doğrusal olarak şiddetinin arttığı görülmüştür (69-70)

2.2.4 Non-invaziv Skorlama Sistemleri

Etiyolojisi bilinmeyen karaciğer hastalıklarının birçok sebebi olmakla beraber non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH) ve non alkolik steatohepatit (NASH)

bunların başlıcalarıdır (7). Karaciğer biyopsisi, günümüzde karaciğer hastalıklarının tanısı, evrelendirilmesi, prognoz tahmin edilmesi ve hastaların tedavi kararlarının verilmesinde günümüzdeki altın standart testtir (8). Fakat maliyet yüksekliği, invaziv işlem olması, mortalite ve morbiditeye neden olabilmesi, değerlendiren kişiye göre farklılık gösterebilmesi nedeniyle karaciğer fibrozisini gösteren non-invaziv tanı testleri geliştirilmiştir (9). NAFLD fibrozis skoru, FİB-4, APRI, yağlı karaciğer indeksi (FLİ), Hepamet fibrozis skoru non-invaziv karaciğer fibrozis indeksleri olarak kullanılmaktadır.

a-NAFLD fibrozis skoru=Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı olan kişilerin fibrozis evresi öngörülme çalışılır. NAFLD fibrozis skoru fibrozis düzeyi ve son dönem karaciğer hastalığı/siroz durumunu tayin etmeye yarayan logaritmik bazlı bir skorlama sistemidir. Böylelikle biyopsiye ihtiyaç duyulmadan bu formülle büyük oranda fibrozis durumu hakkında fikir sahibi olunabilir(71).

NAFLD Skoru = $-1.675 + (0.037 \times \text{Yaş [yıl]}) + (0.094 \times \text{VKİ [kg/m}^2]) + (1.13 \times \text{Bozulmuş Açlık Glikozu/Diyabet [EVET = 1, HAYIR = 0]}) + (0.99 \times \text{AST/ALT oranı}) - (0.013 \times \text{Platelet düzeyi } [\times 10^3/\mu\text{L}]) - (0.66 \times \text{Albumin [g/dl]})$

Formülü ile hesaplama yapılır. Hesaplama sonucunda elde edilen skora göre yorumlama tablo 5’te belirtilmiştir (71).

Tablo 5: NAYKH fibrozis skor yorumlaması

NAYKH Fibrozis Skor Yorumlama

NAYKH Skoru	Yorum
< -1.455	F0-F2
-1.455 – 0.675	Belirsiz skor
> 0.675	F3-F4

Fibrozis şiddet skalasında F0= fibrozis yok, F1=hafif fibrozis, F2=orta düzey fibrozis, F3=şiddetli fibrozis, F4=siroz olarak değerlendirilir (71).

b-FİB-4 skoru(4 faktöre dayalı fibrozis indeksi)= FİB-4 indeksi, karaciğer fibrozisinin öngörülmesinde kullanılan basit bir algoritmadır. 4 parametre kullanılır. Bu parametreler yaş, trombosit sayısı, AST ve ALT değerleridir (72).

$\text{FİB-4 skoru} = (\text{Yaş[yıl]} \times \text{AST[U/L]}) / (\text{trombosit } [10^9/\text{L}] \times \sqrt{\text{ALT[U/L]}})$

Formülü ile hesaplama yapılır. Elde edilen sonuca göre yorumlama Tablo 6’da belirtilmiştir (72).

Tablo 6: FIB-4 skor yorumlaması

FIB-4 score	Fibroz şiddeti
<1.3	Düşük risk (F0-F2)
1.3–2.67	Neticesiz
>2.67	Yüksek risk (F3/F4)

c-APRI (AST-Trombosit oran indeksi) = AST/Platelet indeksi siroz ve fibrotik karaciğer hastalıklarının tanısını desteklemek adına kullanabilecek bir indekstir(73).

$$APRI = 100 * [(AST/AST \text{ Üst Normal Sınırı})/(Platelet/1000)]$$

Formülü ile hesaplama yapılır. Elde edilen sonuca göre yorumlama Tablo 7’de belirtilmiştir (73).

Tablo 7: APRI skor değerlendirmesi

APRI Skoru Değerlendirme

Skor	Yorum
APRI ≤0.3	Siroz veya anlamlı fibrozis ihtimali düşük
APRI >0.3 and ≤0.5	Siroz ihtimali düşük, anlamlı fibrozis olabilir
APRI >0.5 and ≤1.5	Anlamlı siroz veya fibrozis olabilir
APRI >1.5 and ≤2	Muhtemelen fibrozis söz konusu, siroz muhtemel
APRI >2	Yüksek olasılıklı siroz

APRI skoru <0,5 olması düşük risk, 0,5-1,5 arası belirsiz, >1,5 olması yüksek riski ifade etmektedir (73).

d-FLİ (Yağlı karaciğer indeksi)= Bedogni ve ark. tarafından oluşturulan bir steatoz belirtecidir.BKI, bel çevresi, trigliseritler ve GGT'ye dayalı olarak genel popülasyondakikaraciğeryağlanması tahmin eder(74).

$$FLI = (e^{0,953 \cdot \log e(\text{trigliseritler})} + 0,139 \cdot BMI + 0,718 \cdot \log e(\text{ggt}) + 0,053 \cdot \text{bel çevresi} - 15,745) / (1 + e^{0,953 \cdot \log e(\text{trigliseritler})} + 0,139 \cdot BMI + 0,718 \cdot \log e(\text{ggt}) + 0,053 \cdot \text{bel çevresi} - 15,745) \times 100$$

Formülü ile hesaplama yapılır. FLI puanları 1 ile 100 arasında değişir. FLI skoru <30 düşük risk, 30-60 arası belirsiz, ≥60 yüksek riski ifade etmektedir (74).

e-HFS (Hepamet Fibrozis Skoru) = Ampuero ve ark. tarafından 2019 yılında özellikle ilerlemiş fibrozlu hastaları tespit etmek amacıyla oluşturulan skorlama sistemidir. Hesaplamada yaş, cinsiyet, HOMA-IR, ast, albumin, trombosit sayısı, DM varlığı, açlık kan şekeri ve insülin değeri parametreleri kullanılır. HFS <0,12 düşük risk, 0,12-0,47 arası belirsiz, >0,47 yüksek riski ifade etmektedir (75).

2.3 KARDİYOVASKÜLER RİSK SKORLAMA SİSTEMLERİ

2.3.1 Kardiyovasküler Risk Skorlamasının Önemi

Kardiyovasküler hastalıklar (KVH), tüm dünyada mortalite, morbidite ve artan sağlık bakım maliyetlerinin en önemli sebebidir. Dünya çapında KVH prevalansı 1990'da 271 milyondan 2019'da 2 katına çıkarak 523 milyona yükselmiştir (76). Dünyada bulaşıcı olmayan hastalık ölümlerinin en önemli nedeni kardiyovasküler hastalıklardır (77). Kardiyovasküler risk skorlamaları, majör kardiyovasküler olayların yani koroner arter hastalığı, inme, periferik arter hastalığı, kardiyovasküler ölüm insidansını tahmin etmeye olanak tanımaktadır. Yaş, cinsiyet, sigara içme durumu, lipid profili, kan basıncı değerleri, ek hastalıkların varlığı gibi çeşitli parametreler kullanılarak farklı skorlama sistemleri oluşturulmuştur. Bu sistemlerden bazıları Framingham risk skorlaması, Sistemik Koroner Risk Değerlendirmesi (SCORE), SCORE2, Prospektif Kardiyovasküler Münster (PROCAM) skorlamalarıdır (78). Bu skorlamalar büyük populasyon içeren prospektif çalışmaların istatistiksel analizi sonucunda bireylerin kardiyovasküler hastalık geçirme riskini belirleme temeline dayanır.

Kardiyovasküler hastalıkların gelişmesini önleyebilmek veya geciktirebilmek için öncelikle riskin farkında olmak ve matematiksel değerle belirlemek önemlidir. Bu sayede değiştirilebilir risk faktörlerine yönelik önlemler almak gerekmektedir. Yaşam tarzı değişikliği, farmakolojik ve psikolojik tedavi önerileri verilmelidir.

2.3.2 Framingham Risk Skorlaması

Framingham Risk Skorlaması (FRS), ABD'nin Massachusetts eyaletinde, Framingham kasabasında, Boston üniversitesi ve Ulusal Kalp Enstitüsü tarafından 1948 yılında, 5209 kişiden oluşan 10 yıllık koroner arter hastalığı riskini tahmin etmek için başlatılan ve geliştirilen skarlama sistemidir. FRS, çalışmanın çok sayıda kişiyle yapılmış olması hastaların uzun süreler takip edilebilmiş olması ve geçerliliğinin gösterilmiş bir yöntem olması sebebiyle kardiyovasküler risk hesabında güvenilir ve sık kullanılan skarlama sistemlerinden biridir (79). Yaş, cinsiyet, total kolesterol, HDL, sistolik kan basıncı veya ilaçla tedavi edilen HT olması ve sigara içimi olup olmadığı gibi parametreleri içermektedir. 30-74 yaş grubu arasındaki hastalarda kullanılmaktadır. 10 yıllık miyokard enfarktüsü (MI) veya koroner olay geçirme riskini hesaplamaktadır. $<10\%$ düşük riski, $10\%-19\%$ orta riski, $\geq 20\%$ yüksek riski ifade etmektedir (80).

2.3.3 SCORE2 (Systemic Coronary Risk Evaluation 2)

SCORE2, Avrupa genelinde kardiyovasküler hastalık geliştirme riski daha yüksek olan bireyleri belirlemek için tasarlanmıştır. Bu çalışma 13 ülkeden 677.684 katılımcıyı içermektedir. SCORE2'nin öncesinde Sistemik Koroner Risk Değerlendirmesi (SCORE) kullanılmaktaydı. Avrupa Kardiyoloji Derneği'nin Ağustos 2021'de Avrupa Kardiyoloji Derneği kongresinde sunulan kardiyovasküler hastalıkların önlenmesine yönelik yakın zamanda yayınlanan kılavuzları, kardiyovasküler riski hesaplamak için klasik SCORE risk indeksi yerine geliştirilmiş SCORE2 risk indeksinin kullanılmasını önermektedir (81).

SCORE2; yaş, cinsiyet, sigara içme durumu, total kolesterol, HDL, sistolik kan basıncı değeri parametrelerini içermektedir. 40-69 yaş grubu arasındaki hastalarda kullanılmaktadır. 50 yaş altında olan bireyler ve 50-69 yaş bireyler için puan ve risk tanımlası farklıdır. 50 yaş altı için $<2,5\%$ düşük risk, $2,5-7,5\%$ orta risk, $\geq 7,5\%$ yüksek riski ifade eder. 50-69 yaş için $<5\%$ düşük risk, $5-10\%$ orta risk, $\geq 10\%$ yüksek riski ifade eder (81).

Avrupa'daki dört bölge için kardiyovasküler hastalık geliştirme riski standartize edilmiş, bölgelere göre düşük, orta-yüksek ve çok yüksek riskli tanımlaması yapılmıştır. Düşük riskli ülkeler; Belçika, Danimarka, Fransa, İsrail,

Lüksemburg, Norveç, İspanya, İsviçre, Hollanda ve Birleşik Krallık. Orta riskli ülkeler; Avusturya, Kıbrıs, Finlandiya, Almanya, Yunanistan, İzlanda, İrlanda, İtalya, Malta, Portekiz, San Marino, Slovenya ve İsveç. Yüksek riskli ülkeler; Arnavutluk, Bosna-Hersek, Hırvatistan, Çek Cumhuriyeti, Estonya, Macaristan, Kazakistan, Polonya, Slovakya ve Türkiye. Çok yüksek riskli ülkeler; Cezayir, Ermenistan, Azerbaycan, Beyaz Rusya, Bulgaristan, Mısır, Gürcistan, Kırgızistan, Letonya, Lübnan, Libya, Litvanya, Karadağ, Fas, Moldova Cumhuriyeti, Romanya, Rusya Federasyonu, Sırbistan, Suriye, Eski Yugoslav Cumhuriyeti (Makedonya), Tunus, Ukrayna ve Özbekistan (82).

SCORE ve SCORE2 arasında önemli farklar bulunmaktadır. Parametreler arasına HDL eklenmiştir. Yaş aralığı genişletilerek 69'a yükseltilmiştir. Risk bölgeleri düşük-yüksek olarak iki bölge olarak değerlendirilirken geliştirilmiş olan SCORE2 de düşük-orta-yüksekçok yüksek olmak üzere dört bölgeye ayrılmıştır. SCORE yalnızca kardiyovasküler ölüm riskini tahmin ederken SCORE2 10 yıllık kardiyovasküler ölüm ve ölümcül olmayan inme veya miyokard enfarktüsü riskini tahmin eder. Ayrıca, orijinal SCORE modeli 1986'dan önce toplanan verileri temel alırken SCORE2, mevcut en güncel ve temsili KVH oranları kullanılarak sistematik olarak yeniden kalibre edilmiştir (81-83).

2.3.4 PROCAM (ProspectiveCardiovascularMünster)

PROCAM (ProspectiveCardiovascularMünster) çalışması 1979-1985 yılları içerisinde Almanya'nın Münster Üniversite Hastanesine başvuruda bulunan 20060 katılımcının dahil edildiği prospektif bir çalışmadır. Hastalar 2 yılda bir yapılan anketlerle takip edilmişlerdir. Ateroskleroz tanısı olan veya miyokard infarktüsü geçirmiş ve inme öyküsü olan hastalar bu çalışmaya alınmamıştır. Sonlanım noktaları ani koroner ölüm, fatal veya non-fatal miyokard infarktüsü olarak belirlenmiştir (84).

PROCAM skoru Assmann ve arkadaşları tarafından PROCAM çalışmasında yaşları 35-65 arasında takip edilen 5389 erkek hastanın 10 yıllık takipleri sonrasında gelişen 325 akut koroner olay değerlendirilerek oluşturulmuştur. 10 yıllık akut koroner sendrom riskini tahmin etmektedir (84).

Yaş, diyabet varlığı, ailede geçirilmiş miyokard enfartüs öyküsü olup olmaması, trigliserit düzeyi, LDL, HDL, sistolik kan basıncı, sigara kullanımı olmak üzere 8 farklı parametreye bağlı risk hesaplanmaktadır. Birinci derece erkek akrabasının 55 yaşından önce miyokard enfarktüsü geçirmesi veya birinci derece kadın akrabasının 65 yaşından önce miyokard enfarktüsü geçirmesi artmış risk olarak kabul edilir. PROCAM skoru 0-87 arasında değişir, skor puanı ile kardiyovasküler risk karşılığı tablo 8’de belirtilmiştir (84).

Tablo 8: PROCAM risk puanlamasına göre kardiyovasküler risk yüzdeleri

PROCAM puanı	Kardiyovasküler Risk
≤ 20	<%1
21-28	%1-2
29-37	%2-5
38-44	%5-10
45-53	%10-20
54-61	%20-40
≥ 62	>%40

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1 ÇALIŞMA TASARIMI

Bu çalışma 1 Ocak – 31 Ağustos 2022 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Obezite Polikliniği'ne başvuran metabolik olarak sağlıklı ve metabolik olarak sağlıklı olmayan obezitesi olan hastaları belirleyip non-alkolik yağlı karaciğer skorlama sistemleri ve kardiyovasküler skorlama sistemleri kullanılarak risk skorlarını belirlemek amacıyla, tek merkezli prospektif kesitsel bir çalışma olarak planlanmıştır.

Hastaların verileri hasta dosyaları, hastane bilgi yönetim sistemi üzerinden kayıtlı hastalar çağrılarak veriler elde edilmiştir.

Araştırmamızın TUEK onayı Haziran 2022 tarihinde Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi TUEK karar no: 44 ile alınmıştır

3.2 KATILIMCI SEÇİMİ

3.2.1 Dahil Olma Kriterleri

- 1- Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Obezite polikliniğine başvuran $BMI > 30$ (kg/m^2) üzerinde olan 18 yaş ve üzeri olan hastalar

3.2.2 Dahil Olmama Kriterleri

- 1- Malignitesi olanlar
- 2- Kronik karaciğer hastalığı olanlar
- 3- Son dönem organ yetmezliği olanlar
- 4- Kardiyak hastalığı bulunanlar
- 5- Araştırma parametrelerini etileyecek ilaç kullanımı olanlar
- 6- Onam vermeyen hastalar

Çalışmamızda 252 hasta incelenmiş fakat 12 hasta malignite, 8 hasta son dönem organ yetmezliği ve 17 hasta da antropometrik ölçümlerinin eksik olması nedeniyle dahil edilmemiş, katılma kriterlerini karşılayan 215 vaka dahil edilmiştir.

3.3 VERİLERİN TOPLANMASI

Sultangazi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi elektronik veri tabanı ve obezite polikliniği hasta dosyalarından çalışmaya dahil edilen hastalara ait verilere ulaşılmıştır.

3.3.1 Toplanan Veriler

Çalışmaya alınan hastaların bilgileri;

- 1- Demografik özellikler (cinsiyet, yaş, sigara içme durumu, bel çevresi, boy, kilo, sistolik ve diyastolik kan basıncı)
- 2- Ek hastalıklar (hipertansiyon, diabetes mellitus)
- 3- Biyokimyasal parametreler (açlık kan şekeri (AKŞ), insülin, HOMA-IR, total kolesterol (TK), trigliserid (TG), ldl, hdl, trombosit, albumin, ast, alt, ggt)

3.3.2 Verilerin Değerlendirilmesi

Hastaların verileri Çin Diyabet Derneği, Karelis ve ark. ve Ulusal Kolesterol Eğitim Programı Erişkin Tedavi Paneli III (NCEP-ATP III) parametreleri kullanılarak değerlendirildi. Metabolik sağlıklı obezitesi olan ve metabolik olarak sağlıklı obezitesi olanlar olmak üzere 2 gruba ayrıldı. Çin Diyabet Derneğine göre bel çevresi (BÇ) ≥ 85 , sistolik kan basıncı (SKB) ≥ 130 veya diyastolik kan basıncı (DKB) ≥ 85 veya tedavi alıyor olmak, AKŞ ≥ 110 veya tedavi alıyor olmak, TG ≥ 150 , HDL < 40 olmak üzere 5 parametreden 3 ve daha fazlasını sağlayan hastalar metabolik olarak sağlıklı gruba alındı. NCEP-ATP III verilerine göre BÇ ≥ 88 , SKB ≥ 130 veya DKB ≥ 85 veya tedavi alıyor olmak, AKŞ ≥ 100 veya tedavi alıyor olmak, TG ≥ 150 , HDL < 50 olmak üzere 5 parametreden 3 ve daha fazlasını sağlayan hastalar metabolik olarak sağlıklı gruba alındı. Karelis ve ark. na göre TG ≤ 150 , HDL ≥ 50 , HOMA-IR $\leq 1,95$, TK ≤ 200 , LDL ≤ 100 olmak üzere 5 parametreden 2 ve daha fazlasını sağlayan hastalar metabolik olarak sağlıklı gruba alındı.

Non invaziv yağlı karaciğer risk skorlamalarından NAFLD fibrozis skoru, FİB-4, APRI, Yağlı karaciğer indeksi (FLİ), Hepamet fibrozis skoru (HFS) kullanıldı. NAFLD fibrozis skoru yaş, beden kitle indeksi (BKİ), DM varlığı, ast, alt, trombosit, albumin parametreleri kullanılarak değerlendirildi. Fibrozis açısından $< -1,455$ =F0-F2 düşük risk, $-1,455-0,676$ belirsiz risk, $> 0,676$ =F3-F4 yüksek riskli

olarak alındı. FİB-4 yaş, ast, alt, trombosit sayısı parametreleri kullanılarak değerlendirildi. Fibrozis açısından <1,3 düşük risk, 1,3-2,67 belirsiz risk, >2,67 yüksek riskli olarak alındı. APRI ast, alt, trombosit sayısı parametreleri kullanılarak değerlendirildi. Fibrozis açısından <0,5 düşük risk, 0,5-1,5 belirsiz risk, >1,5 yüksek riskli olarak alındı. FLİ BKİ, BÇ, ggt, tg parametreleri kullanılarak değerlendirildi. Fibrozis açısından <30 düşük risk, 30-60 belirsiz risk, >60 yüksek riskli olarak alındı. HFS cinsiyet, yaş, DM varlığı, AKŞ, insülin, HOMA-IR, ast, albumin, trombosit sayısı parametreleri kullanılarak değerlendirildi. Fibrozis açısından <0,12 düşük risk, 0,12-0,47 belirsiz risk, >0,47 yüksek riskli olarak alındı.

Kardiyovasküler skorlama sistemlerinden Framingham risk skoru, SCORE2 ve PROCAM kullanıldı. Framingham risk skorlamasında yaş, cinsiyet, sigara, TK, HDL, SKB, HT varlığı parametrelerine göre 10 yıl içinde koroner hastalık riski hesaplandı. Skorlamada <%10 düşük risk, %10-%19 orta risk, ≥%20 yüksek risk olarak alındı. SCORE2 ye göre yaş, cinsiyet, sigara içme durumu, TK, HDL, SKB kullanılarak 10 yıl içerisinde aterosklerotik olay riski (Miyokard enfarktüsü, aort anevrizması, inme vb) hesaplandı. 50 yaş altı hastalar için <2,5% düşük risk, 2,5-7,5% orta risk, ≥7,5% yüksek risk olarak alındı. 50-69 yaş arasındaki hastalar için <5% düşük risk, 5-10% orta risk, ≥10% yüksek risk olarak alındı. PROCAM risk skorlamasında yaş, diyabet varlığı, ailede geçirilmiş miyokard enfarktüs öyküsü olup olmaması, TG, LDL, HDL, SKB, sigara içme durumu parametrelerine göre 10 yıllık koroner hastalık riski hesaplandı. Skorlama sonucuna göre <%1 ve %1-2 olan hastalar düşük risk, %2-5 ve %5-10 arasında olan hastalar orta risk, %10-20 ve %20-40 arasında olan hastalar yüksek risk, >%40 olan hastalar çok yüksek risk olarak alındı.

3.4 İSTATİKSEL YÖNTEM

İstatiksel değerlendirilme; SPSS (Statistical Package for Social Sciences for Windows) paket programı kullanıldı. İstatistiksel değerlendirmede sayısal veriler ortalama±standart sapma olarak ve katagorik veriler frekans yüzde olarak değerlendirildi. Her bir grupta değerlerin dağılımının homojen olup olmadığı, Kolmogorov-Smirnov Z testi ile bakıldı. Normal dağılım olan sayısal verilerde ikili karşılaştırmalar da student T test kullanıldı. Eğer dağılım normal değilse ikili

karşılaştırmalar da Mann-Whitney U kullanıldı. Kategorik değişkenleri değerlendirirken Chi kare test kullanıldı. Sayısal verileri karşılaştırırken Pearson-Spearman korelasyon testi kullanıldı. $p < 0.05$ veya 95% güven aralığı istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

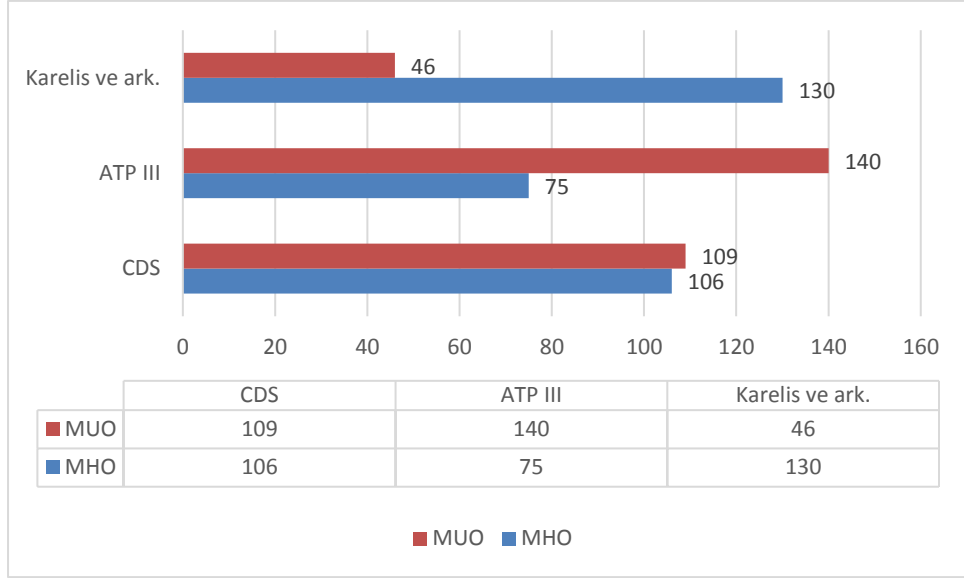


4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 215 kadın vakanın verisi değerlendirildi. Yaş ortalaması tüm vakaların $43,4 \pm 10,1$ (min: 20 -max: 67) olarak saptandı. Vakalarımızın %36,3 ünde diyabet tanısı mevcuttu. Vakalarımızın %28,8 i sigara kullanıyordu. Çin diyabet derneğinin parametrelerine göre 215 vakanın %49,3 ü metabolik olarak sağlıklı %50,7 si metabolik olarak sağlıklısız saptandı. ATPIII ün parametrelerine göre 215 vakanın %34,9 u metabolik olarak sağlıklı %65,1 i metabolik olarak sağlıklısız saptandı. Karelis ve ark. parametrelerine göre vakaların %60,5 i metabolik olarak sağlıklı %21,4 ü metabolik olarak sağlıklısız saptandı. Karelis ve ark. na göre HOMA-IR değeri olmaması sebebiyle 29 vaka dahil edilmedi (%18,1).

Tablo 9: Vakaların üç farklı tanımlamaya göre kişi sayısı ve yüzdelik oranına göre genel dökümü

	Metabolik olarak sağlıklı	Metabolik olarak sağlıklısız
CDS (Çin Diyabet Derneği), N (%)	106 (%49,3)	109 (%50,7)
ATP III (Yetişkin Tedavi Paneli III), N (%)	75 (%34,9)	140 (%65,1)
Karelis ve ark. N (%)	130 (%60,5)	46 (%21,4)



Grafik 1: CDS, ATP III ve Karelis ve ark. göre MHO ve MUO dağılımı

Çin diyabet derneğine göre metabolik olarak sağlıklı grubu metabolik olarak sağlıklı grupla karşılaştırdığımızda yaş, DM varlığı, bel çevresi ölçümü, sistolik kan basıncı ölçümü, diastolik kan basıncı ölçümü değerleri istatistiksel olarak anlamlı saptandı. (p değerleri sırasıyla **0,001**,**<0,001**,**<0,001**,**<0,001**,**<0,001**).

Tablo 10: Çin diyabet derneğine göre yaş, dm varlığı, sigara içme durumu, beden kitle indeksi, bel çevresi, sistolik ve diastolik tansiyon değerleri

ÇİN DİYABET DERNEĞİ			
	METABOLİK OLARAK SAĞLIKSIZ	METABOLİK OLARAK SAĞLIKLI	p
YAŞ	45,71 ± 9,8	41,03 ± 10,0	0,001
DM (Varlığı)	70 (%64,2)	8 (%7,5)	<0,001
Sigara (İçme)	26 (%23,9)	36 (%34,0)	0,102
Beden kitle indeksi	39,77 ± 5,78	38,47 ± 5,46	0,092
Bel Çevresi	119,17 ± 10,5	111,81 ± 11	<0,001
Sistolik Tansiyon	134,04 ± 19,5	122,08 ± 14,8	<0,001
DiastolikTansiyon	75,87 ± 9,6	71,41 ± 6,2	<0,001

Çin diyabet derneğine göre metabolik olarak sağlıklı grubu metabolik olarak sağlıklı grupla karşılaştırdığımızda metabolik olarak sağlıklı grupta AKŞ, HOMA-IR, insülin, TG, GGT ve PLT daha yüksek, HDL daha düşük olarak saptandı istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,05$).

Tablo 11: Çin diyabet derneğine göre laboratuvar değerleri

ÇİN DİYABET DERNEĞİ			
	METABOLİK OLARAK SAĞLIKSIZ	METABOLİK OLARAK SAĞLIKLI	p
AKŞ	117,11 ± 38,5	98,27 ± 16,9	<0,001
HOMA-IR	4,64 ± 2,7	3,13 ± 1,6	<0,001
İNSÜLİN	16,58 ± 8,2	13,32 ± 6,3	0,003
ALBUMİN	43,9 ± 2,5	44 ± 2,8	0,664
TOTAL KOLESTEROL	193,4 ± 40,2	192,7 ± 37,6	0,895
LDL	114,3 ± 31,9	117,4 ± 31,7	0,483
HDL	46,9 ± 11,3	54,8 ± 10,8	<0,001
TG	163,9 ± 106,8	106,2 ± 44,5	<0,001
AST	18,6 ± 6,8	17,3 ± 4,5	0,123
ALT	20,3 ± 10,9	17,3 ± 8,7	0,260
GGT	24,1 ± 16,2	18,3 ± 13,6	0,005
PLT	292,2 ± 64,8	272,7 ± 53,8	0,017

Çin diyabet derneğine göre metabolik olarak sağlıklı grubu metabolik olarak sağlıklı grupla karşılaştırdığımızda NAFLD, HEPAMET ve FLİ istatistiksel anlamlı olacak şekilde skoru yüksek tespit ettik. (p değerleri sırasıyla **0,001,< 0,001,< 0,001**)

Tablo 12: Çin diyabet derneğine göre non-invaziv karaciğer yağlanması skorlamaları

ÇİN DİYABET DERNEĞİ			
	METABOLİK OLARAK SAĞLIKSIZ	METABOLİK OLARAK SAĞLIKLI	p
FİB-4	0,7 ± 0,3	0,7 ± 0,3	0,704
APRI	0,2 ± 0,1	0,2 ± 0,1	0,838
NAFLD	-1,2 ± 1,4	-1,8 ± 1,1	0,001
HEPAMET	0,1 ± 0,1	0,03 ± 0,03	<0,001
FLİ	91,5 ± 10	81 ± 15,8	<0,001

Çin diyabet derneğine göre metabolik olarak sağlıklı grubu metabolik olarak sağlıklı grupla karşılaştırdığımızda FRAMİNGHAM, PROCAM VE SCORE-2 istatistiksel anlamlı olacak şekilde skoru yüksek tespit ettik. (p değerleri sırasıyla **0,001,< 0,001, 0,003**).

Tablo 13: Çin diyabet derneğine göre kardiyovasküler risk skorlamaları

ÇİN DİYABET DERNEĞİ			
	METABOLİK OLARAK SAĞLIKSIZ	METABOLİK OLARAK SAĞLIKLI	p
FRAMİNGHAM	2,4 ± 3,5	1,1 ± 1,4	0,001
PROCAM	32,8 ± 12,3	22 ± 10,7	<0,001
SCORE-2	4,5 ± 4,1	2,7 ± 2,5	0,003

ATP III e göre metabolik olarak sağlıklı grubu metabolik olarak sağlıklı grupla karşılaştırdığımızda yaş, DM varlığı, sigara içme durumu, beden kitle indeksi, bel çevresi ölçümü, sistolik kan basıncı ölçümü, diastolik kan basıncı ölçümü değerleri istatistiksel olarak anlamlı saptandı. (p değerleri sırasıyla **0,003, <0,001, 0,008, 0,010, <0,001, <0,001, 0,013**).

Tablo 14: ATP III e göre yaş, dm varlığı, sigara içme durumu, beden kitle indeksi, bel çevresi, sistolik ve diastolik tansiyon değerleri

ATP III			
	METABOLİK OLARAK SAĞLIKSIZ	METABOLİK OLARAK SAĞLIKLI	p
YAŞ	44,9 ± 9,6	40,6 ± 10,6	0,003
DM (Varlığı)	73 (%52,1)	5 (%6,7)	<0,001
Sigara (İçme)	32 (%22,9)	30 (%40,0)	0,008
Beden kitle indeksi	39,85 ± 5,82	37,78 ± 5,1	0,010
Bel Çevresi	118,0 ± 10,8	111,0 ± 11,0	<0,001
Sistolik Tansiyon	131,6 ± 18,9	121,7 ± 15,2	<0,001
Diastolik Tansiyon	74,7 ± 9,2	71,7 ± 6,5	0,013

ATP III göre metabolik olarak sağlıklı grubu metabolik olarak sağlıklı grupla karşılaştırdığımızda metabolik olarak sağlıklı grupta AKŞ, HOMA-IR, insülin, TG, GGT ve PLT daha yüksek, HDL daha düşük olarak saptandı istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0,05)

Tablo 15: ATP III e göre laboratuvar değerleri

ATP III			
	METABOLİK OLARAK SAĞLIKSIZ	METABOLİK OLARAK SAĞLIKLI	p
AKŞ	113,7 ± 34,9	96,9 ± 18,8	<0,001
HOMA-IR	4,4 ± 2,5	2,9 ± 1,4	<0,001
İNSÜLİN	16,1 ± 8,2	12,8 ± 5,6	0,003
ALBUMİN	43,7 ± 2,5	44,3 ± 2,9	0,118
TOTAL KOLESTEROL	194,4 ± 39,1	190,7 ± 38,5	0,502
LDL	117,0 ± 30,9	113,5 ± 33,3	0,438
HDL	47,3 ± 10,6	57,4 ± 10,8	<0,001
TG	154,8 ± 100,4	99,3 ± 30,3	<0,001
AST	18,4 ± 6,7	17,1 ± 3,4	0,109
ALT	20,1 ± 10,9	16,5 ± 7,5	0,120
GGT	23,3 ± 16,6	17,2 ± 11,4	0,005
PLT	289,6 ± 62	269,6 ± 54,9	0,020

ATP III e göre metabolik olarak sağlıklı grubu metabolik olarak sağlıklı grupla karşılaştırdığımızda NAFLD, HEPAMET ve FLİ istatistiksel anlamlı olacak şekilde skoru yüksek tespit ettik. (p değerleri sırasıyla **0,009**, **< 0,001**, **< 0,001**).

Tablo 16: ATP III e göre non-invaziv karaciğer yağlanması skorlamaları

ATP III			
	METABOLİK OLARAK SAĞLIKSIZ	METABOLİK OLARAK SAĞLIKLI	p
FİB-4	0,7 ± 0,3	0,7 ± 0,3	0,975
APRI	0,2 ± 0,1	0,2 ± 0,1	0,750
NAFLD	-1,3 ± 1,4	-1,8 ± 1,1	0,009
HEPAMET	0,06 ± 0,05	0,03 ± 0,04	<0,001
FLİ	90,3 ± 11,2	78,9 ± 15,9	<0,001

ATP III e göre metabolik olarak sağlıklı grubu metabolik olarak sağlıklı grupla karşılaştırdığımızda FRAMİNGHAM ve PROCAM istatistiksel anlamlı olacak şekilde skoru yüksek tespit ettik. (p değerleri sırasıyla **0,031**, **< 0,001**).

Tablo 17: ATP III e göre kardiyovasküler risk skorlamaları

ATP III			
	METABOLİK OLARAK SAĞLIKSIZ	METABOLİK OLARAK SAĞLIKLI	p
FRAMİNGHAM	2,1 ± 3,2	1,2 ± 1,6	0,031
PROCAM	31 ± 11,9	20,9 ± 11,5	<0,001
SCORE-2	4,0 ± 3,8	3,0 ± 3,0	0,116

Karelis ve ark. göre yaş ve DM varlığı istatistiksel olarak anlamlı saptandı. (p değerleri sırasıyla **0,030, 0,001**).

Tablo 18: Karelis ve ark. na göre yaş, dm varlığı, sigara içme durumu, beden kitle indeksi, bel çevresi, sistolik ve diyastolik tansiyon değerleri

KARELİS VE ARK.			
	METABOLİK OLARAK SAĞLIKSIZ	METABOLİK OLARAK SAĞLIKLI	p
YAŞ	44,1 ± 9,0	40,5 ± 10,6	0,030
DM (Varlığı)	21 (%45,7)	26 (%20,0)	0,001
Sigara (İçme)	11 (%23,9)	44 (%33,8)	0,212
Beden kitle indeksi	39,49 ± 6,1	38,81 ± 5,6	0,491
Bel Çevresi	115,9 ± 9,1	114,1 ± 11,9	0,365
Sistolik Tansiyon	130,6 ± 20,8	126,3 ± 15,4	0,118
DiastolikTansiyon	74,6 ± 9,5	72,7 ± 7,3	0,191

Karelis ve ark. göre metabolik olarak sağlıklı grubu metabolik olarak sağlıklı grupla karşılaştırdığımızda metabolik olarak sağlıklı grupta HOMA-IR, insülin, TK, LDL, TG, ALT GGT daha yüksek, HDL daha düşük olarak saptandı istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0,05).

Tablo 19: Karelisve ark. na göre laboratuvar değerleri

KARELİS VE ARK.			
	METABOLİK OLARAK SAĞLIKSIZ	METABOLİK OLARAK SAĞLIKLI	p
AKŞ	109,1 ± 34,4	101,0 ± 22,6	0,059
HOMA-IR	4,8 ± 2,7	3,5 ± 2,1	<0,001
İNSÜLİN	17,2 ± 8,0	14,3 ± 7,7	0,023
ALBUMİN	44,3 ± 2,3	43,8 ± 2,7	0,166
TOTAL KOLESTEROL	224,5 ± 29,0	184,0 ± 37,0	<0,001
LDL	140,9 ± 24,3	108,7 ± 30,9	<0,001
HDL	45,0 ± 7,6	53,7 ± 12,5	<0,001
TG	196,7 ± 100,8	110,9 ± 44,6	<0,001
AST	19,2 ± 7,5	17,6 ± 5,2	0,095
ALT	22,8 ± 13,4	17,8 ± 8,8	0,003
GGT	24,4 ± 12,4	19,2 ± 14,0	0,019
PLT	288,4 ± 63,4	276,8 ± 55,5	0,215

Karelis ve ark.na göre metabolik olarak sağlıksız grubu metabolik olarak sağlıklı grupla karşılaştırdığımızda Hepamet ve FLİ istatistiksel anlamlı olacak şekilde skoru yüksek tespit ettik (p değerleri sırasıyla **<0,001, < 0,001**)

Tablo 20: Karelis ve ark. nagörenon-invaziv karaciğer yağlanması skorlamaları

KARELİS VE ARK.			
	METABOLİK OLARAK SAĞLIKSIZ	METABOLİK OLARAK SAĞLIKLI	p
FİB-4	0,7 ± 0,2	0,7 ± 0,3	0,771
APRİ	0,2 ± 0,07	0,2 ± 0,07	0,512
NAFLD	-1,6 ± 1,4	-1,7 ± 1,1	0,502
HEPAMET	0,06 ± 0,05	0,03 ± 0,04	<0,001
FLİ	92,5 ± 7,1	83 ± 15,9	<0,001

Karelis ve ark. na göre metabolik olarak sağlıksız grubu metabolik olarak sağlıklı grupla karşılaştırdığımızda FRAMİNGHAM, PROCAM ve SCORE-2 istatistiksel anlamlı olacak şekilde skoru yüksek tespit ettik. (p değerleri sırasıyla **0,009,< 0,001, 0,035**)

Tablo 21: Karelis ve ark. na göre kardiyovasküler risk skorlamaları

KARELİS VE ARK.			
	METABOLİK OLARAK SAĞLIKSIZ	METABOLİK OLARAK SAĞLIKLI	p
FRAMİNGHAM	3,0 ± 4,4	1,2 ± 1,8	0,009
PROCAM	35,1 ± 12,7	22,4 ± 11,2	<0,001
SCORE-2	4,4 ± 4,7	3,0 ± 2,8	0,035

Hastalar metabolik olarak sağlıklı ya da metabolik olarak sağlıklı gruplara ayrılmadan tüm hastalar birlikte değerlendirildiğinde FİB-4, NAFLD, HEPAMET ve FLİ ile FRAMİNGHAM, PROCAM, SCORE-2 arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon saptandı. (p değeri <0,05).

Tablo 22: Tüm grup birlikte değerlendirildiğinde non-invaziv karaciğer yağlanması skorlamaları ve kardiyovasküler risk skorlamaları arasındaki korelasyon tablosu

		FRAMİNGHAM	PROCAM	SCORE2
FİB-4	r	,141	,346**	,167*
	p	,050	,000	,047
	N	193	215	142
APRİ	r	-,026	,022	-,024
	p	,715	,748	,773
	N	193	215	142
NAFLD	r	,220**	,384**	,243**
	p	,002	,000	,004
	N	192	214	141
HEPAMET	r	,345**	,534**	,336**
	p	,000	,000	,000
	N	187	207	140
FLİ	r	,221**	,339**	,263**
	p	,002	,000	,002
	N	192	214	141

Çin diyabet derneğine göre metabolik olarak sağlıklı grupta FİB-4 ve NAFLD ile PROCAM arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon saptandı. (p değeri sırasıyla **0,009, 0,001**). HEPAMET ile FRAMİNGHAM, PROCAM ve SCORE-2 arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon saptandı (p değeri sırasıyla **0,001, <0,001, 0,005**).

Tablo 23: Çin Diyabet Derneğine ye göre Metabolik olarak sağlıklı vakalarda non-invaziv karaciğer yağlanması skorlamaları ve kardiyovasküler risk skorlamaları arasındaki korelasyon

		FRAMİNGHAM	PROCAM	SCORE2
FİB-4	r	,110	,251**	,113
	p	,270	,009	,316
	N	102	109	81
APRİ	r	-,031	,094	,034
	p	,758	,331	,765
	N	102	109	81
NAFLD	r	,174	,323**	,185
	p	,080	,001	,098
	N	102	109	81
HEPAMET	r	,341**	,537**	,313**
	p	,001	,000	,005
	N	99	105	80
FLİ	r	,174	,159	,208
	p	,081	,099	,063
	N	102	109	81

Çin diyabet derneğine göre metabolik olarak sağlıklı grupta FİB-4 ile FRAMİNGHAM, PROCAM, SCORE-2 arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon saptandı (p değeri sırasıyla **0,003**, **<0,001**, **0,001**). NAFLD ile PROCAM ve SCORE-2 arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon saptandı (p değeri sırasıyla **<0,001,0,022**). HEPAMET ve FLİ ile PROCAM arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon saptandı (p değerleri sırasıyla **0,023**, **0,005**)

Tablo 24: Çin Diyabet Derneğine göre Metabolik olarak sağlıklı vakalarda non-invaziv karaciğer yağlanması skorlamaları ve kardiyovasküler risk skorlamaları arasındaki korelasyon

		FRAMİNGHAM	PROCAM	SCORE2
FİB-4	r	,310**	,508**	,412**
	p	,003	,000	,001
	N	91	106	61
APRİ	r	-,012	,060	,033
	p	,911	,544	,802
	N	91	106	61
NAFLD	r	,202	,337**	,295*
	p	,056	,000	,022
	N	90	105	60
HEPAMET	r	,020	,226*	,080
	p	,851	,023	,542
	N	88	102	60
FLİ	r	,187	,271**	,230
	p	,077	,005	,077
	N	90	105	60

Yetişkin Tedavi Paneli III e göre metabolik olarak sağlıklı grupta FİB-4 ile PROCAM arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon saptandı (p değeri **<0,001**). NAFLD, HEPAMET ve FLİ ile FRAMİNGHAM, PROCAM VE SCORE-2 arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon saptandı (p değerleri sırasıyla **0,019, <0,001, 0,028, <0,001, <0,001, <0,001, 0,031, 0,023, 0,019**)

Tablo 25: Yetişkin Tedavi Paneli III e göre Metabolik olarak sağlıklı vakalarda non-invaziv karaciğer yağlanması skorlamaları ve kardiyovasküler risk skorlamaları arasındaki korelasyon

		FRAMİNGHAM	PROCAM	SCORE2
FİB-4	r	,126	,300**	,123
	p	,156	,000	,221
	N	129	140	101
APRİ	r	-,015	-,043	-,006
	p	,869	,618	,955
	N	129	140	101
NAFLD	r	,206*	,353**	,220*
	p	,019	,000	,028
	N	128	139	100
HEPAMET	r	,379**	,570**	,380**
	p	,000	,000	,000
	N	124	133	100
FLİ	r	,191*	,193*	,233*
	p	,031	,023	,019
	N	128	139	100

Yetişkin Tedavi Paneli III e göre metabolik olarak sağlıklı grupta FİB-4 ile FRAMİNGHAM, PROCAM, SCORE-2 arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon saptandı (p değerleri sırasıyla **0,026**, **<0,001**, **0,007**). NAFLD ve FLİ ile PROCAM arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon saptandı (p değerleri sırasıyla **0,003**, **0,016**)

Tablo 26: Yetişkin Tedavi Paneli III e göre Metabolik olarak sağlıklı vakalarda non-invaziv karaciğer yağlanması skorlamaları ve kardiyovasküler risk skorlamaları arasındaki korelasyon

		FRAMİNGHAM	PROCAM	SCORE2
FİB-4	r	,278*	,517**	,416**
	p	,026	,000	,007
	N	64	75	41
APRİ	r	-,045	,049	-,037
	p	,723	,679	,820
	N	64	75	41
NAFLD	r	,175	,335**	,300
	p	,165	,003	,057
	N	64	75	41
HEPAMET	r	-,010	,197	,042
	p	,937	,092	,799
	N	63	74	40
FLİ	r	,205	,276*	,272
	p	,104	,016	,085
	N	64	75	41

Korelis ve ark. na göre metabolik olarak sağlıksız grupta FİB-4 ile PROCAM arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon saptandı (p değeri **0,007**). FLİ ile SCORE-2 arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon saptandı (p değeri **0,035**). NAFLD ve HEPAMET ile PROCAM ve SCORE-2 arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon saptandı (p değerleri sırasıyla **0,011, 0,001, 0,017, <0,001, <0,001, 0,006**)

Tablo 27: Karelis ve ark. na göre Metabolik olarak sağlıksız vakalarda non-invaziv karaciğer yağlanması skorlamaları ve kardiyovasküler risk skorlamaları arasındaki korelasyon

		FRAMİNGHAM	PROCAM	SCORE2
FİB-4	r	,207	,393**	,212
	p	,188	,007	,228
	N	42	46	34
APRİ	r	-,066	-,227	-,083
	p	,680	,129	,642
	N	42	46	34
NAFLD	r	,389*	,486**	,406*
	p	,011	,001	,017
	N	42	46	34
HEPAMET	r	,523**	,701**	,465**
	p	,000	,000	,006
	N	42	46	34
FLİ	r	,292	,248	,362*
	p	,060	,097	,035
	N	42	46	34

Karelis ve ark. na göre metabolik olarak sağlıklı grupta FİB-4, NAFLD, HEPAMET ve FLİ ile FRAMİNGHAM, PROCAM ve SCORE-2 arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon saptandı (p değerleri sırasıyla 0,015, <0,001, 0,010, 0,023, <0,001, 0,009, 0,004, <0,001, 0,007, 0,019, <0,001, 0,017).

Tablo 28: Karelis ve ark. na göre Metabolik olarak sağlıklı vakalarda non-invaziv karaciğer yağlanması skorlamaları ve kardiyovasküler risk skorlamaları arasındaki korelasyon

		FRAMİNGHAM	PROCAM	SCORE2
FİB-4	r	,228*	,405**	,289**
	p	,015	,000	,010
	N	114	130	79
APRİ	r	-,015	,050	,072
	p	,877	,572	,527
	N	114	130	79
NAFLD	r	,214*	,370**	,295**
	p	,023	,000	,009
	N	113	129	78
HEPAMET	r	,266**	,383**	,303**
	p	,004	,000	,007
	N	114	130	79
FLİ	r	,220*	,318**	,270*
	p	,019	,000	,017
	N	113	129	78

5. TARTIŞMA

Obezite prevalansı dünya çapında her geçen gün artmaktadır. Obezite, tip 2 diyabet, koroner kalp hastalığı, hipertansiyon, inme, karaciğerde yağlanma ve çeşitli kanser türleri için tanımlanabilir önemli bir risk faktörüdür. Bu yüzden erken mortalite ile bağlantılıdır (85-86). Bu hastalıkların insidansını veya obezite ile ilgili olumsuz sağlık sonuçlarını azaltmak için sağlıklı bir kiloyu korumak küresel bir fikir birliği olmasına rağmen, hastalık risklerinin tüm obez denekler arasında aynı olmayabileceği giderek daha fazla kabul edilmektedir. Metabolik anormalliklerin olmadığı obez bir popülasyonda (örneğin, hipertansiyon, diyabet, dislipidemi, insülin direnci veya inflamatuvar faktörler), bu risk faktörlerine sahip obezlere göre %30-50 oranında daha düşük mortalite saptanmıştır (87). Bu risk farkı, obez denekler arasında heterojen bir risk profilinin mevcut olabileceğini göstermektedir. Bu nedenle, obezite ile ilişkili metabolik komplikasyonlara karşı korunmuş gibi görünen ve bir dizi kardiyometabolik anormallikten yoksun olan obez bireyler, obezitenin bir alt kümesi metabolik olarak sağlıklı obezite (MHO) olarak tanımlanmıştır (88).

MHO ve MUO prevalansları farklı tanımlama sistemlerine göre değişkenlik göstermektedir. ChunxiaoLiu ve ark.'nın Çin de 35 yaş ve üzeri (erkek %51,1) 4.757 yetişkin üzerinde yaptıkları çalışmada 5 farklı uluslararası obezite fenotipi tanımlama skorlaması kullanılmış olup hastalar her bir tanımlama sistemine göre farklı oranda bulunmuştur (89). Philips ve ark. nın yaptığı çalışmada da benzer şekilde farklılık göstermiştir (90). Bizim çalışmamızda Çin Diyabet Derneği, ATP 3 ve Karelis ve ark. göre tanımlanan parametrelerle MHO ve MUO olarak 2 gruba ayrılmıştır. Bu 3 tanımlama sistemine göre hastaların dağılımı farklı olmuştur. Çin diyabet derneğinin parametrelerine göre 215 vakanın %49,3 ü MHO, %50,7 si MUO saptandı. ATPIII ün parametrelerine göre 215 vakanın %34,9 u MHO %65,1 i MUO saptandı. Karelis ve ark. parametrelerine göre vakaların %60,5 i MHO %21,4 ü MUO saptandı. Karelis ve ark. parametrelerini kapsamayan 29 vaka dahil edilmedi. Velho ve arkadaşlarının farklı kriterlere göre MHO prevalansını hesapladığı çalışmada da benzer şekilde MHO prevalansı farklı çıkmıştır (91). ChunxiaoLiu ve ark.'nın yaptığı çalışmada MUO prevalansı en yüksek CDS ye göre (%12,0), sonra ATP III'e göre (%16,6), en son da Karelis ve ark. göre (%20,1) saptanmıştır (89). Bizim çalışmamızda Karelis ve ark. na göre MHO sıklığını daha fazla bulduk. Karelis ve

arkadaşlarının parametrelerinde laboratuvar verileri daha ön plandadır. Bizim çalışmamız obezite polklineğine başvurmuş hastalar arasında yapılmış olup, Chunxiao Liu ve ark.'nın yaptığı çalışma epidemiyolojik tarama çalışmasıdır. Obezitenin fenotipini belirlemek için geliştirilen tanımlama sistemlerinde farklılıklar olsa da benzer kriterler de mevcuttur. Çin Diyabet Derneği ve ATP III aynı parametreleri kullanmakta fakat AKŞ ve HDL de cutoff değerleri farklıdır. Karelis ve ark. tanımlamasında ise TG ve HDL kriterleri diğer iki tanımla sistemi ile ortaktır. Catherine M. Phillips ve arkadaşları tarafından yapılan 1.008 erkek ve 1.039 kadından oluşan çalışmada 5 farklı tanımlama sistemine göre bazı tanımlamaların birbirleriyle korele bazılarının da korele olmadığı görülmüştür. Çalışmalarında Aguilar-Salinas, Karelis, Meigler (A), Meigler (B), Wildman sistemleri kullanılmış olup sadece Meigler (A) ve Meigler (B) arasında MHO obezitesi olan bireyleri belirleme açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (92).

Antropometrik ve laboratuvar değerlerine baktığımızda MHO-MUO bireyler arasında CDS' ye göre ve ATP III' e göre yapılan tanımlamada MHO grubunda daha düşük yaş, daha az DM varlığı, BÇ-SKB-DKB-AKŞ-HOMA-IR-insülin-TG-GGT-Plt de daha düşük değerler, HDL de daha yüksek değerler saptandı (p değerleri <0,05). Her iki grupta alb-TK-LDL-AST-ALT değerleri arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. Sigara içme durumu MHO ve MUO olan bireyler arasında CDS ye göre istatistiksel olarak anlamlı değildi fakat ATPIII' e göre MHO grubunda sigara içme oranı daha düşük bulunup p değeri=0,008 saptandı. Karelis ve ark. göre obezite fenotipi değerlendirildiğinde MHO grubunda daha düşük yaş, daha az DM varlığı, HOMA-IR- insülin- TK- LDL- TG- ALT- GGT de daha düşük değerler, HDL de daha yüksek değerler saptandı (p değerleri<0,05). Velho ve ark. (91) MHO prevalansının her iki cinsiyette de yaşla birlikte azaldığını bildirirken, Yoo ve ark. (93), muhtemelen çalışma katılımcılarının daha genç ve dar yaş aralığında (ortalama yaş 37) olmasına bağlı olarak herhangi bir farklılık gözlemlememiştir. Ayrıca Yoo ve ark. çalışmasında MHO grubunda MUO grubuna göre BÇ, VKİ, insülin, HOMA-IR, ALT, TG, TG/HDL oranı bizim çalışmamızla benzerlik göstererek düşük saptanmıştır (93). Yoo ve ark. çalışmasında MHO grubunda sigara içenlerin oranı daha düşük saptandı (p değeri <0,05) (93). Başka bir çalışmada MHO ile sigara arasında bir ilişki olmadığını gösterdi (91).

NAYKH obezitenin sık görülen bir komplikasyonudur. Metabolik sağlık durumuna göre gelişme riski değişebilmektedir. Obezitenin fenotiplerinin (MHO-MUO) NAYKH geliştirme riskinin incelendiği çalışmalar mevcuttur. Gutierrez-Grobe ve ark. tarafından NAYKH olan 1024 kişinin dahil edildiği randomize klinik çalışmada MUO olanların MHO olan bireylere göre daha yüksek karaciğer fibrozisi riski altında olduğu saptandı (94). Biz çalışmamızda karaciğer yağlanması skorlamaları olarak NAFLD fibrozis skoru, FİB-4, APRI, FLİ, HFS kullandık. CDS ve ATPIII' e göre yapılan tanımlamada MHO grubunun MUO grubuna göre NAFLD fibrozis skoru, HFS, FLİ değerleri daha düşük olacak şekilde istatistiksel olarak anlamlı saptandı (p değeri <0,05). FİB-4 ve APRI ye göre her iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı. Karelis ve ark. göre yapılan tanımlamada MHO grubunun MUO grubuna göre HFS ve FLİ değerleri daha düşük saptandı (p değeri <0,05). NAFLD fibrozis skoru, FİB-4 ve APRI ye göre her iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı. FİB-4, APRI değerlerinde fark olmaması hesaplamada trombosit içeriği ve kriterlerin daha az olması sebebiyle karaciğer yağlanmasında basit steatozdan ziyade ileri fibrozis ve sirozu öngörmeye değerli olmasından dolayıdır. Literatüre baktığımızda Ampuero ve ark. nin metabolik durumun NAYKH ile ilişkili sonuçları üzerindeki etkisini tanımlamak için yaptığı çalışmada, MHO nin tam olarak sağlıklı bir durum olmadığı fakat MUO ye göre daha düşük NASH ve fibrozis gelişim riski olduğu saptadı (95). Pajunen ve ark. MUO grubuna kıyasla MHO grubunda NAFLD fibrozis skoru ile hesaplama yaparak daha az karaciğer yağlanması riski olduğunu saptadı (96). Du ve ark. MHO bireylerinin NAYKH geliştirme riskinin daha düşük olduğu sonucuna varmıştır (97). Başka bir çalışmada Messier ve ark. MHO olan bireylerin daha düşük seviyelerde karaciğer yağlanması riski olduğunu saptadı (98).

Obezite kardiyovasküler sistem üzerinde birçok etkiye sahiptir. Ateroskleroz, MI, kalp yetmezliği, inme gibi birçok morbiditeye ve artmış mortaliteye sebep olmaktadır. Rebecca P. Gelber ve ark. nin 49.032 katılımcı ile yaptığı çalışmada obezitenin artmış KKH riski ile ilişkili olduğu saptandı (99). Çalışmamızda CDS ye göre MUO olan gruptakilerin MHO gruptakilere göre kardiyovasküler hastalık geliştirme riski açısından daha yüksek tespit ettik. Framingham risk skorlaması, SCORE2, PROCAM a göre p değerlerini sırasıyla 0,001, <0,001, 0,003 olarak

istatistiksel olarak anlamlı saptadık. ATP III'e göre MUO grubu MHO grupla karşılaştırdığımızda Framingham ve PROCAM skorlarını istatistiksel anlamlı olacak şekilde yüksek tespit ettik (p değerleri sırasıyla 0,031, <0,001). SCORE2 ye göre ise her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p değeri=0,116). Karelis ve ark. göre ise MUO olan grubun MHO si olan gruba göre Framingham, SCORE2 ve PROCAM skorlarını yüksek tespit ettik. MHO grubun daha düşük KVVH geliştirme riski olduğunu saptadık (p değerleri sırasıyla 0,009, <0,001, 0,035). 1980'den 2010 yılına kadar 90.257 kadın katılımcı ile prospektif yapılan çalışmada metabolik olarak sağlıklı obeziteye sahip kadınların kardiyovasküler hastalık riski, metabolik olarak sağlıklı normal kiloya sahip kadınlara kıyasla artmış olarak saptandı. Ayrıca metabolik olarak sağlıklı normal kiloya sahip kadınlarda riskin oldukça arttığı saptandı (100). Caroline K Kramer ve ark. yaptığı çalışmada ise metabolik olarak sağlıklı obezitesi olan bireylerin metabolik olarak sağlıklı obezitesi olan bireylere göre tüm nedenlere bağlı ölümler ve kardiyovasküler daha yüksek olay riskine sahip olduklarını saptadı. Fakat aynı çalışmada normal kilolu bireylere göre metabolik olarak sağlıklı obezlerin daha yüksek risk altında olduğu saptandı, bu da sağlıklı bir kilo artışı modeli olmadığını düşündürmektedir (101). Ayrıca Christina Voulgari ve ark. diyabeti veya başlangıçtaki makrovasküler komplikasyonları olmayan toplam 550 bireyde 6 yıllık izlem sonucunda metabolik olarak sağlıklı obez fenotipin, NCEP ATP III kriterleri kullanılarak belirlenen metabolik sendromlu (MetS) normal kilolu bireylerle karşılaştırıldığında daha düşük kalp yetmezliği (KY) riski ile ilişkili olduğunu saptadı(102).Sonuç olarak, MHO ve MUO, genel popülasyonda artan miyokard enfarktüsü ve iskemik kalp hastalığı riski ile ilişkilidir. Bu bulgular MHO nin MUO ye göre nispeten daha iyi huylu bir fenotip olduğunu göstermektedir.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları mevcuttur. Hastaların sigara kullanımlarının ve ailede MI öyküsünün kişisel beyana göre yapılmış olması, katılımcıların çoğunun ailede MI geçirme öyküsünün net olarak bilinmemesi olmuştur. HOMA-IR değerinin 29 hastada olmaması nedeniyle Karelis ve ark. göre çalışmamıza dahil edilememiştir. Hastaların SKB ve DKB değerlerinin tek ölçüme göre değerlendirilmesi, hastaların ilk gelişlerine göre verilerinin HBYS sistemi üzerinden alınmış olması çalışmamızın

limitasyonlarıdır. Polikliniğimize sadece kadın hastalar kabul edildiği için erkek cinsiyetin olmaması bir diğer kısıtlılığımız olmuştur.



6. SONUÇ

Obezite ile ilişkili hastalık riskleri, metabolik olarak sağlıklı obeziteye (MHO) veya metabolik olarak sağlıklı obeziteye (MUO) sahip olmasına bağlı olarak değişebilir. Çalışmamızın sonuçları incelendiğinde MHO grubunda daha düşük yaş, ek hastalıkların daha az eşlik etmesi, daha iyi laboratuvar değerleri saptadık. Literatüre benzer şekilde MHO grubunda karaciğer yağlanma risk skorları açısından ve kardiyovasküler hastalık riski açısından istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde düşük saptadık. Metabolik sağlıklı obezitesi olan bireyler karaciğer yağlanması açısından özellikle daha geniş bir grubu kapsamaması açısından NAFLD veya FLİ skor ile değerlendirilmelidir. Ayrıca kardiyovasküler riski belirlemek için tüm skor sistemleri kullanılabilir. Nispeten daha selim bir alt fenotipi MHO olsa bile bu durum stabil değildir. Artan kardiyometabolik riskler nedeniyle de bireylerin MUO'ya ilerlemesini önlemek gerekmektedir.

Literatürde obezite ile kardiyovasküler komorbiditelerin ve karaciğer yağlanmasıyla yakın ilişkili olduğu belirtilmiştir. Obezite fenotipleri ile bu riskler değişkenlik göstermektedir. Bu konuda daha geniş popülasyonlarda daha kapsamlı prospektif çalışmalara ihtiyaç duyulduğu düşünülmektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Obesity: Preventin gand managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. World Health Organ TechRep Ser. 2000; 894: i–xii. 1–253.
2. Tchernof A, Despres JP. Pathophysiology of human visceral obesity: An update. *Physiol Rev.* 2013; 93:359–404
3. Gonzalez-Muniesa P, Martinez-Gonzalez MA, Hu FB, Despres JP, Matsuzawa Y, Loos RJF, Moreno LA, Bray GA, Martinez JA. Obesity. *NatRevDisPrimers.* 2017; 3:17034
4. Wildman RP, Muntner P, Reynolds K, McGinn AP, Rajpathak S, Wylie-Rosett J, Sowers MR. The obese without cardiometabolic risk factor clusterin gand the normal weight with cardiometabolic risk factor clustering: Prevalence and correlates of 2 phenoty pesamon the US population (NHANES 1999–2004) *ArchInternMed.* 2008; 168:1617–1624.
5. Despres JP. Body fat distribution and risk of cardiovascular disease: An update. *Circulation.* 2012; 126:1301–1313.
6. Upadhyay J, Farr O, Perakakis N, Ghaly W, Mantzoros C. Obesity as a Disease. *MedClin North Am.* 2018;102(1):13-33. doi: 10.1016/j.mcna.2017.08.004
7. Elmas BIBERCI KESKIN, Ganime COBAN. Evaluation of Liver Biopsy Findings and Comparison with Noninvasive Fibrosis Scores in Patients with Non-Alcoholic Steatohepatitis *Medeniyet Med J.* 2019; 34:354-9 doi:10.5222/MMJ.2019.48640
8. Bravo A, Sheth SG, Chopra S. Liver biopsy. *N Eng J Med.* 2001; 344:495-500. DOI: 10.1056/NEJM200102153440706
9. Mardini H, Record C. Detection assessment and monitoring of hepatic fibrosis: biochemistry or biopsy? *Ann Clin Biochem.* 2005;42(Pt 6):441-447. doi:10.1258/000456305774538210
10. TEMD OBEZİTE TANI ve TEDAVİ KILAVUZU © Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği • 2019 ISBN: 978-605-4011-31-5(TEMD. Obezite Tanı ve Tedavi Kılavuzu 2019.; 2019.)
11. Tchernof A, Despres JP. Pathophysiology of human visceral obesity: An update. *PhysiolRev.* 2013; 93:359–404
12. Gonzalez-Muniesa P, Martinez-Gonzalez MA, Hu FB, Despres JP, Matsuzawa Y, Loos RJF, Moreno LA, Bray GA, Martinez JA. Obesity. *NatRevDisPrimers.* 2017;3 :17034
13. Wildman RP, Muntner P, Reynolds K, McGinn AP, Rajpathak S, Wylie-Rosett J, Sowers MR. The obese without cardiometabolic risk factor clustering and the normal weight with cardiometabolic risk factor clustering: Prevalence and correlates of 2 phenotypesamong the US population (NHANES 1999–2004) *ArchInternMed.* 2008; 168:1617–1624.
14. Despres JP. Body fat distribution and risk of cardiovascular disease: An update. *Circulation.* 2012; 126:1301–1313.
15. Chunxiao Liu, Chunxiu Wang, Shaochen Guan, Hongjun Liu XiaoguangWu, Zhongying Zhang, XiangGu, Yanlei Zhang, Yan Zhao, Lap Ah Tse, and Xianghua Fang.The Prevalence of

- Metabolically Healthy and Unhealthy Obesity according to Different Criteria. 2019 Mar; 12(1): 78–90. doi: 10.1159/000495852
16. Roberto CA, Swinburn B, Hawkes C, et al. Patchy progress on obesity prevention: Emerging examples, entrenched barriers, and new thinking. *Lancet*. 2015;385(9985):2400-2409. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61744-X
 17. Supplementary Appendix. doi:10.1056/NEJMoa1614362
 18. DSÖ Mayıs 2022 obezite raporu
 19. Bouchard C., “Can obesity be prevented?” *NutrRev*. 54 (4 Pt 2):125-130 (1996).
 20. WHO. “Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic: report of a WHO Consultation on Obesity”, Geneva. World Health Organization. (1997).
 21. M. Andrew Greganti and Marschall S. Runge Obesity Netter's Internal Medicine E-Book. Elsevier Health Sciences 2008; 4: 18-28
 22. Position Statement On The Prevention, Diagnosis, And Treatment Of Obesity. American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology (AACE/ACE)., <http://www.aace.com/clin/guidelines/obesityguide.p> Obesity Task Force and reports in the scientific literature as of February (1998).
 23. Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, et al. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N Engl J Med* 1996; 334: 292-5.
 24. Wiedmer P, Nogueiras R, Broglio F, et al. Ghrelin, obesity and diabetes. *NatClinPractEndocrinolMetab* 2007; 3: 705-12.
 25. Fall T, Mendelson M, Speliotes EK. "Recent advances in human genetics and epigenetics of adiposity: pathway to precision medicine?" *Gastroenterology* 2017; 152: 1695-706.
 26. Huvenne H, Dubern B, Clément K, et al. Rare genetic forms of obesity: clinical approach and current treatments in 2016. *ObesFacts* 2016; 9: 158-73. doi: 10.1159/000445061.
 27. ZAFER PEKKOLAY Obezite Patogenezi Pathogenesis of Obesity *Fırat Tıp Dergisi* 2018-Cilt: 23- Sayı: 0 5-8
 28. Chung W.K. and Leibel R.L. Molecular physiology of syndromic obesities in humans. *Trends Endocrinol Metab* 2005; 16: 267-72.
 29. Angulo MA, Butler MG, Cataletto ME. Prader Willi syndrome: a review of clinical, genetic, and endocrine findings. *J Endocrinol Invest* 2015; 38: 1249-63.
 30. Forsythe E, Beales PL. Bardet-Biedl syndrome. *Eur J Hum Genet* 2013; 21: 8-13.
 31. Harris KK, Zopey M, Friedman TC. Metabolic effects of smoking cessation. *NatRevEndocrinol*. 2016;12(11):684. doi:10.1038/nrendo.2016.171
 32. StatPearls Yayıncılık ; 2022 Ocak- Environmental Factors and Obesity Harika M. Yadav; Abhinaya Jawahar. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK580543/>
 33. Association AD. 6. Obesity management for the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2016;39: S47–S51. doi: 10.2337/dc16-S009.
 34. QJM: An International Journal of Medicine, Volume 99, Issue 9, September 2006, Pages 565–579, <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcl085>

35. Maggs FG. Problem based review: the morbidly obese patient. *AcuteMed*. 2012; 11:107–112.
36. Grundy SM. Metabolic syndrome update. *Trends Cardiovasc Med*. 2016; 26:364–373. doi: 10.1016/j.tcm.2015.10.004.
37. Schillaci G, Pasqualini L, Vaudo G, Pirro M, Gemelli F, De Sio M, et al. Effect of body weight changes on 24-hour blood pressure and left ventricular mass; a 4-year follow-up, *Am J Hypertens*, 2003, vol. 16 (pg. 634-9)
38. Neter JE, Stam BE, Kok FJ, Grobbee DE. Influence of weight reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials, *Hypertension*, 2003, vol. 42 (pg. 878-84)
39. Okmeydanı Tıp Dergisi 30(Ek sayı 1):1-4, 2014 doi: 10.5222/otd.supp1.2014.001
40. Milić S, Lulić D, Štimac D. Non-alcoholic fatty liver disease and obesity: biochemical, metabolic and clinical presentations. *World J Gastroenterol*. 2014;20(28):9330-9337. doi: 10.3748/wjg.v20.i28.9330
41. Polyzos SA, Kountouras J, Mantzoros CS. Obesity and nonalcoholic fatty liver disease: From pathophysiology to the therapeutics. *Metabolism*. Ymeta (2018), <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2018.11.014>
42. Malnick SD, Beergabel M, Knobler H. Non-alcoholic fatty liver: a common manifestation of a metabolic disorder, *Q J Med*, 2003, vol. 96 (pg. 699-709)
43. Hamaguchi M, Kojima T, Takeda N, Nakagawa T, Taniguchi H, Fujii K, et al. The metabolic syndrome as a predictor of non alcoholic fatty liver disease, *Ann Intern Med*, 2005, vol. 143 (pg. 722-8)
44. Suzuki A, Lindor K, StSaver J, Lymp J, Mendes F, Muto A, et al. Effect of changes on body weight and lifestyle in non alcoholic fatty liver disease, *J Hepatol*, 2005, vol. 43 (pg. 1060-6)
45. Imre Csige, Dóra Ujvárosy, Zoltán Szabó, István Lőrincz, György Paragh, Mariann Harangi, Sándor Somodi, "The Impact of Obesity on the Cardiovascular System", *Journal of Diabetes Research*, vol. 2018, Article ID 3407306, 12 pages, 2018. <https://doi.org/10.1155/2018/3407306>
46. R. E. Schmieder and F. H. Messerli, "Does obesity influence early target organ damage in hypertensive patients?" *Circulation*, vol. 87, no. 5, pp. 1482–1488, 1993.
47. G. de Simone, V. Palmieri, J. N. Bella et al., "Association of left ventricular hypertrophy with metabolic risk factors: the HyperGEN study," *Journal of Hypertension*, vol. 20, no. 2, pp. 323–331, 2002.
48. S. Kenchaiah, J. C. Evans, D. Levy et al., "Obesity and the risk of heart failure," *New England Journal of Medicine*, vol. 347, no. 5, pp. 305–313, 2002.
49. Csige I, Ujvárosy D, Szabó Z, Lőrincz I, Paragh G, Harangi M, et al. The Impact of Obesity on the Cardiovascular System. *J Diabetes Res*. 2018; 2018:3407306. doi: 10.1155/2018/3407306
50. Sam S. Obesity and polycystic ovary syndrome. *Obes Manag*. 2007; 3:69–73. doi: 10.1089/obe.2007.0019.

51. Dickson BM, Roelofs AJ, Rochford JJ, Wilson HM, De Bari C. The burden of metabolic syndrome on osteoarthritic joints. *Arthritis Res Ther*. 2019;21(1):289. doi:10.1186/s13075-019-2081-x
52. Michael Camilleri, Harmeet Malhi, Andres Acosta. *Gastroenterology*. 2017 May; 152(7): 1656–1670. doi: 10.1053/j.gastro.2016.12.052
53. Brown CL, Perrin EM. Obesity prevention and treatment in primary care. *Acad Pediatr* 2018; 2859: 308-5.
54. European Association for the Study of the Liver (EASL) European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2016;64:1388–1402.
55. Sandra Milić, Davorka Lulić, and Davor Štimac. Non-alcoholic fatty liver disease and obesity: Biochemical, metabolic and clinical presentations. *World J Gastroenterol*. 2014 Jul 28; 20(28): 9330–9337. doi: 10.3748/wjg.v20.i28.9330
56. White DL, Kanwal F, El-Serag HB. Association between non alcoholic fatty liver disease and risk for hepatocellular cancer, based on systematic review. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012; 10:1342–1359.e2.
57. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, et al. Global epidemiology of non alcoholic fatty liver disease – Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology*. 2016; 64:73–84.
58. James Maurice, clinical research fellow and Pinelopi Manousou, hepatology consultant. Non-alcoholic fatty liver disease. *ClinMed (Lond)*. 2018 Jun; 18(3): 245–250. doi: 10.7861/clinmedicine.18-3-245
59. Sinn DH, Kang D, Chang Y, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and progression of coronary artery calcium score: a retrospective cohort study. *Gut*. 2017. pp. 323–9.
60. Charlton MR, Burns JM, Pedersen RA, et al. Frequency and outcomes of liver transplantation for non alcoholic steatohepatitis in the United States. *Gastroenterology*. 2011; 141:1249–53.
61. McClain CJ, Mokshagundam SP, Barve SS, et al. Mechanisms of non-alcoholic steatohepatitis. *Alcohol* 2004; 34: 67-79
62. Marchesini G, Brizi M, Morselli-Labate AM, et al. Association of non alcoholic fatty liver disease with insulin resistance. *Am J Med* 1999; 107: 450-5.
63. Kim SP, Ellmerer M, Van Citters GW, Bergman RN. Primacy of hepatic insulin resistance in the development of the metabolic syndrome induced by an isocaloric moderate-fat diet in the dog. *Diabetes* 2003; 52: 2453-60
64. Festi D, Colecchia A, Sacco T, Bondi M, Roda E, Marchesini G. Hepatic steatosis in obese patients: Clinical aspects and prognostic significance. *ObesRev* 2004; 5:27-42.
65. Ikejima K, Okumura K, Lang T, Honda H, Abe W, Yamashina S, Enomoto N, Takei Y, Sato N. The role of leptin in progression of non alcoholic fatty liver disease. *HepatolRes* 2005; 33:151-154.

66. Sargin H1, Sargin M, Gozu H, Orcun A, Baloglu G, Ozisik M, Seker M, Uygur-Bayramicli O. Is adiponectin level a predictor of non alcoholic fatty liver disease in non diabetic male patients? *World J Gastroenterol.* 2005; 11:5874-7
67. Perry RJ, Kim T, Zhang XM, Lee HY, Pesta D, Popov VB, Zhang D, Rahimi Y, Jurczak MJ, Cline GW, Spiegel DA, Shulman GI. Reversal of hypertriglyceridemia, fatty liver disease, and insulin resistance by a liver targeted mitochondrial uncoupler. *Cell Metab* 2013 Nov5;18 :740-8.
68. Takaki A, Kawai D, Yamamoto K. Multiple Hits, Including Oxidative Stress, as Pathogenesis and Treatment Target in Non-Alcoholic Steatohepatitis (NASH). *Int. J. Mol. Sci.* 2013;14; 20704-20728
69. Periasamy S, Chien SP, Chang PC, Hsu DZ, Liu MY. Sesame oilmitigates nutritional steatohepatitis viaattenuation of oxidative stress and inflammation: a tale of two-hit hypothesis. *J NutrBiochem.* 2014 Feb; 25:232- 40
70. Tilg H, Moschen AR. Evolution of inflammation in non alcoholic fatty liver disease: the multiple parallel hits hypothesis. *Hepatology* 2010;52: 1836–46
71. Angulo P, Hui JM, Marchesini G, Bugianesi E, George J, Farrell GC, et al. The NAFLD fibrosis score: a non invasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology.* (2007) 45:846–54. 10.1002/hep.21496
72. Sterling R, et al. Development of a simple non invasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. *Hepatology* 2006; 43:1317–25.
73. Wai CT, Greenson JK, Fontana RJ, et al. A simple non invasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003; 38:518-26.
74. Giorgio Bedogni, Stefano Bellentani, Lucia Miglioli, Flora Masutti, Marilena Passalacqua, Anna Castiglione, and Claudio Tiribelli. *BMC Gastroenterol.* 2006; 6: 33. doi: 10.1186/1471-230X-6-33
75. Ampuero J, Pais R, Aller R, Gallego-Durán R, Crespo J, García-Monzón C, et al. Development and validation of hepamet fibrosis scoring system—a simple, non invasive test to identify patients with non alcoholic fatty liver disease with advanced fibrosis. *ClinGastroenterolHepatol.* (2020) 18:216–225.e5. 10.1016/j.cgh.2019.05.051
76. Orsolya Csenteri, Zoltán Jancsó, Gergő József Szöllösi, Péter Andréka, and Péter Vajér. Differences of cardiovascular risk assessment in clinical practice using SCORE and SCORE2. 2022; 9(2): e002087. doi: 10.1136/openhrt-2022-002087
77. Üner S, Balcılar M. Turkey House hold Health Survey: Prevalence of Risk Factors of Non-Communicable Diseases 2017 (STEPS). Ankara, World Health Organization Turkey Office, 2018:2.
78. Angel a. garcía-peña esther de-vries, jairo aldana-bitar, edward cáceres, juan botero, juan vásquez-jiménez, roberto tamara, peter olejua. Cardiovascular risk prediction models in people living with hiv in colombia. *Revinvestclin.* 2022;74(1):23-30. doi: 10.24875/rvc.21000251.

79. Haraoui B, Liu PP, Papp KA. Managing cardiovascular risk in patients with chronic inflammatory diseases. *ClinRheumatol* 2012; 31:585-94.
80. Ralph B. D'Agostino Sr, PhD; Scott Grundy, MD, PhD; Lisa M. Sullivan, PhD; et al. Validation of the Framingham Coronary Heart Disease Prediction Scores Results of a Multiple Ethnic Groups Investigation. *JAMA*. 2001;286(2):180-187. doi:10.1001/jama.286.2.180
81. David Chipayo-Gonzales, MD Harish Ramakrishna, MD, FACC, FESC, FASEIvan J. Nuñez-Gil, MD, PhD, FESC. Score2: A New Updated Algorithm to Predict Cardiovascular Disease Risk in Europe. Published: September 23, 2021.DOI: <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2021.09.033>.
82. Score2 Working Groupand ESC Cardiovascular Risk Collaboration. SCORE2 risk prediction algorithms: New models to estimate 10-year risk of cardiovascular disease in Europe. *Eur Heart J*. 2021; 42: 2439-2454
83. Mattias Brunström, Jonas Andersson, Mats Eliasson, Michael Fu, Per-Olof Hansson, Stefan Söderberg. SCORE2—an updated to olfoforestimating cardiovascular risk. *The medical journal*. 2021; 118:21164 *Medicaljournal* 40/2021 *Lakartidningen.se*2021-09-29
84. Gerd Assmann , Paul Cullen, Helmut Schulte. Simple scoringscheme for calculating the risk of acute coronary events based on the 10-year follow-up of the prospective cardiovascular Münster (PROCAM) study. PMID: 11804985 DOI: 10.1161/hc0302.102575
85. Mokdad AH, Ford ES, Bowman BA, Dietz WH, Vinicor F, Bales VS, et al. Prevalence of obesity, diabetes, and obesity-related health risk factors, 2001. *JAMA*. 2003 Jan;289(1):76–9.
86. Van Gaal LF, Mertens IL, De Block CE. Mechanism slinking obesity with cardiovascular disease. *Nature*. 2006 Dec;444(7121):875–80.
87. Ortega FB, Lee DC, Katzmarzyk PT, Ruiz JR, Sui X, Church TS, et al. The intriguing metabolically healthy but obese phenotype: cardiovascular prognosis and role of fitness. *Eur Heart J*. 2013 Feb;34(5):389–97.
88. Primeau V, Coderre L, Karelis AD, Brochu M, Lavoie ME, Messier V, et al. Characterizing the profile of obese patients who are metabolically healthy. *Int J Obes*. 2011 Jul;35(7):971–81.
89. Chunxiao Liua Chunxiu Wanga Shaochen Guana Hongjun Liua Xiaoguang Wua Zhongying Zhanga Xiang Gua Yanlei Zhanga Yan Zhaoa Lap Ah Tseb Xianghua Fanga. The Prevalence of Metabolically Healthy and Unhealthy Obesity according to Different Criteria. *ObesFacts* 2019; 12:78–90. <https://doi.org/10.1159/000495852>
90. Phillips CM, Dillon C, Harrington JM, McCarthy VJ, Kearney PM, Fitzgerald AP, et al. Defining metabolic ally healthy obesity: role of dietary and lifestyle factors. *PLoSOne*. 2013 Oct;8(10): e76188.
91. Velho S, Paccaud F, Waeber G, Vollenweider P, Marques-Vidal P (2010) Metabolically healthy obesity: different prevalence susing different criteria. *Eur J ClinNutr* 64: 1043-1051. doi: <https://doi.org/10.1038/ejcn.2010.114>.
92. Catherine M. Phillips, Christina Dillon, Janas M. Harrington, Vera JC Mc Carthy, Patricia M. Kearney, Anthony P. Fitzgerald, Ivan J. Perry. Defining Metabolically Healthy Obesity: Role

of Dietary and Lifestyle Factors. Published: October 17, 2013
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0076188>

93. Yoo HK, Choi EY, Park EW, Cheong YS, Bae RA (2013) Comparison of Metabolic Characteristics of Metabolically Healthy but Obese (MHO) Middle-Aged Men According to Different Criteria. *Korean J FamMed* 34: 19-26. doi:<https://doi.org/10.4082/kjfm.2013.34.1.19>. PubMed: 23372902.
94. Y Gutiérrez-Grobe, E Juárez-Hernández, B A Sánchez-Jiménez, M H Uribe-Ramos, M H Ramos-Ostos, M Uribe I, N C Chávez-Tapia. Lessliverfibrosis in metabolically healthy compared with metabolically unhealthy obese patients with non-alcoholic fatty liver disease. doi: 10.1016/j.diabet.2017.02.007. Epub 2017 Mar 16.
95. Ampuero J, Aller R, Gallego-Durán R, Banales JM, Crespo J, García-Monzón C, et al. The effects of metabolic status on non-alcoholic fatty liver disease related outcomes, beyond the presence of obesity. *Aliment Pharmacol Ther* 2018; 48:1260–70.
96. Pajunen P., Kotronen A., Korpi-Hyövälti E., Keinänen-Kiukaanniemi S., Oksa H., Niskanen L., Saaristo T., Saltevo J.T., Sundvall J., Vanhala M., et al. Metabolically healthy and unhealthy obesity phenotypes in the general population: The FIN-D2D Survey. *BMC PublicHealth*. 2011; 11:754. doi: 10.1186/1471-2458-11-754.
97. Du T., Yu X., Yuan G., Zhang J., Sun X. Combined influence of non alcoholic fatty liver and body size phenotypes on diabetes risk. *Cardiovasc. Diabetol*. 2015; 14:144. doi: 10.1186/s12933-015-0306-0.
98. Messier V., Karelis A.D., Robillard M.E., Bellefeuille P., Brochu M., Lavoie J.M., Rabasa-Lhoret R. Metabolically healthy but obese individuals: Relationship with hepatic enzymes. *Metabolism*. 2010; 59:20–24. doi: 10.1016/j.metabol.2009.06.020.
99. Rebecca P. Gelber, MD, DrPH, J. Michael Gaziano, MD, MPH, E. John Orav, PhD, JoAnn E. Manson, MD, DrPH, Julie E. Buring, ScD, and Tobias Kurth, MD, ScD. *J Am Coll Cardiol*. 2008 Aug 19; 52(8): 605–615. doi: 10.1016/j.jacc.2008.03.066
100. Eckel N, Li Y, Kuxhaus O, Stefan N, Hu FB, Schulze MB. Transition from metabolic healthy to unhealthy phenotypes and association with cardiovascular disease risk across BMI categories in 90 257 women (the Nurses' Health Study): 30 year follow-up from a prospective cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018;6(9):714–724.
101. Kramer CK, Zinman B, Retnakaran R. Are metabolically healthy overweight and obesity benign conditions? A systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2013; 159:758–769.
102. Christina Voulgari, Nicholas Tentolouris, Polychronis Dilaveris, Dimitris Tousoulis, Nicholas Katsilambros, Christodoulos Stefanadis. Increased heart failure risk in normal-weight people with metabolic syndrome compared with metabolically healthy obese individuals. 2011 Sep 20;58(13):1343-50. doi: 10.1016/j.jacc.2011.04.047.