T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

OBEZ VE FAZLA KİLOLU HASTALARDA VİSERAL VE PERİRENAL YAĞ DOKU KALINLIĞININ AKIM ARACILI DİLATASYON (FMD) YÖNTEMİ İLE ÖLÇÜLEN ENDOTEL FONKSİYONLARI İLE İLİŞKİSİ

Dr. Merve KÖSE

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL / 2020

T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

OBEZ VE FAZLA KİLOLU HASTALARDA VİSERAL VE PERİRENAL YAĞ DOKU KALINLIĞININ AKIM ARACILI DİLATASYON (FMD) YÖNTEMİ İLE ÖLÇÜLEN ENDOTEL FONKSİYONLARI İLE İLİŞKİSİ

Dr. Merve KÖSE

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Turgut KARABAĞ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL / 2020

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca hekimliği ve iş disipliniyle kendime örnek aldığım değerli hocam Uzm. Dr. Mehmet Emin PİŞKİNPAŞA olmak üzere tüm hocalarıma;

Tezimle ilgili benden ilgi ve desteğini hiç esirgemeyen çok kıymetli hocalarım Prof. Dr. Turgut KARABAĞ ve Uzm. Dr. Yücel BARUT' a,

Birlikte çalışmaktan onur duyduğum ve bana çok şey öğreten sevgili kıdemlilerim Hülya Nur ÖZGE, Ezgi TÜRKOĞLU ve Abdulkadir GÜRSUL' a ve sevgili çömezlerim Efe Yavuz ADEM, Ezgi AYDOĞAN, Yunus BOZKURT, Begüm GÜLEŞİR ve Oğuz ALTUNOK' a,

Asistanlık sürecinde tanıdığım ve birlikte çalıştığım için kendimi şanslı hissettiğim, iyi ki tanımışım dediğim canım dostlarım Hülya Nur ÖZGE, Ezgi TÜRKOĞLU ve Ezgi AYDOĞAN' a,

Asistanlığa ilk başladığım günden beri dostluğunu ve desteğini benden esirgemeyen, her zaman dostluklarıyla yanımda olan Aysel ÖZKAHRAMAN, Esma Nur SAĞLAM, Banu Betül KOCAMAN, Zahide ŞENCAN ve Rabia ABUL' a,

Birlikte çalışmaktan keyif aldığım sevgili eş kıdemlerim Ufuk Süleyman TANER, Muzaffer Ece HAKAN ve Burçak KARA' ya,

Sadece öğretim hayatımda değil, her zaman yanımda olarak bana destek veren annem babam ve kardeşlerime, son olarak da sevgili eşim İlkin Sever KÖSE' ye sonsuz teşekkürler…

Dr. Merve KÖSE

İstanbul / 2020

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

ÖNSÖZ ..... **i**
İÇİNDEKİLER ..... **ii**
SİMGELER VE KISALTMALAR ..... **iv**
TABLO LİSTESİ ..... **viii**
ŞEKİL LİSTESİ ..... **ix**
ÖZET ..... **x**
ABSTRACT ..... **xii**
1. GİRİŞ ve AMAÇ **1**
2. GENEL BİLGİLER **3**
2.1. Obezite Tanımı 3
2.1.1. Obezite Epidemiyolojisi 3
2.1.2. Obezite Etiyolojisi 5
2.1.3. Obezite Görülme Sıklığındaki Artışın Nedenleri 8
2.1.4. Obezitenin Değerlendirilmesinde Kullanılan Yöntemler 9
2.1.4.1. Biyoelektrik İmpedans Analizi (BİA) 10
2.1.4.2. Vücut Bileşiminin Değerlendirilmesindeki Dolaylı (Antropometrik) Yöntemler 11
2.1.5. Obeziteye Eşlik Eden Hastaliklar 16
2.1.5.1. Kardiyovasküler Hastalıklar (KVH) 17
2.1.5.2. Metabolik sendrom ve prediyabet 20
2.1.5.3. Tip 2 Diabetes Mellitus (TİP 2 DM) 22
2.1.5.4. Dislipidemi 24
2.1.5.5. Hipertansiyon 25
2.1.5.6. Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı 26
2.1.5.7. Uyku Apne/Astım/Reaktif Hava Yolu Hastalıkları 28
2.1.5.8. Obezite ve Gastrointestinal Problemler 29
2.1.5.9. Osteoartrit 30

2.1.5.10.Obezite ve Kanser 30
2.2. Endotel ve Fonksiyonları 31
2.2.1. Endotel Disfonksiyonu 34
2.2.2. Endotel Disfonksiyonlarının değerlendirmesi 35
2.2.2.1. Akım aracılı endotel bağımlı dilatasyon (FMD) 36
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER 39
3.1. Çalışma Grubunun Seçimi 39
3.2. Çalışmaya Dahil Edilme ve Hariç Tutulma Kriterleri 40
3.3. Etik Kurul Onayı 40
3.4. Ultrasonografik İnceleme 40
3.5. Akım Aracılı Dilatasyon (FMD) 41
3.6. Ekokardiyografik İnceleme 42
3.7. Metabolik Parametre İncelemesi 42
3.8. İstatistiksel Yöntemler 42
4. BULGULAR 43
4.1. Hastaların Demografik Özellikleri 43
4.2. Gruplar Arası Ekokardiyografi Parametrelerinin Karşılaştırılması 46
4.3. Gruplar Arası Doku Doppler Ekokardiyografi Bulgularının Karşılaştırılması ... 48
4.4. Gruplar Arası Akım Aracılı Dilatasyon (FMD), Brakial Arter İntima Media Kalınlığı ve Perirenal Visseral Yağ Doku Kalınlıklarının Karşılaştırılması 50
4.5. Gruplar Arası Metabolik Parametrelerin Karşılaştırılması 53
4.6. Gruplar Arası Risk Faktörlerinin Karşılaştırılması 55
4.7. FMD ile Yaş, İntima Media, Visseral ve Perirenal Yağ Kalınlığı Korelasyonu 56
4.8. FMD ile Bel-Kalça Çevresi, Homa-Ir, Hba1c, Diyastolik Fonksiyonların Korelasyonu 56
5. TARTIŞMA 58
6. SONUÇ 64
7. KAYNAKLAR 65
8. ÖZGEÇMİŞ 73

SİMGELER VE KISALTMALAR

ACE : Anjiotensin converting enzyme

ADMA : Asimetrik dimetilarginine

ADRB3 : B3 adrenerjik reseptör

AF : Atrial fibrilasyon

AHİ : Apne-hipopne indeksi

AKŞ : Açlık kan şekeri

ALT : Alanin aminotransferaz

apoB-100 : Apolipoprotein B-100

ARB : Anjiotensin reseptör blokeri

AST : Aspartat aminotransferaz

BDNF : Beyin kaynaklı nörotrofik faktör

BİA : Biyoelektrik impedans analizi

BKİ : Beden kitle indeksi

BT : Bilgisayarlı tomografi

Ca : Kalsiyum

cGMP : Siklik guanozin monofosfat

CRP : C-Reaktif protein

DEXA : Dual X-ışını absorbsiyometre

D2O : Döteryum oksit

DPA : Dual foton absorbsiyometre

DPP-4 : Dipeptidil peptidaz-4

DSÖ : Dünya sağlık örgütü

EDRF : Endotel kaynaklı gevşetici faktör

ENPP1 : Ekonükleotid pirofosfataz/fosfodiesteraz 1

ET-1	**:** Endotelin-1
FE+2	**:** Demir
FGFR-1	**:** Fibroblast büyüme faktörü reseptör-1
FMD	**:** Akım aracılı dilatasyon
GBD	**:** Global burden of disease
GLP-1	**:** Glukagon like peptit-1
GÖRH	**:** Gastroözefajial reflü hastalığı
HDL	**:** Yüksek yoğunluklu lipoprotein
HT	**:** Hipertansiyon
IARC	**:** Uluslararası kanser araştırma ajansı
ICAMs	**:** İntersellülar adezyon molekülleri
IDF	**:** Uluslararası diyabet federasyonu
IGF-1	**:** İnsülin benzeri büyüme faktörü-1
KAH	**:** Koroner arter hastalığı
KB	**:** Kan basıncı
KG	**:** Kilogram
KY	**:** Kalp yetmezliği
LCT	**:** Laktaz
LDL	**:** Düşük yoğunluklu lipoprotein
LEP/LEPR	**:** Leptin/ Leptin resetörü
M	**:** Metre
MC4R	**:** Melanokortin-4 reseptörü
MetS	**:** Metabolik sendrom
MTNR1B	**:** Melatonin reseptör 1 B
MRG	**:** Manyetik rezonans görüntüleme
NAYKH	**:** Non alkolik yağlı karaciğer hastalığı
NCD-RisC	**:** Bulaşıcı olmayan hastalıklar risk faktörleri işbirliği

NCEP-ATP III : National cholesterol education program adult treatment panel-III

NHANES-3 : Ulusal sağlık ve beslenme araştırması anketi

NSTEMI : ST elevasyonu olmayan akut koroner sendrom

NO : Nitrik oksit

NOS : Nitrik oksit sentetaz

OECD : İktisadi işbirliği ve gelişme teşkilatı

OSAS : Obstrüktif uyku apnesi sendromu

PAI-1 : Plazminojen aktivatör inhibitör-1

PAF : Platelet aktive edici faktör

PCSK1 : Propotein konvertaz subtilisin kexin-1

PDGF : Platelet kaynklı büyüme faktörü

PGI2 : Prostasiklin

RAA : Renin anjiotensin aldesteron

RVA : Sağ ventrikül A dalgası

RVE : Sağ ventrikül E dalgası

RVS : Sağ ventrikül S dalgası

SGLT-2 : Sodyum glukoz transporter-2

SYA : Serbest yağ asidi

TBSA : Türkiye beslenme ve sağlk araştırması

TEMD : Türkiye endokrinoloji ve metabolizma derneği

TFA : Tek foton absorbsiyometri

TG : Trigliserit

TGF-β : Transforming growth factor- β

TKrHRF : Türkiye Kronik Hastalıklar ve Risk Faktörleri Sıklığı Çalışması

TLR-4 : Tool like reseptör-4

TOBEC : Total vücut geçirgenliği

t-PA	**:** Doku tipi plazminojen aktivatörü
TRACE	**:** Trandolapril cardiac evaluation
TURDEP-1	**:** Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması-1
TURDEP-2	**:** Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması-2
USG	**:** Ultasonografi
VAİ	**:** Viseral adipozite indeksi
VCAMs	**:** Vasküler hücre adezyon molekülleri
VEGF	**:** Vasküler endotelyal growth factör
VKİ	**:** Vücut kitle indeksi
VLDL	**:** Çok düşük yoğunluklu lipoprotein
VWF	**:** Von willebrand faktör

TABLO LİSTESİ

Sayfa No

Tablo 1: BİA ölçümünde dikkat edilmesi gereken hususlar 11
Tablo 2: Yetişkinlerde obezitenin BKİ' ne göre derecelendirilmesi (kg/m²) 12
Tablo 3: Toplumlara Özgü Abdominal Obeziteyi Tanımlayan Bel Çevresi Değerleri .. 15
Tablo 4: NCEP-ATP III Metabolik sendrom tanı kriterler 20
Tablo 5: Metabolik sendrom risk faktörleri 21
Tablo 6: Fazla kilolu ve obezlerde risk faktörleri açısından yıllık taramada bakılanlar .. 22
Tablo 7: Endotel hücrelerinden salgılanan maddeler 33
Tablo 8: Endotel disfonksiyonu ile birlikte olan bozukluklar 35
Tablo 9: Endotelyal disfonksiyonun belirteçleri 36
Tablo 10: Hastaların Cinsiyet Dağılımı 43
Tablo 11: Hastaların Yaş Dağılımı 43
Tablo 12: Gruplar arası cinsiyet dağılımı 44
Tablo 13: Gruplar arası demografik özelliklerin karşılaştırılması 45
Tablo 14: Gruplar arası ekokardiyografi parametrelerinin karşılaştırılması 47
Tablo 15: Gruplar arası doku dopler karşılaştırılması 49
Tablo 16: Gruplar arası akım aracılı dilatasyon (FMD), brakial arter intima media kalınlığı ve perirenal viseral yağ doku kalınlıklarının karşılaştırılması 53
Tablo 17: Gruplar arası metabolik parametrelerin karşılaştırılması 54
Tablo 18: Gruplar arası risk faktörlerinin karşılaştırılması 55
Tablo 19: FMD ile USG Ölçümleri ve Yaş Korelasyonu 56
Tablo 20: FMD ile Bel-Kalça Çevresi, BKI, HOMA-IR, HBA1C Diyastolik Fonksiyonların Korelasyonu 57

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa No

Şekil 1: Dünya Sağlık Örgütü'ne göre 2016 yılı 18 yaş üzeri (hem kadın hem erkek) Avrupa'da obezite görülme sıklığı en fazla olan ülkeler 4
Şekil 2: BKİ ile kardiyovasküler mortalite arasındaki risk artışı 19
Şekil 3: Beden kitle indeksi (kg/m²) ile dislipidemi görülme yüzdesi (%) arası ilişki..... 24
Şekil 4: Endotel fonksiyonu 33
Şekil 5: Gruplar Arası FMD Grafiği..... 51
Şekil 6: Gruplar Arası Ortalama Perirenal Yağ Doku Kalınlık Grafiği..... 51
Şekil 7: Gruplar Arası Ortalama Viseral Yağ Doku Kalınlık Grafiği 52
Şekil 8: Gruplar Arası İntima Media Kalınlık Grafiği..... 52

ÖZET

Giriş ve Amaç: Obezite vücutta yağ dokusunun aşırı birikimi sonucu meydana gelen, diyabetes mellitusa ,kardiyovasküler hastalıklara (özelikle kalp hastalığı ve inme), kas iskelet sistemi hastalıklarına, hipertansiyona, hiperlipidemiye, kanserlere (endometriyum, meme, kolon gibi) neden olabilen kronik, kompleks ve multifaktöryel bir hastalıktır. Yağ dokusu büyük bir endokrin organ olarak kabul edilmektedir. Obezite ile ilişkili hastalıkların patogenezinde yağ dokusundan salgılanan birçok molekülün (adipokin veya adipositokinler) doğrudan yahut dolaylı olarak rolü mevcuttur. Aterogenezis öncesi gelişen bir fonksiyon bozukluğu olan endotelyal disfonksiyonu sonucunda damar duvarında düz kas hücre proliferasyonu, lökosit adezyonu ve trombozise yatkınlık oluşmaktadır. Endotelyal disfonksiyonunun aterosklerozisin erken evrelerinde ortaya çıktığı gösterilmiştir. Obez bireylerde artmış yağ dokusundan sekrete edilen otokrin parakirin ve endokrin etkileri olan adipositokinlerin, kronik inflamasyon, artmış oksidadif stress ve insulin rezistansı gibi birçok mekanizmayla endotelyal disfonksiyonu gelişmesine katkıda bulunduğu gösterilmiştir. Biz de çalışmamızda; tanımlanmış kardiyovasküler hastalığı olmayan fazla kilolu ve obez hastalarla normal kilolu hastalar arasında viseral yağ dokusu kalınlığı ile akım aracılı dilatasyon yöntemiyle saptanan ve erken aterosklerozun belirteci olarak kullanılabilen endotel disfonksiyonu arasında bir ilişki olup olmadığını araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Hasta gruplarının seçiminde 01.01.2020-01.06.2020 tarihleri arasında İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç hastalıkları polikliniği'ne başvuran ve vücut kitle indeksi (VKİ) >25 kg/m² olup kanıtlanmış koroner arter hastalığı olmayan obez ve fazla kilolu hastalar ile VKİ 18,55-24,99 arasında sağlıklı kontrol grubu prospektif olarak dahil etme/hariç tutma kriterlerine göre araştırmaya dahil edildi. Çalışmaya alınan her bireye çalışma hakkında bilgi verilerek, aydınlatılmış onam formu okutuldu ve imzalatıldı. Olguların ilk başvurusunda boy

(m) ve vücut ağırlıkları (kg) ölçülerek, kg/ m² cinsinden vücut kitle indeksleri (VKİ) hesaplandı. Hastaların ve kontrol gruplarının bel ve kalça çevresi ölçümleri kaydedildi. Her iki grupta aşikar koroner arter hastalığı anamnez, fizik muayene, ekg ve ekokardiyografi çekilerek ekarte edildi. Ve gerekli görülen olgularda efor testi ve miyokart sintigrafisine başvuruldu. Her iki gruba aynı radyoloji uzmanı tarafından karın ultrasonu yapılarak perirenal ve viseral yağ doku kalınlıkları ölçüldü. Sonrasında her iki gruba ekokardiyografi yapıldı ve akım aracılı dilatasyon (FMD) ölçüldü. Her iki çalışma grubundaki olguların; 8-12 saat açlık sonrasında, açlık kan glukozu, trigliserit, LDL, HDL, açlık insülini, üre-kreatinin, aspartat aminotransferaz, alanin aminotransferaz, HBA1C, HOMA-IR serum düzeylerine bakmak için antekubital bölgeden venöz kan örnekleri alındı.

Bulgular: Vaka grubu (fazla kilolu ve obez) ve kontrol grubu olarak iki grup alındı. Vaka ve kontrol grupları arasında perirenal ve viseral yağ doku kalınlığı vaka grubunda anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p<0,001$). Yine vaka ve kontrol grupları arasında akım aracılı dilatasyon oranlarının vaka grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak azaldığı saptanmıştır ($p<0,001$). Ayrıca perirenal ve viseral yağ doku kalınlık artışıyla akım aracılı dilatasyon arasında zayıf negatif korelasyon saptanmıştır (sırasıyla r:-0,192, $p<0,02$, r:-0,244, $p<0,005$).

Sonuç: Erken dönemde brakiyal arterden non invaziv yol ile elde edilen endotel fonksiyonları bireylerin viseral yağ doku kalınlıkları ile ilişkili olması kilo vermenin ateroskleroz gelişmesinden önce primer korunmada önemli olabileceğini düşündürmektedir. Bu hastalarda ultrasonografi ile ölçülen viseral yağ doku kalınlıkları korunmada tedavi hedefi olarak kullanılabileceğini düşünmekteyiz. Bunun yanı sıra brakiyal arterden kolayca ölçülebilecek intima media kalınlığı da endotel fonksiyonları ile ilişkili göründüğü için kalınlaşmış intima media kalınlığı da endotel fonksiyonlarının durumu hakkında bize dolaylı bilgi verebilir.

Anahtar Kelimeler: Obezite, koroner arter hastalığı, viseral yağ doku kalınlığı, perirenal yağ doku, endotel disfonksiyonu, akım aracılı dilatasyon (FMD), intima media kalınlığı

ABSTRACT

Introduction and Objective: Obesity is a chronic, complex, and multifactorial disease that occurs as a result of excessive accumulation of adipose tissue in the body and may result in diabetes mellitus (DM), cardiovascular diseases (CVDs) (particularly heart disease and stroke), musculoskeletal disorders (MSDs), hypertension, hyperlipidemia, and cancer (e.g. endometrium, breast, colon). Adipose tissue is considered a large endocrine organ. Many molecules secreted by adipose tissue (adipokine or adipocytokines) have a direct or indirect role in the pathogenesis of obesity-related diseases. Smooth muscle cell proliferation, leukocyte adhesion, and predisposition to thrombosis occur in the vessel wall due to endothelial dysfunction, a dysfunction that develops before atherogenesis. Endothelial dysfunction has been shown to develop in the early stages of atherosclerosis. Adipocytokines with autocrine, paracrine, and endocrine effects, which are secreted by increased adipose tissue in individuals with obesity, have been shown to contribute to the development of endothelial dysfunction through many mechanisms such as chronic inflammation, increased oxidative stress, and insulin resistance. In this study, we aimed to investigate whether there was a relationship between visceral adipose tissue (VAT) thickness and endothelial dysfunction, which is detected by the flow-mediated dilation (FMD) method and can be used as a marker of early atherosclerosis, in overweight and obese patients without any defined CVDs and individuals with normal weight.

Materials and Methods: In the selection of patient groups, obese or overweight patients with a body mass index (BMI) of >25 kg/m², who were admitted to the Istanbul Training and Research Hospital Internal Medicine outpatient clinic between 01.01.2020 and 01.06.2020 and had no proven coronary artery disease, and healthy individuals with a BMI of 18.55-24.99 kg/m² were included in this prospective study according to the study inclusion and exclusion criteria. All individuals participating in the study were informed about the study and they read and signed informed

consent forms. The height (m) and body weights (kg) of the patients were measured at initial admission and BMI was calculated in kg/m². The waist and hip circumference measurements of the patient and control groups were recorded. In both groups, coronary artery disease was ruled out through anamnesis, physical examination, electrocardiography (ECG), and echocardiography. Cardiac stress test and myocardial scintigraphy were performed, when necessary. In both groups, an abdominal ultrasound was performed by the same radiologist, and perirenal adipose tissue (PAT) and VAT thicknesses were measured. Then, echocardiography was performed in both groups and FMD was measured. Following 8-12 hours of fasting, venous blood samples were collected from the antecubital region of the patients in both groups to examine fasting blood glucose, triglycerides, low-density lipoprotein (LDL), high-density lipoprotein (HDL), fasting insulin, urea, creatinine, aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), Hemoglobin A1c (HbA1c), and homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) serum levels.

Results: The participants were divided into two groups: the patient group (including overweight and obese individuals) and the control group. The PAT and VAT thicknesses were found to be significantly higher in the patient group compared to the control group ($p<0.001$). There was a significant decrease in the FMD levels of the patient group compared to those of the control group ($p<0.001$). Furthermore, there was a weak negative correlation between increased PAT and VAT thicknesses and FMD (r:-0,192, $p<0.02$, r:-0.2244, p0.005, respectively).

Conclusion: The relationship between endothelial function obtained in the early period from the brachial artery using a non-invasive method and the VAT thicknesses of individuals suggests that weight loss may be important in primary prevention before the development of atherosclerosis. We believe that VAT thicknesses measured via ultrasonography in these patients can be used as a treatment goal in prevention. Moreover, increased intima-media thickness (IMT), which can be easily measured from the brachial artery, can provide indirect information about the status of endothelial functions since it seems to be associated with endothelial functions.

Keywords: Obesity, coronary artery disease, visceral adipose tissue thickness, perirenal fat tissue, endothelial dysfunction, flow-mediated dilation (FMD), intima-media thickness.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Obezite vücutta yağ dokusunun aşırı birikimi sonucu meydana gelen, diyabete, kardiyovasküler hastalıklara (özelikle kalp hastalığı ve inme), kas iskelet sistemi hastalıklarına, hipertansiyona, hiperlipidemiye, kanserlere (endometriyum, meme, kolon gibi) neden olabilen kronik, kompleks ve multifaktöryel bir hastalıktır. Obezite gelişimine katkıda bulunan çevresel ve herediter genetik faktörler, psikolojik etmenler, hormonlar, yaşam şekli gibi birçok faktör mevcuttur. Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde sıklığı son yıllarda önemli oranda artmıştır. Dünya Sağlık Örgütü 1980'den bu yana obez sayısının iki katına çıktığını, 2008'de 1,5 milyar insanın fazla kilolu (VKİ 25–29,9 kg/m^2 arası) olduğunu, bunlar arasında 200 milyon erkek ve 300 milyon kadının ise aşırı kilolu (VKİ 30 kg/m^2 ve üstü) olduğunu yayınlamıştır. Aynı zamanda Dünya Sağlık Örgütü 2010 yılı raporunda 5 yaş altı çocuklarda 43 milyon obez olduğunu bildirmiştir. Dünyada her 10 kişiden birinin obez olduğu düşünülmektedir (1). Ülkemizde 20 yaş üstünde 26,499 bireyle yapılan ve 2011 tarihinde yayınlanan "Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması–2" (TURDEP 2) verilerine göre fazla kilolu oranı % 37,5, obez oranı ise % 31 olarak bildirilmiştir (2).

Yağ dokusu büyük bir endokrin organ olarak kabul edilmektedir. Obezite ile ilişkili hastalıkların patogenezinde yağ dokusundan salgılanan birçok molekülün (adipokin veya adipositokinler) doğrudan yahut dolaylı olarak rolü mevcuttur. Aterogenezis öncesi gelişen bir fonksiyon bozukluğu olan endotel disfonksiyonu sonucunda damar duvarında düz kas hücre proliferasyonu, lökosit adezyonu ve trombozise yatkınlık oluşmaktadır (3). Endotel disfonksiyonunun aterosklerozisin erken evrelerinde ortaya çıktığı gösterilmiştir (4). Obez bireylerde artmış yağ dokusundan sekrete edilen otokrin parakirin ve endokrin etkileri olan adipositokinlerin, kronik inflamasyon , artmış oksidadif stress ve insülin rezistansı

gibi birçok mekanizmayla endotel disfonksiyonu gelişmesine katkıda bulunduğu gösterilmiştir.

Endotel disfonksiyonda ilk olay, NO (nitrik oksit) aracılığı ile olan endotel bağımlı vazodilatasyonun bozukluğudur. Endotel disfonksiyonun ana mekanizması NO üretimi veya aktivitesindeki bozukluktan kaynaklıdır ve bu durumun aterosklerozu tetiklediği öne sürülmektedir.Endotel fonksiyonları hem konvansiyonel hem de girişimsel yöntemler ile değerlendirilebilmektedir. Doppler ultrasonografi ile brakiyal artere yönelik endotel kaynaklı akıma bağlı artmış dilatasyonun değerlendirilmesi, endotelyal disfonksiyonun yorumlanmasında sık olarak kullanılmaktadır. Bu nedenle çalışmamızda; tanımlanmış kardiyovasküler hastalığı olmayan fazla kilolu ve obez hastalarla normal kilolu hastalar arasında perirenal yağ dokusu kalınlığı ile akım aracılı dilatasyon yöntemiyle saptanan ve erken aterosklerozun belirteci olarak kullanılabilen endotel disfonksiyonu arasında bir ilişki olup olmadığını araştırmayı hedefledik.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. OBEZİTE TANIMI

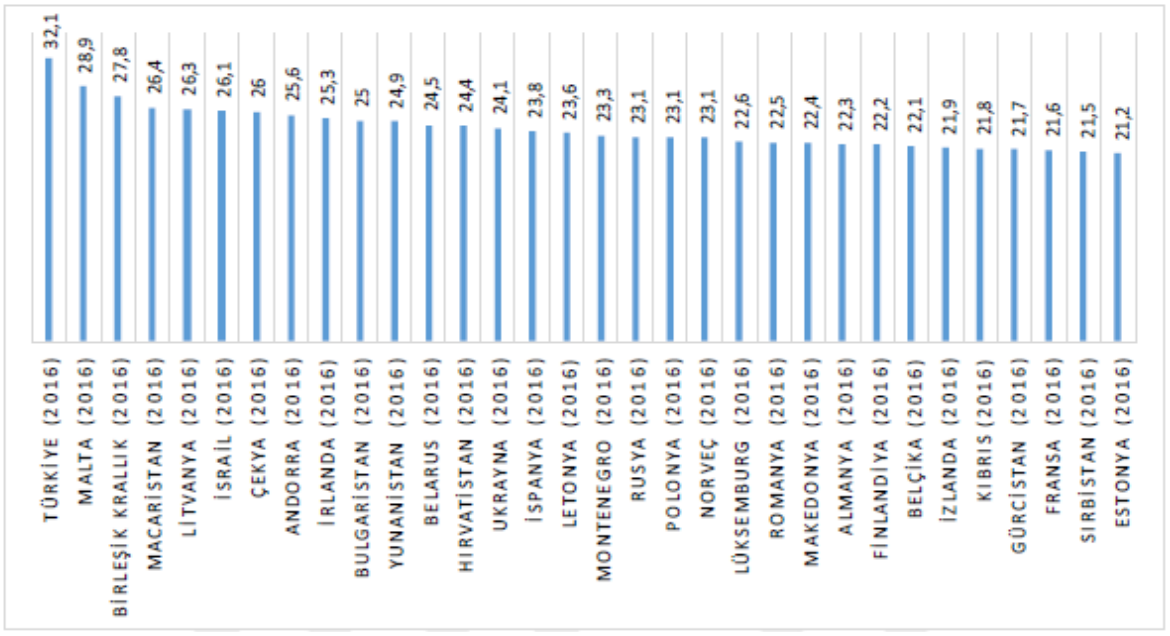
Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından "vücutta sağlık için risk oluşturabilecek seviyede aşırı veya anormal yağ birikimi" şeklinde tanımlanmış patolojik bir durumdur (5, 6). Birçok genetik, diyetsel, yaşam tarzı ve çevresel etkenlerin etkileşimi sonucunda meydana gelen medikal, psikolojik, sosyal ve ekonomik etkileri de olan ve tüm yaş ve sosyo-ekonomik grupları etkileyen tanısı kolay konulabilen fakat tedavisi zor olan dünya çapında önemli bir halk sağlığı sorunudur (7-9). Obezite, yetişkinlerde, ergenlerde ve çocuklarda prevalansı giderek artan önlenebilir bir halk sağlığı sorundur ve küresel bir salgın olarak kabul edilmektedir**.**

Vücuttaki yağ oranını belirlemek zor olduğu icin obezite, yüksek yağ oranı yerine aşırı kilo olarak adlandırılmaktadır (10). Yetişkin kadınlarda vücut ağırlığının %20-25'i, erkeklerde ise %15-18'i yağ dokusundan meydana gelmektedir. Yağ dağılımına göre bakılacak olursa; android ve jinoid olmak üzere iki tip obezite mevcuttur. Android tip obezite (santral veya elma tip obezite), daha çok karın ve göğüs bölgesinde hipertrofik yağ hücreleri biriken, erkeklerde sıklığı daha fazla olan ve kronik hastalıklar açısından daha riskli olan tiptir. Jinoid tip obezite (periferik veya armut tip obezite) vücudun alt bölgelerinde ve kalçalarda yağ dağılımının fazlalığı ile oluşan ve kadınlarda daha fazla görülen obezite tipidir (11).

2.1.1. Obezite Epidemiyolojisi

Obezite küresel boyutta önemli bir halk sağlığı sorunudur. Bulaşıcı Olmayan Hastalıklar Risk Faktörleri İşbirliği (Non Communicable Diseases Risk Factor Collaboration: NCD-RisC) Grubu'nun tahminlerine göre yetişkin nüfusta, obezite prevalansı, 1975 yılında erkeklerde %3,2 ve kadınlarda %6,4 iken; 2014 yılında

erkeklerde %10,8 ve kadınlarda %14,9' olarak artmıştır (12). Küresel Hastalık Yükü (Global Burden of Disease: GBD) Obezite İşbirliği Grubu 2015 Yılı Raporu'na göre, dünyada obez nüfus 711,4 milyona (603,7 milyon yetişkin) ulaşmıştır (13). DSÖ açıklamalarına göre, 2016 yılında tüm dünyadaki yetişkinlerin %39'u fazla kilolu, %13'ü ise obezdir (14). 2030 yılına kadar dünyadaki yetişkin nüfusunun tahmini % 11,38'i fazla kilolu ve % 20'sinin obez olacağı düşünülmektedir. Amerika Birleşik Devletlerin'de, önceki yaşam tarzı eğilimleri ve sonuçlarına dayalı tahminler, yetişkinlerin %85'inden fazlasının 2030' da aşırı kilolu veya obez olacağına işaret etmektedir (15). Türkiye'de obezite prevalansı da dünya genelindekine benzer şekilde her geçen gün artmaktadır. DSÖ verileri, 2016 yılında Türkiye'de 16.092.644 obez birey olduğu ve %29,5 prevalans ile Türkiye'nin, Avrupa'da obezitenin en sık görülen ülke olduğunu bildirmektedir (10).



Şekil 1: Dünya Sağlık Örgütü'ne göre 2016 yılı 18 yaş üzeri (hem kadın hem erkek) Avrupa'da obezite görülme sıklığı en fazla olan ülkeler

Türkiye'de EUROASPIRE-III çalışmasında %35.5 olan obezite sıklığı EUROASPIRE-IV çalışmasında %40.7 olarak belirlenmiştir (16). Eurostat verilerinde ise obezite sıklığının 2008 yılında %16.2 iken, 2014 yılında %21.2 olduğu görülmüştür (17). Türkiye'de obezite prevalansının 1997-1998 yıllarında 20 yaş ve üstü bireyler üzerinde yapılan Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Çalışması

(TURDEP-I)'nda %22.3 (kadınlarda %32.9, erkeklerde %13.2) iken bu çalışmadan 12 yıl sonra yapılan TURDEP-II' de ise %31.2'ye (kadınlarda %44.2, erkeklerde %27.3) yükseldiği görülmüştür (10,18). Sağlık Bakanlığı tarafından 2004 yılında yayınlanan 30 yaş ve üstü 15468 birey ile yapılmış "Sağlıklı Beslenelim, Kalbimizi Koruyalım" çalışması raporunda; Türkiye'de bireylerin %35'inin obez olduğu bildirilmiştir (kadınların %41.5'i, erkeklerin %21.2'si) (19). Türkiye genelinde 19056 kişi ile yapılan Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması (TBSA)-2010 sonucunda; yetişkinlerde obezite sıklığı %30.3 (erkeklerde %20.5, kadınlarda %41), morbid obezite görülme sıklığı %2.9 (erkeklerde %0.7, kadınlarda %5.3), 2011 yılında yapılan Türkiye Kronik Hastalıklar ve Risk Faktörleri Sıklığı Çalışması'nda (TKrHRF) obezite sıklığı erkeklerde %15, kadınlarda %29 olarak bulunmuştur (20,21). Türkiye Hane Halkı Sağlık Araştırması-2017 sonuçlarına göre ise erkeklerin %21.6'sı, kadınların %35.9'u olmak üzere toplam kişilerin %28.8'i obezdir (22). Türkiye' de yapılan 12 çalışmanın incelendiği bir meta-analizde ise obezite prevalansı kadınlarda %32.2, erkeklerde %18.2 saptanmıştır (23).

2.1.2. Obezite Etiyolojisi

Obezitenin oluşumu multifaktöriyeldir ve etiyoloji net bilinmemektedir (24). Obezitede enerji alımı artışı veya enerji harcanmasının azalması , enerji homeostazının bozulmasına neden olur. Genetik, epigenetik, fizyolojik, davranışsal, sosyokültürel ve çevresel pek çok fizyopatolojik etmen obezite gelişimine katkıda bulunmaktadır(10). Enerji dengesinin düzenlenmesi ve yağ depolarının oluşumundan biyolojik ortam (genetik/epigenetik etmenler) ile çevresel faktörler (davranışsal/ sosyal etmenler, kronik stres) arasında meydana gelen etkileşimler sorumludur. Kültürel, davranışsal ve çevresel faktörler (enerji-yoğun beslenme, büyük porsiyonlar, fiziksel inaktivite, sedanter yaşam tarzı) ve bununla beraber yeme bozuklukları obezite gelişimini hızlandırmaktadır. Ayrıca adipositlerde meydana gelen hipertrofi, hiperplazi ve inflamasyon adipoz dokunun yapısında ve adipokinlerin salınımında birçok değişikliğe yol açmaktadır.

Obeziteye yatkınlık ve genetik faktörlerin etkisi araştırıldığında her iki ebeveyn de obez ise çocuklarının obez olma ihtimali %80, sadece bir ebeveyn obez

ise %40, her iki ebeveyn de obez değilse %14 olarak saptanmıştır(25-27). Obezite gelişmesini belirleyen genler arasında, MC4R (melanokortin 4 reseptörü), ADRB3 (β3-adrenerjik reseptör), PCSK1 (proprotein konvertaz subtilisin kexin 1), BDNF (beyin kaynaklı nörotrofik faktör), LCT (laktaz), MTNR1B (melatonin reseptör 1 B), TLR4 (toll like reseptör 4), ENPP1 (ekonükleotid pirofosfataz/fosfodiesteraz 1), FGFR1 (fibroblast büyüme faktörü reseptör 1) ve LEP/LEPR (leptin/leptin reseptörü) vb. bulunmaktadır (10). Çevresel toksinler, gıda eksikliği ve obezojenik (yüksek yağlı) diyete maruziyet obezite ile ilişkili genlerde metilasyon/asetilasyon gibi epigenetik değişikliklere sebep olarak besin alımını ve yağ dokusunu artırmaktadır.Tek bir gendeki bozukluktan (monogenik obezite) veya birden fazla genetik varyantlar ile çevrenin etkileşimi sonucunda (poligenik obezite) obezite meydana gelebilir (25).

Enerji harcamasında eşit miktarda bir artış olmaksızın enerjisi yoğun gıda tüketiminin fazla olması veya azalmış fiziksel aktivite düzeyi ve sedanter yaşamın artması enerji dengesizliği olarak sonuçlanır ve ağırlığın sağlıksız bir şekilde artışına sebep olur (28). Ulaşılabilirliği kolay olan yağ ve şeker içeriği fazla, enerjiden zengin yiyecek ve içeceklerin tüketiminin fazlalaşması, porsiyonların büyüklüğünün artması, çabuk ve ayaküstü yeme alışkanlığı gibi yanlış beslenme şekilleri sonucu artan enerji alımı ile şehirleşmenin artması, ulaşımın kolaylaşması, maşa başı işte çalışma, teknolojik araçların (akıllı cep telefonları, bilgisayar, tablet, televizyon vb.) kullanımının yaygınlaşması, fiziksel aktivitenin azalması ve sedanter yaşamın artması sonucu azalan enerji harcaması birleştiğinde obezitenin kaçınılmaz olduğu belirtilmektedir (10, 28, 30).

Çevresel faktörler besin alımı ve fiziksel aktiviteyi obezite oluşumu yönünde etkileyebilmektedir. Obezite oluşumuna zemin hazırlayan çevre olarak tanımlanabilen obezojenik çevre ; tutum, davranış, siyasi, coğrafi, ekonomik, sosyal, ailevi, bireysel, teknolojik ve fiziksel açıdan düşünülmesi gereken kompleks ve çok boyutlu bir yapıdır. Kişiler yakın çevrelerinin -aile, arkadaş grupları, okul- obezojenik alışkanlıklarından etkilenmektedir. Taşıma sistemleri, medya, pazarlama, kentsel gelişim, sağlık sistemleri, teknoloji, kültür, sosyoekonomik bileşenler de kişilerin sağlık davranışlarını yönlendirebilmektedir. Giderek azalan yürüyüş

alanları,parklar,fiziksel aktivite yerleri de obezite artışına neden olan çevresel faktörler arasındadır (30-32).

Obezite tüm yaş gruplarında görülebilmekle birlikte, ileri yaşla hareketlerin kısıtlanmasına bağlı olarak risk genellikle bu yaş grubunda artmaktadır. Obezitenin sıklığı kentsel bölgelerde kırsal kesime göre, kadınlarda erkeklere göre, eğitim seviyesi düşük olan kişilerde eğitim seviyesi yüksek olanlara göre artmıştır (29). TKrHRF çalışmasında obezite sıklığı her iki cinsiyette de en çok 55-64 yaş grubunda, TBSA-2010 çalışmasında obezitenin en fazla görüldüğü yaş gruplarının kadın ve erkek cinsiyetinde de sırasıyla 51-64 (E: %30.7, K: %64.4) ve 65 yaş ve üzeri (E:%25.8, K: %53.5) yaş gruplarında ve kentlerde (E: %20.9, K: %40.4) kırsal kesimde yaşayanlara (E:%19.1, K:%42.9) göre artmış olduğu bildirilmiştir (33,34).

Medeni hal (evli olmak), hormonal ve metabolik etkenler (steroid üretiminde fazlalık, hipertiroidi, Polikistik Over Sendromu vb.), sık aralıklarla çok düşük kalorili diyet uygulamaları, sigara-alkol kullanımı, uyku süresinin azlığı, yapılan doğum sayısı ve doğumlar arasındaki süre benzeri faktörler de obezite gelişimini etkilemektedir (35).

Psikolojik faktörler ve obezite arasında bir ilişki olduğu kabul edilmekte ve kişilerin karşılaştığı sıradışı problemlerde ise kişi çok fazla beslenmektedir. Toplumun bazı kesimlerinde ise sıkıntı, üzüntü ve güvensizliklerini örtmek için aşırı yeme, bazılarında ise bunun tam tersine daha az yeme davranışları gözlemlenmektedir.Yeme davranışının psikolojik uzantısı olarak adlandırılabilecek bu durumun önemli olup, dikkate alınmasında yarar olduğu belirtilmiştir (36). Depresyon, anksiyete ve stres gibi birçok duygudurum değişiklikleri, hipotalamik noktaları etkileyerek beslenme alışkanlığını değiştirmektedir. Bu da obezite ile sonuçlanmaktadır (37).

Kişilerin duygudurumları ile yemek seçimi, yemek miktarı ve yeme süresi arasında, fizyolojik ihtiyaçlardan bağımsız bir ilişki mevcuttur. Kişilerde yeme davranışının depresyon, anksiyete, öfke, üzüntü, neşe gibi farklı duygu durumlarına göre değişebildiği kabul edilmektedir. Ruhsal durumla ilişkili beslenme davranışı emosyonel yeme şeklinde tanımlanmaktadır. Emosyonel yemenin vücut ağırlığı ile

ilişkili olduğu birden fazla çalışmada gösterilmiştir. Çalışmalarda yorgunluk, depresyon, sıkıntı esnasında beslenme düzeyinde artış, korku, gerilim ve ağrı sırasında ise düşüş olduğu gösterilmiştir. Yani birbirine zıt duyguların beslenme davranışı üzerine etkisi olduğu anlaşılmıştır (38).

2.1.3. Obezite Görülme Sıklığındaki Artışın Nedenleri

Obezite prevalansındaki artışın ana nedenleri; özellikle ulaşım, eğlence, üretim ve tarım sektörlerinde artan teknoloji ile birlikte, yaşam biçiminin kolaylaşmasına ikincil olarak fiziksel aktivitenin giderek azalması ve yeme alışkanlıklarının hızlı bir şekilde değişmesi sonucunda enerji alımının artmasıdır (10). Ayaküstü (fast-food) hızlı yenen sağlıksız besinler rafine karbonhidratlardan zengin, bitkisel liflerden fakir, aşırı yağlı, enerjiden zengin beslenme şekli obeziteye neden olan en önemli etmenlerden birisidir.Özellikle anne sütü ile beslenememenin de ileride obezite gelişmesine zemin hazırladığı belirtilmektedir.Bunun dışında boş zamanları kolaylıkla dolduran ileri teknolojik araçların (akıllı cep telefonları, televizyon, bilgisayar, tablet, ev sineması vb) kullamının giderek yaygınlaşması obezitenin artmasına ciddi anlamda katkı sağlamaktadır. Ülkemizde obeziteyi belirleyen en önemli nedenler arasında yaşlanma, diyabet ve HT olduğu,ek olarak yaşanılan çevre (yerleşim yeri ve bölgesi), sosyal durum, düşük eğitim düzeyi, fiziksel inaktivite, öğün sayısı, ekmek tüketimi, tütün ve alkol kullanımı gibi yaşam tarzını belirleyen faktörlerin de obezite gelişmesine katkı sağladığı gösterilmiştir (10). OECD 2017 raporunda 23 ülkenin 2014 yılı ortalamaları esas alınarak OECD ülkelerinde yetişkinlerin %66,5'inin Türkiye'de ise %62,5'inin orta dereceli fiziksel aktivite yaptığı açıklanmıştır. Özellikle Türk kadınlarının obezite prevalansının dünya ortalamalarının üzerinde olması şaşırtıcı değildir. Yapılan çalışmalar, Türk kadınlarında fiziksel aktivite azlığı, artmış doğum sayısı, uzun emzirme dönemleri ve doğumlar arası sürenin kısa oluşu, beraberinde diyabet ve hipertansiyon benzeri hastalıkların olması, psikolojik problemler, kullanılan bazı ilaçlar (antidepresan, diüretik, antihiperglisemik, antiepileptik vb.), düşük gelir ve düşük eğitim seviyelerinin obezite üzerinde ciddi anlamda etkisi olduğunu göstermektedir (10). Obezitenin önlenmesi adına toplumun her katmanını kapsayacak, uygulanabilir ve

maliyeti düşük yeni müdahale programlarının geliştirilip ve biran önce uygulamaya konulması şarttır.

2.1.4. Obezitenin Değerlendirilmesinde Kullanılan Yöntemler

Obezitenin en doğru şekilde değerlendirilme şekli vücuttaki yağ dokusu ile yağsız doku dağılımlarının belirlenmesidir. Yağ dokusu özellikle cilt altında yoğunlaşmaktadır fakat bu doku iç organların çevresinde de önemli miktarda bulunmaktadır. Vücut bileşimi en doğru şekliyle kadavralar üzerinde postmortem muayene çalışmaları ile saptanabilir (39). Yaşayan insanlarda ise direkt ve dolaylı yöntemler ile obezite değerlendirilebilir. Vücuttaki yağ doku oranını doğrudan ölçen yöntemler obeziteyi değerlenirmekte oldukça efektiftirler. Vücut toplam yağ miktarını ölçmek için klinikte kullanılabilecek, daha kesin ölçümlere dayalı, uygulayan kişiler arası farkların olasılığını azaltabilecek birçok farklı teknik mevcuttur (10). Ama bu teknikler pahalı, pratik uygulaması zor ve vakit alan tekniklerdir (40). Bu nedenle sık kullanımları mümkün olmamaktadır. Bu yöntemler arasından hangisinin kullanılabileceği ise avantaj ve dezavantajları değerlendirilerek, yapan araştırmacının da imkan ve koşulları doğrultusunda belirlenmelidir.

Nötron aktivasyon analizi, su altı ağırlık ölçümü , total vücut suyu, toplam vücut potasyum ölçümü (Total Vücut K_{40}), ultrasonografi (USG), bilgisayarlı tomografi (BT) , döteryum oksit (D_2O), manyetik rezonans görüntüleme (MRG), biyoeletriksel impedans analizi (BİA), total vücut geçirgenliği (TOBEC), tek foton absorpsiyometre (TFA), dual foton absorbsiyometre (DPA), dual X-ışını absorbsiyometre (DEXA) bu grup içinde sayılabilir (41).

Bunlardan su altı ağırlık ölçümü, total vücut geçirgenliği, DEXA, toplam vücut suyu ve toplam vücut potasyumu ölçümleri geliştirilen diğer yöntemlerin değerlendirilmesinde kullanılan referans yöntemlerdir.

2.1.4.1. Biyoelektrik İmpedans Analizi (BİA)

Günümüzde klinik kullanıma giren biyoelektrik impedans cihazlar vücut bileşenleri ile ilgili nicel ve nitel bilgiler verebilmektedirler. Bu cihazlar vücut kompozisyon oranları ile fiziksel aktivite durumları arasındaki ilişkiyi belirleyerek uygun bir algoritm oluşturmakta ve hastanın yağ, iskelet kası, kemik kütlesi ve sistemik inflamasyon durumu gibi parametrelerle ilgili tahminler yapabilmektedir. Fakat hesaplanan yağ oranının viseral mi, subkutan mı olduğu ayrımı yapılamamaktadır. İmpedans, dokunun elektrik akımına karşı gösterdiği direnç olarak tanımlanır ve bu direnç dokunun iletkenliğiyle ters orantılıdır. Direnci yüksek dokulardan (kemik ve yağ dokusu vb) elektrik akımı zor geçerken, direnci düşük dokulardan (iskelet kası ve viseral organlar gibi) kolay geçer. BİA yönteminde ; kişinin vücuduna zayıf elektriksel akım (800 μA; 50 KHz) verilir ve kişinin en düşük direnç değeri kullanılarak geçirgenlik ölçülür, yağsız doku kitlesi hesaplanır. Çoğunlukla total vücut ağırlığıyla yağsız doku kitlesinin farkı vücut yağ kitlesi olarak hesaplanır. Bunun yanında direkt olarak vücut yağı ya da yağ yüzdesiyle kalibre edilen bazı BİA sistemleri de vardır. Sonuç olarak yağsız doku ile yağ dokusu arasındaki impedans farkı ölçülür (41). Ölçüm öncesinde kişinin cinsiyet, yaş, boy ve kilo gibi özellikleri BİA cihazına data olarak işlenir. Ölçüm sonrasında toplam vücut suyunun, vücuttaki yağlı ve yağsız dokunun yüzdesi cihazdan çıktı olarak alınır. Impedans doku bileşenlerine göre , tüm vücutta veya lokal olarak değişiklik gösterir (42). Vücuttaki su, sıvı ve yağsız dokunun hesaplanması için popülasyona özgü birtakım formüller geliştirilmiştir. Kişiler ve formülün geliştirildiği popülasyon arasında benzerlik olmalıdır. Standardize edilen test uygulamalarına tam olarak uyulması ölçümün doğruluğuna bağlıdır (Bkz. Tablo 1) (43). BİA, kişileri herhangi bir radyasyona maruz bırakmayan, deneyimli personel gerektirmeyen, invaziv olmayan, kompleks olmayan, taşınabilir, ucuz, hızlı, tekrarlanabilen ve pratik bir yöntemdir. Deri kıvrım kalınlığı ve antropometri yöntemlerine görece BİA daha pahalıdır. Fakat, vücudun bileşenlerinde dengesizlik, diyaliz,diüretik ilaç kullanımı ,kemik kaybı, ödem, efüzyon veya dehidratasyon gibi vücut suyunun anormal hücresel dağılımı BİA yönteminin kısıtlılıklarındandır ve böyle bir durumda alternatif yöntemler kullanılmalıdır (43).

Tablo 1: BİA ölçümünde dikkat edilmesi gereken hususlar

Normal oda sıcaklığında (serin ortam ~ 14 ^{0}C deri ısısında düşmeye bu da toplam vücut direncinde artışa ve yağsız vücut kitlesinde azalmaya neden olabilir) ve gündüz ölçümlerin yapılması
24-48 saat öncesinden ağır fiziksel aktivite yapılmaması
24 saat öncesine kadar alkol kullanılmaması
En az 4 saatlik açlık sonrası ve ölçümden 4 saat öncesi çay, kahve, kola gibi kafein içeren içeceklerin içilmemesi
Ölçüm öncesi çok su içilmemesi ve boş mesane ile (miksiyondan 30 dakika sonra) ölçüm yapılması
Menstruasyon döneminde ölçüm alınmaması
Ölçüm yapılırken kıyafetin ince, ayakların çıplak olması ve kişinin üzerinde cildine temas eden metal eşya (kolye, saat, bilezik vb.), bedeninde metal protez veya kalp pili olmaması
Gebelerde kullanılmaması
Ölçümlerin ayakta veya sırtüstü yatarken yapılması

2.1.4.2. Vücut Bileşiminin Değerlendirilmesindeki Dolaylı (Antropometrik) Yöntemler

Bu ölçümler genellikle vücutta yağ toplanma şekline göre yapılır ve vücuttaki total yağın hesaplanmasında da kullanılmaktadır. Bu yöntemlerde referans bir gold standart yöntem bulunmamaktadır, bu nedenle kullanılan denklemlerin doğrulukları kısıtlıdır (44). Vücuttaki total ve bölgesel yağ doku miktarının değerlendirilmesinde antropometrik ölçümlerin; MRG ve BT gibi güvenilir tekniklerle ölçülen toplam vücut ve bölgesel yağ dokusu ve iskelet kası kütlelerinin değerlerini tahmin etmek için güçlü bir potansiyele sahip olduğunu belirten çalışmalar mevcuttur (45). Bu yöntemlerin avantajları ; ucuz ,oldukça kolay, noninvaziv ve deneyimli personel gerektirmeyişidir. Bu çeşitli yöntemler arasında obezitenin tanımlanmasında ve sınıflandırılmasında en güvenilir ve yaygın şekilde kullanılan beden kitle indeksi (BKİ) ve bel çevresi ölçümüdür.

Beden Kitle İndeksi (BKİ) (kg/m²)

Klinik pratikte en sık kullanılan değerlendirme kriteri beden kitle indeksi (BKİ) ölçümüdür ve bu indeks ilk olarak 1835 yılında Quetelet tarafından

tanımlanmıştır. BKİ, bireyin kilogram cinsinden vücut ağırlığının, metrekare cinsinden boy uzunluğunun karesine oranıdır. Formül: *'BKİ = Ağırlık (kg) /Boy (m²)'* olarak hesaplanmaktadır. BKİ 30 kg/m^2 üstünde olan 18 yaş üstü yetişkinler obez olarak tanımlanmaktadır (46).

Obezite değerlendirilme ve derecelendirilmesinde , Dünya Sağlık Örgütü vücut kitle indeksine göre yapılan sınıflamayı kullanmaktadır. Erişkinlerde BKİ'ne göre zayıf, normal ve fazla kiloluluk ile obezite ve dereceleri Tablo 2'de gösterilmiştir (10,47).

Tablo 2: Yetişkinlerde obezitenin BKİ' ne göre derecelendirilmesi (kg/m²)

Zayıf	<18,50
Normal Kilolu	18,5–24,99
Fazla Kilolu	25,00–29,99
Obez	≥30,00
Hafif Obez	30,00–34,99
Orta Derece Obez	35,00–39,99
Morbid Obez	40,00–49,99
Süper Obez	≥50,00

BKİ ölçümünün duyarlılığı birtakım fizyolojik faktörlere göre değişkenlik gösterebilir. BKİ'ne göre; ölçüm noktaları tüm kişilerde aynı kabul edilerek obezite tanısı konulmaktadır. Fakat vücut yağ oranları daha fazla olan kadınların ölçüm noktaları erkeklerle aynı değildir. Bir diğer durum ise yaşlılarda osteoporoza bağlı boy kısalıp, kas kitlesinin azalması, yağ oranının artması vücut yağ dağılımı değiştirir ve özellikle bel çevresinde artmış yağ birikimine neden olmaktadır (48). Yaşlılar için erişkinlerde obezite tanısı koymak için kullanılan BKİ ölçüm noktalarının geçerliliği şüphelidir. Yaşlılarda 'Obezite Paradoksu' ifadesi aslında bu uyumsuzluğu tanımlamaktadır. Obeziteye sekonder morbidite ve mortalite , yetmiş yaş üstü bireylerde diğer erişkinlerden farklı olarak BKİ > 33 kg/m² olduğunda başlamaktadır. Bu olay yaşlı bireylerde obezitenin koruyucu olduğu şeklinde yorumlanabilir. BKİ yöntemi ile bazen sporcular gibi fazla kas kitlesine sahip kişiler değerlendirilirken yağ kitlesi olarak alınıp yanılmalara neden olabilmektedir. BKİ

değeri aynı olan kişilerin vücut yağ miktarı sarı ırkta beyazlardan fazladır. Esasen BKİ'nin vücuttaki yağ oranıyla değil yağ miktarıyla ilişkisi mevcuttur. 'Vücut yağı % (erkekler) = [1,33 x BKİ (kg/m²)] + [0,236 x Yaş (yıl)] - 20,2 ve Vücut yağı %(kadınlar)= [1, 21 x BKİ (kg/m²)] + [0,262 x Yaş(yıl)] - 6,7' formülleri ile BKİ'den vücut yağını hesaplamak mümkündür (49).

Sonuç olarak BKİ obezitenin değerlendirilmesinde çok sık kullanılan, maliyeti az, pratik ve invaziv olmayan bir yöntemdir.BKİ vücut bileşiminin dağılımında yağ ve yağsız doku ayrımında yetersiz kalmasına rağmen maliyeti az, pratik ve noninvaziv olması sebebiyle özellikle son 30 yılda obezite belirlemesinde en sık kullanılan yöntem olarak yerini korumaktadır.

Deri Kıvrım Kalınlığı Ölçümü (DKK)

DKK vücut yağının değerlendirilmesinde en sık kullanılan destekleyici antropometrik yöntemlerden birisidir. Biseps , triseps , suprailiak ve supskapuler gibi vücutta standart olarak belirlenen bölgelerin cilt altı yağ dokusunun kalınlığının ölçülmesine dayalı bir yöntemdir (50).Deri altı ödem, abdominal yağ dağılımının baskın olması ve ileri yaşta vücut yağı artarken deri kıvrım kalınlığının aynı kalması gibi durumlarda ve ölçümü yapan kişiye göre sonuçların değişebilmesi hatalara neden olmaktadır. Ayrıca, deri kıvrım kalınlığı ile yüzde vücut yağlarının total vücut yağları arasındaki istatistiksel ilişkiler genellikle BKİ kadar güçlü değildir (51).

Bel Çevresi, Viseral Adipozite İndeksi (VAİ), Boyun Çevresi,Kalça Çevresi, Bel/Kalça Oranı, Bel/Boy Oranı

Vücuttaki yağ dokusunun lokalizasyonu ve dağılımına göre morbidite ve mortalite arasında güçlü bir ilişki vardır. Obezitenin önemli bir başka boyutu da vücuttaki abdominal (viseral) yağlanmadır. Bel çevresi ölçümü viseral yağlanmayı ve haliyle obeziteyi değerlendirmek için kullanılabilecek bir yöntemdir. İntraabdominal (viseral) yağlanma miktarı ile bel çevresi ölçümü arasında iyi bir korelasyon mevcuttur. Fakat ölçüm yapan kişilere göre hata payı çok fazla değişkenlik göstermektedir (52). Bel çevresi ölçülürken kişi ayakta ve kıyafetini göğüs altına kadar sıyırmış olmalıdır. Süperior iliak kristalar ve son kostanın ortasındaki hizadan ölçülmelidir. Mezuranın başlangıç kısmı göbek deliğine

yerleştirilir, kişiye yavaşça nefesini vermesi söylenir ve mezuranın diğer ucu ile birleştirilerek elde edilen sonuç kaydedilir. Doğruluğunu test etmek amacıyla birkaç defa tekrarlanabilir. Birden fazla ölçümlerde üç değerin ortalaması alınır. Esnemez, sabit gerilimli bir mezura kullanılması ve gevşemiş karın kası hata payını azaltmaktadır. BKİ'den bağımsız olarak bel çevresinin artmış olması kardiyovasküler ve metabolik komplikasyon riskini ciddi anlamda arttırmaktadır. Bu nedenle ; periyodik olarak birinci basamak sağlık kuruluşlarında kişilerin kilo,boy, bel çevresi ölçülmeli ve değişiklikler kayıt altına alınmalıdır. Böylelikle; takiplerinde bu kişilerin mortalite ve morbidite riski değerlendirilebilir.

2005 yılında Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF), metabolik sendrom tanımını yaparken, obezite tanımında popülasyona özgü, ulusal veya bölgesel bel çevresi ölçüm değerleri (kesim noktaları) kullanılmasını önermiştir (53). IDF ve DSÖ, uyumsuzlukları önlemek için tüm toplumlarda santral obezite için her etnik gruba göre değişebilen bölgesel değerlerin dikkate alınmasını tavsiye etmektedir. Türk toplumu için yapılan iki ayrı çalışmadan yayınlanmamış TURDEP verilerine göre bel çevresinin erkeklerde ≥96 cm, kadınlarda ≥90 cm; yayınlanmış Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMD) obezite-lipid metabolizması-hipertansiyon çalışma grubunun verilerine göre erkeklerde ≥100 cm, kadınlarda ≥90 cm olması abdominal obezite kriteri olarak önerilmiştir (Bkz. Tablo 3) (10).

Türkiye'de 7 coğrafi bölgede, toplam 24 merkezde, 1898 yetişkin erkek ve 2308 yetişkin kadının olduğu bir çalışma, erişkinlerde kilolu ve obez kadınları belirleyen değerlerin sırasıyla 80 cm ve 90 cm olduğunu, kilolu ve obez erkekleri en iyi belirleyen bel çevresi değerlerinin sırasıyla 90 cm ve 100 cm olduğunu göstermiştir. Bu çalışma, ülke çapında fazla kilolu ve obez Türk yetişkinleri için cinsiyete özgü bel çevresi değerlerini veren ilk çalışma olması sebebiyle önemlidir (54).

Tablo 3: Toplumlara Özgü Abdominal Obeziteyi Tanımlayan Bel Çevresi Değerleri

	Erkek	*Kadın*
Avrupa	≥ 94	≥ 80
ABD	≥ 102	≥ 88
Türkiye	≥ 100	≥ 90
Güney Asya ve Çin	≥ 90	≥ 80
Japonya	≥ 85	≥ 90
Afrika	Topluma ait değerler yoksa Avrupa verileri uygun	
Orta ve Güney Amerika	Topluma ait değerler yoksa Güney Asya verileri uygun	

Bel çevresi ölçümü beden kitle indeksinden bağımsız olarak, her iki cinsiyette de metabolik komplikasyonlarla yakın ilişkisi sebebiyle koroner kalp hastalığı ve diyabetin mortalitesiyle ilişkilidir (55).

Tüm bireylerde güvenilir veriler sağlayan VAİ, disfonksiyone adipoz dokunun bir belirteci olarak düşünülebilir. Bu indeks, obezite ile ilişkili kardiyometabolik komplikasyonlar riskini indirekt olarak gösteren yeni ve kullanışlı bir ölçüm yöntemidir. VAI, cinsiyete göre değişiklik gösterip, yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol (HDL kolesterol), trigliserid (TG) konsantrasyonları gibi biyokimyasal parametreler ve bel çevresi ile BKİ gibi antropometrik ölçümlere dayalı bir matematiksel modeldir (10).

VAİ (Erkekler)= [Bel çevresi (cm)/ (36.58+(1.88×BKİ)]× (trigliserit/1.03)×(1.31/HDL-K) VAİ (Kadınlar)= [Bel çevresi (cm)/ (36.58+(1.88×BKİ)]×(trigliserit/0.81)×(1.52/HDL-K) şeklindeki formülle hesaplanmaktadır. Bu modelleme sayesinde kişilerde henüz belirgin metabolik sendrom teşhis edilmeden dahi bu riskin erken değerlendirilmesi sağlanabilir. Daha az maliyetli oluşu ve görüntüleme yapmadan intraabdominal yağ fonksiyonu hakkında bilgi vermesi avantajları arasında sayılabilir. Tip 2 diyabet, viral hepatit C, akromegali, polikistik over sendromu ve non-alkolik yağlı karaciğer hastalıkları olan hastalarda güvenilir olduğuna ilişkin veriler bulunmaktadır (56).

Boyun çevresi, deri kıvrım kalınlığı ve özellikle el bileği çevresi ölçümleri ile obezite derecesinin korelasyon gösterdiği çalışmalar da bulunmaktadır (10). 1943 yetişkin (18 yaş ve üzeri) bireyle 2017 yılında Çin'de yapılan bir çalışmaya göre boyun çevresinin metabolik bozuklukları ve viseral yağ miktarını bel çevresi ile benzer güç seviyesinde tanımlayabileceği ortaya konulmuştur (57).

Kalça çevresi ölçümü, kişi ayaktayken trokanter majorler üzerinden en geniş çap ölçülerek yapılmalıdır. Kalça çevresi ölçümü kalçanın en geniş kısmının etrafından alınarak yapılmalıdır. Bu ölçüm esasen ciltaltı yağ dokusuyla viseral yağ dokusundan daha bağlantılıdır. Kişiden kişiye pelvis büyüklüğü, gluteal kas dokusu ve yağ miktarının değişkenlik gösterebilmesi kullanımını kısıtlamaktadır.

Serbest yağ dağılımı bazı nedenlere bağlı olarak (yaş, etnik köken, fiziksel aktivite, cinsiyet gibi) bölgesel farklılıklar gösterebilmektedir (44). Yağ dağılımına göre değerlendirildiğinde; android ve jinoid olmak üzere iki tip obezite mevcuttur. Bel/ kalça oranı bu iki tip obezitenin ayrımında kullanılır. Bu oranının >0,72 olması anormal; kadınlarda >0,85, erkeklerde >1 abdominal obezite olarak tanımlanır.

Bel/boy oranının 0,5' in üzerinde olması abdominal yağlanmanın bir göstergesi olarak kabul edilmektedir. Koroner arter hastalığının göstergesi olarak Bel/boy oranı ve BKİ'nin karşılaştırıldığı bir çalışmanın sonuçlarında koroner arter hastalığı görülme olasılığı, BKİ'si 25 kg/m^2 ve üzerinde olanlar ve bel/ boy oranı 0,55'ten büyük olanlarda sırası ile 3.06 ve 6.77 kez daha fazla saptanmıştır. Dolayısıyla Bel/boy oranının BKİ'den daha iyi bir koroner arter hastalığı belirteci olduğu saptanmıştır (58). Endonezya'da 2017 yılında gerçekleştirilen bir çalışmada bel-boy oranı, BKİ ve bel çevresi arasında vücut yağ oranını en iyi öngören antropometrik parametrelerin bel çevresi ve bel-boy oranı olduğu belirtilmiştir (10).

2.1.5. Obeziteye Eşlik Eden Hastalıklar

Obez ve fazla kilolu bireylerde kardiyometabolik hastalık riski ciddi oranda artmaktadır. Obezitede karbonhidrat metabolizması normal dahi olsa, insülin rezistansı ve adipokin artışına bağlı olarak endotel disfonksiyonu, hipertansiyon (HT), dislipidemi ve vasküler inflamasyon oluşabilir. Tüm bu patolojik değişiklikler

ateroskleroz gelişimine katkı sağlar. Karbonhidrat metabolizmasının bozulması da aterosklerotik sürecin hızlanmasına ve şiddetinin artmasına neden olur. Obeziteye bazı kardiyometabolik hastalıklar ve diğer sistemik problemler eşlik edebilir. Bu hastalıkların görülme sıklığı obezitenin şiddeti ve süresi ile doğru orantılı olarak artmaktadır. Bu hastalıkların obeziteye eşlik etmesi komplikasyon riskini arttırmakta ve tedavi düzenlenmesi sırasında birçok zorluklara sebep olmaktadır (10). Bu nedenledir ki; obezite sağlıkla ilgili yapılan harcamaların, mortalite ve morbiditenin artışına sebep olan küresel bir problemdir. Obezitenin kendisini bir hastalık olarak kabul ediyor olsak da aslında obezite, diğer kronik hastalıkların anahtar risk faktörlerinden birisidir (59).

2.1.5.1. Kardiyovasküler Hastalıklar (KVH)

Obezite ve ateroskleroz başlarda, basitçe yağ dokusunda trigliserid, aterom plağında ise kolesterol birikimi olarak düşünülmüş olsa da günümüzde, her ikisi de doğuştan ve kazanılmış inflamatuvar birer durum olarak kabul edilmektedir (10).

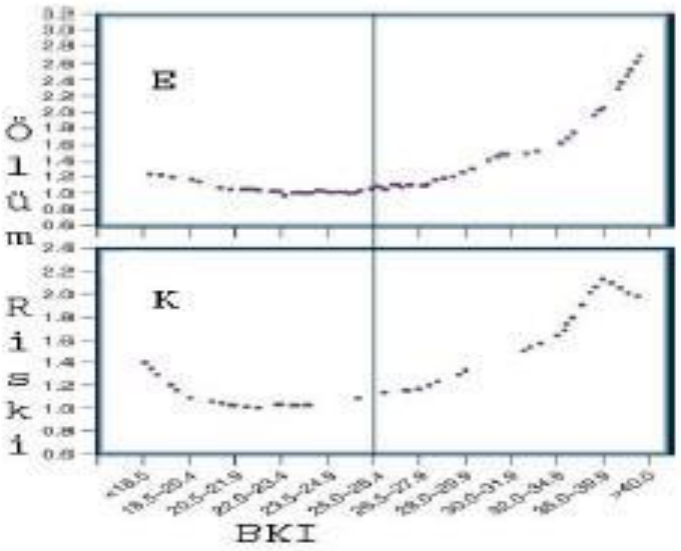
Obezitenin ateroskleroz, semptomatik KAH (koroner arter hastalığı), KY (kalp yetmezliği) ve atriyal fibrilasyon (AF) gelişimi üzerinde etkili olduğunu belirten birçok çalışma mevcuttur. Bu nedenle KVH gelişiminde bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir (60).

Obezite ve aterosklerozis ortak patofizyolojik durumları paylaşmaktadır. Obezite ile ateroskleroz arasındaki temel ilişki inflamasyondur. Öncelikle dislipidemi hem ateroskleroz hem de obeziteye eşlik etmektedir. Bu hastalarda inflamasyonun tetikleyicisi LDL kolesterol ve serbest yağ asitleridir. Aterosklerozun tüm basamaklarını başlatan ve hızlandıran inflamasyon; obezite, insülin direnci ve tip 2 DM ile ilişkili bir durumdur. Obezitede yağ dokudan salgılanan adipositokinler insülin direnci, endotelyal disfonksiyon, hiperkoagülabite ve sistemik inflamasyon mekanizmalarıyla ateroskleroza katkıda bulunurlar. Ayrıca, T hücre aktivasyonu, heterojen makrofajların akümülasyonu, hücre ölümü ve çeşitli sitokin ve kemokinlerin etkileri ile bu hastalarda ateroskleroz gelişir. Obezite ile ilişkili metabolik bozukluklar arasındaki ilişkiyi yansıtan ve tedavi takibinde kolaylık

sağlayan bir takım biyobelirteçler (IL-6, hs-CRP ve IL-18 vb) bulunmaktadır. Yapılan bir çalışmaya göre şişman bayanlarda kilo verme sonrası bu biyobelirteçlerin (hs-CRP, IL-6, IL-18) ve insülin direncinin azaldığı, adiponektin düzeylerinin ise arttığı gösterilmiştir (10).

Yapılan bir çalışmaya göre, 10 kg'lık ağırlık artışının koroner arter hastalığı riskinde %12'lik, sistolik kan basıncında 3 mmHg'lık ve diastolik kan basıncında 2,3 mmHg'lık artışa sebep olduğu saptanmıştır (10). Dünya genelinde yapılan bir meta analizde 302.296 katılımcının takiplerinde gelişen 18.000 KVH olgusu incelenmiş ve BKİ 5 birim arttığında KVH riskinin %29 oranında arttığı saptanmıştır. Ayrıca BKİ artmış bireylerde daha kompleks koroner arter lezyonları (yağlı çizgilenmelerde artış, yüksek seviyeli kompleks lezyonlar) görülmektedir. Bunun yanında obezitenin ortaya çıkış süresi de önemlidir. Yapılan uzun dönem kohort çalışmalarında obezitenin koroner arter hastalığı üzerinde bağımsız bir risk faktörü olması için en az 2 dekat devam etmiş olması gerektiği gösterilmiştir (10). Vücuttaki yağ dağılımı da BKİ artışı kadar önem taşımaktadır. "*Trandolapril Cardiac Evaluation"* (TRACE) çalışmasına göre viseral yağ dokusundaki artışın tanımlı koroner arter hastalığı olan bireylerde daha kötü kardiyovasküler sonuçlara sebep olduğu saptanmıştır (61).

Amerika Birleşik Devletleri'nde, 1 milyon erişkinin 14 yıl süreyle takip edildiği prospektif çalışmada,sigara içmemiş ve bilinen kronik hastalık öyküsü olmayan erişkinlerde BKİ'nin artmasıyla kardiyovasküler mortalite riskinin arttığı (Şekil 2) gösterilmiştir (62).



Şekil 2:BKİ ile kardiyovasküler mortalite arasındaki risk artışı

100,000'i aşkın olgunun dahil olduğu bir çalışmada, ST elevasyonu olmayan akut koroner sendromlu (NSTEMI) olgular incelendiğinde obezitenin özellikle genç hastalarda en önemli faktör olduğu ortaya konmuştur. Obezite diğer akut kardiyovasküler olayların gelişiminde de etkili bulunmuştur. BKİ'deki her bir birimlik artışta iskemik inme oranı %4 ve hemorajik inme oranı ise %6 arttığı görülmüştür (10).

Framingham Kalp Çalışması sonuçlarına göre obezite, atriyal fibrilasyon görülme ihtimalini arttırmaktadır (63). Obezitenin sol atriyum boyutunu artırması, AF gelişimini kolaylaştıran en temel nedendir. Yine bu çalışmanın sonucuna göre; obezitede diğer ek risk faktörlerine göre düzenleme sonrası BKİ'de her bir birim artış ile kalp yetmezliği gelişme riski kadınlarda %7, erkeklerde %5 arttığı görülmüştür (64).

Obezitede pulmoner emboli ve derin ven trombozu riski de artmıştır. Daha çok 18 yaşından sonra kilo alan ve BKİ>27 kg/m² olanlarda iskemik inme geçirme riski artmaktadır.

Sonuç olarak ; obezite KVH ve mortalite ile ilişkili bir durumdur ve obez kişiler KVH varlığı açısından özellikle araştırılmalıdır. Ayrıca bu bireylerde KVH

açısından risk oluşturabilecek diğer kronik hastalıklar (hipertansiyon,dislipidemi ve diyabetes mellitus gibi) daha dikkatle takip edilmelidir (10).

2.1.5.2. Metabolik Sendrom ve Prediyabet

Metabolik sendrom (MetS) gelecekte diyabet ve kardiyovasküler hastalık gelişim riskini arttıran, birden fazla risk faktörünü içeren metabolik bir disfonksiyonu tanımlamaktadır. Tanımlama için en sık " *National Cholesterol Education Program (NCEP) Adult Treatment Panel-III (ATP-III)* " uzlaşı kriterleri kullanılır. Bel çevresi (BÇ) ölçüsünde artış, kan basıncı yüksekliği ya da hipertansiyon tedavisi almak, açlık kan şekeri (AKŞ) ve TG yüksekliği ve HDL kolesterol düşüklüğü tanı kriterleri arasındadır (Tablo 4). Bir bireyde MetS varlığından söz edebilmek için, saydığımız kriterlerden en az üç tanesi olmalıdır. Başka çalışma grupları tarafından farklı MetS kriterleri oluşturulmuştur. Fakat mevcut DSÖ, IDF ve NCEP-ATP III kriterlerinin kardiyovasküler riski öngörme ve prognozu belirleme açısından benzer başarıda oldukları gösterilmiştir (10).

Tablo 4:NCEP-ATP III Metabolik sendrom tanı kriterler

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	≥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

Tanı için bu parametrelerden en az üç tanesinin varlığı gerekir. (*Uluslararası Diyabet Federasyonunun 2006 Metabolik sendrom kriterleri ile ilgili güncellemesinde, net bir bilimsel veriye dayanmamakla birlikte, bel çevresi değerleri için etnik sınırlar tanımlanmıştır. Buna göre Avrupalı bireyler için bel çevresi

sınırları erkeklerde ≥94 cm ve kadınlarda ≥80 cm olarak verilmiştir. Türkiye için önerilen değerler bölüm 2.5.2.3 'te verilmiştir).

Metabolik sendromun etiyolojisi tam olarak bilinmemektedir, fakat diyet dâhil genetik, metabolik ve çevresel faktörler arasındaki karmaşık etkileşimin neden olduğu tahmin edilmektedir (65). Metabolik sendrom görülme sıklığı kilo artışı ile doğru orantılı olarak artış göstermektedir. Kilo dışında olası metabolik sendrom risk faktörleri tablo 5 te belirtilmiştir.

Tablo 5: Metabolik sendrom risk faktörleri

Metabolik sendrom risk faktörleri:

- Obezite
- İleri yaş
- Genetik
- Menopozal dönem
- Sigara kullanımı
- Düşük gelir düzeyine sahip olmak
- Yüksek karbonhidratlı beslenme alışkanlığı
- Fiziksel inaktivite

Abdominal obezite ile metabolik sendromun ana mekanizmasını oluşturan insülin direnci arasında yakın ilişki mevcuttur. Bu metabolik disfonksiyon insülin direnci ile başlar ve metabolik sendrom ve prediyabete ilerler. Sonrasında tip 2 DM ve KVH gelişebilir. Açlık ve/veya tokluk kan şekerinin diyabetik sınırlar içerisinde olmayan yükselişleri prediyabet olarak tanımlanır ve ilerde diyabet gelişim riskini ciddi anlamda arttırır. Günümüzde prediyabet tanımlamasında HbA1c de kullanılmaktadır. Prediyabet tanısı için HbA1c değerinin %5,7-6,4 aralığında olması gerekir. Prediyabeti olan olgularda karbonhidrat metabolizması ile ilgili ölçümlerin yılda bir tekrarlanması gerekir (10).

Obezite devam ettiği sürece kişilere; diyabet, metabolik sendrom ve kardiyovasküler risk faktörleri açısından yıllık aralıklarla mutlaka birtakım değerlendirmeler yapılmalıdır. Bunlar Tablo 6'da gösterilmiştir (10).

Tablo 6: Fazla kilolu ve obezlerde risk faktörleri açısından yıllık taramada bakılanlar

˅ Bel çevresi ölçümü
˅ Kan basıncı ölçümü
˅ AKŞ*
˅ Glikozillenmiş hemoglobin (HbA1C)*
˅ Lipid paneli

*Değerlendirmede AKŞ ≥200 mg/dl ya da iki ölçümde ≥126 mg/dl ise Tip 2 DM tanısı konulur. AKŞ ve/veya HbA1c prediyabet ile uyumlu ise (sırasıyla 100-125 mg/dl, % 5,7-6,4), 2 saatlik, 75 gr oral glukoz tolerans testi (OGTT) yapılması önerilir.

Metabolik sendromlu olgularda prediyabet olsun ya da olmasın yaşam tarzı değişikliklerinin ve gerekiyorsa farmakolojik tedavinin hayata geçirilmesi gerekir. Bu nedenle ilk olarak altta yatan asıl sebep olan fiziksel inaktivite ve obezitenin çözülmesi, buna rağmen kardiyovasküler risk faktörlerinde düzelme olmuyorsa, bunların tedavisi önerilir. Beslenmenin düzeltilmesi ve fiziksel aktivitenin attırılması öncelikli yaklaşımlardır. Farmakolojik ajanlar da gerektiğinde obezite tedavisinde kullanılabilir. Hangi beslenme şekillerinin metabolik sendromlu olgularda daha iyi sonuç verdiği ise tartışmalı bir konudur. Tuz ve kalorinin kısıtlanması, sağlıklı yiyecek seçimi, günlük beslenmede yüksek lifli besinlere yer verme, düşük glisemik indeksi olan besin seçimi ve akdeniz tipi beslenme tarzının kilo kontrolü, lipid profili, kan basıncı yüksekliği açısından olumlu sonuçlar verebileceği gösterilmiştir (10).

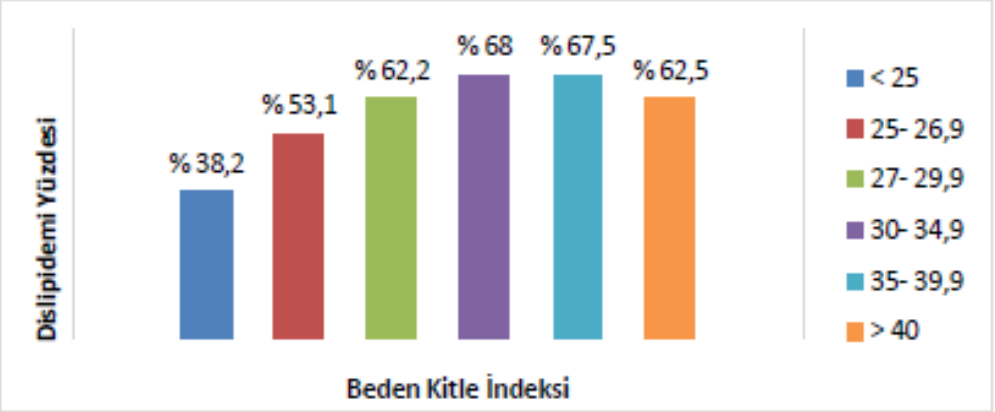
2.1.5.3. Tip 2 Diabetes Mellitus (TİP 2 DM)

Tip 2 DM ve obezite çok yakın ilişkilidir. Araştırmlara göre tip 2 diyabet olgularının %80'inden fazlasında etyolojide obezite rol oynamaktadır (66). Ayrıca obez bireylerde kilo vermenin de diyabet riskini azalttığı veya geciktirdiği bilinmektedir. Obezitede yağ dokusundan salınımı artan serbest yağ asitleri karaciğer ve çizgili kaslarda lipid depolanmasına ve hepatik insülin direncine neden olur (67). Hiperinsülinemi ve insülin direnci karbonhidrat metabolizması bozulmasından uzun

zaman önce ortaya çıkar. Şiddetli insulin direnci pankreasın beta hücrelerinde işlev bozukluğuna neden olur. Bunun sonucunda karbonhidrat metabolizması bozulur ve patolojik süreç prediyabet ve diyabet yönünde ilerler.Bu sebeple obez olgular diyabet gelişimi açısından yıllık olarak tetkik edilmelidir. Obezitenin derecesi, süresi ve abdominal obezite varlığı Tip 2 DM riskini arttırmaktadır (66). Erkeklerde 20, kadınlarda ise 18 yaşından sonra kilo artışı olması tip 2 DM riskini daha çok artırmaktadır. Tedavideki en önemli yaklaşım, yaşam tarzı değişikliği ve fiziksel aktivitenin artırılması ile kilo kaybının sağlanmasıdır. Tip 2 diyabetin eşlik ettiği obez olgularda kullanılan anti-diyabetik ajanların kilo artışı yapmaması istenir, hatta mümkünse kilo kaybı da sağlaması tercih edilir. Çünkü kilo kaybı insülin direncini olumlu etkilemesinin yanında glisemik kontrolü de kolaylaştırır. %5-15 ağırlık kaybı ile diyabeti olan obez olgularda glisemik parametrelerde belirgin düzelme saptanır. %10 kadar kilo kaybı tip 2 diyabeti olan obezlerde hedeflenir (68). Kilo kaybı ile aynı zamanda çoklu anti-diyabetik ajan kullanan hastaların ilaç sayısını azaltmak da mümkün olabilmektedir. Bu amaçla tedavide anti-obezite ajanlar da tedavide kullanılabilir. Obez diyabetik olgularda glisemik hedefler, obezitesi olmayan diyabetik olgulara benzerdir. Hasta bireysel olarak değerlendirilmeli ve glisemik kontrolden ödün vermeyecek bireysel bir anti-diyabetik tedavinin düzenlenmelidir. Obez olguların daha da fazla kilo almasına neden olabileceğinden insülin salgılatıcı ajanlar (sulfonilüreler ve glinidler), tiyazolidinedionlar, insülin ve bu ajanların kombinasyonları tercih edilmemelidir. Kontrendikasyon yoksa metformin, dipeptidil peptidaz-4 inhibitörleri (DPP-4) ve alfa glukozidazlar gibi kilo üzerine nötr etkili ajanlar iyi birer seçenektirler. Glukagon like peptit-1 (GLP-1) reseptör agonist ya da analogları ve sodyum glukoz transporter-2 (SGLT-2) inhibitörleri gibi kilo kaybı etkileri daha belirgin olan ajanlar ise hasta şartları göz önünde bulundurularak tercih edilebilir., Yaşam tarzı değişiklikleri ve medikal tedaviye rağmen beden kitle indeksi $\geq$35 kg/m^2 olan diyabetik obez olgularda kilo ve diyabet kontrolü başarısız ise bariyatrik cerrahi düşünülebilir.

2.1.5.4. Dislipidemi

Obeziteye sıklıkla eşlik eden metabolik bozukluklardan bir diğeri de dislipidemidir (69). BKİ artışı ile dislipidemi sıklığı arasında doğru orantı mevcuttur (69). (Bkz. Şekil 3) Dislipidemili olguların % 25,5'i normal kilolu, % 37,4'ü fazla kilolu, % 36,1'i ise obezdir. Bu nedenle on altı yaşından büyük, fazla kilolu/obez olan veya progresif kilo artışı saptanan tüm hastalar dislipidemi açısından TG, HDL kolesterol, düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) kolesterol, total kolesterol ve non-HDL kolesterolden oluşan tarama paneliyle taranmalıdır. Obezlerdeki plazma lipoprotein paterni değişken olmakla birlikte genellikle TG, total kolesterol ve LDL kolesterol yüksek, HDL kolesterol ise düşüktür. İnsülin direncine bağlı hepatik TG yapımında ve yüksek karbonhidrat tüketimine bağlı hepatik çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL) yapımında artma ve trigliseridden zengin lipoproteinlerin lipolizinin defektif oluşu obezitedeki hipertrigliserideminin sıklığını artırır. Bu artışa neden olan bir diğer faktör ie aşırı alkol alımıdır.



Şekil 3: Beden kitle indeksi (kg/m²) ile dislipidemi görülme yüzdesi (%) arası ilişki

KVH açısından ilk ortaya çıkan risk faktörü aterojenik dislipidemidir (70). Aterojenik dislipidemi obez kişilerde ortaya çıkan serum trigliserid, apolipoprotein B, LDL yüksekliği ve HDL kolesterol düzeyi düşüklüğüyle seyreden ve kardiyovasküler hastalıklar için değiştirilebilir risk faktörlerindendir (59). KVH risk artıında TG düzeyinin artmasından daha çok HDL düzeyinin düşmesi önemlidir ve erken dönemde etkili önlemler alınırsa riskte azalma sağlanmaktadır. Framingham çalışmasının sonuçlarına göre her 1 kg kadar kilo kaybı HDL düzeyini artırırken,

LDL düzeyini ise %8 azaltmıştır (71). Düşük HDL kolesterol , yüksek TG (>150 mg/dL) ve LDL kolesterol ve total kolesterol/HDL kolesterol oranının 5'in üzerinde olması KVH risk artışını göstermektedir. LDL kolesterol daha aterojenik olduğundan tüm hastalarda mutlaka düzeyi ölçülmeli ve özellikle de KVH riski yüksek olan obezlerde düzeyi düşürülmelidir.

Dislipideminin eşlik ettiği fazla kilolu ve/veya obez hastalarda yaşam tarzı değişikliği ile en az %5-10 kilo kaybı hedeflenmelidir. Kaybedilen her 3 kg ile TG seviyesinde ortalama 15 mg/dL düşüş, 5-8 kg ile LDL kolesterol seviyesinde yaklaşık 5 mg/dL düşüş ve HDL kolesterolde 2-3 mg/dL artış olduğu tespit edilmiştir. 3 kg altında kilo kaybında ise düzelme daha az ve değişkendir. Düzenli egzersiz VLDL kolesterolü düşürür, HDL kolesterolde artırır ve bazı bireylerde ek olarak LDL kolesterolü de azaltmaktadır. Haftanın 5 günü, orta yoğunluklu en az 30 dk süren (sürenin 60-90 dk'ya çıkması ek fayda sağlamaktadır) aerobik egzersiz önerilmektedir. Yaşam tarzı değişikliği sonucunda lipid profilinde yeterli düzelmenin sağlanamadığı hastalarda kontrendikasyon yoksa gerekli durumlarda kilo kaybı sağlayan ilaçlar (Lorkaserin, Fentermin/Topiramat, Orlistat, Rimonabant, Naltrekson SR/Bupropion SR) da verilebilir (10). Bariatrik cerrahi ile preoperatif prevalansı %40 olarak görülen dislipideminin, cerrahiden en az 2 yıl sonraki remisyon oranı %85 olarak raporlanmıştır.

2.1.5.5. Hipertansiyon

Kilo alımıyla kan basıncı yükselmektedir. Artmış BKİ hipertansiyon sıklığı ve şiddeti ile ilişkilidir. Kardiyak output ve sistemik vasküler direncin obezitede artması hipertansiyon gelişimine sebep olmaktadır. Bu artışa renin-anjiotensin-aldosteron (RAA) aktivitesindeki artışın, insülin direnci ve hiperinsülineminin, leptin-melanokortin yolağının ve obeziteye eşlik eden uyku-apne sendromunun neden olduğu düşünülmektedir. Serbest yağ asitleri (SYA) artışı nedeniyle nitrik oksit kaynaklı vazokonstriksüyon artar. İnsülin direnci varlığında sempatik sistem aktivasyonu artar, böbreklerden su ve tuz geri emilimi artar, endotel disfonksiyonu ve damarlarda musküler hipertrofi meydana gelir ve tüm bunların sonucunda kan basıncı yükselir.

Framingham Kalp Çalışmasına göre hipertansif erkeklerin %26'sı, kadınların ise %28'in fazla kilolu veya obez olarak saptanmıştır (72). "National Health and Nutrition Examination Survey" (NHANES-3) çalışmasında BKİ 25 kg/m² üzerinde olan kadınlarda 5-9,9 kg fazlalığın hipertansiyon gelişme riskini 1,7 kat, 25 kg ve üzerindeki fazlalığın ise 5,2 kat arttırdığı gösterilmiştir. On kg'lık bir ağırlık artışının sistolik kan basıncında 3 mm Hg, diyastolik kan basıncında ise 2,3 mm Hg artışa yol açtığı, bu durumun da KAH riskini % 12, inme riskini ise %24 arttırdığı bildirilmiştir. 1988-2004 yılları verilerini inceleyen NHANES-3 çalışmasında hipertansiyon sıklığı, BKİ<25 kg/m² olan erkek ve kadınlarda %15 kadar iken BKİ>30 kg/m² olan kadınlarda bu sıklığın %38'e erkeklerde ise %42'ye kadar yükseldiği gösterilmiştir (73). Hipertansiyon , kilo vermenin kan basıncını (KB) ciddi düşürücü etkisi ile önlenebilir ya da kontrol altına alınabilir, ilaç dozları azaltılabilir hatta tamamen kesilebilir. Bir meta analizde diyet uygulamaları sonucunda sistolik KB'nda ortalama 6,3 mm Hg, diyastolik KB'nda ise ortalama 3,4 mm Hg düşüş görülmüştür (74). Obez bireylerde hipertansiyon varlığında ilk olarak anjiotensin converting enzim (ACE) inhibitorleri, anjiotensin reseptör blokerleri (ARB) ve kalsiyum kanal blokerleri (KKB) kullanılmaktadır. Glukoz intoleransı yapıcı metabolik olumsuz etkilere sahip diüretikler ve beta blokerler tercih edilmemektedir. Ayrıca beta blokerlerin obeziteye meylettirici etkileri de unutulmamalıdır. Karvedilol veya nebivolol beta bloker kullanımı gerektiren hastalarda tercih edilmektedir (10).

2.1.5.6. Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı

Tüm dünyada kronik karaciğer hastalığının en yaygın formu nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH) dır. Basit karaciğer yağlanmasından siroza kadar birçok karaciğer hastalığına neden olabilir. Normal şartlarda yağ asidi metabolizması katekolaminler, glukagon, büyüme hormonu ve insülin tarafından sıkı bir şekilde kontrol edilir. Hepatik trigliserid birikimiyle serbest yağ asidi metabolizmasında lipolizden ziyade lipogenez baskın hale gelir. Bu değişim adipoz doku ve bağırsaktan karaciğere verilen serbest yağ asidi miktarında artışa neden olur. Lipoprotein sentezinde azalma veya karaciğerden lipid transportundaki azalmalar trigliseritlerin karaciğerde birikimine yol açar. Güncel kanıtlar steatozdaki primer patolojik

faktörün insülin rezistansı ve hiperinsülinemi olduğu odaklıdır. Klinik ve laboratuar bulgular NAYKH'lı kişilerde glikoz intoleransı olmasa bile periferal insülin direnci ve hiperinsülinemiyi desteklemektedir (75). İnsülin rezistansına yol açan moleküler mekanizma komplekstir ve tam olarak anlaşılamamıştır. Obezite ve hiperinsülinemide SYA içeren değişik birkaç molekül, TNF-a, membran glikoprotein PC-1 ve leptin insülin sinyal yoluna müdahale ederler. Artmış SYA, insülin reseptör substrat-1 (IRS-1) sinyalini down-regüle ederek hepatik insülin rezistansına katkıda bulunur (76,77). Hiperinsülinemi ve insülin rezistansı bir dizi ardısıra SYA yıkım yoluyla steatoza neden olur. Karaciğerde insülin; yağ asidi sentezini uyarır, mitokondriyal SYA b-oksidasyonunu azaltır, apolipoprotein B-100 (apoB-100) ve VLDL'nin intraselüler degradasyonunu artırarak hepatositlerden trigliserid sekresyonunu ve VLDL içeren veziküllerin eksositozunu bloklar (76-78). Ayrıca NAYKH'lığı olan hastalarda apoB-100'ün bozulmuş hepatik sentezi de hepatik trigliserid birikimine katkıda bulunabilir (79).

NAYKH kardiyovasküler hastalığın ve diyabetin gelişimi için, obezite ise NAYKH gelişimi için bağımsız bir risk faktörü olarak gösterilmiştir. Obezite ve NAYKH arasındaki ilişkiyle ilgili toplam 381.655 hasta içeren 21 çalışmanın (13 prospektif, 8 retrospektif) dahil edildiği bir meta analizde obez kişilerde NAYKH gelişime riskinin 3,5 kat fazla olduğu ve NAYKH riskinin obezitenin şiddetiyle doğru orantılı olarak arttığı gösterilmiştir (80). Yapılmış bir başka çalışmada ise 6403 Japon hastada yeni gelişen NAYKH'ın varlığı ve burada rol oynayan en güçlü prediktörler incelenmiştir. Yerleşmiş NAYKH kriterlerini karşılayan 400 hasta incelendiğinde çok değişkenli regresyon analizinde başlangıçtaki BKİ'nin her iki cinsiyette de NAYKH gelişiminin en güçlü belirleyicisi olduğu saptanmıştır.

NAYKH tanısı konabilmesi için hastalarda biyokimyasal veya ultrasonografide bazı anormalliklerin bulunmasına ilaveten alkol kullanımının (>21 birim alkol/hafta erkekte, >14 alkol/ hafta kadında 2 yıl boyunca) ve karaciğerde yağlanmayı arttırabilecek diğer nedenlerin (refeeding sendromu , kronik karaciğer hastalığı, hepatit C ve diğer kronik viral hastalıklar, hemakromatosis, otoimmün/ immünolojik hastalıklar, Wilson hastalığı, malnutrisyon, ciddi kilo kaybı, hepatotoksik ilaç kullanımı, vb.) ekarte edilmesi gerekir. Alanin aminotransferaz

(ALT) seviyesi NAYKH'nın vekil belirtecidir fakat karaciğer fonksiyon testleri (ALT, AST) NAYKH bulunan olgularda normal saptanablir. NAYKH tanısında karaciğer ultrasonografisi duyarlılığı yüksek bir yöntem olmakla birlikte nispeten pahalı bir işlemdir. Karaciğer enzimleri yüksek olgulara mutlaka ultrasonografi yapılması önerilir . NAYKH tanısı için altın standart yöntem karaciğer biyopsisidir. İnvaziv bir yöntem olması sebebiyle ancak tanı ve tedavi için belirgin yarar sağlanacağına inanılan olgularda önerilmektedir. Kilo vermeyle karaciğer yağlanmasında azalma ve hastalığın seyrinde belirgin düzelme sağlanabilmektedir (10).

2.1.5.7. Uyku Apne/Astım/Reaktif Hava Yolu Hastalıkları

Obstruktif Uyku Apne Sendromu (OSAS) ; uyku sırasında tekrarlayan tam (apne) veya parsiyel (hipopne) üst solunum yolu obstrüksiyonu epizodları ve sıklıkla kan oksijen satürasyonunda azalma ile karakterize bir sendromdur ve obeziteyle ilişkili solunum sistemi problemlerindeki en önemli ve değiştirilebilir risk faktörüdür. OSAS, kardiyovasküler hastalıklar, metabolik hastalıklar, insülin direnci ve diyabet gelişim riskinde artış ile ilişkilidir. Erkek cinsiyet ve obezite uyku apnesinde başlıca risk faktörlerindendir. BKİ'nin >29 kg/m^2 olmasının OSAS riskini 10 kat arttırdığı bildirilmiştir. Obezite ve diyabeti olan hastalarda OSAS prevalansı özellikle artmaktadır. Obezite, adipokinlerin akciğerler üzerine etkilerine ek olarak, hava yolunda yağ depolanması ya da akciğer hacminde azalma ile hava yolu kollapsibilitesini etkilemektedir. Bunun tersine, OSAS, leptini azaltıp ghrelin seviyesini arttırır ve açlık hissi dolayısıyla kilo artışına sebep olur. Kiloda %10 kadar artış olması, apne/hipopne indeksinde (AHİ)'de %30'luk bir artışa sebep olmaktadır. Öte yandan, %10-15 oranında kilo kaybı , AHİ'ni %50 oranında azaltır. Bundan dolayı, obez veya kilolu tüm uyku apne hastalarında tedaviye kilo verme programlarının eklenmesi önerilmektedir.

Obezitenin , astım sıklığı , ciddiyeti ve tedavi yanıtsızlığıyla yakın ilişkisi vardır. BKİ fazla kişilerde astım gelişme riski artmaktadır. Astımın görülme sıklığı da değişen beslenme şekli ve artan obezite prevalansı ile beraber artmaktadır. Astım ve obezite ilişkisinin nedeni tam olarak bilinmese de , obezitenin akciğerler

üzerindeki mekanik etkisi, immün sistem ve inflamatuvar cevap üzerindeki etkisi ve hormonal değişime neden olması gibi faktörlere bağlı olduğu söylenebilir [90]. Obezite inflamatuar ve noninflamatuar yollarla (mekanik, hormonal, Beta 2-adrenerjik reseptör, D vitamini, leptin, protein kinaz C-alfa ve atopik olmayan mekanizmalarla vb.) patofizyolojiyi etkileyerek kronik inflamatuar bir hastalık olan astım ve reaktif hava yolu hastalıklarını tetikleyebilir. Bu nedenle , obez ya da fazla kilolu tüm hastalar, astım ve reaktif hava yolu hastalığı yönünden değerlendirilmelidir.

2.1.5.8. Obezite ve Gastrointestinal Problemler

Obezitenin, muhtemelen artmış kolesterol sentez ve sekresyonuna bağlı olarak safra kesesi taşı gelişimini arttırdığı iyi bilinmektedir. Özellikle kadınlar ve morbid obezlerde risk daha belirgin artmaktadır. Bir diğer risk faktörü ise hızlı kilo kaybıdır. Tam olarak mekanizması bilinmemekle birlikte, kilo kaybı ile safra müsin içeriğinin 18 kat, safra kalsiyum konsantrasyonunun %40 arttığını gösteren bir çalışma, bu faktörlere bağlı olarak taş oluşumunun hızlanabileceğini düşündürmektedir. Bir çalışmada BKİ 45 kg/m² ve üstü olan kişilerin kolelityazis riski BKİ 25 kg/m² olanlardan 7 kat yüksek saptanmıştır. Tedavide diyetteki yağ içeriğinin arttırılması, ursodeoksikolik asit uygulanması ve kilo verme hızının azaltılması gibi etkili önlemler alınmalıdır (10).

Obezitede, safra kesesi taşı ve buna bağlı pankreatit sıklığı da artmıştır. Obez hastalarda hipertrigliseridemi ve buna bağlı pankreatit prevalansı da fazladır. Pankreatit riski ,beden kitle indeksi>30 kg/m^2 ve BKİ'den bağımsız olarak abdominal obezitenin varlığında artmaktadır. Bunun nedeni ise, sitokinler ve adipokinlerin etkilerine bağlı artmış inflamasyon, artmış intrapankreatik yağ dokusudur. Anti-diyabetik ajanlarda gliburid ve anti-obezite ilaçlardan orlistat ile ilgili pankreatit vakaları bildirilmiştir. İnkretin bazlı tedaviler ve pankreatit arasında ilişki olduğuna dair literatürde çelişkili yayınlar bulunmaktadır. Bu nedenle bu ilaçları kullanan obez hastalar olası pankreatit gelişimi yönünden (karın ağrısı veya gastrointestinal rahatsızlık) izlenmelidir.

Mide içeriğinin özofagusa reflüsü Gastroözofajiyal reflü hastalığı (GÖRH) olarak tanımlanır.

Retrosternal yanma ve regurjitasyondur tipik semptomlardır. GÖRH prevalansı, aşırı kilolu veya obez hastalarda genel popülasyona oranla ciddi derecede artmıştır. GÖRH'nin obezlerde olası mekanizması artmış intragastrik basınç, normal özofagus sfinkter fonksiyon bozukluğu, artmış hiatal herni riski olduğu düşünülmekedir. Ayrıca obezitenin mekanik ve proinflamatuar sitokin salınımı sonucu; eroziv özofajit, Barret özofagusu, özofagus ve mide adenokarsinomu gibi reflü ile ilişkili komplikasyonlarla ilgisi mevcuttur. Bu komplikasyonlarla BKİ'den ziyade abdominal obezitenin daha yakın ilişkili olduğu saptanmıştır. Bu nedenle obez hastalar GÖRH ve komplikasyonları açısından değerlendirilmeli, medical tedavi ve gerekirse endoskopik incelemeler yapılmalıdır.

2.1.5.9. Osteoartrit

Ağrı ve hareket kısıtlılığına yol açan, yaygın görülen bir eklem hastalığı olan osteoartritin prevalansının artmasının 2 temel nedeni mevcuttur. İlki nüfusun yaşlanması, ikincisi ise osteoartrit gelişiminde iyi tanımlanmış bir risk faktörü olan obezitenin giderek artan sıklığıdır. Aşırı vücut ağırlığı, diz (en sık) kalça, omurga gibi ağırlık taşıyan eklemlerin üzerinde yük artışına ve kıkırdak yapının aşınmasına, eklemlerin dejenerasyonuna neden olur. El eklemleri gibi ağırlık taşımayan eklemlerde de osteoartrit sıklığındaki artış da obezite ile ilişkilidir. Bu durum, obezitenin osteoartrit üzerine etkisinin sadece biyomekanik strese bağlı olmayıp, genetik, metabolik ve inflamatuar faktörlerin de dahil olduğunu olduğunu göstermektedir (10). Obezlerde karpal tünel sendromu (median sinir nöropatisi) sıklığının da arttığı bilinmektedir.

2.1.5.10. Obezite ve Kanser

Obezitede artan insülinin insülin benzer büyüme faktörü 1 (IGF-1) yolağını harekete geçirerek kanser hücrelerini artırması, obeziteye bağlı gelişen hipoksi, genetik yatkınlık, yağ dokusu kaynaklı adipositokinler ve inflamasyon artışının kanser etiyopatogenezde rol oynadığı düşünülmektedir. Avrupa Birliği'nde obezite ve kanser ilişkisini inceleyen Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı (IARC) 2002

yılında yaptığı bir çalışmada obezite ile birçok kanser tipi arasında ilişki olduğunu belirtmiştir. Bunlardan kolon, meme (menopoz sonrası kadınlarda), endometriyum, böbrek, özofagus (adenokarsinom) kanserleri için kilo alımından kaçınmanın kanser önleyici etkisine dair kanıtlar olduğunu belirtmişlerdir (81) . Obezite erkeklerde safra kesesi, kolon, rektum ve prosta kanseri; kadınlarda ise safra kesesi, over, serviks, endometrium ve meme kanseri görülme riskini artırmaktadır (82). Bu nedenle obez bireyler, kanser riski yönünden takip edilmeli ve kilo vermeleri desteklenmelidir.

2.2. ENDOTEL VE FONKSIYONLARI

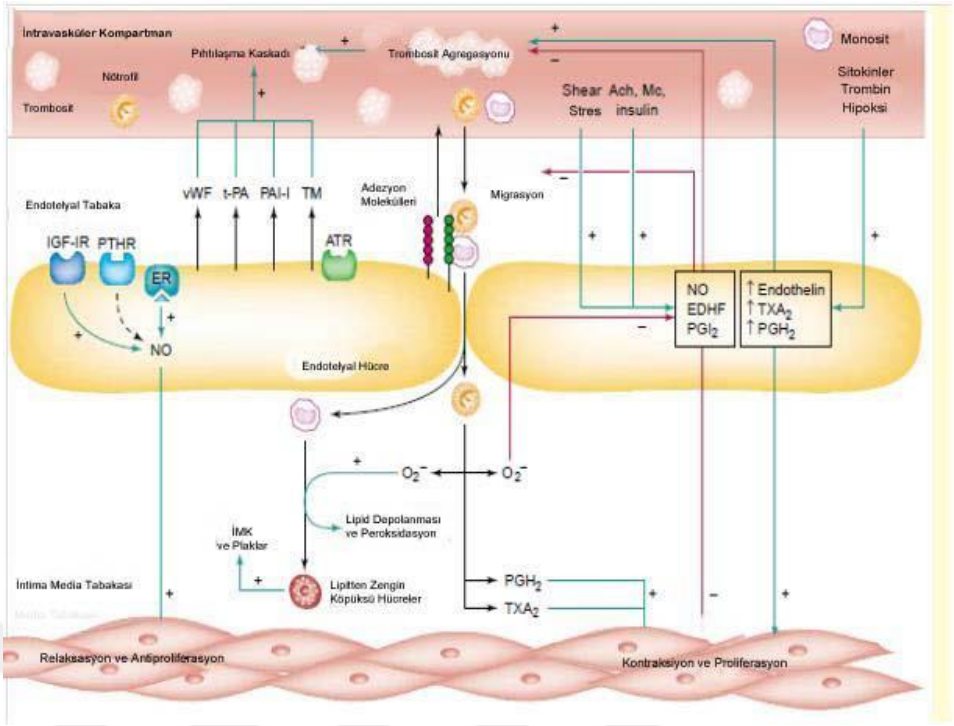
Damar endoteli, insan vücundaki tüm kan damarlarının yüzeyini döşeyen ve vasküler hemostazın temel belirleyicisi olan dinamik bir organ şeklinde tanımlanır (83). 1980'li yıllarda Furchgott ve arkadaşlarının endotele bağımlı vazoreaktiviteyi tanımladığı zamanlara kadar endotelin, su ve küçük moleküllerin değişimini sağlayan ve damar duvarının iç yüzeyini kaplayan basit bir bariyer olduğu düşünülmekteydi. Oysa ki ; tek katlı basit yapısına rağmen dolaşan kan ve dokular arasında metabolik ve düzenleyici olaylarda rol alan, sentez fonksiyonu olan, sentezlediği moleküllerle vücüt homeostazının sürdürülmesine katkıda bulunan önemli bir organdır (84).

Son 20 yıl içerisinde yapılan araştırmalara göre, tek katlı yassı hücrelerden oluşan bu yapının koagülasyon kontrolü, fibrinolizis, vasküler tonus, büyüme ve immün sistemde önemli rolü bulunmaktadır. Endotele özgü fonksiyonlar aşağıda sıralanmıştır:

- **Dolaşımdan çevredeki dokulara madde geçişini düzenleyen yarı geçirgen bariyerin devamlılığının sağlanması**
- **Çeşitli sitokin ve büyüme faktörlerinin sentezi ve salınımı :** Endotelden salgılanan büyüme faktörlerinin (VEGF:Vascular Endothelial Growth Factor), yeni damar oluşumunu da başlattıkları düşünülmektedir (85).
- **Arter duvarındaki lipoproteinlerin değişimi ve oksidasyonu**
- **Lökosit ve trombositlere nontrombojenik yüzey sağlanması**
- **Bazal membran yapısındaki kollajen ve proteoglikanların devamlılığının sağlanması**

- **Vasküler tonus kontrolü :** Vasküler relaksasyonla kontraksiyon arasındaki denge sonucu vazomotor tonus kontrolü sağlanır. Vasküler tonus ; endotel tarafından salgılanan vazodilatatör (Nitrik oksid:NO, prostasiklin, prostaglandin E2 gibi) ve vazokonstriktör (Anjiyotensin II, tromboksan A2 ve endotelin-1 gibi) özelliğe sahip bazı vazoaktif maddeler ile ayarlanır. Bu ajanlar aynı zamanda damar düz kasları üzerinde de reseptörlere sahiptirler. Bu reseptörlerin söz konusu ajanlarla uyarılması damarda kasılmaya yol açar. Böylece birçok vazoaktif ajanın damar üzerindeki net etkisi endotel üzerinden yaptığı indirekt vazodilatör etki ile düz kas üzerinden yaptığı vazokonstriktör etki arasındaki dengeye bağlıdır. Damar içindeki endotelin fonksiyonlarında bozukluk olduğunda, söz konusu ajanın damar üzerindeki etkisinin vazokonstriksiyon lehine olması beklenmektedir (86).

Bir aminoasit olan L-argininden endotelyal nitrik oksit sentaz (NOS) aracılığı ile sentezlenen Nitrik oksit, vasküler tonusu düzenlenmesi ve vasküler homeostazın sürdürülmesinde temel rol oynayan bir maddedir. Ek olarak, lökosit-endotel etkileşimi, vasküler düz kas hücre proliferasyonu ve trombosit agregasyonu gibi ateroskleroz oluşumu için önemli basamakların oluşumunu engellemektedir (87). İlk olarak 1980 yılında Furchgott ve Zawadzki tarafından bir endotelyal gevşetici faktör olarak ortaya konulmuştur (86). Bu faktörün NO olduğu ise, 1987 yılında Palmer ve ark. tarafından gösterilmiştir (88).NO, birçok biyolojik etkisini guanilat siklaz / siklik guanozin monofosfat (cGMP) sistemi aracılığı ile gösterir. Sentezlendikten sonra, hızla difüze olduğu hücrenin sitozolüne giren NO burada guanilat siklazın aktif bölgesinde bulunan hem demirine (Fe+2) geri dönüşümlü şekilde bağlanır. Aktiflenen guanilat siklaz ile cGMP'nin hücre içi seviyesi yükselir. cGMP, kinazlar aracılığı ile Ca+2'nın hücre dışına çıkmasını ya da hücre içinde depolanmasını uyarıp intraselüler Ca+2 seviyelerini azaltır. Hücre içi siklik guanidin monofosfat (cGMP) birikimine yol açarak damarlarda gevşemeye neden olur. Endotel fonksiyonları Şekil 4'te gösterilmiştir.



Şekil 4: Endotel fonksiyonu

Endotelden salgılanan başlıca maddeler Tablo 7'de gösterilmiştir

Tablo 7: Endotel hücrelerinden salgılanan maddeler

Vazoaktif Proteinler	**Büyüme Faktörleri ve Sitokinler**
Endotel kaynaklı Gevşetici Faktör (EDRF,NO) Endotelin Prostasiklin (PG I_2)	Platelet Kaynaklı Büyüme Faktörü Granülosit-Makrofaj Koloni Stimüle Edici Faktör Platelet Aktive Edici Faktör (PAF) İntörlekin (1,6,8)
Prokoagülanlar	**Antitrombotik ve Antikoagülan Faktörler**
Plazminojen Aktivatör İnhibitörü (PAI) Fibronektin Faktör IX Bağlayıcı Protein Faktör V ve XII Aktivatörü	Doku Plazminojen Aktivatörü (t-PA) Trombomodulin Protein S NO Antitrombin III Prostasiklin (PG I_2)

2.2.1. Endotel Disfonksiyonu

Endotel disfonsiyonu endotelde NO biyoaktivitesinin kaybına bağlı olarak vazoaktif, antikoagülan, antiinflamatuar özelliklerinin değişmesi ve vasküler büyüme remodelingde düzensizlik olarak özetlenebilir (89). Endotel disfonksiyonu terimi ilk olarak, asetilkolin, bradikinin gibi belli uyarıcılara karşı yetersiz endotel bağımlı vazodilatasyon şeklinde tanımlanmıştır (90). Vazodilatatör ajanlara özellikle de nitrik okside karşı duyarlılığın azalması ve/veya endotel aracılı kontraktil faktörlere karşı duyarlılığın artması ile karakterizedir (91). Tüm bunlar kronik inflamatuar bir süreç ile birlikte antitrombotik faktörlerin kaybı, vazokonstriktör ve protrombotik ürünlerde artıs, bozulmuş vazoreaktiviteye yol açarak kardiyovasküler olay sıklığında artışa neden olmaktadır. Ross'un teorisine göre ED aterosklerozun başlangıcıdır (92). Metabolik, fiziksel, enfeksiyöz vb. durumlar sonucu gelişebilir. ED ile endotel; vazoaktif adezyon moleküllerini, sitokin ve büyüme faktörlerini sentezleyip ortama bırakır. Bu süreçte makrofajlar endotele bağlanır, arter duvarına doğru hareket eder ve aterosklerotik plak oluşumunda rol alır. Endotel disfonksiyonunda ayrıca aterosklerozun bütün evrelerinde önemli rolü olan proinflamatuar, proliferatif ve prokoagulan bir durumla karakterize endotel aktivasyonu olmaktadır (93).

Endotel disfonksiyonu ile ilgili bozukluklar Tablo 8'de gösterilmiştir.

Tablo 8: Endotel disfonksiyonu ile birlikte olan bozukluklar

Kardiyovasküler	:	* Koroner arter hastalığı (KAH)
		* Hipertansiyon
		* Kalp yetersizliği
Endokrin / Metabolik	:	* Diyabetes Mellitus
		* İnsülin rezistans sendromu
		* Hiperparatiroidizm
		* Hiperhomosistinemi
		* Obezite
		* Dislipidemi
Obstetrik / Jinekolojik	:	* Eklampsi
		* Menapoz
İnfeksiyon	:	* Sepsis
		* Chagas Hastalığı
Pulmoner	:	* Uyku apne sendromu
		* Pulmoner hipertansiyon
Romatizmal		* Vaskülitler
Toksik	:	* Kokain kullanımı
		* Sigara
		* İleri yaş, ailede KAH öyküsü

2.2.2. Endotel Disfonksiyonlarının değerlendirmesi

Endotel disfonksiyonunu değerlendirmek için birçok yöntem vardır. İnvaziv ve non-invaziv testler mevcuttur. Basit, ucuz ve girişim gerektirmemesi nedeniyle günümüzde en çok kabul edilen yöntem ön koldan ultrasonografik yolla akım bağımlı vazodilatasyonun degerlendirilme yöntemidir (89,90,94). İnvaziv metodlarla kıyaslandığında oldukça güvenilir sonuçlar veren bir yöntemdir (94,95). ED araştırmada bunların dışında periferik kandan elde edilen çeşitli moleküller de kullanılabilmektedir. Ancak günümüzde bu moleküllerin rutin olarak kullanımı henüz kabul edilmemistir. En önemli kısıtlılıkları diyetten etkilenmeleridir. Tablo 9' da ED'nin değerlendirilmesinde kullanılabilecek yöntemler verilmiştir.

Tablo 9: Endotelyal disfonksiyonun belirteçleri

Serum Belirteçleri	Endotelin-1 (ET-1) Von Willebrand faktör (vWF) Doku tipi plazminojen aktivatörü (t-PA) Intersellülar adezyon molekülleri (ICAMs) Vasküler hücre adezyon molekülleri (VCAMs) E-selektin P-selektin Asimetrik dimetilarginine (ADMA)
Nitrik oksit (NO) ürünlerinin ölçümü	İdrar NO İdrar cGMP
Foksiyonel testler	İnvaziv testler - Ön kol pletismografi - Koroner anjiograf - PET Akım Aracılı Dilatasyon - Brakiyal arter ultrasonografi

2.2.2.1. Akım aracılı endotel bağımlı dilatasyon (FMD)

Vasküler duvarın morfolojik ve mekanik özellikleri, intima media kalınlığı, kompliyans, remodeling indeks, esneklik olarak ölçülebilmektedir. İnvazif vazomotor teknikler endotel bağımlı dilatasyonu göstermede standart yöntemlerdir fakat bu yöntemler pek sık kullanılmamaktadır. Brakiyal arterden FMD ölçümü ise yaygın olarak kullanılan ve invaziv olmayan bir yöntemdir. FMD iletim tipi arterlerin artmış kan akımına maruz kaldığında, artmış damar duvarı stresine cevap olarak genişleme yanıtını ve endotel bağımlı disfonksiyonunu gösteren bir yöntemdir. Normal damarlar damar lümeninde kan akımı artışına cevap olarak genişlerler. İlk olarak bu cevabı tarifleyen Schretzenmayer olmuştur (44). Endotel disfonksiyonu azalmış FMD yanıtını gösterir. Reaktif hiperemi, geçici olarak periferal arterlerde kan akımının artırılarak,damar duvarında stres oluşturulmasıdır. Manşonun kolda 5-10 dakika boyunca 220 mm Hg üzerinde tutulup sonra kafın havasının boşaltılması sonucu reaktif hiperemi oluşturulur. Sonuç olarak vasküler dirençte ani azalma meydana gelir. Maksimum posthiperemi çapı kaf indirildikten 60 saniye sonra oluşur. FMD mutlak veya relative olarak çapın değişim yüzdesi olarak ifade edilir.

Kan akımının damarın uzun aksına uyguladığı dikey basınc kuvvetine damar duvarı stresi (Sheer Stres) denir. Endotel bir mekanik transdüser olarak çalışır, artmış gerilimi algılar ve gerekli dilate edici outputları düzenler. FMD endotel kaynaklı NO üretimine dominant olarak bağımlı kabul edilmektedir (45,46). Endotelyal hücreler kalsiyumla aktive olan iyon kanalları gibi iyon kanallarına sahiptir, artmış damar duvarı stresinde bu kanallar açılır. K kanallarının açılmasıyla hücreler hiperpolarize olur, hücre içine kalsiyum girişi artar (47,48,49). Kalsiyum eNOS kalsiyum tarafından aktive edilir ve NO sentezi olur (50). Değişen damar duvarı stresine artmış NO üretimi yanıtında birkaç farklı mekanizma sorumlu gözükmektedir. Çok kısa süreli gerilim değişimlerinde intraselüler kalsiyum artışı yanıtıyla olurken daha uzun süreli artmış damar duvarı stresinde eNOS'un serin/treonin protein kinaz ve Akt/protein kinaz B ile fosforilasyonu rol oynamaktadır. Ek olarak enzimin posttransyasyonel modifikasyonları veya kaveolin ile etkileşimi enzimin fonksiyonlarını değiştirebilir. Uzun süreli streste eNOS gen transkripsiyonu aktive olur ve sürekli artmış NO üretimi görülür (51). FMD yanıtı aynı zamanda NO inaktivasyonuna ve NO sensitivitesine de bağlıdır. Düzenli egzersiz sadece eNOS'da değil aynı zamanda süperoksit dismutaz enziminde de upregülasyona neden olur (52). Bu mekanizma sayesinde süperoksit dismutaz enzimi aracılı NO inaktivasyonu önlenir ve buda akım aracılı dilatasyon yanıtının artmasına neden olur. Bir çalışmada, bozulmuş FMD yanıtının NO salınımının azalmasına bağlı değil de bozulmuş mikrovasküler cevaba bağlı azalmış kan akımı velositisine bağlı olduğu ileri sürülmüştür (53**)**. NO vasküler tonusu azaltır, vasküler düz kas hücre migrasyonunu ve proliferasyonunu inhibe eder.

Akım aracılı dilatasyon yanıtında tek etkili mediatör NO değildir. eNOS olmayan farelerde FMD yanıtında endotelden salınan bir prostanoidin etkisinin olduğu gösterilmiştir. Yine bu iki yolak bloke edildiğinde endotel kaynaklı hiperpolarize edici faktör gibi bir molekülün salgılandığı düşünülmektedir (54).

Genel olarak kısa süreli hiperemilerde NO rol alırken, uzun hiperemilerde NO dışı faktörler etkili gözükmektedir (55). FMD yanıtı ekstra selüler Ca ve Na düşüklüğünde azalmakta, Mg verilmesiyle de düzeldiği gösterilmiştir (56,57). Koroner endotelyal fonksiyon ile ulaşılabilen periferal arter endotelyal fonksiyonu

arasında pozitif yönde korelasyon mevcuttur (58). Brakiyal arter FMD yanıtı ile koroner damarların asetilkoline fonksiyonel dilatasyon yanıtı (59) birbirine parelellik göstermektedir. İki major invazif çalışma koronerlerdeki endotelyal disfonksiyon ile kardiyovasküler olaylar arasındaki ilişkiyi ortaya koymuştur (60,61**).** Bir çalışmada koroner arter hastalığı olan ve bozulmuş asetilkoline mikrovasküler yanıtı olanlarda 4.5 yıllık takipde daha sık kardiyovasküler olay görülmüştür (62). KVH olanlarda FMD yanıtı % 0-5 arasında azalmış olarak bildirilmiştir (63). Yaş, cins, hipertansiyon, diyabet, kolesterol, obezite, hiperhomosisteinemi, koroner arter hastalığı, hormonlar, diürnal varyasyon, düşük doğum ağırlığı, ailede diyabet ve koroner arter hastalığı olması, aktif ve pasif sigara içimi FMD'yi etkileyen faktörlerdir. Klasik risk faktörleri dışında çevresel ve familyal faktörler de FMD'yi etkilemektedir (64). Sağlıklı insanlarda FMD yüzde değişimi 7-10 arasında bildirilmiştir (59,65,66,67,68). Endotel hücrelerinin uyarılarak endotel fonksiyonunu değerlendirilen testler; Asetil kolin ve metakolin endotel hücrelerinden direkt olarak NO salınımını uyararak vasküler düz kas hücrelerini dilate edip kan akımını artıran moleküllerdir. Bu moleküller damar içine verilerek, kan akımı yüksek çözünürlüklü ultrason veya pletismografi yöntemiyle değerlendirilir. Sonrasında nitroprussid veya gliseril trinitrat verilerek endotelden bağımsız dilatasyon yanıtı gözlemlenir ve ilk işlemle karşılaştırılır.

Endotel aktivitesini gösteren biyomarkırlar: EDHF, PGI2, ET-1, Anjiotensin II, TXA2, PGI2, von willebrand faktör (vWF), Fibrinojen, trombomoddulin Doku Faktörü, t-PA, plaminojen aktivatör inhibitör 1 (PAI-1), c-reaktif protein (CRP), E-Selektin, Fibrinojen, ICAM-1 , IL-6, VEGF, platelet kaynaklı büyüme faktörü (PDGF) ve transforming growth factor β (TGF-β) gibi moleküllerin seviyesi ve aktivitesi ölçülebilir. NO'nun yarı ömrü çok kısa olduğu için idrarda nitrate/cGMP gibi metabolitleri ölçülebilir. Karotis intima media kalınlığı ölçümü direkt olarak endotel aktivitesini test etmez. Daha önceden başlayıp devam eden endotel fonksiyon bozukluğunun sonucunu gösterir.

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. ÇALIŞMA GRUBUNUN SEÇİMİ

Çalışmamız prospektif gözlemsel tanımlayıcı, tek merkezli bir çalışmadır.

Hasta gruplarının seçiminde 01.01.2020-01.06.2020 tarihleri arasında İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç hastalıkları polikliniği'ne başvuran ve VKİ >25 kg/m² olup kanıtlanmış koroner arter hastalığı olmayan obez ve fazla kilolu hastalar ile VKİ 18,55-24,99 arasında sağlıklı kontrol grubu prospektif olarak dahil etme/hariç tutma kriterlerine göre araştırmaya dahil edildi. Çalışmaya alınan her bireye çalışma hakkında bilgi verilerek, aydınlatılmış onam formu okutuldu ve imzalatıldı.

Çalışmamızda katılımcılar iki grup olarak ayrıldı. Bu gruplar ;

1. Grup VKİ'ne göre obez ve fazla kilolu hastalar (VKİ>25 kg/m²)

2. Grup VKİ'ne göre normal kilolu kontrol grubu hastaları (VKİ 18,55-24,99 kg/m²)

Olguların ilk başvurusunda boy (m) ve vücut ağırlıkları (kg) ölçülerek, kg/ m² cinsinden vücut kitle indeksleri (VKİ) hesaplandı. Hastaların ve kontrol gruplarının bel ve kalça çevresi ölçümleri yapıldı. Bel çevresi; umblikus noktası esas alınarak, kalça çevresi; büyük trokanter düzeyi esas alınarak ölçüldü. Bel / kalça ve bel/boy oranları hesaplandı. Her iki grupta aşikar koroner arter hastalığı anamnez , fizik muayene, ekg ve ekokardiyografi çekilerek ekarte edildi. Ve gerekli görülen olgularda efor testi ve miyokart sintigrafisine başvuruldu.

3.2. ÇALIŞMAYA DAHİL EDİLME VE HARİÇ TUTULMA KRİTERLERİ

Dahil etme kriterleri:

1-18-80 yaş arası kanıtlanmış koroner arter hastalığı olmayan

2-BMI>25 olmak

3-Çalışmaya katılmayı kabul etmek

Haric tu t ma k rite rleri :

1-Kalp yetersizliği tanısı almış hastalar (düşük ejeksiyon fraksiyonlu olanlar)

2-Tanı konulmuş koroner arter hastalığı olanlar

3-Aritmisi olan hastalar

4-Nonkardiyak olan ve proaritmik etkisi olan ilaç kullananlar

5-Kontrolsüz hipertansiyonu olanlar

6-Çalışmaya katılmayı kabul etmemek

7-Endotel fonksiyonlarına olumlu-olumsuz etki edecek ilaç kullanıyor olmak

8-Kontrolsüz DM

3.3. ETİK KURUL ONAYI

Çalışma, Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 20/12/2019 tarihinde 2105 numaralı karar ile onaylanmıştır.

3.4. ULTRASONOGRAFİK İNCELEME

Her iki gruba viseral ve perirenal yağ doku kalınlığını ölçmek amacıyla karın ultrasonu yapıldı. Ultrason ölçümleri bireyler arası ölçüm hatalarını minimuma indirmek için aynı radyoloji uzmanı tarafından Toshiba Aplio 300 ultrasonografi cihazı kullanılarak yapıldı. Perirenal yağ doku kalınlık ölçümü 3.5 MHz konveks prob ile, viseral yağ doku kalınlığı ölçümü ise 7.5 MHz lineer prob ile yapıldı.

Ölçümler hasta sırtüstü yatar pozisyonda iken yapıldı. Perirenal yağ doku kalınlığı sağ ve sol böbrek etrafından aksiyal planda en geniş yerinden 3 ölçüm yapılarak ortalaması alındı.

Viseral yağ doku kalınlığı ise umblikus seviyesinde rektus abdominis kasının iç yüzeyi ile aortun ön duvarı arasındaki mesafe olarak ölçüldü. Viseral yağ dokunun en kalın olduğu yerden 3 ölçüm yapılarak ortalamaları alındı.

Değerler sağ ve sol olmak üzere ayrı ayrı alınmakla beraber viseral ve perirenal ölçümlerin ortalamaları gruplar arası kıyaslamada ve korelasyon analizinde kullanıldı.

3.5. AKIM ARACILI DİLATASYON (FMD)

Tüm hastalara nondominant kolda brakiyal arterden ultrasonografik ölçüm tekniği uygulanarak (FMD) endotel disfonksiyonu bakıldı. Hastaların işlem öncesi egzersiz yapmalarından kaçınılmasına, işlemden 12 saat önce kafeinli veya alkollü içeceklerin alınmamasına ve yiyecek yenilmemesine özen gösterildi. Yirmi-yirmi beş ºC sıcaklıkta bir ortamda on dakikalık istirahat sonrası hastaların sistolik ve diyastolik kan basıncı ölçülerek işleme başlandı. Hastalar supin pozisyonda yatırılıp , brakiyal arter longitudinal düzlemde, antekübital fossada palpe edilerek Philips EPİQ 7 (Philips healthcare, 3000 Minuteman Road, Andover, MA, USA) ekokardiyografi cihazı ile 5,0-1,0 MHz lineer transdüser kullanılarak trase boyunca en iyi görüntünün alındığı bölgede braial arter longitudinal olarak görüntülendi ve iki boyutlu görüntüleme için lümen ve damar duvarı arasında ön ve arka intimal yüzlerin net olarak değerlendirebildiği bir segment seçilip brakiyal arter çapı EKG monitörizasyonuna göre diyastol sonunda üç kez ölçülerek bu üç ölçümün ortalaması alındı. Bu değer bazal brakiyal arter çapı olarak kaydedildi. Bazal değerler kaydedildikten sonra arter akımının tam olarak kesilmesi için manşon basıncı hastanın sistolik kan basıncının 50 mmHg üzerine çıkarıldı ve manşon 5 dakika bu pozisyonda tutularak iskemi oluşturuldu. Manşon indirildikten 60 saniye sonra, brakiyal arterin görüntüleri alınıp üç farklı ölçümün ortalaması akım sonrası brakiyal arter lümen çapı (endotel bağımlı vazodilatör cevap =EBVC) kaydedildi. FMD bazal

damar çapına (BDÇ) göre % (yüzde) artış olarak ifade edilip ve FMD = [(EBVC-BDÇ) / BDÇ] x 100 eşitliği ile hesaplandı.

3.6. EKOKARDİYOGRAFİK İNCELEME

Hastalara sol lateral dekübit pozisyonunda, Philips EPİQ 7 ekokardiyografi cihazı (Philips healthcare, 3000 Minuteman Road, Andover, MA, USA) kullanılarak, 2.5-3.5 MHz transdüser kullanılara transtorasik ekokardiyografi işlemi yapıldı. M-mode kayıtlar 50 mm/sn ve Doppler kayıtları 100 mm/sn hızla yapıldı. Parasternal uzun eksen görüntüsünden M-mode ve 2-D ölçümleri yapıldı. Hastalara konvansiyonel eko parametreleri yanısıra, lateral, septal ve triküspit annulusundan ölçülen doku doppler parametreleri, ile Simpson metodu ile ejeksiyon fraksiyonu ölçümleri yapıldı

3.7. METABOLİK PARAMETRE İNCELEMESİ

Her iki çalışma grubundaki olguların; 8-12 saat açlık sonrasında, açlık kan glukozu, trigliserit, LDL, HDL, açlık insülini, üre-kreatinin, aspartat aminotransferaz (AST), ALT, HBA1C, HOMA-IR serum düzeylerine bakmak için antekubital bölgeden venöz kan örnekleri alındı.

3.8. İSTATİSTİKSEL YÖNTEMLER

Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan, en düşük, en yüksek, frekans ve oran değerleri kullanıldı. Değişkenlerin dağılımı Kolmogorov Smirnov testi ile ölçülecektir. Nicel bağımsız verilerin analizinde bağımsız örneklem t test, Mann-whitney u test kullanıldı. Nitel bağımsız verilerin analizinde ki-kare test, ki-kare test koşulları sağlanamadığında fischer testi kullanıldı. Korelasyon analizinde Pearson ve Spearman korelasyon analizi kullanıldı. Elde edilen verilerin analizinde SPSS 22.0 programı kullanıldı. $P<0.05$ anlamlı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Vaka grubuna İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastahane'si iç hastalıkları polikliniğine başvurmuş, dahil edilme ve hariç tutulma kriterlerine uyan 97 hasta dahil edildi. Kontrol grubuna da hastanemiz iç hastalıkları polikliniğine başvuran dahil edilme ve hariç tutulma kriterlerine uygun 50 hasta dahil edildi. Çalışmaya alınan toplam 147 hastanın %76,2 (n=112) si kadın, %23,8 (n=35) i erkek hastaydı. Ortalama yaş 43,3±10,7 idi (Tablo 10,11).

Tablo 10: Hastaların Cinsiyet Dağılımı

Cinsiyet	Sıklık
Erkek	35 (%23,8)
Kadın	112 (%76,2)

Tablo 11: Hastaların Yaş Dağılımı

	Sayı	Minimum	Maximum	Ortalama
Yaş	147	17	65	44,3±10,7

4.1. HASTALARIN DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ

Vaka grubunda kişilerin %17,5'i (n=17) erkek, %82,5'i (n=80) kadındı. Kontrol grubunun ise %36'sı (n=18) erkek, %74'ü (n=32) kadındı. Vaka ve kontrol grupları arasında cinsiyet sıklıkları bakımından anlamlı farklılık yoktu (Tablo 12).

Tablo 12: Gruplar arası cinsiyet dağılımı

Cinsiyet	Vaka Grubu	Kontrol Grubu	P Değeri*
Erkek	17 (%17,5)	18 (%36)	0,011
Kadın	80 (%82,5)	32 (%74)	

**p<0,05 anlamlılık sınır değeri olarak alınmıştır*

Gruplar arası demografik özellikler incelendiğinde; vaka grubunun ortalama yaşı 45,3±10,9, kontrol grubunun ortalama yaşı 42,4±10,1 olarak görüldü. Yaş ortalaması olarak gruplar arasında anlamlı fark gözlenmedi (Tablo 13).

Vaka grubunun bel çevresi ortalama 105,1±10,6 iken, kontrol grubunun bel çevresi 84,6±7,6 idi. Vaka grubunun bel çevresi ortalaması kontrol grubunun bel çevresine göre anlamlı olarak daha yüksekti (Tablo 13).

Vaka grubunun kalça çevresi ortalama 117,8±8,4 iken, kontrol grubunun kalça çevresi ortalama 98,3±5,8 idi. Vaka grubunun kalça çevresi ortalaması kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksekti (Tablo 13).

Vaka grubunun sistolik kan basıncı ortalama 128,7±18 iken, kontrol grubunun sistolik kan basıncı ortalama 113,9±10,6 idi. Vaka grubunun sistolik kan basıncı ortalaması kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksekti (Tablo 13).

Vaka grubunun diyastolik kan basıncı ortalaması 77,3±12,8 iken, kontrol grubunun 78,7±70,5 idi. Gruplar arası ortalama diyastolik kan basıncı arasında anlamlı fark gözlenmedi (Tablo 13).

Vaka grubunun kalp hızı ortalama 81,9±11,8 iken, kontrol grubunun 77,3±6,48 idi. Vaka grubunun kalp hızı ortalaması kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksekti (Tablo 13).

Vaka grubunun beden kitle indeksi (BKİ) ortalama 33,7±3,6 iken, kontrol grubunun ortalama BKİ 22,1±1,6 idi. Vaka grubunun BKİ ortalaması kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksekti (Tablo 13).

Tablo 13: Gruplar arası demografik özelliklerin karşılaştırılması

	Grup	N	Ortalama	P Değeri*
Yaş	Vaka Grubu	97	45,3±10,9	0,110
	Kontrol Grubu	50	42,4±10,1	
Bel Çevresi (cm)	Vaka Grubu	97	105,1±10,6	**0,001**
	Kontrol Grubu	50	84,6±7,6	
Kalça Çevresi (cm)	Vaka Grubu	97	117,8±8,4	**0,001**
	Kontrol Grubu	50	98,3±5,8	
Sistolik Kan Basıncı (mmHg)	Vaka Grubu	97	128,7±18,0	**0,001**
	Kontrol Grubu	50	113,9±10,6	
Diastolik Kan Basıncı (mmHg)	Vaka Grubu	97	77,3±12,8	0,843
	Kontrol Grubu	50	78,7±70,5	
Kalp Hızı (atım/dk)	Vaka Grubu	97	81,9±11,8	**0,003**
	Kontrol Grubu	50	77,3±6,4	
BKİ (kg/m²)	Vaka Grubu	97	33,7±3,6	**0,001**
	Kontrol Grubu	50	22,1±1,6	

Kısaltmalar: n/N :number BKİ: Beden Kitle İndeksi
*p<0,05 anlamlılık sınır değeri olarak alınmıştır

4.2. GRUPLAR ARASI EKOKARDİYOGRAFİ PARAMETRELERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Vaka ve kontrol gruplarının ekokardiyografik parametreler karşılaştırıldığında; sol ventrikül diyastol sonu çap, sol ventrikül sistol sonu çap, intakt ventriküler septum, arka duvar kalınlığı, aort çapı, sol atrium çapı, mitral A dalgası ve pulmoner arter basıncı vaka grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek (sırasıyla $p<0,001$, $p<0,001$, $p<0,045$, $p<0,001$, $p<0,003$, $p<0,001$, $p<0,001$, $p<0,001$, $p<0,001$) sol ventrkül ejeksiyon fraksiyonu ve E dalgası / A dalgası ise kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük ($p<0,001$) bulundu.

Vaka ve kontrol gruplarının mitral E dalgası arasında anlamlı farklılık bulunmadı (Tablo 14).

Tablo 14: Gruplar arası ekokardiyografi parametrelerinin karşılaştırılması

	Grup	N	Ortalama	P Değeri*
SVDSÇ (cm)	Vaka Grubu	97	4,79±0,38	**0,001**
	Kontrol Grubu	50	4,42±0,36	
SVSSÇ (cm)	Vaka Grubu	97	2,74±0,44	**0,001**
	Kontrol Grubu	50	2,36±0,33	
IVS (cm)	Vaka Grubu	97	1,03±0,17	**0,045**
	Kontrol Grubu	50	0,93±0,36	
PW (cm)	Vaka Grubu	97	0,99±0,15	**0,001**
	Kontrol Grubu	50	0,86±0,12	
Aort Çapı (cm)	Vaka Grubu	97	2,48±0,31	**0,002**
	Kontrol Grubu	50	2,3±0,27	
SA Çapı (cm)	Vaka Grubu	97	3,41±0,30	**0,001**
	Kontrol Grubu	50	2,99±0,29	
Mitral A dalgası (m/sn)	Vaka Grubu	97	0,76±0,17	**0,001**
	Kontrol Grubu	50	0,61±0,09	
Mitral E dalgası (m/sn)	Vaka Grubu	97	0,78±0,18	0,274
	Kontrol Grubu	50	0,81±0,13	
Sol Ventrikül EF (%)	Vaka Grubu	97	63,8±1,7	**0,001**
	Kontrol Grubu	50	67,7±1,4	
PABs (mmHg)	Vaka Grubu	97	23,0±5,0	**0,001**
	Kontrol Grubu	50	18,6±2,8	
E dalgası/ A dalgası	Vaka Grubu	97	1,08±0,40	**0,001**
	Kontrol Grubu	50	1,34±0,23	

Kısaltmalar: n/N :number SVDSÇ: sol ventrikül diyastol sonu çapı; SVSSÇ: sol ventrikül sistol sonu çapı; IVS: intakt ventriküler septum; PW: posterior duvar; SA çapı: Sol atriyum çapı; EF: ejeksiyon fraksiyonu; PAB: pulmoner arter basıncı.
*p<0,05 anlamlılık sınır değeri olarak alınmıştır

4.3. GRUPLAR ARASI DOKU DOPPLER EKOKARDİYOGRAFİ BULGULARININ KARŞILAŞTIRMASI

Vaka ve kontrol gruplarının doku doppler karşılaştırması incelendiğinde; lateral A dalgası, septal A dalgası, sağ ventrikül S dalgası (RVS), sağ ventrikül A dalgası (RVA), E dalgası / lateral E dalgası , E dalgası/ septal E dalgası vaka grubundan kontrol grubuna göre anlamlı yüksek (sırasıyla $p<0,001$, $p<0,001$, $p<0,032$, $p<0,001$, $p<0,004$, $p<0,001$) ; lateral E dalgası, septal E dalgası, sağ ventrikül E dalgası (RVE) ise vaka grubunda kontrol grubuna göre anlamlı düşük (sırasıyla $p<0,01$, $p<0,001$, $p<0,001$) bulundu.

Gruplar arası lateral S dalgası ve septal s dalgası arasında ise anlamlı fark bulunmadı (Tablo 15).

Tablo 15: Gruplar arası doku dopler karşılaştırılması

	Grup	N	Ortalama	P Değeri*
Lateral S dalgası (cm/sn)	Vaka Grubu	97	9,54±1,93	0,086
	Kontrol Grubu	50	10,20±1,99	
Lateral E dalgası (cm/sn)	Vaka Grubu	97	10,95±3,49	**0,010**
	Kontrol Grubu	50	15,16±14,97	
Lateral A dalgası (cm/sn)	Vaka Grubu	97	10,36±2,94	**0,001**
	Kontrol Grubu	50	8,00±1,47	
Septal S dalgası (cm/sn)	Vaka Grubu	97	8,38±1,32	0,650
	Kontrol Grubu	50	8,27±1,20	
Septal E dalgası (cm/sn)	Vaka Grubu	97	7,97±2,25	**0,001**
	Kontrol Grubu	50	9,77±2,00	
Septal A dalgası (cm/sn)	Vaka Grubu	97	9,37±2,30	**0,001**
	Kontrol Grubu	50	7,23±1,53	
RVS dalgası (cm/sn)	Vaka Grubu	97	12,72±2,37	**0,032**
	Kontrol Grubu	50	11,94±1,57	
RVE dalgası (cm/sn)	Vaka Grubu	97	10,45±3,25	**0,001**
	Kontrol Grubu	50	12,85±1,87	
RVA dalgası (cm/sn)	Vaka Grubu	97	13,54±3,31	**0,001**
	Kontrol Grubu	50	9,14±2,09	
E/ LATERAL E	Vaka Grubu	97	0,07±0,02	**0,004**
	Kontrol Grubu	50	0,06±0,01	
E/ SEPTAL E	Vaka Grubu	97	0,10±0,02	**0,001**
	Kontrol Grubu	50	0,08±0,01	

Kısaltmalar: n/N :number, RVS: sağ ventrikül S dalgası; RVE: sağ ventrikül E dalgası; RVA: sağ ventrikül A dalgası
*p<0,05 anlamlılık sınır değeri olarak alınmıştır

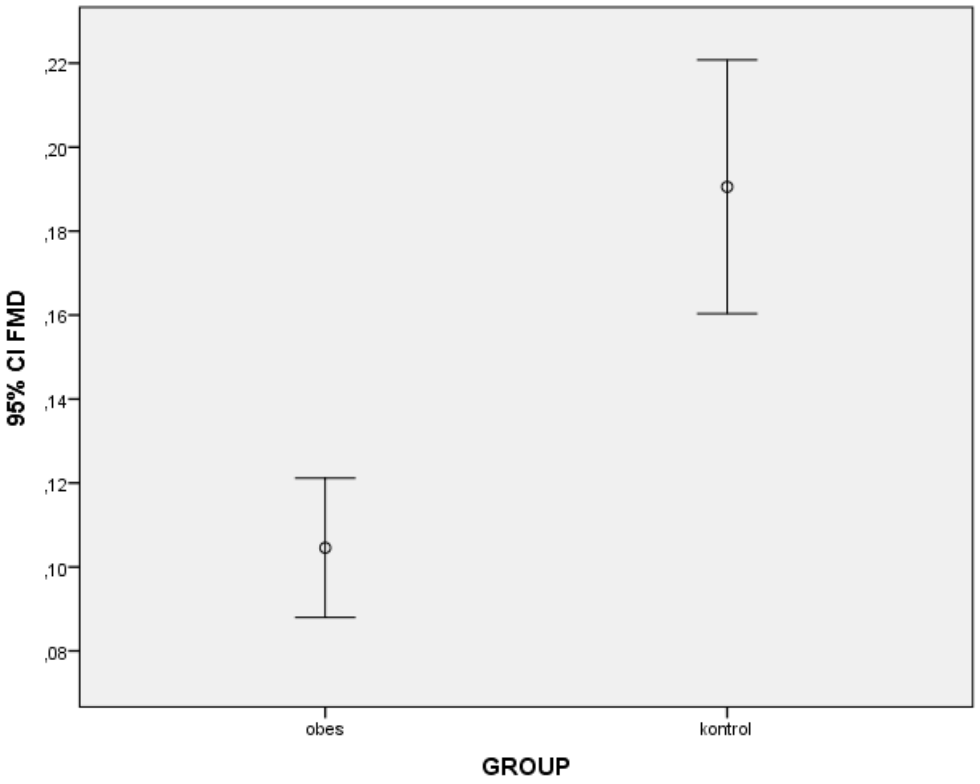
4.4. GRUPLAR ARASI AKIM ARACILI DİLATASYON (FMD), BRAKİAL ARTER İNTİMA MEDİA KALINLIĞI VE PERİRENAL VİSSERAL YAĞ DOKU KALINLIKLARININ KARŞILAŞTIRILMASI

Vaka grubunda akım aracılı dilatasyon (FMD) ortalama %11,8±7,76, kontrol grubunda %17,4±7,37 saptandı. Vaka grubunda FMD kontrol grubuna göre anlamlı derecede azalmış bulundu ($p<0,001$) (Şekil 5) (Tablo 16).

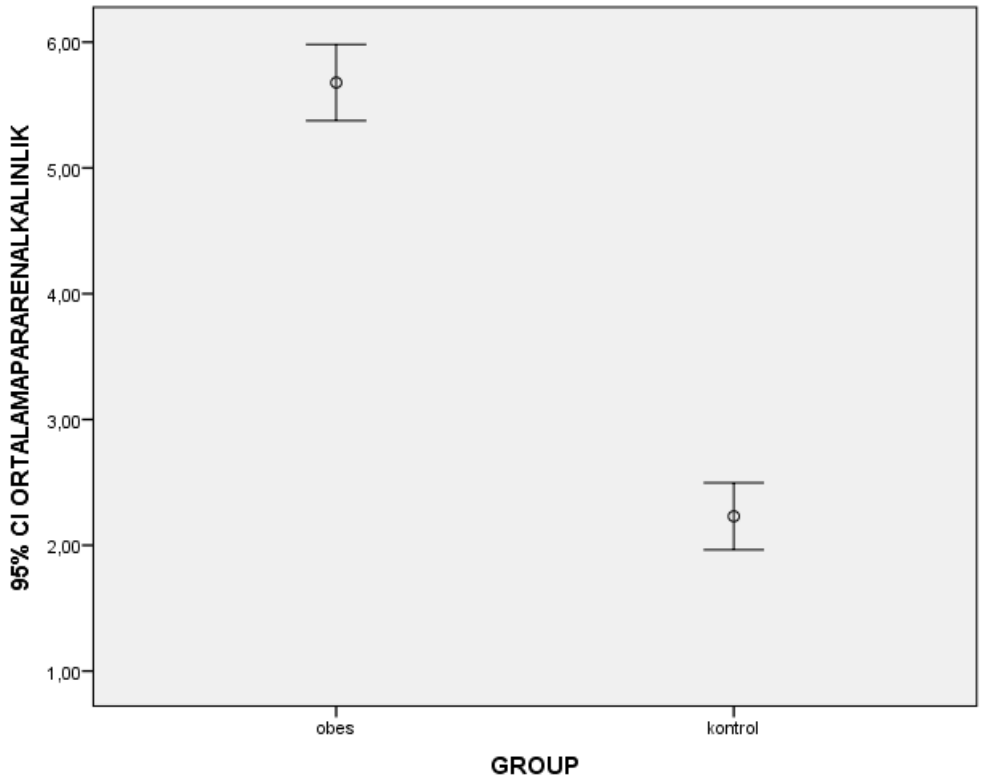
Vaka grubunun perirenal yağ doku ortalaması 11,35±2,99 mm, kontrol grubunun 4,46±1,85 mm saptandı. Vaka grubunda perirenal yağ doku kalınlığı kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulundu ($p<0,001$) (Şekil 6) (Tablo 16).

Vaka grubunun viseral yağ doku kalınlığı ortalama 9,56±4,84 mm, kontrol grubunun 3,56±0,60 mm saptandı. Vaka grubunda viseral yağ doku kalınlığı kontrol grubuna göre anlamlı derece yüksek bulundu ($p<0,001$) (Şekil 7) (Tablo 16).

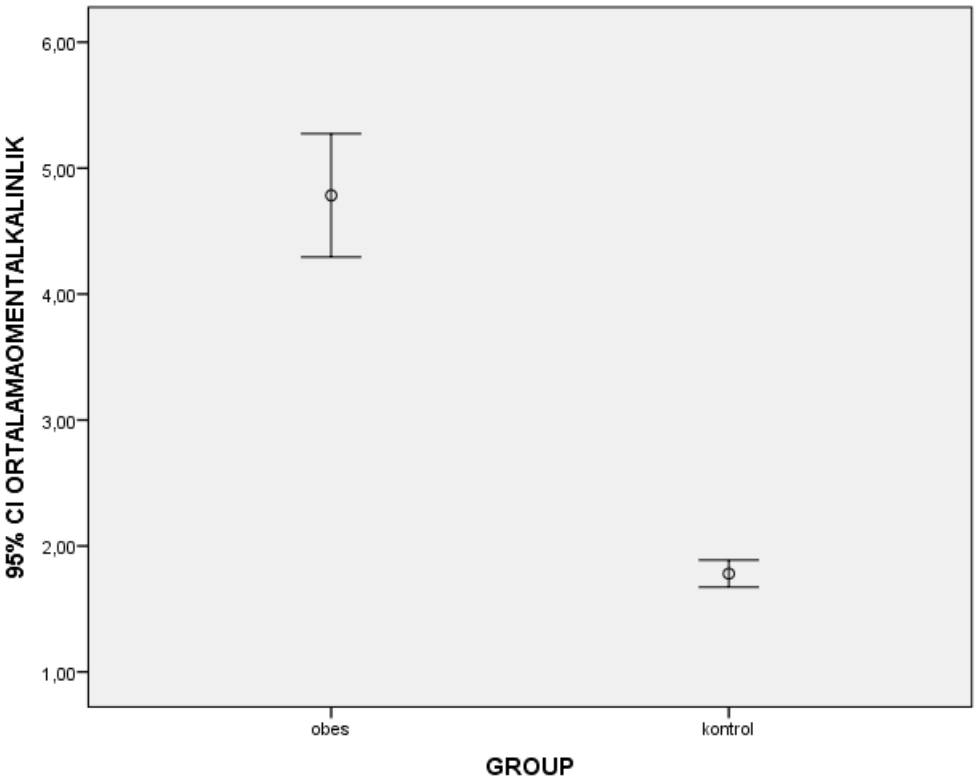
Vaka grubunda brakial arter intima media kalınlığı ortalama 0,41±0,01 mm, kontrol grubunda ise 0,29±0,05 mm saptandı. Vaka grubunda intima media kalınlığı kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulundu ($p<0,001$) (Şekil 8) (Tablo 16).



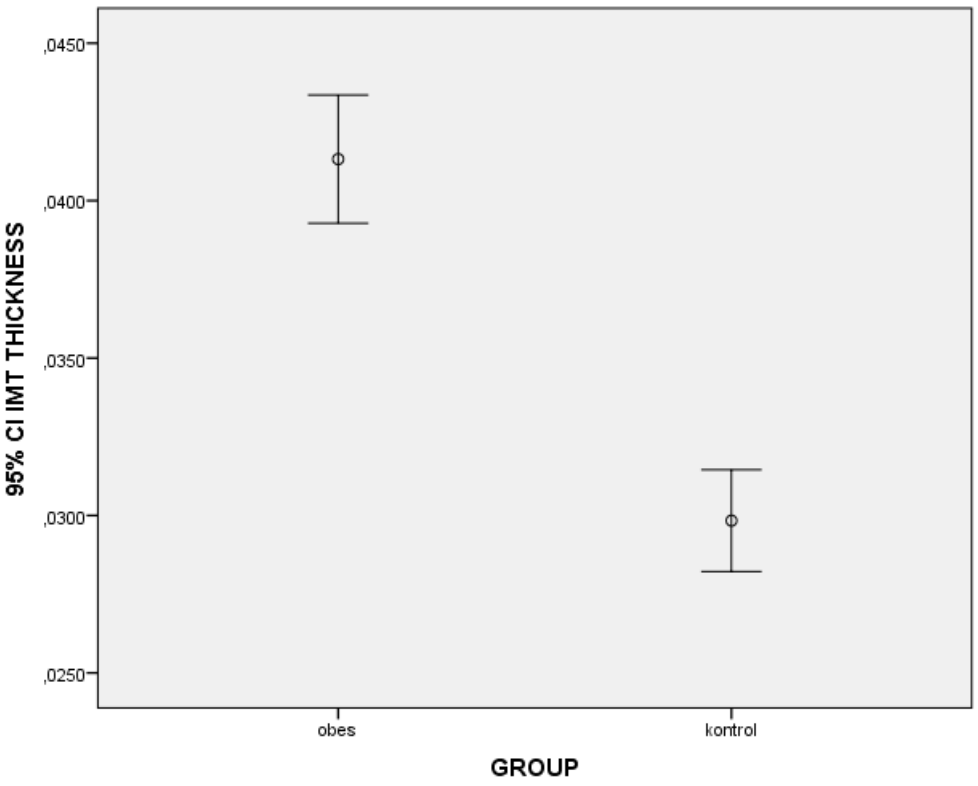
Şekil 5: Gruplar Arası FMD Grafiği



Şekil 6: Gruplar Arası Ortalama Perirenal Yağ Doku Kalınlık Grafiği



Şekil 7: Gruplar Arası Ortalama Viseral Yağ Doku Kalınlık Grafiği



Şekil 8: Gruplar Arası İntima Media Kalınlık Grafiği

Tablo 16: Gruplar arası akım aracılı dilatasyon (FMD), brakial arter intima media kalınlığı ve perirenal viseral yağ doku kalınlıklarının karşılaştırılması

	Grup	N	Ortalama	P Değeri*
İntima Media Kalınlığı (mm)	Vaka Grubu	97	0,041±0,010	**0,001**
	Kontrol Grubu	50	0,029±0,005	
Viseral Yağ Kalınlığı (mm)	Vaka Grubu	97	9,56±4,84	**0,001**
	Kontrol Grubu	50	3,56±0,60	
Perirenal Yağ Kalınlığı (mm)	Vaka Grubu	97	11,35±2,99	**0,001**
	Kontrol Grubu	50	4,46±1,85	
Akım Aracılı Dilatasyon (FMD) (%)	Vaka Grubu	97	11,82±7,76	**0,001**
	Kontrol Grubu	50	17,4±7,37	

Kısaltmalar: n/N: number, FMD: Akım Aracılı Dilatasyon

*p<0,05 anlamlılık sınır değeri olarak alınmıştır

4.5. GRUPLAR ARASI METABOLİK PARAMETRELERİN KARŞILAŞTIRILMASI

Gruplar arası metabolik parametreler incelendiğinde; vaka grubunda AKŞ, ALT, HBA1C, HOMA-IR, TG değerleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek, serum kreatinin değeri ise anlamlı derecede düşük bulundu.

Gruplar arası üre, AST, total kolesterol, LDL ve HDL seviyeleri arasında anlamlı fark bulunmadı (Tablo 17).

Tablo 17: Gruplar arası metabolik parametrelerin karşılaştırılması

	Grup	N	Ortalama	P Değeri*
AKŞ (mg/dL)	Vaka Grubu	97	103,3±29,8	**0,001**
	Kontrol Grubu	50	91,0±8,7	
Üre (mg/dL)	Vaka Grubu	97	27,2±7,1	0,447
	Kontrol Grubu	50	26,4±6,1	
Kreatinin (mg/dL)	Vaka Grubu	97	0,66±0,14	**0,015**
	Kontrol Grubu	50	0,73±0,17	
AST (U/L)	Vaka Grubu	97	22,1±8,4	0,180
	Kontrol Grubu	50	20,2±7,5	
ALT (U/L)	Vaka Grubu	97	24,6±15,0	**0,001**
	Kontrol Grubu	50	17,4±8,9	
HBA1C (%)	Vaka Grubu	97	5,8±0,8	**0,001**
	Kontrol Grubu	50	5,3±0,2	
HOMAIR	Vaka Grubu	97	2,7±2,1	**0,001**
	Kontrol Grubu	50	1,1±0,6	
T. Kolesterol (mg/dL)	Vaka Grubu	97	209,5±46,2	0,140
	Kontrol Grubu	50	198,3±40,9	
TG (mg/dL)	Vaka Grubu	97	144,8±108,8	**0,001**
	Kontrol Grubu	50	88,2±50,6	
LDL (mg/dL)	Vaka Grubu	97	130,2±37,6	0,425
	Kontrol Grubu	50	125,2±35,1	
HDL (mg/dL)	Vaka Grubu	97	51,8±15,5	0,122
	Kontrol Grubu	50	55,6±13,0	

Kısaltmalar: n/N: Number, AKŞ:açlık kan şekeri, AST: Aspartat aminoransferaz ,ALT: Alanin aminotransferaz, HBA1C: Glikozile hemoglobin, HOMA-IR: İnsülin Direnci , TG: Trigliserit ,LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein, HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein
*p<0,05 anlamlılık sınır değeri olarak alınmıştır

4.6. GRUPLAR ARASI RİSK FAKTÖRLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Gruplar arasında diyabetes mellitus, esansiyel hipertansiyon, koroner arter hastalığı açısından aile hikayesi ve hiperlipidemi açısından anlamlı fark saptanırken sigara kullanım açısından gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi (Tablo 18).

Tablo 18: Gruplar arası risk faktörlerinin karşılaştırılması

Risk Faktörü	Risk Durumu	Vaka Grubu (N:97)	Kontrol Grubu (N:50)	P Değeri*
DM (N,%)	Var	20 (%20,6)	0 (%0,00)	**0,001**
	Yok	77 (%79,4)	50 (%100)	
HT (N,%)	Var	35 (%36,1)	0 (%0,00)	**0,001**
	Yok	62 (%63,9)	50 (%100)	
Sigara (N,%)	Var	35 (%36,1)	25 (%50)	0,135
	Yok	62 (%63,9)	25 (%50)	
Aile Hikayesi (N,%)	Var	51 (%52,6)	12 (%24)	**0,001**
	Yok	46 (%47,4)	38 (%76)	
Hiperlipidemi (N,%)	Var	19 (%19,6)	1 (%2)	**0,001**
	Yok	78 (%80,4)	49 (%98)	

Kısaltmalar: n/N: Number ;DM: Diyabetes Mellitus, HT: Hipertansiyon
*p<0,05 anlamlılık sınır değeri olarak alınmıştır

4.7. FMD İLE YAŞ, İNTİMA MEDİA, VİSSERAL VE PERİRENAL YAĞ KALINLIĞI KORELASYONU

FMD ile yaş, intima media kalınlığı, viseral ve perirenal yağ doku kalınlık parametreleri arasındaki korelasyonlara Pearson korelasyon analizi kullanılarak bakıldı.

FMD ile intima media, viseral ve perirenal yağ doku kalınlıkları arasında anlamlı bir şekilde negatif korelasyon saptandı (sırasıyla r:-0,369, r:-0,244, r:-0,192, p<0,001, p<0,005, p<0,020). FMD ile yaş arasında ise anlamlı korelasyon yoktu (Tablo 19).

Tablo 19: FMD ile USG Ölçümleri ve Yaş Korelasyonu

	rho	**P Değeri***
İntima Media Kalınlığı (mm)	-0,369	**0,001**
Viseral Yağ Kalınlığı (mm)	-0,244	**0,005**
Perirenal Yağ Kalınlığı (mm)	-0,192	**0,020**
Yaş	-0,156	0,06

*p<0,05 anlamlılık sınır değeri olarak alınmıştır

4.8. FMD İLE BEL-KALÇA ÇEVRESİ, HOMA-IR, HBA1C, DİYASTOLİK FONKSİYONLARIN KORELASYONU

FMD ile bel-kalça çevresi, BKİ, HOMA-IR, HBA1c, diyastolik fonksiyon parametreleri arasındaki korelasyonlara Pearson korelasyon analizi kullanılarak bakıldı.

FMD ile BKİ, HOMA-IR, bel ve kalça çevresi, HBA1C, E dalgası / Septal E dalgası arasında anlamlı olarak negatif korelasyon göstermekteydi (sırasıyla r:-0,391, r:-0,441, r:-0,339, r:-0,296, r:-0,193, p<0,001, p<0,040, p<0,001, p<0,001, p<0,001, p<0,026) (Tablo 20).

FMD ile E dalgası/ lateral E dalgası ve E dalgası / A dalgası arasında anlamlı korelasyon bulunmadı.

Tablo 20: FMD ile Bel-Kalça Çevresi, BKI, HOMA-IR, HBA1C Diyastolik Fonksiyonların Korelasyonu

	rho	**P***
E / Lateral E dalgası	-0,091	0,296
E/ Septal E dalgası	-0,193	**0,026**
E dalgası/A dalgası	-0,093	0,287
BKİ (kg/m²)	-0,391	**0,001**
Bel Çevresi (cm)	-0,441	**0,001**
Kalça Çevresi (cm)	-0,339	**0,001**
HBA1C (%)	-0,296	**0,001**
HOMA-IR	-0,170	**0,040**

Kısaltmalar: HBA1C: Glikozile hemoglobin, HOMA-IR: İnsülin Direnci , BKİ: Beden Kitle indeksi
*p<0,05 anlamlılık sınır değeri olarak alınmıştır.

5. TARTIŞMA

Çalışmamızdan çıkan temel sonuç aşikar koroner arter hastalığı olmayan obez bireylerde endotel fonksiyonunun belirteçlerinden olan ve brakiyal arterden elde edilen akım bağımlı genişleme (FMD; flow mediated dilatation) normal bireylere göre belirgin bozulmuştur. Bu bireylerde endotel fonksiyonlarındaki bozulma ultrasonografi ile ölçülen viseral yağ doku kalınlığı ile korelasyon göstermektedir. Bu bireylerde FMD; HOMA-IR ve HbA1C gibi metabolik değerlerle de ilişkili görünmektedir.

Obezite; vücutta yağ dokusunun aşırı birikimi sonucu meydana gelen, diyabete, kardiyovasküler hastalıklara (özelikle kalp hastalığı ve inme), kas iskelet sistemi hastalıklarına, hipertansiyona, hiperlipidemiye, kanserlere (endometriyum, meme, kolon gibi) neden olabilen kronik, kompleks ve multifaktöryel bir hastalıktır. Obezitenin ateroskleroz, semptomatik KAH gelişimi üzerinde etkili olduğunu belirten birçok çalışma mevcuttur (96,97,98). Bu nedenle KVH gelişiminde bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir (60). Obezite ve aterosklerozis ortak patofizyolojik durumları paylaşmaktadır. Obezite ile ateroskleroz arasındaki temel ilişki inflamasyondur. Aterosklerozun tüm basamaklarını başlatan ve hızlandıran inflamasyon, obezite, insülin direnci ve tip 2 DM ile ilişkili bir durumdur. Obezitede yağ dokudan salgılanan adipositokinler insülin direnci, endotelyal disfonksiyon ve sistemik inflamasyon mekanizmalarıyla ateroskleroza katkıda bulunurlar. Çalışmamızda aşikar kardiyovasküler hastalık öyküsü bulunan obez bireylerden ziyade KVH olmayan bireyleri dahil ettik ve erken dönemde viseral yağ dokularının ve kalınlıklarının aterosklerotik hastalıkların öncüsü olan endotel fonksiyonları ile ilişkili olup olmamasını araştırdık.

Aterosklerozun gelişiminde, progresyonunda endotel disfonksiyonu anahtar bir role sahiptir. Ayrıca atersklerozun erken belirteci ve gelecekteki kardiyak olayların bağımsız bir öngörücüsüdür (99). Brakiyal arterin akım aracılı dilatasyon

ölçümü endotel fonksiyonunu değerlendirmek için yaygın olarak kullanılan bir yöntemdir. Obezite, insülin direnci, diyabetes mellitus ve hiperlipidemi gibi birçok durumda endotel disfonksiyonu yani azalmış FMD görülmektedir (100,101). Subklinik vasküler disfonksiyon giderek kardiyovasküler olaylar için bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir.

Viseral yağ birikimi metabolik sendrom, diyabetes mellitus, hiperlipidemi ve hipertansiyona gidiş patogenezinde ve gelişmesinde çok önemli bir yere sahiptir. Aşırı viseral yağ birkimi adipositokinlerin artışına ve aterosklerotik kardiyovasküler hastalıklara neden olmaktadır. Viseral yağ birikiminin metabolik sendrom ve aterosklerozda önemli rolü olduğu bilinmektedir. Yağlanma ve vasküler fonksiyonlar arasındaki ilişki ise literatürde değişkenlik göstermektedir. Bu alandaki küçük çaplı en eski çalışmalardan biri Brook ve arkadaşlarının yaptığı abdominal yağlanma ve vasküler endotelyal fonksiyonlar arasındaki korelasyonu inceleyen çalışmadır (102). Bu çalışmaya göre diğer kardiyovasküler risk faktörlerinden bağımsız olarak bel/kalça çevresi oranı vasküler endotelyal fonksiyonların güçlü bir öngörücüsüdür. Sonrasında Framingham grubu tarafından yapılan, bilgisayarlı tomografi ve bel çevresi ile değerlendirilen abdominal yağlanması olan 3000'i aşkın hastanın dahil edildiği bir başka çalışmada ise makro ve mikro endotel fonksiyonları incelenmiştir. Bunun sonucunda hem VKİ hem de abdominal yağlanmayla makrovasküler fonksiyon arasında anlamlı ilişki bulunmuş. Framingham kohortu ile yapılan ek çalışmalarda, VKİ'nin mikrovasküler fonksiyon ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (103,104).

Billie-Jean Martin ve arkadaşlarının 1462 obez (VKİ>30 kg/m^2) ve obez olmayan (VKİ<30 kg/m^2) erkek hastayla yaptıkları çalışmada brakial artere yönelik yapılan FMD'nin herhangi bir yağlanma ölçümü ile ilişkisi saptanamamıştır (105). Bunun nedeni gruplar arası BKİ farkının bizim çalışmamızdaki kadar belirgin olmamasından kaynaklanabilir. Yine yağlanma ölçümü olarak bir görüntüleme yönteminin kullanılmaması FMD ile ilişkisini kısıtlamış olabilir.

Julie Phillips ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada obez ve normal kilolu kadın hastaların brakial arter akım aracılı dilatasyonları incelenmiş ve anlamlı fark

bulunmamıştır (106). Bunun nedeni çalışmaya alınan obez kadın hasta sayısının normal kilolu hastalara göre az olması ya da çalışmanın sadece kadın hastaları içermesi olabilir. Bunun yanı sıra hormonal faktörlerin FMD ile ilişkisi de endotel fonksiyonunda etkili olmuş olabilir. Çalışmamız kesitsel bir çalışma olduğu için kriterlere uyan bireyleri dahil ettik. Bayan ve erkek olarak ayırmadık.

Bir diğer çalışmada Title ve arkadaşları metabolik sendrom ile FMD arasındaki ilişkiyi araştırmışlardır. Metabolik sendromu olan ve olmayan 1417 kişilik erkek hasta grubunun brakial artere yönelik yapılan FMD incelemesinde anlamlı farklılık bulunmamıştır (107).

Aksine; Meyer ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada obez ve normal kilolu çocuklarda bakılan brakial arter akım aracılı dilatasyon oranı obez grupta anlamlı olarak azalmış saptanmış (108). Benzer şekilde Costa ve arkadaşlarının yaptığı obez ve obez olmayan çocukların brakial arter akım aracılı dilatasyon oranı obez grupta kontrol grubuna göre anlamlı olarak azalmış saptanmış (109). Bu çalışma obezitenin çocukluk çağlarından itibaren endotel fonksiyonlarını etkiliyor olmasını göstermesi açısından önem arz etmektedir.

Yine ülkemizde Şeref Alpsoy ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, obezitenin erken ateroskleroz belirteci olup olmadığı araştırılmış. Ve obez olan grupta brakial arter akım aracılı dilatasyon oranı obez olmayan gruba göre belirgin olarak azalmış olarak saptanmış (110). Bizim çalışmamızda da fazla kilolu ve obez grupla kontrol grubu arasında anlamlı olarak obez grupta kontrol grubuna göre azalmış bulundu.

Perirenal yağ dokusu hipertansiyon ve aterosklerozdan sorumlu atipik bir viseral yağ yastığıdır. Viseral yağ dokunun KVH ile yakın ilişkisi bilinmektedir. Viseral yağ dokunun bir bileşeni olan perirenal yağ doku artışının da metabolik parametrelerden bağımsız olarak KVH için bir risk faktörü olduğu yakın zamanda tanımlanmıştır (111). De Pergola ve arkadaşları aşırı kilolu ve obez hastalarda perirenal yağ kalınlığının kan basıncıyla pozitif korelasyon gösterdiğini saptamışlardır (112). Yine başka bir çalışmada viseral obezitesi olan insan immün yetmezlik virüsü ile enfekte hastalarda perirenal yağ doku kalınlığı ve carotis intima media kalınlığı artmış saptanmış ve bu da artmış perirenal yağ doku kalınlığının

ateroskleroz ile ilişkisini göstermektedir (113).

Obeziteyle perirenal yağ doku kalınlık artışı birçok çalışmada gösterilmiştir. Manno ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada epikardiyal ve para-perirenal yağ dokunun komplike olmamış fazla kilolu ve obez bireylerde arttığı gösterilmiştir (114). Bizim çalışmamızda da fazla kilolu ve obez gruptaki perirenal yağ doku kalınlığı kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptanmış ve literatürle benzer sonuçlar elde edilmiştir.

Fakat literatürde perirenal yağ doku kalınlığı ile FMD ilişkisini gösteren çalışma bulunamamıştır. Bizim çalışmamızda ek olarak perirenal yağ doku kalınlığı ile erken ateroskleroz belirteci olarak kullanılabilen brakial arterden elde edilen FMD arasında zayıf negatif korelasyon saptandı.

Viseral yağ doku ile FMD arasındaki ilişkiyi inceleyen çok fazla çalışma olmayıp, polikstik over tanılı olan ve olmayan benzer yaş kilodaki hasta grubunu içeren bir çalışmada, polikistik over sendromu tanısı olan grupta viseral yağ doku kalınlığı kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek, FMD ise kontrol grubuna göre anlamlı olarak azalmış saptanmış. Viseral yağ doku kalınlığı ile FMD arasında ise zayıf negatif korelasyon saptanmış (115). Çalışmamızda obez bireylerde FMD kontrol grubuna göre bozulmuş saptadık. Perirenal ve viseral yağ doku kalınlıkları beklendiği üzere belirgin olarak obez bireylerde yüksekti. FMD ile viseral yağ doku kalınlıkları arasında zayıf da olsa korelasyon saptadık.

Ülkemizde Korkmaz ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada hipertansif grupta brakial arter intima media kalınlığı kontrol gruba göre belirgin olarak artmış saptanmış. FMD ile brakial arter kalınlığı arasında da güçlü korelasyon saptanmış (116). Literatürde obeziteyle brakial arter intima media kalınlığının artışına yönelik çalışma bulunamadı. Fakat bizim çalışmamızda brakial arter intima media kalınlığı fazla kilolu ve obez grupta kontrol grubuna göre anlamlı olarak artmış saptandı. Ve ek olarak FMD ve intima media kalınlığı arasında da güçlü korelasyon saptandı. Bu da bize aşikar kalp hastalığı olmayan obez bireylerde FMD bozulması yanısıra brakiyal arter intima media kalınlığının da arttığını düşündürmektedir. İntima media kalınlığı arttıkça endotel fonksiyonları da bozulmaktadır.

Çalışmamızın kısıtlılıkları

Çalışmamızın temel kısıtlılığı viseral yağ doku kalınlığı ve/veya hacminin ölçülmesinde bir standardın olmamasıdır. Perirenal ve viseral yağ doku şekilleri bireyler arasında belirgin farklılık göstermekte, geometrik bir şekilde bulunmadığı için ultrasonografi ile ölçümü belirgin bir standart içermemektedir. Manyetik

rezonans görüntüleme yöntemleri ile yağ doku kalınlıkları ölçümü bir alternatif olabilir ancak bu tetkik iyi klinik uygulamaları ile uyumlu görünmemektedir. Diğer bir kısıtlılığımız ise korelasyon katsayılarımızın zayıf olmasıdır. Çalışmaya dahil edilen olgu sayımızın azlığı yanı sıra obez birey sayısının oransal olarak az olması da bunun sebebi olabilir. Çalışmaya daha fazla sayıda morbid obez dahil edilebilseydi korelasyon katsayılarımız daha güçlü olabilirdi. Diğer bir kısıtlılığımız ise brakiyal arterden ölçülen FMD değerinin toplumda net bir ortalama değerinin olmamasıdır. Literatürde çeşitli veriler olsa da net bir rakam görünmemektedir. Çalışmalarda sıklıkla kontrol grubu ile çalışma grubu arasında fark dikkate alınmıştır. Bu sebeple FMD'e etkili parametreleri incelerken regresyon analizi yapmadık.

6. SONUÇ

Çalışmamızda aşikar kardiyovasküler hastalığı olmayan obez bireylerde ultrasonografi ile ölçülen viseral ve perirenal yağ doku kalınlığı belirgin olarak artmaktadır. Bu beklenen bir sonuç olmakla birlikte bu hastalarda aşikar kardiyovasküler hastalık gelişmeden önce akım bağımlı genişleme (FMD) belirgin olarak bozulmaktadır. Bunun yanı sıra brakiyal arterden ölçülen intima media kalınlığı da normal popülasyona göre belirgin olarak artmaktadır. Viseral yağ dokularının boyutları endotel fonksiyonların bozulması ile korelasyon göstermektedir. Erken dönemde brakiyal arterden non invaziv yol ile elde edilen endotel fonksiyonları bireylerin viseral yağ doku kalınlıkları ile ilişkili olması kilo vermenin ateroskleroz gelişmesinden önce primer korunmada önemli olabileceğini düşündürmektedir. Bu hastalarda ultrasonografi ile ölçülen viseral yağ doku kalınlıkları korunmada tedavi hedefi olarak kullanılabileceğini düşünmekteyiz. Bunun yanı sıra brakiyal arterden kolayca ölçülebilecek intima media kalınlığı da endotel fonksiyonları ile ilişkili göründüğü için kalınlaşmış intima media kalınlığı da endotel fonsiyonlarının durumu hakkında bize dolaylı bilgi verebilir.

7. KAYNAKLAR

1. WHO, Obesity and overweight,Fact sheet N°311Updated March 2011. http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/

2. Satman İ. TURDEP-2 Sonuçları. 32. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Endokrinoloji Kongresi, Antalya, 2011

3. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis--an update. N Engl J Med 1986; 8:488-500

4. Nobel EG, Selwyn AP, Cane P. Large coronary arteries in humans arc responsive to changing blood Row : an endotheiiamdependent mechanism that fails in patients with atherosckrosis . J Am Coll Cardiol 1990:16:349- 56

5. World Health Organization. "Obesity". https://www.who.int/topics/obesity/en/ 19.06.2019.

6. Akman M. Obezite ve yeme bozuklukları içerisindeki yeri. Türkiye Klinikleri Nutrition and Dietetics - Special Topics 2016; 2(1): 23-7.

7. Erçim RE. Obezitenin genetik sınıflandırılması ve gen-antropometri-diyet etkileşimi. İçinde: Tayfur M (Editör). Beslenme ve Diyetetikte Güncel Konular4.1. Baskı, Ankara: Hatiboğlu 2016: 31-49.

8. Kızıltan G. Obezite ve kardiyometabolik risk faktörleri. Türkiye Klinikleri Nutrition and Dietetics - Special Topics 2016; 2(1): 63-8.

9. Karri S, Sjarma S, Hatware K, Patil K. .Natural anti-obesity agents and their therapeutic role in management of obesity: A future trend perspective. Biomedicine & Pharmacotherapy 2019; 110: 224–238.

10. TEMD Obezite, L.M., Hipertansiyon Çalışma Grubu, OBEZİTE TANI ve TEDAVİ KILAVUZU. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği •, Nisan 2019 . 8. Baskı (Güncellenmiş baskı): p. (1- 113)

11. De Koning, L., et al., Waist circumference and waist-to-hip ratio as predictors of cardiovascular events: meta-regression analysis of prospective studies. European heart journal, 2007. 28(7): p. 850-856

12. Collaboration, N.R.F., Trends in adult body-mass index in 200 countries from 1975 to 2014: a pooled analysis of 1698 population-based measurement studies with 19· 2 million participants. The Lancet, 2016. 387(10026): p. 1377-1396.

13. The GBD 2015 Obesity Collaborators, Health effects of overweight and obesity in 195 countries over 25 years. New England Journal of Medicine, 2017. 377(1): p. 13-27.

14. WHO fact sheet on overweight and obesity. . World Health Organization , http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/. , Updated October 2017.

15. Hruby, A. and F.B. Hu, The epidemiology of obesity: a big picture. Pharmacoeconomics, 2015. 33(7): p. 673-689.

16. Tokgözoğlu L, Kayıkçıoğlu M, Altay S, ve ark. EUROASPIRE-IV: Avrupa Kardiyoloji Derneği'nin koroner arter hastalarında yaşam tarzı, risk faktörleri ve tedavi yaklaşımı üzerine çalışması: Türkiye verileri. Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi 2017; 45(2): 134-144

17. Anonymous. “Obesity rate by body mass index (BMI) % of population aged 18 or over”. https://ec.europa.eu/eurostat/tgm/refreshTableAction.do?tab=table&plugin=1&pcode=sdg_02_10&language=en 21.06.2019.

18. Satman İ. Türkiye’de obezite sorunu. Türkiye Klinikleri Gastroenterohepatoloji - Özel Konular 2016; 9(2): 1-11

19. Erel C, Uğurlu M, Aydınlı F, ve ark. (Editörler). T.C. Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü, Gıda Güvenliği Daire Başkanlığı Toplum Beslenmesi Şubesi. Sağlıklı Beslenelim, Kalbimizi Koruyalım Projesi Araştırma Raporu. Ankara: T.C. Sağlık Bakanlığı Yayınları, 2004.

20. Sağlık Bakanlığı Sağlık Araştırmaları Genel Müdürlüğü, Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi. Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması 2010: Beslenme Durumu ve Alışkanlıklarının Değerlendirilmesi Sonuç Raporu. Ankara: T.C. Sağlık Bakanlığı Yayınları, Yayın No: 931, 2014.

21. Ünal B, Ergör G (Editörler). T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Kronik Hastalıklar, Yaşlı Sağlığı ve Özürlüler Daire Başkanlığı. Türkiye Kronik Hastalıklar ve Risk Faktörleri Sıklığı Çalışması. Ankara: T.C. Sağlık Bakanlığı Yayınları, Yayın No: 909, 2013.

22. World Health Organization, T.C. Sağlık Bakanlığı. “Türkiye Hane Halkı Sağlık Araştırması Bulaşıcı Olmayan Hastalıkların Risk Faktörleri Prevalansı 2017”. https://www.who.int/ncds/surveillance/steps/Factsheet-STEPS-Turkey-TUR-08.10.2018.pdf . 23.06.2019.

23. Ural D, Kılıçkap M, Göksülük H, ve ark. Türkiye’de obezite sıklığı ve bel çevresi verileri: kardiyovasküler risk faktörlerine yönelik epidemiyolojik çalışmaların sistematik derleme, meta-analiz ve meta-regresyonu. Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi 2018; 46(7): 577-590

24. Zhang Y, Liu J, Yao J, et al. Obesity: Pathophysiology and intervention. Nutrients 2014; 6: 5153-5183.

25. 25.Kılınç F, Gözel N. Obezite ve genetik. Fırat Tıp Dergisi 2018; 23 (Özel Sayı/Supp): 9-13.

26. Xia Q, Grant SFA. The genetics of human obesity. Ann NY Acad Sci 2013; 1281(1): 178–190.

27. Erdim L, Ergün A, Kuğuoğlu S. Bağlamsal Model Doğrultusunda Çocuklarda Obeziteyi Etkileyen Faktörler. Florence Nightingale Hemşirelik Dergisi 2015; 23(3): 243-251.

28. 28.World Health Organization. “10 facts on obesity”. https://www.who.int/features/factfiles/obesity/en/ 20.06.2019.

29. Sucaklı MH, Çelik M. Obezite etiyolojisi ve epidemiyolojisi. Türkiye Klinikleri Family Medicine - Special Topics 2015; 6(3): 1-6.

30. Karaçil MŞ, Şanlıer N. Obezojenik çevre ve sağlık üzerine etkileri. Gümüşhane University Journal Of Health Sciences 2014; 3(2): 786-803.

31. Yayan EH, Çelebioğlu A. Obezojenik çevre ve çocukluk çağı obezitesine etkileri. Acıbadem Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi 2018; 9(2): 90-96.

32. Yılmazbaş P, Gökçay G. Çocukluk çağı obezitesi ve önlenmesi. Çocuk Dergisi 2018; 18(3): 103-112.

33. Kotseva K, Wood D, De Bacquer D, et al. EUROASPIRE IV: A European society of cardiology survey on the lifestyle, risk factor and therapeutic management of coronary patients from twenty four european countries. Eur J Prev Cardiol 2016; 23(6): 636-48.

34. Organisation for Economic Co-operation and Development. "Obesity update 2017". https://www.oecd.org/health/health-systems/Obesity-Update-2017.pdf 21.06.2019.

35. Tam AA, Çakır B. Birinci Basamakta Obeziteye Yaklaşım. Ankara Medical Journal 2012; 12(1): 37-41.

36. Kurtaraner MO. Obezitesi Olan Ve Olmayan 14 - 17 Yaş Aralığındaki Ergenlerin Ruhsal Süreçlerinin, Beden Algıları, Aile Özellikleri ve Beslenme Alışkanlıkları Yönünden İncelenmesi. Yüksek Lisans Tezi, İstanbul. İstanbul Bilim Üniversitesi, Psikoloji Ana Bilim Dalı, 2012.

37. Doğan R. Eskisehir Büyükdere Aile Sağlığı Merkezine Başvuran Gebelerde Obezite Sıklığının ve Obezitenin Yaşam Kalitesine Etkisinin İncelenmesi. Yüksek Lisans Tezi, Eskişehir. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doğum ve Kadın Sağlığı Hemşireliği Anabilim Dalı, 2012.

38. Eren İ, Erdi Ö. Obez Hastalarda Psikiyatrik Bozuklukların Sıklığı. Klinik Psikiyatri 2003;6:152-157.

39. DOĞAN, D.Ş., OBEZİTE POLİKLİNİĞİNE BAŞVURAN HASTALARIN ANTROPOMETRİK VE BİYOKİMYASAL ÖZELLİKLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI. T.C. DÜZCE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ, AİLE HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI, TIPTA UZMANLIK TEZİ, 2018: p. (1- 94).

40. Jürimäe, T. and A.P. Hills, Body composition assessment in children and adolescents. Vol. 44. 2001: Karger Medical and Scientific Publishers.

41. Salmi, J.A., Body composition assessment with segmental multifrequency bioimpedance method. Journal of Sports Science and Medicine, 2003. 2(a00101s1): p. 1-29.

42. Houtkooper, L.B., et al., Why bioelectrical impedance analysis should be used for estimating adiposity. The American journal of clinical nutrition, 1996. 64(3): p. 436S-448S.

43. Ellis, K.J., Selected body composition methods can be used in field studies. The Journal of nutrition, 2001. 131(5): p. 1589S-1595S.

44. Heyward, V., ASEP methods recommendation: body composition assessment. Journal of exercise physiology online, 2001. 4(4).

45. Wang, J., et al., Anthropometry in body composition: an overview. Annals of the New York Academy of Sciences, 2000. 904(1): p. 317-326.

46. Seidell, J., P. Deurenberg, and J.A. Hautvast, Obesity and fat distribution in relation to health—current insights and recommendations, in Nutritional Disorders and Requirements. 1987, Karger Publishers. p. 57-91.

47. Organization, W.H., Waist circumference and waist-hip ratio: report of a WHO expert consultation, Geneva, 8-11 December 2008. 2011.

48. Peppa, M., et al., Bioimpedance analysis vs. DEXA as a screening tool for osteosarcopenia in lean, overweight and obese Caucasian postmenopausal females. Hormones (Athens), 2017. 16: p. 181-93.

49. Björntorp, P., International Textbook of Obesity Türkçe, 1.Baskı, İstanbul: Andyayıncılık. 2002.

50. Serter, R., Obezite Atlası. Ankara, Karakter Color Basımevi, 2004.

51. Sitil, A., et al., Vücut kompozisyonunu değerlendirmede kullanılan yöntemler ve kronik böbrek yetmezlikli hastalardaki uygulama alanları. Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi, 2002. 11(4): p. 189-190.

52. Lauria, M.W., et al., Ability of body mass index to predict abnormal waist circumference: receiving operating characteristics analysis. Diabetology & metabolic syndrome, 2013. 5(1): p. 74.

53. Alberti, K., et al., Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the international diabetes federation task force on epidemiology and prevention; national heart, lung, and blood institute; American heart association; world heart federation; international atherosclerosis society; and international association for the study of obesity. Circulation, 2009. 120(16): p. 1640-1645.

54. Sonmez, A., et al., waist circumference cut off points to predict obesity, metabolic syndrome and cardiovascular risk in Turkish adults: T3: s15. 14. Obesity Reviews, 2014. 15: p. 69.

55. Janssen, I., et al., Body mass index and waist circumference independently contribute to the prediction of nonabdominal, abdominal subcutaneous, and visceral fat. The American journal of clinical nutrition, 2002. 75(4): p. 683-688.

56. Brończyk-Puzoń, A., et al., Usefulness of a new anthropometric indicator-VAI (Visceral Adiposity Index) in the evaluation of metabolic and hormonal disorders in women with polycystic ovary syndrome. Advances in clinical and experimental medicine: official organ Wroclaw Medical University, 2017. 26(5): p. 825-828.

57. Luo, Y., et al., Neck circumference as an effective measure for identifying cardio-metabolic syndrome: a comparison with waist circumference. Endocrine, 2017. 55(3): p. 822-830.

58. Sabah KMDN, Chowdhury AW, Khan HILR, Hasan H, Haque S, Ali S, Kawser S, Alam N, Amin G, Mahabub SME. Body mass index and waist/height ratio for prediction of severity of coronary artery disease. BMC Research Notes 2014; 7:246.

59. TOPAL, K. and E. SAATÇI, Obezite ve Dislipidemi. Turkiye Klinikleri Journal of Family Medicine Special Topics, 2015. 6(3): p. 33-38.

60. Mandviwala, T., U. Khalid, and A. Deswal, Obesity and cardiovascular disease: a risk factor or a risk marker? Current atherosclerosis reports, 2016. 18(5): p. 21.

61. Bogers, R.P., et al., Association of overweight with increased risk of coronary heart disease partly independent of blood pressure and cholesterol levels: a meta-analysis of 21 cohort studies including more than 300 000 persons. Archives of internal medicine, 2007. 167(16): p. 1720-1728.

62. Calle EE, Thun MJ, Petrelli JM, et al. Body-mass index and mortality in a prospective cohort of U.S. adults. N Engl J Med. 1999;341:1097-1105

63. Lloyd-Jones, D.M., et al., Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. Circulation, 2004. 110(9): p. 1042-1046.

64. Hamzeh, N., et al., Obesity, heart failure, and obesity paradox. The Journal of Tehran University Heart Center, 2017. 12(1): p. 1.

65. Esposito, K., et al., Effect of a Mediterranean-style diet on endothelial dysfunction and markers of vascular inflammation in the metabolic syndrome: a randomized trial. Jama, 2004. 292(12): p. 1440-1446.

66. KARABAYRAKTAR, T. and M. SARGIN, Obezite ve Diyabet. Turkiye Klinikleri Journal of Family Medicine Special Topics, 2015. 6(3): p. 29-32.

67. Perry, R.J., et al., The role of hepatic lipids in hepatic insulin resistance and type 2 diabetes. Nature, 2014. 510(7503): p. 84.

68. Garber, A.J., et al., Consensus statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm–2017 executive summary. Endocrine Practice, 2017. 23(2): p. 207-238.

69. Bays, H.E., et al., Obesity, adiposity, and dyslipidemia: a consensus statement from the National Lipid Association. Journal of clinical lipidology, 2013. 7(4): p. 304-383.

70. Jellinger, P.S., et al., American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology guidelines for management of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease. Endocrine Practice, 2017. 23(s2): p. 1-87.

71. Moore, L.L., et al., Weight loss in overweight adults and the long-term risk of hypertension: the Framingham study. Archives of internal medicine, 2005. 165(11): p. 1298-1303.

72. D'agostino, R.B., et al., General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. Circulation, 2008. 117(6): p. 743-753.

73. Mozumdar, A. and G. Liguori, Persistent increase of prevalence of metabolic syndrome among US adults: NHANES III to NHANES 1999–2006. Diabetes care, 2011. 34(1): p. 216-219.

74. Horvath, K., et al., Long-term effects of weight-reducing interventions in hypertensive patients: systematic review and meta-analysis. Archives of Internal Medicine, 2008. 168(6): p. 571-580.

75. Chitturi S, Abeygunasekera S, Farrell G. NASH and insülin resistance: Insulin hypersecretion and specific association with the insulin resistance syndrome. Hepatology 2002; 35:373-9.

76. Angulo P, Lindor K. Insulin resistance and mitochondrial abnormalities in NASH: A cool look into a burning issue. Gastroenterology 2001; 120:1281-5. 21.

77. Boden G. Fatty acid-induced inflammation and insulin resistance in skeletal muscle and liver. Curr Diab Rep 2006; 6:177-81. 22.

78. Neuschwander-Tetri B. A resistance movement in NASH. Am J Gastroenterol 2001; 96:2813-14. 23.

79. Charlton M, Sreekumar R, Rasmussen D. Apolipoprotein synthesis in nonalcoholic steatohepatitis. Hepatology 2002; 35:898-904.

80. Li, L., et al., Obesity is an independent risk factor for non-alcoholic fatty liver disease: evidence from a meta-analysi10s of 21 cohort studies. Obesity Reviews, 2016. 17(6): p. 510-519.

81. Calle, E.E., et al., Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of US adults. New England Journal of Medicine, 2003. 348(17): p. 1625-1638.

82. Basen-Engquist, K. and M. Chang, Obesity and cancer risk: recent review and evidence. Current oncology reports, 2011. 13(1): p. 71-76.

83. Sowinski KM, American College of Clinical Pharmacy 2000 Annual Meeting, California—November 5-8 2000.

84. Fishman, A.P., Endothelium: a distributed organ of diverse capabilities. Ann N Y Acad Sci, 1982. 401: p. 1-8.

85. Shalaby F, Rossant J, Yamaguchi TP, Gertsenstein M, Wu XF, Breitman ML, Schuh AC. Failure of blood-island formation and vasculogenesis in flk-1-deficient mice. Nature 1995; 376: 62-66.

86. Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cell in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholin. Nature 1980;228:373-376.

87. Landmesser U, Drexler H. The clinical significance of endothelial dysfunction. Curr Opin Cardiol 2005;20:547-551.

88. Palmer RMJ, Ferrige AG, Moncada S. Nitric oxide release accounts fort he biolojical activity of endothelium derived relaxing factor. Nature 1987; 327: 524- 526.

89. Faulx MD, Wright AT, Hoit BD. Detection of endothelial dysfunction with brachial artery ultrasound scanning. Am Heart J. 2003;145(6):943-51.

90. Endemann DH, Schiffrin EL. Endothelial dysfunction. J Am Soc Nephrol. 2004;15(8):1983-92.

91. Lerman a, Burnett JC. Intact and altered endothelium in regulation of vasomotion. Circulation. 1992;86(6 Suppl):III12-19.

92. Ross R: Atherosclerosis--an inflammatory disease. N Engl J Med 1999; 340: 115– 126.

93. Anderson TJ. Assessment and treatment of endothelial dysfunction in humans. J Am Coll Cardiol 1999; 34: 631–638.

94. Agewall, S., Is impaired flow-mediated dilatation of the brachial artery a cardiovascular risk factor? Curr Vasc Pharmacol, 2003. 1(2): p. 107-9.

95. Corretti, M.C., et al., Guidelines for the ultrasound assessment of endothelialdependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. J Am Coll Cardiol, 2002. 39(2): p. 257-65.

96. H. C. McGill, C. A. McMahan, E. E. Herderick et al., “Obesity accelerates the progression of coronary atherosclerosis in young men,” Circulation, vol. 105, no. 23, pp. 2712–2718, 2002.

97. J. A. E. Manson, G. A. Colditz, M. J. Stampfer et al., “A prospective study of obesity and risk of coronary heart disease in women,” New England Journal of Medicine, vol. 322, no. 13, pp. 882–889, 1990.

98. [14] P. W. F. Wilson, R. B. D'Agostino, L. Sullivan, H. Parise, and W. B. Kannel, “Overweight and obesity as determinants of cardiovascular risk: the Framingham experience,” Archives of Internal Medicine, vol. 162, no. 16, pp. 1867–1872, 2002

99. Raitakari OT, Celermajer DS. Testing for endothelial dysfunction. Ann Med 2000;32:293–304.

100. Petrie JR, Ueda S, Webb DJ, Elliott HL, Connell JM. Endothelial nitric oxide production and insulin sensitivity. A physiological link with implications for pathogenesis of cardiovascular disease. Circulation 1996; 93:1331–3.

101. Steinberg HO, Chaker H, Leaming R, Johnson A, Brechtel G, Baron AD. Obesity/insulin resistance is associated with endothelial dysfunction. Implications for the syndrome of insulin resistance. J Clin Invest 1996; 97:2601–10.

102. Brook RD, Bard RL, Rubenfire M, Ridker PM, Rajagopalan S. Usefulness of visceral obesity (waist/hip ratio) in predicting vascular endothelial function in healthy overweight adults. Am J Cardiol 2001;88:1264-1269.

103. Hamburg NM, Keyes MJ, Larson MG et al. Cross-sectional relations of digital vascular function to cardiovascular risk factors in the Framingham Heart Study. Circulation 2008;117:2467-2474.

104. Mitchell GF, Parise H, Vita JA et al. Local shear stress and brachial artery flowmediated dilation: the Framingham Heart Study. Hypertension 2004;44:134-139

105. Billie-Jean Martin et al. The Relationship Between Anthropometric Indexes of Adiposity and Vascular Function in the FATE Cohort 2013; 269.

106. Julie Phillips et al. Adiposity, but not Obesity, Is Associated With Arterial Stiffness in Young Nulliparous Women 2017 ; 3-5.

107. Lawrence M Title et al. Relationship between brachial artery flow-mediated dilatation, hyperemic shear stress, and the metabolic syndrome 2008; 266-269.

108. Andreas Alexander Meyer, Günther Kundt, Michael Steiner, Peter Schuff-Werner and Wolfgang Kienast Impaired Flow-Mediated Vasodilation, Carotid Artery Intima-Media Thickening, and Elevated Endothelial Plasma Markers in Obese Children: The Impact of Cardiovascular Risk Factors 2006; 1562-1564.

109. Karla Cristina Malta Costa et al. Ultrasonographic markers of cardiovascular disease risk in obese children 2018;36(2):171-175

110. Seref Alpsoy, Aydın Akyuz , Dursun Cayan Akkoyun , Burçin Nalbantoglu, Birol Topcu , Mustafa Metin Donma Effect of Obesity on Endothelial Function and Subclinical Atherosclerosis in Children

111. Ricci MA, Scavizzi M, Ministrini S, De Vuono S, Pucci G, Lupattelli G. Morbid obesity and hypertension: The role of perirenal fat. J Clin Hypertens (Greenwich) 2018;20:1430–1437.

112. De Pergola G, Campobasso N, Nardecchia A, Triggiani V, Caccavo D, Gesualdo L, Silvestris F, Manno C. Para- and perirenal ultrasonographic fat thickness is associated with 24-hours mean diastolic blood pressure levels in overweight and obese subjects. BMC Cardiovasc Disord. 2015;15:108.

113. Grima P, Guido M, Zizza A, Chiavaroli R. Sonographically measured perirenal fat thickness: an early predictor of atherosclerosis in HIV-1-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy? J Clin Ultrasound. 2010;38:190–195

114. Manno C, Campobasso N, Nardecchia A, et al. Relationship of para- and perirenal fat and epicardial fat with metabolic parameters in overweight and obese subjects. Eat Weight Disord. 2019;24(1):67-72.

115. Priyadarshini Tripathy, Asutosh Sahu, Mahija Sahu, Attila Nagy Ultrasonographic evaluation

of intra-abdominal fat distribution and study of its influence on subclinical atherosclerosis in women with polycystic ovarian syndrome 2017; p. 5-7.

116. Hasan Korkmaz, Mehmet Akbulut , Yılmaz Özbay , Mustafa Koç Brakiyal arter intima-media kalınlığının endotel fonksiyonu ve sol ventrikül kütle indeksi ile ilişkisi 2010; 222-224.

8. ÖZGEÇMİŞ

I- Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı: Merve KÖSE

Doğum yeri ve tarihi: SİİRT 17.11.1990

Uyruğu: TC

Medeni durumu: Evli

İletişim adresi ve telefonu: mrvplt14@gmail.com

Yabancı dili: İngilizce

II- Eğitimi (tarih sırasına göre yeniden eskiye doğru)

Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği Asistan Dr (2016-halen)

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi (2009-2015)

Adıyaman Fen Lisesi (2004-2008)

Mehmet Akif Ersoy İlköğretim Okulu (1996-2004)

III- Ünvanları (tarih sırasına göre eskiden yeniye doğru)

Pratisyen hekim (2015)

Asistan hekim (2016-halen)

IV- Mesleki Deneyimi

Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği Asistan Dr (2016-halen)

Adıyaman Merkez Toplum Sağlığı Merkezi (2015)