T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
SANCAKTEPE ŞEHİT PROF DR. İLHAN VARANK
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

MORBİD OBEZİTE HASTALARINDA METABOLİK SENDROM TANI KRİTERLERİNİN İNFLAMATUAR PARAMETRELER İLE İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLİMESİ

Dr. Özlem Uyav Göbel

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL / 2025





T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
SANCAKTEPE ŞEHİT PROF. DR. İLHAN VARANK
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
SANCAKTEPE ŞEHİT PROF DR. İLHAN VARANK
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

MORBİD OBEZİTE HASTALARINDA METABOLİK SENDROM TANI KRİTERLERİNİN İNFLAMATUAR PARAMETRELER İLE İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLİMESİ

Dr. Özlem Uyav Göbel

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Kadem Arslan

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER i
TEŞEKKÜR iii
SİMGELER VE KISALTMALAR iv
TABLO LİSTESİ ix
ŞEKİL LİSTESİ xi
ÖZET xii
ABSTRACT xiv
1. GİRİŞ VE AMAÇ 1
1. GENEL BİLGİLER 3
1.1 OBEZİTE 3
2.1.1 Obezitenin Tanımı ve Sınıflandırması 3
2.1.2. Obezite Patogenezi 4
2.1.4. Obezite Tedavisi 11
2.2 METABOLİK SENDROM 21
2.2.1 Metabolik Sendrom Tanımı ve Kriterleri 21
2.2.2. Metabolik Sendrom Etiyopatogenezi 23
2.2.3. Metabolik Sendrom Tedavisi 25
2.3. OBEZİTE, METABOLİK SENDROM VE İNFLAMASYON 25
3. GEREÇ VE YÖNTEM 27
4. BULGULAR 32
5. TARTIŞMA 52
6. SONUÇLAR 65
7. KAYNAKLAR 68

8. ÖZGEÇMİŞ……77

9. EKLER……80

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca akademik bir çalışma ortamı sunan ve tezimin tüm aşamalarında yardımlarını esirgemeyen, sabır ve hoşgörüyle yol gösteren kıymetli hocam Doç.Dr. Kadem ARSLAN'a,

Tüm eğitim sürecimiz boyunca bilimsel birikimiyle bizlere her daim yol gösteren; hastaya yaklaşımı, nezaketi ve engin sabrıyla daima örnek aldığımız kıymetli hocamız Prof. Dr. Beyza MACUNLUOĞLU ATAKAN'a,

Prof. Dr. Umut SAFER'e, akademik bakış açısı ve zarif ilgisi için Doç. Dr. Nezahat Müge AKTAŞ'a,

Tez çalışmama olan büyük katkısı, desteği ve asistanlık sürecim boyunca göstermiş olduğu ilgisinden ötürü Dr. Öğr. Üyesi Süleyman BAŞ'a,

Gerek akademik bilgiye ulaşmamdaki katkıları, gerek iş hayatımın çeşitli aşamalarındaki önderliği ve tavsiyeleri ile destek olup yol gösteren kıymetli hocam Doç. Dr. İsmail TAYFUR'a

Bu süreçte beraber çalışma şansı bulduğum ve kendilerinden çok şey öğrendiğim değerli uzman abi ve ablalarıma, asistanlık hayatımda beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum kıymetli asistan doktor arkadaşlarıma,

Bugünlere gelmemde en büyük emeğe sahip olan, tüm eğitim hayatım ve mesleki gelişimimde en büyük destekçilerim, sevgilerini ve ilgilerini benden hiçbir zaman esirgemeyen başta biricik babam Tahsin UYAV ve annem Ayşe UYAV olmak üzere tüm aileme,

Gerek mesleki gerek sosyal hayatımda, her derdimde ve zorluğumda yanımda olup, hayatı yaşanılır kılan, günüme keyif, neşeme neşe katan kadim dostlarıma,

Bitmeyen bir öğrenme süreciyle tanımlanan mesleki yolculuğumda yaşadığım her zorluğa, strese, sevince ve umuda benimle birlikte eşlik eden, desteği ve varlığıyla bana güç veren hayat arkadaşım, sevgili eşim B. Görkem GÖBEL'e,

Sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım..

SİMGELER VE KISALTMALAR

AACE : Amerikan Klinik Endokrinologlar Birliği- (American Association of Clinical Endrocrinolohists)

AGB : Ayarlanabilir gastrik band

AHA : Amerikan Kalp Derneği (Ameraican Heart Asociation)

AHA/NHLBI : Amerikan Kalp Birliği/Ulusal Kalp, Akciğer ve Kan Enstitüsü (Ameraican Heart Asociation / The National Heart, Lung, and Blood Institute)

AISI : Sistemik İnflamasyonun Bileşik İndeksi (Aggregate Index of Systemic Inflammation) (Bu değer PIV ile aynıdır)

AgRP : Agouti-gen ilişkili peptid (Agouti-gen regulated peptid)

AKŞ : Açlık kan şekeri

ANGPTL2 : Anjiyopoetin-benzeri protein 2 (Angiopoietin-like protein 2)

BAG : Bozulmuş açlık glukozu

BMP's : Kemik morfogenetik proteinleri

BGT : Bozulmuş glukoz toleransı

BKİ : Beden kitle indeksi

BPD : Biliopankreatik diversiyon

BPD-DS : Biliopankreatik diversiyon ± duedonal switch

CART : Kokain-amfetamine-ilişkili transkript (Cocaine-amphetamine-regulated transcript)

CCL2 : CC-kemokin ligandı 2 (CC-chemokine ligand 2)

CCR2 : CC kemokin reseptörü tip 2

CKMS : Kardiyo Renal Metabolik Sendrom

CRP : C-reaktif protein

CXCL5 : CXC-kemokin ligandı 5 (CXC-chemokine ligand 5)

DAT **:** Dopamin Taşıyıcıları

di-HOME **:** dihidroksi-9Z-oktadekenoik asit

DM **:** Diabetes Mellitus

DSÖ **:** Dünya Sağlık Örgütü

DZCA **:** Dallı zincirli amino asitler

EGIR **:** Avrupa İnsülin Direnci Çalışma Grubu (European Group for the Study of Insulin Resistance)

FABP4 : Yağ asidi bağlayıcı protein 4

FAHFA'S **:** Hidroksi Yağ Asitlerinin Yağ Asil Esterleri

FGF-21 **:** Fibroblast buyume faktorü 21

GDF's : Büyüme farklılaşma faktorleri

GIP **:** Glukozdan bağımsız insülinotropik peptid (glucoseindependent insulinotropic peptide)

GLP-1 RA **:** GLP-1 reseptör agonistleri

GLP-1 **:** Glukagon benzeri peptid-1 (glucagon-like peptide-1)

GÖRH **:** Gastroözofageal reflü hastalığı

HbA1c **:** Glikohemoglobin

HDL **:** Yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol

HDL-K **:** Yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol

hs-CRP **:** Yüksek duyarlıklı CRP

HT **:** Hipertansiyon

IDF **:** Uluslararası Diyabet Federasyonu (International Diabetes Federation)

IL-1β **:** İnterlökin-1 beta

IL-6 **:** İnterlökin-6

IL-18 **:** İnterlökin-18

KB : Kan Basıncı

KVH : Kardiyovasküler hastalık

LDL : Düşük dansiteli lipoprotein

LDL-K : Düşük dansiteli lipoprotein

LEADER : Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes

MAFLD : Metabolik Disfonksiyonla İlişkili Yağlı Karaciğer Hastalığı

MCP: Monosit kemotaktik protein

MCP-1 : Monosit kemotaktik protein-1

MC-4 : Melanokortin-4

MeTAP2 : Metionin aminopeptidaz-2

MetS : Metabolik Sendrom

MOSO : Metabolik Olarak Sağlıklı Obezite

n : Gözlem Sayısı

NAc : Nükleus akkumbens

NAMPT : Nikotinamid fosforibozil transferaz (Nicotinamide phosphoribosyl transferase)

NASH : Non-alkolik steatohepatit

NCEP : National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel (Amerika Ulusal Kolesterol Eğitim Programı)

NCEP-ATP III : National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III

NHANES : Amerikan Ulusal Sağlık ve Beslenme Araştırmasının (National Health and Nutrition Examination Survey)

NLR : Nötrofil-lenfosit oranı

NPY : Neuropeptide Y

Nrg4 : Nororegülin 4

OSAS : Obstrüktif uyku apne sendromu (obstructive sleepapnea syndrome)

PAİ-1 **:** Plazminojen aktivatör inhibitör-1

PIV : Pan-immün inflamasyon değeri (Pan-immune inflammation value) (Bu değer bazı kaynaklarda geçen AISI (Aggregate Index of Systemic Inflammation) ile aynıdır,)

PKOS **:** Polikistik over sendromu

PLR **:** Trombosit/Lenfosit oranı (Platelet-Lenfosit Ratio)

POMC **:** Pro-opiomelanocortin

RAAS **:** Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi

RBP4 **:** Retinol bağlayıcı protein 4 (Retinol-binding protein 4)

RYGB **:** Roux-en-Y gastrik bypass

SCALE **:** Satiety and Clinical Adiposity−Liraglutide Evidence in Nondiabetic and Diabetic People

SELECT **:** Semaglutide Effects on Heart Disease and Stroke in Patients With Overweight or Obesity

SEMA3A : Semaforin 3A

SFRP5 **:** Secreted frizzled-related protein 5

SG **:** Sleeve Gastrektomi

SGLT-2 **:** Sodyum glukoz kotransporter-2

SII **:** Sistemik immün inflamasyon indeksi

SSS: Santral sinir sistemi

STEP **:** Semaglutide Treatiment Effect in People with Obesity

SURMOUNT-1 **:** Tirzepatide Once Weekly For The Treatment of Obesity

SURMOUNT-4 **:** Continued Treatment With Tirzepatide for Maintenance of Weight Reduction in Adults With Obesity

SURPASS-2 **:** Tirzepatide versus Semaglutide Once Weekly in Patients with Type 2 Diabetes

SYA **:** Serbest Yağ Asitleri

T2DM **:** Tip 2 diabetes mellitus

TEMD **:** Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği

TEMD-ODHÇG: TEMD Obezite, Dislipidemi, Hipertansiyon Çalışma Grubu

TG **:** Trigliserid

TLR-2/TLR-4: Toll benzeri reseptörler (Toll like receptor-2/ Toll like receptor-4)

TNF-α **:** Tümör nekrozis faktör-alfa

TURDEP-I **:** Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Çalışması

TURDEP-II **:** Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrin Hastalıklar Prevalans Çalışması

TÜİK **:** Türkiye İstatistik Kurumu

TyG **:** Trigliserid Glukoz İndeksi

VLDL **:** Çok düşük dansiteli lipoprotein

WHO **:** Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organisation

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Yetişkinlerde beden kitle indeksi kategorileri

Tablo 2. Obezitede Farmakoterapi Endikasyonları

Tablo 3. Obezitenin medikal tedavisinde kullanılan ajanlar

Tablo 4. Metabolik Sendrom tanı kriterlerindeki farklılıklar

Tablo 5. Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri

Tablo 6. Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri

Tablo 7. Hastaların Demografik, Antropometrik ve Klinik Özellikleri

Tablo 8. Tüm Hasta Grubunun Komorbid Hastalıkları

Tablo 9. Hastaların Biyokimyasal, Hematolojik ve İnflamatuar Parametrelerinin Değerlendirilmesi

Tablo 10. Çalışma Hastaların Metabolik Sendrom ve Cinsiyet Dağılımı

Tablo 11. Kontrol ve Metabolik Sendrom Grupları Arasında Demografik, Antropometrik ve Klinik Özelliklerin Karşılaştırılması

Tablo 12. Hastaların Metabolik Sendrom Kriterlerine Göre Dağılımı

Tablo 13. Metabolik Sendromu Olan ve Olmayan Hastaların Biyokimyasal Parametrelerinin Karşılaştırılması

Tablo 14. Metabolik Sendromu Olan ve Olmayan Hastaların İnflamasyon Parametrelerinin Karşılaştırılması

Tablo 15. Kontrol Grubu Hastaların Karşılamakta Olduğu Metabolik Sendrom Tanı Kriteri Dağılımları

Tablo 16. Metabolik Sendrom Grubu Hastalarının Metabolik Sendrom Tanı Kriterlerine Göre Dağılımı

Tablo 17. TG Tanı Kriterini Sağlayan ve Sağlamayan Hastaların Biyokimyasal Parametrelerin Karşılaştırılması

Tablo 18. TG Tanı Kriterini Sağlayan ve Sağlamayan Hastaların Hematolojik ve İnflamasyon Parametrelerinin Değerlendirilmesi

Tablo 19. HDL Tanı Kriterini Sağlayan ve Sağlamayan Hastaların Biyokimyasal Parametrelerin Karşılaştırılması

Tablo 20. HDL Tanı Kriterini Sağlayan ve Sağlamayan Hastaların Hematolojik ve İnflamasyon Parametrelerinin Karşılaştırılması

Tablo 21. Kan Basıncı Tanı Kriterini Sağlayan ve Sağlamayan Hastaların Biyokimyasal Parametrelerinin Karşılaştırılması

Tablo 22. Kan Basıncı Tanı Kriterini Sağlayan ve Sağlamayan Hastaların Hematolojik ve İnflamasyon Parametrelerinin Karşılaştırılması

Tablo 23. Açlık Kan Şekeri Tanı Kriterini Sağlayan ve Sağlamayan Hastaların Biyokimyasal Parametrelerinin Karşılaştırılması

Tablo 24. Açlık Kan Şekeri Tanı Kriterini Sağlayan ve Sağlamayan Hastaların Hematolojik ve İnflamasyon Parametrelerinin Karşılaştırılması

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Metabolik Sendrom Patogenezinde Adipositlerin Etkisi

Şekil 2. Adipöz doku ve İnflamasyon

Şekil 3. Adipöz dokunun fenotipik düzenlenmesi

Şekil 4. Bariatrik Cerrahi Yöntemleri

ÖZET

Amaç: Morbid obezitenin metabolik sendrom (MetS) ile olan ilişkisi sık görülmekte ve inflamasyonun MetS patogenezi ile progresyonunda önemli rolü olduğu bilinmektedir. Ancak morbid obezite grubunda inflamasyon ile MetS kriterleri arasındaki ilişki yeterince araştırılmamıştır. Bu çalışmada morbid obeziteli hastalarda metabolik sendrom tanı kriterlerinin, inflamatuar parametrelerle ilişkisinin değerlendirmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışma, 01.03.2023 – 31.01.2024 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Sancaktepe Şehit Prof. Dr. İlhan Varank Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları ve Obezite Polikliniğine başvuran, 18-65 yaş arası morbid obeziteli hastalar üzerinde retrospektif olarak yapılmıştır. Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş, cinsiyet gibi demografik özellikleri; boy, kilo, bel çevresi gibi antropometrik ölçümleri, hastaların komorbid hastalıkları, kullandıkları ilaçlar gibi bilgileri, kayıt altına alınan kan basıncı ölçümleri, yapılan hemogram ve biyokimyasal kan tetkikleri sonuçları gibi klinik verileri hastane bilgi yönetim sistemi üzerinden retrospektif şekilde incelenerek kaydedilmiştir. Çalışmamızda, inflamasyon belirteçleri (CRP, Ferritin, Lökosit, Nötrofil, Lenfosit, CRP/Albümin Oranı, Ferritin/Albümin Oranı, Nötrofil/Lenfosit Oranı (NLR), Platelet/Lenfosit Oranı (PLR), Sistemik İmmün İnflamasyon İndeksi (SII), Pan-immün inflamasyon değeri (PIV)) kullanılarak öncelikle, MetS tanısı almayan grup kontrol grubu kabul edilerek MetS grubu ve kontrol grubu arasında inflamasyon parametreleri karşılaştırılmış; sonrasında ise MetS tanısından bağımsız şekilde hastalarda mevcut olan MetS tanı kriterlerinden her birinin varlığı ile inflamatuar parametreler arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. Elde edilen sonuçlarla istatistiksel analizler yapılmıştır.

Bulgular: Çalışmaya 170'i (%78,34) kadın, 47'si (%21,66) erkek olmak üzere toplam 217 morbid obeziteli hasta dahil edildi, 92 kadın (%75,41), 30 erkek (%24,59) olmak üzere toplam 122 (%56,22) hastada MetS varlığı tespit edildi. 78 kadın (%82,11) ve 17 erkekten (%17,89) oluşan 95 hastada (%43,78) MetS olmadığı görüldü. MetS grubundaki bireylerde yaş ($p<0,001$), bel çevresi ($p=0,006$), sistolik

ve diyastolik kan basınçları (p<0,001) ile trigliserid ve glukoz düzeyleri (p<0,001) kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksekti. HDL düzeyleri ise anlamlı şekilde düşüktü (p<0,001). Trigliserid-glukoz indeksi (TyG) (p<0,001) ve albumin düzeyi (p=0,016) MetS grubunda daha yüksek bulundu. Ancak gruplar arasında genel inflamasyon belirteçlerinde anlamlı bir fark tespit edilmedi. MetS tanı kriterleri içinde yalnızca trigliserid yüksekliği olan bireylerde ferritin (p=0,018) ve ferritin/albümin (p=0,022) oranı anlamlı şekilde yüksek saptandı. Kan Basıncı tanı kriterini sağlayan hasta grubunun albumin düzeyi sağlamayanlara kıyasla yüksek saptandı (p = 0,020). Trigliserid Glukoz İndeksi (TyG) medyan değeri MetS tanısı alanlarda, almayanlara göre; TG, HDL ve AKŞ tanı kriterini sağlayan hastalarda sağlamayanlara göre anlamlı şekilde yüksek tespit edildi (p<0,001). Diğer MetS tanı kriterleri (HDL düşüklüğü, kan basıncı yüksekliği, açlık kan şekeri yüksekliği) ile inflamatuar parametreler arasında anlamlı bir ilişki izlenmedi.

Sonuç: Çalışmamızda morbid obeziteli hastalarda, MetS tanı kriterleri ile inflamatuar paremetreler arasındaki ilişkiyi araştırdık. Tamamı morbid obeziteli ve bel çevresi yüksek hasta grubundan oluşan popülasyonumuzda MetS olan ve olmayan gruplar arasında inflamatuar paremetreler arasında anlamlı ilişki yoktu. MetS tanı kriterleri ve inflamatuar paremetreler arasındaki ilişki değerlendirildiğinde ise, TG kriterini sağlayan grupta ferritin ve ferritin/albümin oranını anlamlı yüksek bulduk. Diğer MetS tanı kriterleri ve inflamatuar paremetreler arasında anlamlı ilişki yoktu. MetS olan morbid obeziteli hastalarda, MetS olmayanlara göre Trigliserid Glukoz İndeksi değerini anlamlı olarak daha yüksek tespit ettik. Obezite, metabolik sendrom ve inflamasyon arasındaki karmaşık ilişkinin netleştirilebilmesi için gelecekteki prospektif ve daha geniş örneklem grupları ile yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Morbid obezite, Metabolik sendrom, inflamasyon, bel çevresi, inflamatuar parametreler, trigliserid glukoz indeksi

ABSTRACT

Objective: The association between morbid obesity and metabolic syndrome (MetS) is frequently observed, and inflammation is known to play a significant role in the pathogenesis and progression of MetS. However, the relationship between inflammatory markers and MetS criteria has not been adequately investigated within the morbidly obese population. This study aims to evaluate the association between the diagnostic criteria of metabolic syndrome and inflammatory parameters in patients with morbid obesity.

Materials and Methods: This retrospective study was conducted between March 1, 2023, and November 31, 2024, on morbidly obese patients aged 18–65 who presented to the Internal Medicine and Obesity Outpatient Clinic of the University of Health Sciences Sancaktepe Şehit Prof. Dr. İlhan Varank Training and Research Hospital. Demographic characteristics such as age and sex; anthropometric measurements including height, weight, and waist circumference; comorbidities; medications used; recorded blood pressure measurements; and clinical data such as hemogram and biochemical test results were retrospectively obtained from the hospital information management system. In this study, inflammation markers, including CRP, ferritin, leukocyte, neutrophil, lymphocyte counts, CRP/albumin ratio, ferritin/albumin ratio, neutrophil/lymphocyte ratio (NLR), platelet/lymphocyte ratio (PLR), systemic immune-inflammation index (SII), and pan-immune inflammation value (PIV), were analyzed. Initially, patients without a diagnosis of MetS were accepted as the control group, and inflammatory parameters were compared between the MetS and control groups. Subsequently, regardless of MetS diagnosis, the relationship between each individual MetS criterion and inflammatory parameters was evaluated. Statistical analyses were performed based on the data obtained.

Results: A total of 217 morbidly obese patients were included in the study, comprising 170 (78.34%) females and 47 (21.66%) males. Among them, 122 patients (56.22%), 92 females (75.41%) and 30 males (24.59%), were diagnosed with metabolic syndrome (MetS). The remaining 95 patients (43.78%), 78 females

(82.11%) and 17 males (17.89%), did not meet the criteria for MetS. In the MetS group, age ($p < 0.001$), waist circumference ($p = 0.006$), systolic and diastolic blood pressure ($p < 0.001$), triglyceride and glucose levels ($p < 0.001$) were significantly higher compared to the control group. In contrast, HDL levels were significantly lower ($p < 0.001$). The triglyceride-glucose (TyG) index ($p < 0.001$) and albumin levels ($p = 0.016$) were also found to be higher in the MetS group. However, there was no statistically significant difference in general inflammatory markers between the two groups. Among the individual MetS diagnostic criteria, only patients with elevated triglyceride levels had significantly higher ferritin levels ($p = 0.018$) and ferritin/albumin ratios ($p = 0.022$). Patients who met the blood pressure criterion had significantly higher albumin levels than those who did not ($p = 0.020$). The median TyG index was significantly higher in patients with a MetS diagnosis compared to those without, and in those meeting the diagnostic criteria for elevated triglycerides, low HDL, and elevated fasting glucose ($p < 0.001$). No significant association was observed between other MetS criteria (low HDL, elevated blood pressure, and elevated fasting glucose) and inflammatory parameters.

Conclusion: In our study, we investigated the relationship between metabolic syndrome (MetS) diagnostic criteria and inflammatory parameters in morbidly obese patients. Within our study population—composed entirely of morbidly obese individuals with elevated waist circumference—no significant differences were observed in inflammatory markers between the MetS and non-MetS groups. When the association between individual MetS diagnostic criteria and inflammatory parameters was evaluated, ferritin levels and ferritin/albumin ratios were found to be significantly higher in patients who met the triglyceride (TG) criterion. However, no significant associations were observed between the other MetS criteria and inflammatory parameters. We also found that the Triglyceride-Glucose (TyG) index was significantly higher in morbidly obese patients with MetS compared to those without. These findings highlight the need for future prospective studies with larger sample sizes to clarify the complex relationship between obesity, metabolic syndrome, and inflammation.

Keywords: Morbid obesity, metabolic syndrome, inflammation, waist circumference, inflammatory markers, trygliceride glucose index

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Dünya genelinde obezite önemli bir halk sağlığı sorunudur ve giderek artan bir yaygınlığa sahiptir. Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) güncel verilerine göre, yetişkin nüfusun %43'ü fazla kilolu ve %16'sı obezitelidir. Buna göre 2022 yılında dünya genelinde 18 yaş ve üzeri yaklaşık 2,5 milyar yetişkinin fazla kilolu olduğu, bu grubun 890 milyonundan fazlasının ise obezite ile yaşadığı bildirilmiştir. 1990 - 2022 yılları arasında ise obezite prevalansında iki kattan fazla artış tespit edilmiştir (1). Benzer şekilde, çocukluk ve ergenlik çağında da obezite prevalansında çarpıcı artışlar gözlenmektedir. 2022 yılı itibariyle 390 milyondan fazla çocuk ve ergenin fazla kilolu, 160 milyon çocuğun ise obeziteli olduğu bildirilmektedir. Bu durum, obezitenin sadece yetişkinleri değil, çocukları ve ergenleri de etkileyen küresel bir sorun olduğunu göstermektedir (2). İstatistikler obezitenin yalnızca yüksek gelirli ülkelerde sınırlı kalmadığını, aksine düşük ve orta gelirli ülkelerde de hızlı bir artış gösterdiğini ortaya koymaktadır. Özellikle çocukluk dönemindeki obezite eğilimleri, gelecek yıllarda metabolik hastalıkların prevalansında daha ciddi artışlara zemin hazırlayabileceğinden, erken dönem müdahaleler önemlidir.

Obezitenin sadece bir kilo fazlalığı durumu olmayıp, insülin direnci ve tip 2 diyabet başta olmak üzere, kalp-damar hastalıkları, hipertansiyon, hiperlipidemi, serebrovasküler hastalıklar, bazı kanser türleri, uyku apnesi, karaciğer yağlanması, reflü, safra yolu hastalıkları, polikistik over sendromu, infertilite, osteoartroz ve depresyon gibi pek çok sağlık sorununa zemin hazırlayarak sağlık harcamalarını artırdığı gösterilmiştir (1).

Morbid obezite, vücut kitle indeksinin 40 kg/m^2 ve üzerinde olmasıyla tanımlanmakta olup, çok sayıda organ sistemini etkileyen kompleks ve ilerleyici bir durumdur. Yağ dokusunun özellikle viseral bölgelerde artış göstermesi, düşük düzeyli fakat süreklilik arz eden bir inflamatuar yanıtın oluşmasına neden olmaktadır. Bu durum, başta tümör nekroz faktörü-alfa (TNF-α) ve interlökin-6 (IL-6) gibi sitokinler olmak üzere çeşitli proinflamatuar moleküllerin salgılanmasıyla ilişkilidir ve metabolik süreçleri önemli ölçüde etkilemektedir (3).

Metabolik sendrom (MetS), abdominal obezite, hiperglisemi, dislipidemi ve hipertansiyon gibi metabolik bozuklukların bir arada bulunduğu, tip 2 diyabet ve kardiyovasküler hastalıkların gelişimi açısından risk oluşturan bir sendromdur. Obeziteli bireylerde MetS prevalansı yüksektir ve bu durumun patofizyolojik temelinde inflamatuar süreçlerin rolü giderek daha fazla önem kazanmaktadır. Son yıllarda, hs-CRP, ferritin, nötrofil/lenfosit oranı (NLR), trombosit/lenfosit oranı (PLR), sistemik immün inflamasyon indeksi (SII), Pan-immün inflamasyon değeri (PIV) gibi biyobelirteçler, metabolik bozukluklara eşlik eden inflamasyonun değerlendirilmesinde öne çıkmıştır (4-6).

Morbid obeziteli bireylerde, MetS'in tanısal bileşenleri ile inflamasyon belirteçleri arasındaki ilişkiyi ortaya koymak, bu hasta grubunun kardiyometabolik riskini daha iyi değerlendirmeye olanak tanıyabilir. Literatürde obezite ve inflamasyon ilişkisini irdeleyen çok sayıda araştırma mevcut olmakla beraber morbid obeziteli bireylerde özellikle her bir MetS bileşeninin inflamatuar yanıtla ilişkisini ayrıntılı şekilde analiz eden çalışmalar sınırlıdır.

Çalışmamızda, morbid obeziteli bireylerde Metabolik Sendrom tanı kriterleri ile, birçok hastalıkla ilişkisi kanıtlanmış inflamatuar parametreler arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık. Morbid obeziteli hastaların basit ve ucuz temel laboratuvar tetkiklerinden elde edilen inflamatuar paremetrelerin, kardiyovasküler ve metabolik ciddi olumsuz etkileri olan Metabolik Sendromun tanı kriterleri ile olası ilişkisini değerlendirerek, morbid obeziteli bireylerde MetS ve inflamasyon arasındaki ilişkiyi belirlemeyi hedefledik.

1. GENEL BİLGİLER

1.1 OBEZİTE

2.1.1. Obezitenin Tanımı ve Sınıflandırması

Obezite, vücutta aşırı yağ birikiminin sonucu olarak gelişen ve bireyin sağlığını olumsuz yönde etkileyebilen karmaşık ve çok faktörlü bir sağlık sorunudur. Günümüzde önlenebilir ölümlerin sigaradan sonra en önemli ikinci nedeni olarak kabul edilir.

Türkiye'de de obezite sıklığı önemli düzeydedir ve artış eğilimindedir. Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK) 2019 yılı verilerine göre, Türkiye'deki yetişkinlerin %39,7'si fazla kilolu ve %17,3'ü obezitelidir. Başka bir deyişle, toplumun yaklaşık üçte biri obez ve üçte biri fazla kiloludur. Hatta bazı verilere göre Türkiye, Avrupa'da yetişkin obezitesinin en sık görüldüğü ülkedir.

Zaman içindeki değişim incelendiğinde, Türkiye'de obezite prevalansında belirgin bir artış gözlemlenmektedir. 1997-98 yıllarında gerçekleştirilen Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması-I (TURDEP-I)'e göre obezite oranı %22,3 iken, 2010 yılında aynı merkezlerde yapılan TURDEP-II çalışmasında bu oran %35'e yükselmiştir. Bu artışın erkeklerde (%107), kadınlara (%34) göre daha belirgin olduğu tespit edilmiştir (1).

Beden kitle indeksi (BKİ), bir kişinin ağırlığının, boyunun karesine bölünmesiyle hesaplanır (BKİ = Ağırlık (kg) / Boy (m)²). BKİ 18,5-24,9 kg/m² arasındaki kişiler sağlıklı kabul edilirken, 25-29,9 kg/m² arası fazla kilolu, 30 kg/m² ve üzeri obeziteli olarak değerlendirilir.

Obezite derecesi ise BKİ düzeylerine göre; Evre 1 (Hafif, BKİ= 30-34,9 kg/m2), Evre 2 (Orta, BKİ= 35-39,9 kg/m2), Evre 3 (Ciddi, BKİ ≥40 kg/m2) olarak sınıflandırılır. Evre 3 obezite (Ciddi, BKİ ≥40 kg/m2); Morbid Obezite olarak adlandırılır ve bu hastalar sağlık sorunları açısından en yüksek risk grubunda yer alırlar.

İleri düzeyde obezitesi olan bireylere “morbid obez” veya “süper obez” gibi tanımlamaları kullanmak moral bozucu veya damgalayıcı olabileceğinden bu ifadeler

yerine güncel guidelinelarda Evre 3 obezite ifadesi daha çok tercih edilmektedir (1). (Tablo1)

Tablo 1. Yetişkinlerde beden kitle indeksi kategorileri

Tanım	**BKİ (kg/m^2)**
Zayıf	<18,5
Normal	18,5-24,9
Kilo fazlalığı	25-29,9
Obezite	≥30
Evre 1 Obezite	30-34,9
Evre 2 Obezite	35-39,9
Evre 3 Obezite – Morbid	≥40

BKİ: Beden kitle indeksi,

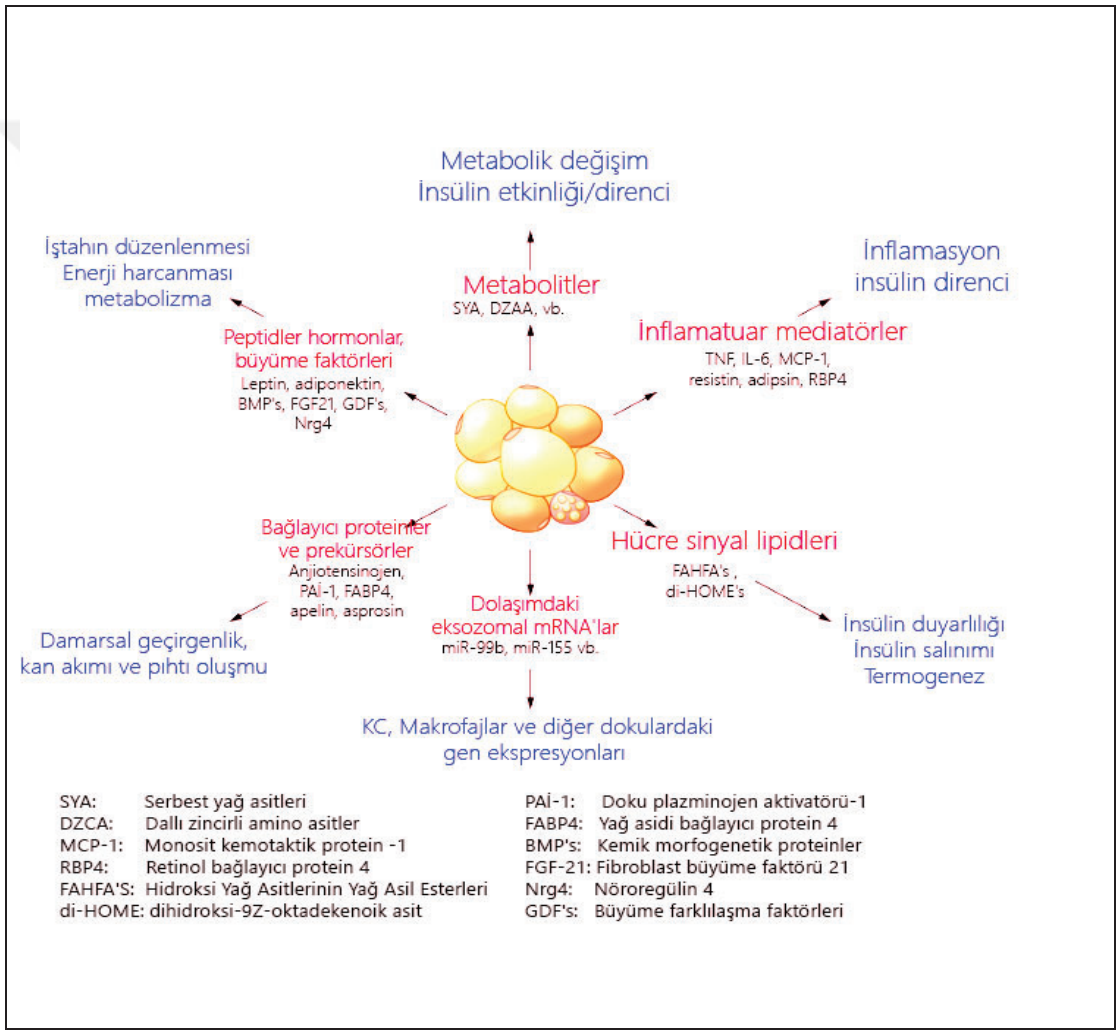
2.1.2. Obezite Patogenezi

Obezite, çeşitli etkenlerin etkileşimiyle ortaya çıkan karmaşık bir süreçtir. Genetik, epigenetik, fizyolojik, davranışsal, sosyokültürel ve çevresel faktörler obezite gelişiminde rol oynar. Obeziteye yol açan faktörler arasında genetik yatkınlık, yanlış beslenme alışkanlıkları, hareketsiz yaşam tarzı, psikolojik durumlar ve bazı hormonal dengesizlikler bulunur.

Genetik ve Epigenetik Faktörler: Obezitenin gelişiminde genetik yatkınlık önemli bir rol oynar. Ailede obezite görülme sıklığı arttıkça, sonraki nesillerde de obezite riski artar ve hastalık daha erken yaşlarda ortaya çıkabilir. Genetik faktörlerin yanı sıra epigenetik değişiklikler de obezite patogenezinde etkili olabilir (7).

Çevresel Faktörler: Modern yaşam tarzının getirdiği değişiklikler, obezite sorununu önemli ölçüde etkiler. Azalan fiziksel aktiviteler ve değişen beslenme alışkanlıkları obeziteyi tetikleyebilir. Özellikle enerji yoğunluğu yüksek gıdaların tüketimi, büyük porsiyonlar, fiziksel inaktivite ve hareketsiz yaşam tarzı obezite gelişimini hızlandırır. Düşük gelir ve eğitim düzeyleri de obezite üzerinde etkili olabilir (8).

Bağırsak Mikrobiyatasının Rolü: Bağırsaklardaki mikroorganizmalar gen ifadesini ve hormon düzenleyici mekanizmaları harekete geçirerek mitokondri aktivitesini güçlendirebilir, metabolik endotoksemiyi önleyebilir ve intestinal glukoneogenezi aktive ederek bazı yararlı metabolik etkiler başlatabilir. Başka bir deyişle, intestinal mikrobiyata; gen ekspresyonlarını ve hormon düzenleyici mekanizmaları harekete geçirerek mitokondri aktivitesini güçlendirebilir, metabolik endotoksemiyi önleyebilir ve intestinal glukoneogenezi aktive ederek metabolik süreçleri etkileyebilir (9).



Şekil 1. Metabolik Sendrom Patogenezinde Adipositlerin Etkisi (10)

Adipositlerin Rolü: Adipositler sadece yağ depolamakla kalmaz, aynı zamanda çeşitli hormonlar (adipokinler) ve sitokinler salgılayarak metabolik

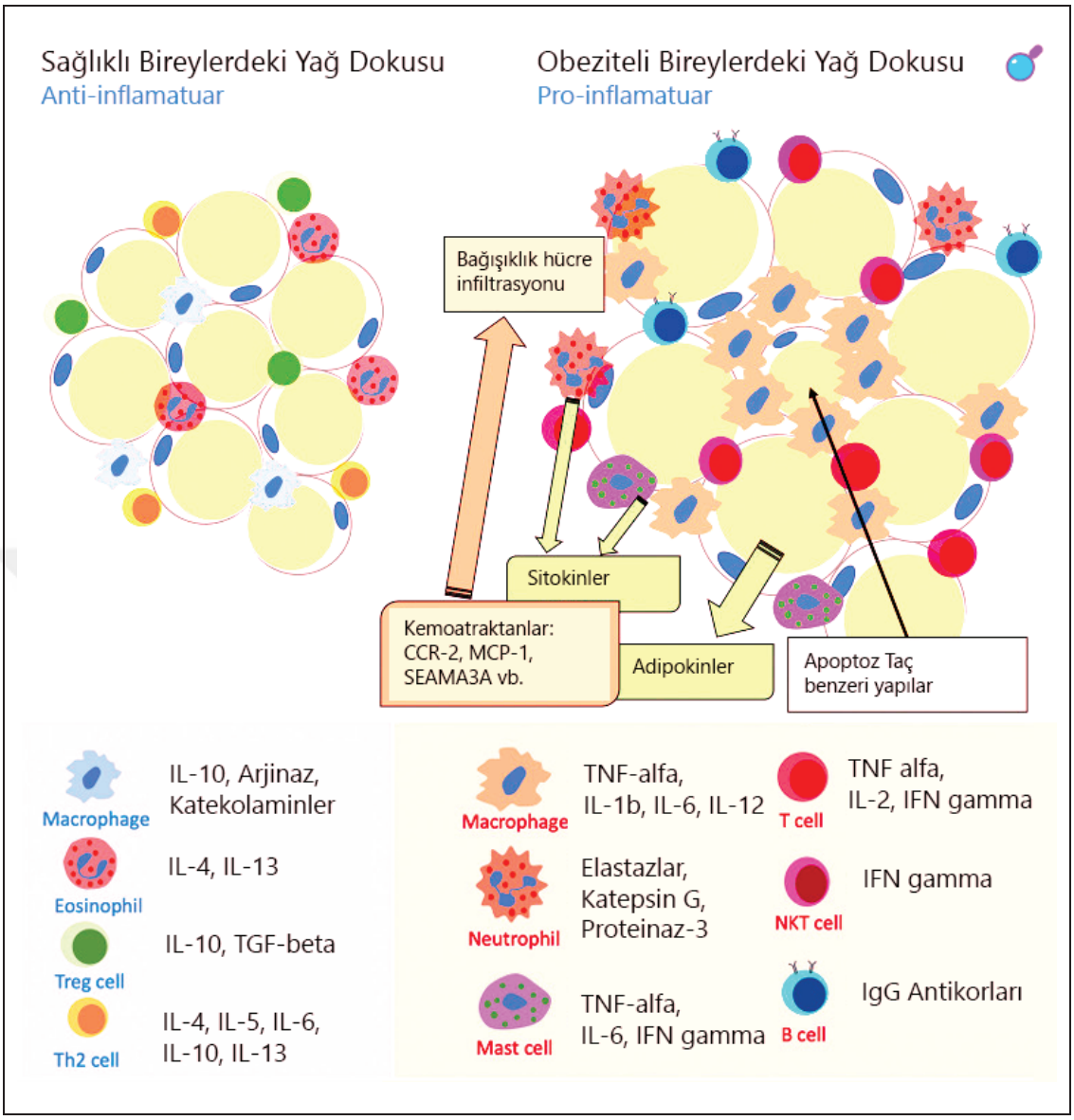
süreçleri etkileyen aktif bir endokrin organdır (10). (Şekil 1) Obezitede, adipositlerde hipertrofi ve hiperplazi meydana gelir. Bu durum, yağ dokusunun genişlemesine ve adipokinlerin salgılanmasında değişikliklere yol açar. Adipositler; leptin, adiponektin, resistin, tümör nekroz faktörü-α (TNF-α) ve interlökin-6 (IL-6) gibi çeşitli adipokinler salgılar. Bu adipokinlerin dengesiz salgılanması, obezite ile ilişkili metabolik sorunların ortaya çıkmasına katkıda bulunur. Örneğin;

Leptin: Normalde iştahı azaltan ve enerji harcamasını artıran bir hormondur. Ancak obezitede leptin direnci gelişebilir, bu da leptinin etkisini azaltır ve iştahın kontrolsüz artmasına neden olur.

Adiponektin: İnsülin duyarlılığını artıran ve inflamasyonu azaltan bir adipokindir. Obezitede adiponektin düzeyleri azalır, bu da insülin direncine ve inflamasyona katkıda bulunur (11).

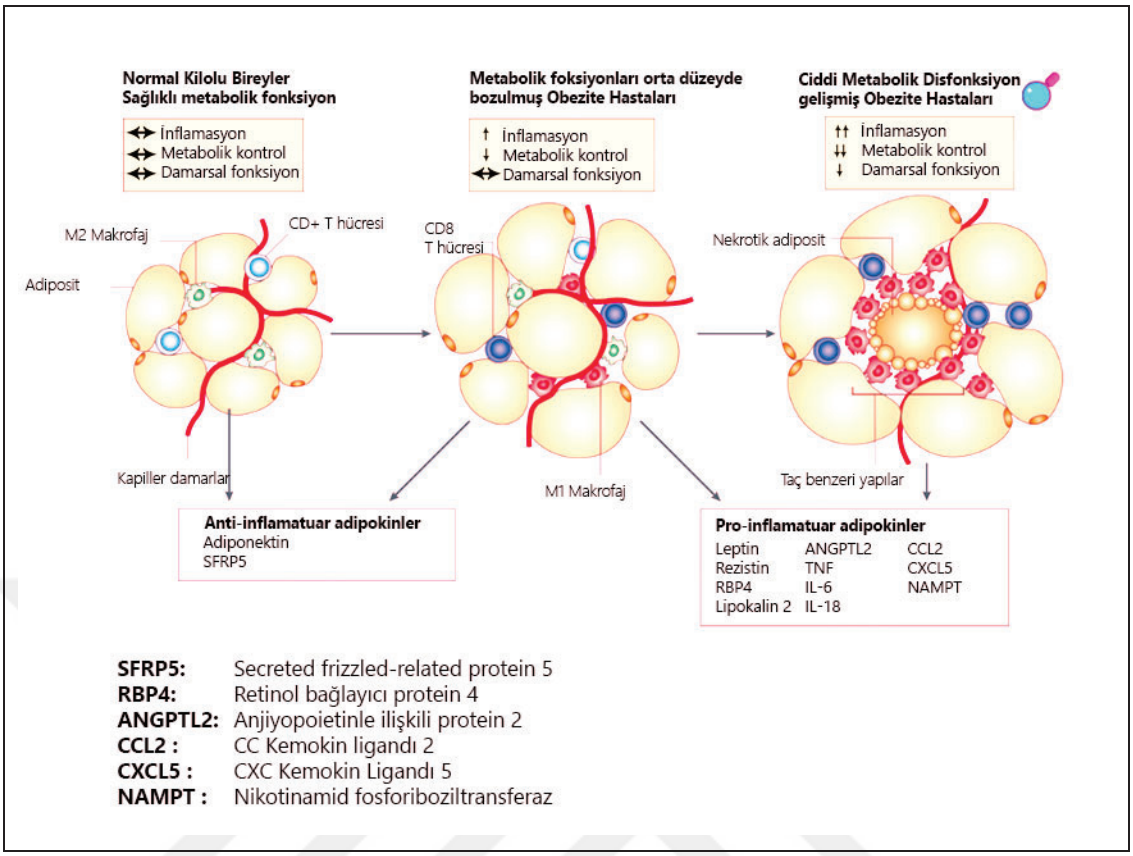
TNF-α ve IL-6: Proinflamatuvar sitokinlerdir ve obezitede düzeyleri artar. Bu sitokinler, insülin direncini kötüleştirir ve sistemik inflamasyonu tetikler (12,13). Ne var ki direkt TNF-α nötralizasyonunu hedef alan tedavilerin insülin direnci veya MetS tedavisinde anlamlı etkisi gösterilememiştir (14).

İnflamasyon: Obezite ve inflamasyon arasındaki ilişki karmaşık ve çift yönlüdür. Hem inflamasyon obeziteye neden olabilir, hem de obezite inflamasyonu tetikleyebilir (11,12). Obezite, kronik düşük dereceli bir inflamasyon durumu ile ilişkilidir. Yağ dokusu, pro-inflamatuvar sitokinler salgılayarak inflamasyonu tetikler ve insülin direncini kötüleştirir (13). Kronik inflamasyon, ateroskleroz, diyabet ve diğer metabolik komplikasyonların gelişiminde önemli rol oynar (11).



Şekil 2. Adipöz doku ve İnflamasyon (13)

Hipertrofik yağ hücreleri ve dokudaki bağışıklık hücrelerinde, anti-inflamatuar ve koruyucu sitokinlerin salgılanmasını durduran bazı fenotipik değişiklikler gelişir. Böylece inflamatuar adipokinler ve sitokinler salgılanır ve hem lokal hem de sistemik olarak periferik insülin direnci indüklenir. Bu inflamatuar reaksiyon, CC kemokin reseptörü tip 2 (CCR2), monosit kemotaktik protein (MCP) ve semaforin 3A (SEMA3A) gibi adiposit kaynaklı kemotaktikler tarafından sürdürülür (13). (Şekil 2)



Şekil 3. Adipöz dokunun fenotipik düzenlenmesi (15)

Obezite ilerledikçe, yağ hücreleri (adipositler) daha fazla trigliserit depolayarak hipertrofiye uğrar. Obezitenin sınırlı olduğu durumlarda, yağ dokusu hâlâ normal metabolik işlevini koruyabilir; bağışıklık hücre aktivasyonu düşüktür ve damar fonksiyonu yeterlidir. Ancak yağ dokusundaki niteliksel değişiklikler, dokunun metabolik olarak bozuk bir fenotipe dönüşmesine neden olabilir.

Zayıf bireylerdeki yağ dokusunda yer alan makrofajlar genellikle M2 (alternatif aktive) fenotipi taşırken, obez bireylerde M1 (klasik aktive) makrofajlar ve T hücreleri yağ dokusunda birikir. Ayrıca, adiponektin ve Secreted frizzled-related protein 5'in (SFRP5) gibi antiinflamatuar adipokinler genellikle zayıf bireylerin yağ dokusunda üretilirken, obezite durumunda yağ dokusu, çok sayıda proinflamatuar faktör üretir. Bu proinlamatuar sitokinlere; leptin, resistin, Retinol bağlayıcı protein 4 (RBP4), lipokalin 2, Anjiyopoetin-benzeri protein 2 (ANGPTL2), TNF, IL-6, IL-18, CC-kemokin ligandı 2 (CCL2), CXC-kemokin ligandı 5 (CXCL5), Monosit

kemotaktik protein-1(MCP-1), Nikotinamid fosforibozilt transferaz (NAMPT) örnek verilebilir (15). (Şekil 3)

Metabolik olarak ortalama durumda olan yağ dokusu, tam disfonksiyon gösteren yağ dokusuna kıyasla daha iyi metabolik parametreler, daha düşük inflamatuar belirteç seviyeleri ve daha iyi damar fonksiyonu ile ilişkilidir. Tam metabolik disfonksiyonlu yağ dokusu ise genellikle adiposit nekrozu, bu ölü hücrelerin çevresinde dizilmiş M1 makrofajlar ve "taç benzeri yapılar" (crown-like structures) ile karakterizedir. (Şekil 3)

İnsülin Direnci: Obezitede sıklıkla insülin direnci görülür, İnsülin direnci, hücrelerin insüline normal yanıt vermemesi durumudur ve glukozun hücrelere alınmasını engeller. Bu durum, pankreasın daha fazla insülin üretmesine neden olur ve zamanla pankreas beta hücre rezervinin tükenmesi ve tip 2 diyabetin gelişmesine yol açabilir. İnsülin direnci ayrıca dislipidemi, hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalık riskini de artırır (16).

Sonuç olarak obezitenin patogenezi karmaşık ve çok yönlüdür. Genetik, çevresel ve davranışsal faktörlerin etkileşimi sonucu ortaya çıkar. Bu faktörlerin etkileşimi, enerji dengesinin bozulmasına, insülin direncine, adipokin salgılanmasındaki anormalliklere ve inflamasyona neden olur. Bu değişiklikler, obeziteye eşlik eden metabolik hastalıkların gelişimine zemin hazırlar (17).

2.1.3. Obeziteye eşlik eden hastalıklar

Obezite, multifaktöriyel etiyolojiye sahip, sistemik inflamasyonla karakterize kompleks bir endokrinopatidir ve kardiyovasküler, metabolik, reproduktif, nöropsikiyatrik ve gastrointestinal sistemleri etkileyen geniş bir yelpazede komorbiditelere zemin hazırlayabilir.

Metabolik Sendrom (MetS): Obezite, insülin direnci mekanizması üzerinden MetS gelişiminde önemli bir rol oynar. MetS, abdominal obezite, dislipidemi (hipertrigliseridemi ve düşük HDL-K), hipertansiyon ve bozulmuş glukoz toleransı (BGT) gibi kardiyovasküler risk faktörlerinin bir araya gelmesiyle tanımlanır. İnsülin direncinin seviyesi ile MetS görülme sıklığı arasında belirgin bir ilişki vardır (18).

Tip 2 Diabetes Mellitus (T2DM): Obezite, T2DM için önemli ve değiştirilebilir bir risk faktörüdür. İnsülin direnci ve beta hücre fonksiyon bozukluğu, obez bireylerde hiperglisemiye neden olur. Yapılan bir çalışmada düzenli egzersizin bozulmuş glukoz intoleransı ve T2DM'nin ilerlemesini azalttığı belirtilmiştir (19).

Dislipidemi: Obezite, hipertrigliseridemi, düşük HDL-K ve yüksek LDL-K düzeyleriyle karakterize dislipidemik profille ilişkilidir. Artan serbest yağ asitleri (SYA) seviyeleri, karaciğerde VLDL üretimini ve salgılanmasını artırarak hipertrigliseridemiye katkıda bulunur (20).

Hipertansiyon: Obezite, renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi (RAAS) aktivasyonu, sempatik sinir sistemi (SSS) uyarılması ve adipokin dengesizlikleri gibi çeşitli mekanizmalar yoluyla kan basıncını yükseltir. Artmış sodyum tutulumu ve endotel disfonksiyonu da obeziteye bağlı hipertansiyonun patogenezinde rol oynar (21).

Kardiyovasküler Hastalıklar (KVH): Obezite, ateroskleroz, koroner arter hastalığı, konjestif kalp yetmezliği, atriyal fibrilasyon ve ani kardiyak ölüm riskini artırır. Adipositokinler [örneğin, tümör nekroz faktör alfa (TNF-α), interlökin-6 (IL-6) ve artmış oksidatif stres, endotel fonksiyonunu bozarak ve inflamasyonu tetikleyerek ateroskleroz gelişimini hızlandırır (22).

Metabolik Disfonksiyonla İlişkili Yağlı Karaciğer Hastalığı (MAFLD): Obezite, karaciğerde yağ birikimi (steatoz) ile karakterize MAFLD'nin en önemli sebeplerindendir. MAFLD, non-alkolik steatohepatite (NASH) ilerleyebilir ve siroz ile hepatoselüler karsinom (HCC) riskini artırır (23).

Ürogenital Sistem Bozuklukları: Polikistik Over Sendromu (PKOS) ve İnfertilite: Obezite, insülin direnci ve hiperandrojenemi aracılığıyla PKOS patogenezine katkıda bulunur. PKOS, anovulasyon, hirsutizm ve polikistik over görünümü ile karakterizedir. Obezite, oosit kalitesini düşürerek ve endokrin dengesizliklere neden olarak kadın doğurganlığını olumsuz etkileyebilir (24). Hipogonadizm: Obezitede artan aromataz aktivitesi, testosteronun östrojene dönüşümünü hızlandırarak hipotalamik-pitüiter-gonadal aksı baskılar. Azalan testosteron seviyeleri ile erkeklerde hipogonadizme yol açabilir (25).

Uyku Bozuklukları: Obezite, obstrüktif uyku apne sendromu (OSAS) için önemli bir risk faktörüdür. Artmış boyun çevresi ve üst solunum yolunda yağlanma, farengeal kollapsa ve tekrarlayan apne/hipopne olaylarına neden olur (26).

Astım ve Reaktif Hava Yolu Hastalıkları: Obezite, astım semptomlarını kötüleştirebilir ve hava yolu aşırı duyarlılığını artırabilir (27).

Osteoartrit: Obezite, ağırlık taşıyan eklemlere binen mekanik yükü artırarak ve sistemik inflamasyonu tetikleyerek OA riskini yükseltir (28).

Gastrointestinal Sistem Hastalıkları: Obezite, gastroözofageal reflü hastalığı (GÖRH), safra taşı oluşumu ve non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD) gibi gastrointestinal sorunlarla ilişkilidir (29).

Nöropsikiyatrik Bozukluklar: Obezite, depresyon, anksiyete bozuklukları ve kognitif fonksiyon bozuklukları riskini artırabilir (30).

Üriner İnkontinans: Obezite, karın içi basıncını artırarak stres üriner inkontinans riskini yükseltebilir (31).

Kanser: Obezitenin endometrium, meme, kolon, böbrek ve özofagus gibi bazı kanser türlerinin riskini artırdığı gösterilmiştir (32).

Bu komorbiditelere ek olarak, obezite; cilt enfeksiyonları, kas-iskelet sistemi problemleri ve venöz tromboembolizm gibi çeşitli sorunlara da yol açabilir (33-35).

Tüm bu nedenlerden ötürü obezitenin erken teşhisi, kapsamlı bir risk değerlendirmesi ve multidisipliner tedavi yaklaşımları, hastalıkların ilerlemesini ve ölüm oranlarını azaltmak için kritik öneme sahiptir.

2.1.4. Obezite Tedavisi

Obezite tedavisi, çok yönlü ve uzun vadeli bir yaklaşım gerektiren karmaşık bir süreçtir ve kişiye özel stratejilerle yönetilmelidir. Tedavi seçenekleri, yaşam tarzı değişikliklerinden ilaç tedavilerine ve bariatrik cerrahiye kadar geniş bir yelpazede yer alır (17, 36).

2.1.4.1 Yaşam tarzı değişiklikleri: Obezite tedavisinin temelini, yaşam tarzı değişiklikleri oluşturur ve bunlar beslenme düzenlemeleri, fiziksel aktivite artışı ve davranış terapilerini içerir.

Beslenme tedavisi: Sağlıklı beslenme alışkanlıklarını geliştirmeye odaklanır.

Kalori Kısıtlaması: Günlük kalori alımını 500-750 kcal azaltmak, başlangıç kilosunun %5-7'si kadar kilo kaybı sağlayabilir (37).

Makro Besin İçeriği: Düşük glisemik indeksli ve yüksek lifli gıdaların tüketimi önerilir, Akdeniz diyeti gibi sağlıklı beslenme modelleri de faydalıdır.

Diyet Çeşitleri: Düşük karbonhidratlı, yüksek proteinli veya dengeli makro besin oranlarına sahip diyetlerin etkinliği benzerdir; önemli olan sürdürülebilir beslenme alışkanlıklarının kazandırılmasıdır.

Beslenme alışkanlıklarını değiştirme: Bireyin tercihlerini ve yaşam tarzını dikkate alarak beslenme ihtiyaçlarını belirlemek önemlidir. Yargılayıcı olmayan bir yaklaşımla, yemek yemenin keyfini de göz önünde bulundurarak, sağlıklı seçimler teşvik edilmelidir (38).

Fiziksel Aktivite: Egzersiz ve hareketin artırılması, kilo yönetimi için kritik öneme sahiptir, Haftada en az 150 dakika orta yoğunlukta veya 75 dakika yüksek yoğunlukta aerobik egzersiz önerilir. Direnç egzersizleri de kas kütlesini artırarak metabolizmayı hızlandırır (39). Günlük oturma süresini azaltmak ve düzenli aralıklarla hareket etmek önemlidir. Egzersiz programları, hastanın diyabet durumu, önerilecek egzersizin türü, süresi, tedavi zamanlaması ve olası komplikasyonlar dikkate alınarak kişiye özel olarak düzenlenmelidir.

Davranışsal Terapiler: Yeme davranışlarını değiştirmek ve uzun vadeli başarıyı desteklemek için kullanılır.

Bilişsel Davranışçı Terapi: Yeme davranışını tetikleyen faktörleri belirlemeyi, stresle başa çıkma stratejilerini geliştirmeyi ve öz denetim becerilerini artırmayı hedefler.

Motivasyonel Görüşme: Hastanın tedaviye uyumunu artırmak ve motivasyonunu sürdürmek motivasyonel görüşme teknikleri için kullanılabilir.

Öz İzleme: Besin tüketimi, fiziksel aktivite ve kilo takibinin düzenli olarak yapılması, tedaviye uyumu destekler.

2.1.4.2. Farmakolojik Tedavi: Yaşam tarzı değişiklikleri ile yeterli kilo kaybı sağlanamayan veya obeziteye bağlı komorbiditeleri olan hastalarda ilaç tedavisi düşünülebilir.

Tablo 2. Obezitede Farmakoterapi Endikasyonları (17)

1. BKİ ≥30 kg/m2 olup, diyet, egzersiz ve davranış değişikliği uygulamaları denendiği halde kilo kontrolü sağlanmayan hastalar
2. BKİ 27-29,9 kg/m2 düzeyinde olup, komorbiditeleri (Tip 2 DM, koroner arter hastalığı, serebrovasküler hastalık, hipertansiyon, dislipidemi, uyku apnesi vb,) olan hastalar

En uygun anti-obezite tedavi seçimi yapılırken ilaçların etkinlikleri, yan etki profilleri ve bireyin diğer komorbid durumları göz önünde bulundurulmalı ve tedavi kişiye özel hale getirilmelidir (17). Tedaviye başlamadan önce hastanın durumu, komorbid hastalıkları ve kullandığı ilaçlar dikkate alınmalıdır. İlaç tedavisinin yanı sıra, tıbbi beslenme, fiziksel aktivite ve psikososyal terapi gibi diğer tedavi yöntemleri de uygulanmalıdır.

Santral etkili ajanlar: Merkezi sinir sistemi (MSS) üzerinden etki göstererek iştahı azaltan veya enerji harcamasını artıran ilaçlardır. Bu ilaçlar, açlık-tokluk merkezini etkileyerek besin alımını düzenlerler.

Fentermin ve topiramat kombinasyonu: Obez veya kilolu yetişkinlerde kiloyla ilişkili komorbid durumların varlığında kullanılır. Fentermin nükleus akkumbens üzerinden anoreksijenik sinyali artırırken, topiramat GABA nöronları aracılığıyla NPY (Nöropeptid Y) ve AGRP (Agoti ilişkili peptid) aracılığıyla yiyecek alımını azaltır (40).

Naltrekson ve bupropion kombinasyonu: Obezite tedavisinde diyet ve egzersize ek olarak kullanılır. Bupropion ventral tegmental alan DAT (Dopamin taşıyıcıları) inhibisyonu ile Nükleus akkumbens'in (NAc) anoreksik sinyalini artırır

ve enerji alımını azaltır. Naltrekson ise POMC (proopiomelanokortin) disinhibisyonu yaparak enerji alımını azaltır (41).

Setmelanotid: Yetersiz MC4 reseptör aktivasyonuna bağlı obezitesi olan hastalarda kullanılır, MC4 reseptör yolağının aktivitesini yeniden sağlayarak kalori alımını azaltır (42).

Bazı santral etkili ajanların artık kullanılmadığı belirtilmektedir. Aminoreks, rimonabant, fentermin, fendimetrazin, fenfluramin, fenilpropanolamin, dietilpropion, sibutramin ve lorkaserin vb, çeşitli toksisiteler, bağımlılık ve ilaç kötüye kullanımı gibi riskler nedeniyle piyasadan çekilmiştir (43).

Periferik etkili ajanlar:

Orlistat: Gastrointestinal lipaz inhibitörüdür. Diyetle alınan trigliseritleri serbest yağ asitlerine ve monogliseritlere hidrolize ederek emilebilir hale getiren lipazın aktivitesini engelleyerek trigliseritlerin parçalanmasını ve dolayısıyla emilimini azaltır. Bu sayede, diyetle alınan yağın bir kısmı sindirilmeden atılır ve vücuda daha az kalori alınmış olur. Orlistat, yağ içeren her ana öğünle birlikte alınır. Beklenen ortalama kilo kaybı 2-3,2 kg olarak belirtilmektedir. Ancak, bu değerin kişiden kişiye değişebileceği ve tedaviye uyum, diyet ve fiziksel aktivite gibi faktörlerden etkilenebilir. Yağlı dışkı, fekal inkontinans gibi gastrointestinal yan etkiler diyetle alınan yağ miktarının azaltılmasıyla hafifletilebilir. Ayrıca, Orlistat yağda çözünen vitaminlerin (A, D, E ve K) emilimini azaltabileceği için, bu vitaminlerin takviye olarak alınması önerilebilir. Kalsiyum oksalat taşı oluşumu riski artabilir, Gebelik, kolelityazis (safra kesesi taşı) ve malabsorbsiyon sendromu olan hastalarda Orlistat kullanılmamalıdır (44).

GLP-1 ve Dual GIP/GLP-1 reseptör agonistleri: Vücutta doğal olarak bulunan Glukagon Benzeri Peptid-1 (GLP-1) hormonunun etkilerini taklit eden sentetik ilaçlardır. GLP-1 ileumda bulunan L hücreleri tarafından salgılanan bir inkretin hormonudur. Daha az miktarda kolonda da salgılanabilir. Enteroendokrin hücreler olarak da bilinen L hücreleri, bağırsak mukozasında yer alır ve besinlerin lümene ulaşmasıyla uyarılır. GLP-1 RA'lar (GLP-1 reseptör agonistleri), başlangıçta T2DM tedavisi için geliştirilmiş olsalar da, obezite tedavisinde de etkili oldukları

gösterilmiştir (45). GLP-1 ve dual GIP/GLP-1 reseptör agonistleri genellikle subkutan enjeksiyon yoluyla uygulanır, Semaglutid'in oral formu da mevcuttur.

GLP-1 ve dual GIP/GLP-1 Reseptör Agonistlerinin Etki Mekanizmaları şu şekilde özetlenebilir:

Glukoza Bağımlı İnsülin Salınımını Artırma: Pankreas beta hücrelerindeki GLP-1 reseptörlerine bağlanarak insülin salgılanmasını artırırlar. Bu etki, kan glukoz seviyeleri yüksek olduğunda daha belirgindir, bu da hipoglisemi riskini azaltır.

Glukagon Salgısını Baskılama: Pankreas alfa hücrelerinden glukagon salgısını inhibe ederek karaciğerden glukoz üretimini azaltırlar.

Gastrik Boşalmayı Yavaşlatma: Mide boşalmasını yavaşlatarak tokluk hissini artırırlar ve yemek sonrası glukoz yükselmelerini azaltırlar.

İştahı Azaltma ve Tokluk Hissini Artırma: Beyindeki iştah merkezlerini etkileyerek iştahı azaltır ve tokluk hissini artırır. Bu etkiler, hipotalamustaki arkuat nukleusundaki POMC (pro-opiomelanocortin) ve CART (cocaine-amphetamine-regulated transcript) nöronlarını aktive ederek ve NPY (neuropeptide Y) ve AgRP (Agouti-related peptide) nöronlarını inhibe ederek gerçekleşir.

Diğer Etkiler: Yağ dokusu ve kas hücreleri üzerinde de etkili olabilir, insülin duyarlılığını artırabilir ve glukoz kullanımını teşvik edebilirler. Bazı GLP-1 RA'ların (özellikle Liraglutid ve Semaglutid) kardiyovasküler olayları azalttığı gösterilmiştir (46).

Yan etkiler ve Kontrendikasyonları: En sık görülen yan etkileri bulantı, kusma, ishal, kabızlık ve karın ağrısı gibi gastrointestinal sistemle ilgili sorunlardır. Bu yan etkiler genellikle hafif veya orta şiddettedir ve tedavinin ilerleyen dönemlerinde azalır (47). Bazı GLP-1 RA'lar, safra kesesi hastalıkları riskini artırabilirler (48). Semaglutid ve tirzepatid kullananlarda diyabetik retinopati gelişiminde artış görülebilir (49). Bu nedenle, bu hastaların tedavi sırasında diyabetik retinopati açısından izlenmesi önerilir. GLP-1 RA'lar, pankreatit öyküsü olanlarda, gebelerde ve emzirenlerde kullanılmamalıdır. Ayrıca, medüller tiroid kanseri öyküsü olanlar veya ailesinde bu hastalığı taşıyanlarda da kullanılması önerilmez (50).

GLP-1 ve dual GIP/GLP-1 Reseptör Agonist Preparatları:

Liraglutid: DPP-IV enzimine karşı dirençli, uzun etkili bir GLP-1 reseptör agonistidir. Günde bir kez uygulanır. Obezite tedavisinde 0,6 mg ile başlanıp haftalık doz artışlarıyla 3 mg'a kadar çıkılabilir. SCALE obezite ve prediyabet çalışmasında 56 hafta boyunca günlük 3 mg liraglutid kullanan grupta %8,0 kilo kaybı gözlenmiştir (51). PKOS ve obezitesi olan kadınlarda da vücut ağırlığı, androjen düzeyleri ve kardiyometabolik parametreleri iyileştirmede etkinliği gösterilmiştir (52). T2DM'li bireylerde günde 1,8 mg liraglutidin plaseboyla kıyaslandığı LEADER çalışmasında, liraglutidin kardiyovasküler sonuçları iyileştirdiği bildirilmiştir (53).

Semaglutid: Haftada bir kez uygulanan bir GLP-1 reseptör agonistidir, Obezite tedavisinde 0,25 mg ile başlanıp yan etki ve tolerans durumuna göre dört haftalık aralıklar ile sırasıyla 0,5-1-1,7-2,4 mg/hafta kullanılacak şekilde doz artışı gerçekleştirilir. Oral ve subkutan formu mevcuttur. "Semaglutide Treatment Effect in People with Obesity" (STEP) 1, 3 ve 4 çalışmalarında haftada bir kez subkutan uygulanan 2,4 mg semaglutid dozu ile ortalama %14,9-17,4 kilo kaybı sağlanmıştır (54). Kilo kaybının yanı sıra lipid profilinde iyileşme ve kan basıncında azalma gibi kardiyometabolik risk faktörlerine ek faydaları olduğu gösterilmiştir (55). Kardiyovasküler hastalığı bulunan fazla kilolu ve obeziteli non-diyabetik bireylerde haftalık 2,4 mg kullanımının KV nedenlere bağlı ölüm, ölümcül olmayan Mİ ve inme insidansında anlamlı azalmaya neden olduğu saptanmıştır (56).

Tirzepatid: Glukozdan bağımsız insülinotropik peptid (glucose-independent insulinotropic peptide: GIP) molekül sekanslarından geliştirilmiş tirzepatid hem GLP-1 hem de GIP reseptörlerini aktive eden bir ilaçtır. İnsülin salgısını artırıp, glukagon salgısını azaltır ve ayrıca gastrik boşalmayı yavaşlatır. Yarı ömrü yaklaşık 160 saattir. Haftada bir kez uygulanır. Santral Sinir Sistemini etkileyerek iştahı baskıladığı ve GİP reseptörleri üzerinden enerji tüketimini arttırdığı düşünülmektedir. Tirzepatidin obezite tedavisinde etkinliğinin değerlendirildiği SURMOUNT-4 çalışmasında toplam 88 haftada tirzepatid grubunnun vücut

ağırlığında %26 oranında azalma olduğu gözlenmiştir. Tirzepatidin kardiyovasküler güvenlik çalışmasının ise 2027 yılında tamamlanması beklenmektedir (57).

Çalışmaları devam eden diğer farmakolojik ajanlardan bazıları (58):

Haftalık İnsülin Bazlı Tedaviler: Icodec, Icosema

Haftalık Glukagon Bazlı Tedaviler: Mono (Albiglutid, Dulaglutid, Semaglutid, Exenatide XR), İkili (Tirzepatide, Cagrisema), Üçlü (Retatrutid, HM 15211).

Semaglutid ve Cagrilintide kombinasyonunun vücut ağırlığı üzerindeki etkileri yüz güldücü olup araştırılmaları devam etmektedir.

Cetilistat, gastrointestinal ve pankreatik lipaz enzimlerini inhibe ederek etkisini gösteren oral bir bileşiktir.

Pramlintid ve davalintid, hayvan deneylerinde gıda tüketimini azalttığı, kilo kaybını desteklediği ve metabolik aktiviteyi artırdığı belirlenen amilin benzeri peptidlerdir.

Beloranib, karaciğerde yeni yağ asidi sentezini azaltırken, mevcut yağ depolarının enerjiye dönüşümünü kolaylaştıran bir metionin aminopeptidaz-2 (MeTAP2) inhibitörüdür.

Velneperit, NPY'nin Y5 reseptörlerine bağlanmasını engelleyerek açlık hissini baskılayan ve enerji dengesini düzenleyici etkiler gösteren bir antagonisittir.

Retatrutide (LY3437943) glikoz bağımlı insülinotropik polipeptit(GIP), glukagon benzeri peptit-1(GLP-1) ve glukagon reseptörlerinin üçlü agonistidir. Faz-2 çalışmalarında ortalama %24'lük kilo kaybı sağlanmış olup güvenlik çalışmaları devam etmektedir (59).

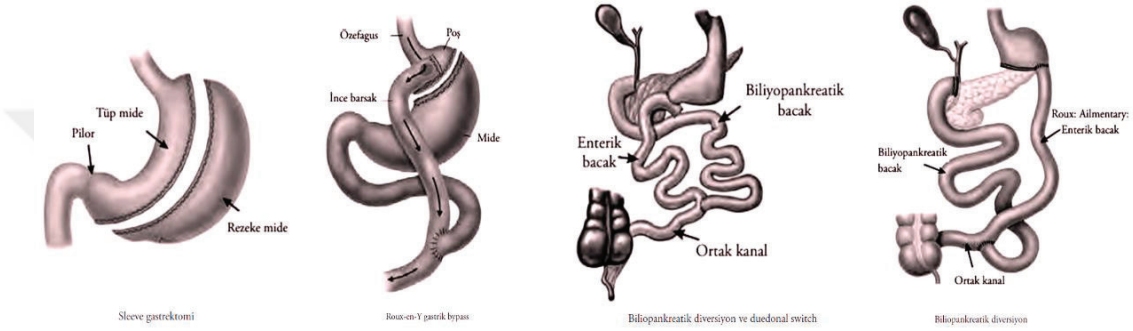
Tablo 3. Obezitenin medikal tedavisinde kullanılan ajanlar – TEMD Obezite Kılavuzu'ndan (17)

İlaç	Onay	Etki Mekaniz.	Doz	Uyarı / Monitorizasyon	Kontrendikasyon	Yan etkiler
Orlistat	FDA ve EMA onaylı Türkiye'de kullanımda	Pankreatik / gastrik lipaz inhibitörü	Günde üç defa 120 mg, (oral)	Hepatit, karaciğer yetmezliği, multivitamin (vitamin A, D, E, K içeren) desteği, kolelitiazis, nefrolitiazis, ilaçlarla birlikte kullanımında dikkat	Gebelik, emzirme, kronik malabs. sendromları, kolestaz, kolelitiazis,	Yağda eriyen vitaminlerin emiliminde azalma, steatore, fekal inkontinans, abdominal ağrı, baş ağrısı, oksalat nefropatisi
Liraglutid	FDA ve EMA onaylı Türkiye'de kullanımda	GLP-1RA	Günde bir kez 3 mg, (sc) (Başlangıç dozu 0,6 mg olup haftalık 1.2, 1.8, 2.4, 3.0 mg olarak doz arttırılır)	Akut pankreatit, kolelitiazis, kolesistit, akut safra kesesi hastalıkları, hipoglisemi, dehidratasyon	Gebelik, emzirme, medüller tiroid kanser öyküsü, MEN 2 öyküsü, pankreatit öyküsü, akut safra kesesi hastalıkları, gastroparezi	Bulantı, kusma, ishal/kabızlık, baş ağrısı, dispepsi, kalp atım hızında artış, alerjik reaksiyon
Semaglutid	FDA ve EMA onaylı	GLP-1RA	Haftada 1 kez 2.4 mg, (sc) (Başlangıç dozu 0.25 mg olup 4 haftalık aralıklar ile 0.5, 1, 1.7, 2.4 mg olarak doz arttırılır)	Akut pankreatit, kolelitiazis, kolesistit, akut safra kesesi hastalıkları, hipoglisemi, dehidratasyon, diyabetik retinopatide progresyon	Gebelik, emzirme, medüller tiroid kanser öyküsü, MEN 2 öyküsü, pankreatit öyküsü, akut safra kesesi hastalıkları, gastroparezi	Bulantı, kusma, ishal/kabızlık, baş ağrısı, dispepsi, kalp atım hızında artış, alerjik reaksiyon
Tirzepatid	FDA onaylı	GİP/GLP-1 RA	Haftada 1 kez 5, 10, 15 mg (sc) Başlangıç dozu 2,5 mg olup 4 haftalık aralıklar ile 2,5 mg artırılabilir.	Akut pankreatit, kolelitiazis, kolesistit, akut safra kesesi hastalıkları, hipoglisemi, dehidratasyon, diyabetik retinopatide progresyon	Gebelik, emzirme, medüller tiroid kanser öyküsü, MEN 2 öyküsü, pankreatit öyküsü, akut safra kesesi hastalıkları, gastroparezi	Bulantı, kusma, ishal/kabızlık, baş ağrısı, dispepsi, kalp atım hızında artış, alerjik reaksiyon
Fentermin/ Topiramat	FDA onaylı	Norepinefrin salgılatıcı (fentermin), GABA reseptör modülasyonu (topiramat)	İlk 2 hafta: günde bir kez 3.75/23 mg Tedavi dozu: günde bir kez 7.5/46 mg (oral)	Kardiyak ya da serebrovasküler hastalığı olanlarda dikkatli olunmalı, hiperkloremik metabolik asidoz ve kreatinin artışı görülebilir	Hipertiroidizm, glokom, MAOIs ile birlikte kullanım, gebelik, emzirme	Baş ağrısı, parestezi, uykusuzluk, kserostomi, kabızlık, nazofarinjit, endişe, depresyon, kognitif bozukluk, baş dönmesi, mide bulantısı, bikarbonat ve potasyum düşüklüğü
Naltrekson/ Bupropion	FDA ve EMA onaylı	Opiat antagonisti (naltrekson) Dopamin ve norepinefrin reuptake inhibitörü (bupropion)	Günde bir kez bir tablet (8/90 mg) başlanır, haftada bir tablet arttırılarak günde 2 kez 2 tablet ile tedavi dozuna ulaşılır (oral)	Kardiyak aritmi, kontrolsüz migren, konvülzyon, karaciğer ve böbrek için doz ayarlaması gerekir, diğer antidepresan ilaçlarla birlikte kullanılmamalı major depresif durumu veya diğer psikiyatrik bozuklukları olanlarda intihar düşüncesini arttırabilir	Kontrolsüz hipertansiyon, konvülzyon, anoreksiya, blumia, depresyon, uyuşturucu veya alkolü bırakmış olmak, kronik opioid kullanımı, MAOIs ile birlikte kullanımı	Bulantı, baş ağrısı, uykusuzluk, kusma, kabızlık, ishal, baş dönmesi, endişe, kserostomi

FDA: Food&Drug Administration, EMA– European Medicinal Agency, MAOI– Monoamin Oksidaz inhibitörü, sc–Subkutan

2.1.4.3. Bariatrik Cerrahi

BKİ ≥ 40 kg/m2 olan veya BKİ ≥ 35 kg/m2 olup obeziteye bağlı ciddi komorbiditeleri olan hastalarda bariatrik cerrahi düşünülebilir. Cerrahi öncesinde hastaların en az 6 ay süreyle bir endokrinoloji birimi tarafından takip edilmesi önerilir. Özellikle Roux-en-Y Gastrik Bypass (RYGB) gibi bazı yöntemler, GLP-1 salgısını önemli ölçüde artırır, Bu durum, bariatrik cerrahinin metabolik etkilerinde önemli bir rol oynar (36).



Şekil 4. Bariatrik Cerrahi Yöntemleri

Sleeve Gastrektomi (SG): Midenin büyük kurvatur kısmının çıkarıldığı parsiyel bir gastrektomi operasyonudur. Mide hacmi ve iştahı ghrelin salınımı azalır. Böylece iştah baskılanır. Pilor sağlam olduğu için dumping sendromu gelişmez. Malnütrisyon riski, diğer cerrahi yöntemlere kıyasla daha düşüktür. Kilo kaybı, ilk yıl %60-67, 5,yıl %53-65 ortalamasında gelişir. GERD bulunan hastalarda uygulanması kontrendikedir. Post-op mortalite % 0,4 civarındadır.

Roux-en-Y Gastrik Bypass (RYGB): Bu cerrahi yöntemde midenin üst bölümünde yaklaşık 30 mL'lik küçük bir poş oluşturulur ve Treitz ligamanının distalinden ayrılan jejunum ile bu poş arasında gastrojejunostomi yapılır. Bu oluşturulan yol, Roux bacağı olarak adlandırılır ve gıdaların geçtiği yoldur. Safra ve pankreas salgılarını taşıyan, ancak besinle temas etmeyen biliopankreatik bacak ise Roux bacağına bağlanır. Bu iki yol, jejunumda birleşerek sindirimi başlatır ve malabsorbsiyon etkisi ortaya çıkar. Operasyon sonrası stapler hattı kaçağı, stoma tıkanıklığı ve dumping sendromu gibi komplikasyonlar gelişebilir. Vitamin, mineral

eksiklikleri ve malnütrisyon riski yüksek olup, yaşam boyu takviye gerektirir. Kilo kaybı ilk yıl yaklaşık %70, beşinci yılda ise %60 civarındadır.

Biliopankreatik diversiyon ± duedonal switch: Biliopankreatik diversiyon (BPD), tek başına veya duedonal switch (DS) ile birlikte uygulanabilen, malabsorbsiyon etkisi yaratarak kilo kaybını hedefleyen kompleks bir bariatrik cerrahidir. DS ile birlikte yapıldığında pilor korunur ve sleeve gastrektomi uygulanır. Bu sayede diyare ve stomal ülser riski azaltılır. Prosedürde gıdaların safra ve pankreas sıvılarıyla teması sınırlandırılır. Mide rezeksiyonu ile gıda alımı da kısıtlanır. Hormonal etkiler sayesinde özellikle diyabet kontrolünde oldukça etkilidir. Besin emilimindeki azalma nedeniyle özellikle yağda çözünen vitaminler ve protein eksiklikleri gibi ciddi beslenme riskleri taşır. Erken dönemde diyare ve steatore sık görülürken, dumping sendromu ve marjinal ülser gibi komplikasyonlar da oluşabilir. Kilo kaybı ilk yıl %75'e, beşinci yılda ise %70-90'a ulaşabilir.

Ayarlanabilir Gastrik Bant (AGB): Midenin üst kısmına bir bant yerleştirilerek mide hacmi küçültülür. GERD bulunan hastalarda uygulanması kontrendikedir, Post-op mortalite % 0,05-0,1 arasındadır.

Cerrahi sonrası multidisipliner bir yaklaşımla hastaların beslenme, egzersiz ve psikolojik durumları yakından izlenmelidir. Vitamin ve mineral takviyeleri gereklidir.

Obezite tedavisi, uzun vadeli ve kişiselleştirilmiş bir yaklaşımla ele alınmalıdır. Yaşam tarzı değişiklikleri, farmakolojik tedaviler ve cerrahi seçenekler, hastanın özelliklerine ve ihtiyaçlarına göre kombine edilmelidir. Endokrinolog, diyetisyen, psikolog, fizyoterapist gibi farklı bileşenleri olan multidisipliner bir ekip ile tedavi başarısı artırılabilir. Hastanın tedaviye uyumunu artırmak için, sağlık hizmeti sağlayıcıları arasında işbirliği ve tele-tıp gibi yöntemlerle hasta doktor iletişimini sürdürmek de önemlidir.

2.2. METABOLİK SENDROM

2.2.1 Metabolik Sendrom Tanımı ve Kriterleri

Metabolik sendrom, insülin direnci zemininde gelişen, abdominal obezite, glukoz intoleransı (veya diyabet), dislipidemi ve hipertansiyon gibi çeşitli metabolik ve kardiyovasküler risk faktörlerinin bir araya geldiği kompleks bir tablodur. Bu sendrom, tip 2 diyabet mellitus (T2DM) ve kardiyovasküler hastalıklar (KVH) başta olmak üzere çeşitli sağlık sorunları için majör bir risk faktörüdür.

Metabolik Sendrom kavramı zaman içinde yapılan çalışmalar ve araştırmalar neticesinde gelişmiş ve genişlemiştir. Reaven'ın 1988'de tanımladığı "Sendrom X" gibi ilk tanımlar zamanla farklı yazarlar tarafından farklı bileşenler ve eşik değerler eklenerek yeniden şekillendirilmiş; "İnsülin Direnci Senromu", "Dismetabolik Sendrom", "Kardiyo Renal Metabolik Sendrom (CKM Sendromu)" gibi tanımlamalara evrilmiştir. Bu dinamik süreçte, Dünya Sağlık Örgütü (WHO), Amerika Ulusal Kolesterol Eğitim Programı (NCEP), Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF), Avrupa İnsülin Direnci Çalışma Grubu (EGIR), Amerikan Klinik Endokrinologlar Birliği (AACE), Amerikan Kalp Birliği/Ulusal Kalp, Akciğer ve Kan Enstitüsü (AHA/NHLBI) ve Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMD) gibi farklı kuruluşlar, MetS'i tanımlamak için kendi klinik ve epidemiyolojik önceliklerine göre kendi tanı kriterlerini geliştirmişlerdir. (Tablo 4)

Bu kriterler, kullanılan bileşenler (örneğin, bel çevresi, kan basıncı, glukoz, lipidler) ve bu bileşenler için belirlenen eşik değerler açısından farklılık gösterebilir. Örneğin, bazı tanımlar insülin direncini, MetS temelinde yattığını savunarak temel ve zorunlu bir kriter olarak kabul ederken (örneğin, başlangıçta DSÖ ve TEMD), diğerleri insülin direncinin ölçülmesinin zorluğu veya maliyeti nedeniyle daha kolay belirlenebilir klinik parametrelere odaklanmayı tercih etmekte, obeziteyi ve bel çevresini ön plana çıkarmaktadır (örneğin, IDF) (60).

Tablo 4. Metabolik Sendrom tanı kriterlerindeki farklılıklar (60)

TEMD Metabolik Sendrom Tanı Kılavuzu, 2004

• Aşağıdakilerden en az biri: -İnsülin direnci -Bozulmuş glükoz toleransı -Aşikar diyabetes mellitus
VE
• Aşağıdakilerden en az ikisi: -Hipertansiyon (kan basıncı ≥ 130/85 mmHg veya antihipertansif kullanıyor olmak) -Dislipidemi (trigliserid düzeyi ≥ 150 mg/dl veya HDL düzeyi erkekte < 40 mg/dl, kadında < 50 mg/dl) -Abdominal obezite (VKİ ≥ 30 kg/m2 veya bel çevresi: erkeklerde ≥ 102 cm, kadınlarda ≥ 88 cm) -Mikroalbuminüri (idrar albumin atılımı ≥ 20 mcg/dakika veya albumin/kreatinin oranı ≥ 30 mg/gr)
TEMD- Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği

Metabolik sendrom tanı kriterleri olarak kullanılan değişkenlerin eşik değerlerinin karşılaştırması

	WHO,1998	NCEP-ATP III, 2001	TEMD, 2004	IDF, 2005
Bel çevresi	-	erkekte >102 cm, kadında >88 cm	erkekte ≥102 cm, kadında ≥88 cm	Avrupalı erkekte ≥94 cm, kadında ≥80 cm
Bel/kalça oranı	erkekte >0.90 kadında >0.85	- -	- -	- -
VKİ	≥30 kg/m²	-	≥30 kg/m²	-
Trigliserid	≥150 mg/dl	≥150 mg/dl	≥150 mg/dl	≥150 mg/dl
HDL	erkekte <35 mg/dl, kadında <39 mg/dl	erkekte <40 mg/dl, kadında <50 mg/dl	erkekte <40 mg/dl, kadında <50 mg/dl	erkekte <40 mg/dl, kadında <50 mg/dl
Kan basıncı	≥140/90 mmHg	≥130/85 mmHg	≥130/85 mmHg	≥130/85 mmHg
Glükoz	Tip2 DM Bozulmuş açlık glükozu Bozulmuş glükoz toleransı	Açlık glükozu ≥110 mg/dl	İnsülin direnci Bozulmuş glükoz toleransı Aşikar diyabetes mellitus	Açlık glükozu ≥100 mg/dl Veya Tip 2 DM
İdrar alb/krea. oranı	≥30 mg/gram	-	≥30 mg/gram	-

WHO- World Health Organisation, NCEP- National Cholesterol Education Programme, TEMD- Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, IDF- International Diabetes Foundation
DM- diyabetes mellitus, HDL- yüksek dansiteli lipoprotein, VKİ- vücut kitle indeksi

Metabolik sendrom tanı kılavuzlarının uyuşmazlıkları

1. Obezite/adipozite nasıl belirlenecektir?
2. Disglisemi/insülin direnci nasıl belirlenecektir?
3. Aşikar tip 2 diyabetes mellitus sürece dahil edilecek midir?
4. Bel ölçümlerinin etnik/yerel eşik değerleri nasıl belirlenecektir?
5. Majör/minör kriter ayrımı nasıl yapılacaktır?
6. Sendromun bileşenleriyle, eşlik eden (asosiye) anormallikler nasıl ayrılacaktır?

TEMD, 2004 önerisinde insülin direnci, bozulmuş glukoz toleransı veya aşikar DM tanısını şart koşarken, Kasım 2024 Obezite Kılavuzunda kardiyovasküler risk belirleme konusunda DSÖ, IDF ve NCEP-ATP III kriterlerinin benzer oranda başarılı olduğunu belirtmiştir. Kılavuzda paylaşılan IDF kriterlerinde her ülkenin kendi coğrafi bel çevresi kesme değerini kullanması tavsiye edilir. TEMD Obezite, Dislipidemi, Hipertansiyon Çalışma Grubu'nun 2013'te yayınlanmış ulusal çalışmasına göre Türkiye'de abdominal obeziteyi öngördüren bel çevresi değerleri kadınlar için ≥90 cm, erkekler için ≥100 cm kabul edilmektedir. (Tablo 5)

Tablo 5. Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri – TEMD Obezite Kılavuzu'ndan (16)

Parametre	Kriterler
Abdominal obezite	Bel çevresi erkeklerde ≥94 cm, kadınlarda ≥80 cm*
Plazma trigliserit düzeyi	≥150 mg/dl ya da TG yüksekliği için farmakolojik tedavi almak
Plazma HDL-kolesterol	Kadında <50 mg/dl, erkekte <40 mg/dl ya da düşük HDL-K nedeniyle farmakolojik tedavi almak
Kan basıncı	≥130/85 mmHg ya da antihipertansif tedavi almak
Açlık kan şekeri	≥100 mg/dl ya da kan şekeri yüksekliği için tedavi almak

Tanı için bel çevresi ve diğer kriterlerden en az iki tanesinin varlığı gerekir.
*Uluslararası Diyabet Federasyonu bel çevresi kesme noktaları için biliniyorsa ülkeye ait değerlerin kullanımını önermektedir.
Ülkemiz için erkeklerde ≥100 cm ve kadınlarda ≥90 cm üzeri kesme noktaları santral obeziteyi gösterir.

2.2.2. Metabolik Sendrom Etiyopatogenezi:

Metabolik Sendromun etiyopatogenezi tam olarak aydınlatılamamış olmakla birlikte, genetik yatkınlık, sedanter yaşam ve yüksek kalorili beslenme gibi faktörlerin rol oynadığı düşünülmektedir. Obezite ve insülin direnci, MetS'in gelişiminde merkezi öneme sahiptir. Özellikle visseral obezitenin insülin direnci ile yakın ilişkisi bulunmaktadır.

İnsülin Direnci: MetS'in temelini oluşturduğu kabul edilen insülin direnci, insülinin hedef dokularda (karaciğer, kas ve yağ dokusu) glukoz metabolizması üzerindeki normal etkisinin azalması durumudur. Bu durumda, pankreas beta hücreleri başlangıçta hiperglisemiye karşı koymak amacıyla daha fazla insülin salgılar (hiperinsülinemi). Ancak zamanla bu kompansatuar mekanizma yetersiz kalabilir ve glukoz intoleransı ile T2DM gelişebilir. İnsülinin reseptöre bağlanmasını takiben ortaya çıkan insülin reseptör tirozin kinaz aktivitesinde düşüş, glukozun hücre içine taşınmasında yetersizlik, glikojen sentaz enziminin aktivitesinde azalma, insülin reseptörü sinyal iletim mekanizmalarında anormallikler, glukozun fosforilasyon sürecinde yavaşlama, glikoliz ve glukoz oksidasyon yollarında bozukluklar, pirüvat dehidrogenaz uyarımında azalma gibi anormallikler post-reseptör düzeyinde insülin direncinin gelişiminde rol oynar.

Obezite ve Adipoz Dokunun Rolü: Özellikle viseral obezite (abdominal yağlanma), MetS patogenezinde merkezi bir role sahiptir. Adipoz doku, enerji depolamanın yanı sıra çok sayıda adipokin salgılayan aktif bir endokrin organdır. Obezitede adipozitlerin disfonksiyonu, adipokin salgılanma profilini olumsuz etkileyerek insülin duyarlılığını azaltır ve kronik inflamasyonu tetikleyebilir.

Kronik Düşük Dereceli İnflamasyon ve Oksidatif Stres: Viseral yağ dokusundaki artış, kronik düşük dereceli inflamasyonu tetikleyerek proinflamatuar sitokinlerin (örneğin, TNF-α, IL-6) salgılanmasını artırır. Bu sitokinler, insülin sinyal mekanizmasını bozarak insülin direncine katkıda bulunur. Aynı zamanda, oksidatif stres, serbest radikal üretimi ile antioksidan savunma arasındaki dengesizlik sonucu oluşur ve insülin direncini artırabilir (61).

Dislipidemi ve Hipertansiyon: İnsülin direnci, lipoprotein metabolizmasını etkileyerek hipertrigliseridemi ve düşük HDL kolesterol (aterojenik dislipdemi) gelişimine katkıda bulunur. Hipertansiyonun MetS'teki rolü multifaktöriyeldir; insülin direnci, sodyum retansiyonunu artırabilir, sempatik sinir sistemini aktive edebilir ve vasküler fonksiyonları bozabilir (62).

Genetik ve Çevresel Faktörler: MetS'e genetik yatkınlık önemli bir rol oynasa da, sedanter yaşam tarzı ve sağlıksız beslenme alışkanlıkları gibi çevresel faktörler fenotipik özelliklerin ortaya çıkmasında ve sendromun ilerlemesinde kritik öneme sahiptir. Genetik predispozisyonu olan bireylerde, bu çevresel faktörlerin etkisiyle MetS'in un klinik ve laboratuvar bulguları belirginleşir (63).

Multidisipliner Yaklaşımın Önemi: MetS etiyopatogenezinin karmaşıklığı, tanı ve tedavi süreçlerinde multidisipliner bir yaklaşımın gerekliliğini ortaya koymaktadır. Bu yaklaşım, risk faktörlerinin erken tespiti, yaşam tarzı değişiklikleri, farmakolojik tedaviler ve gerektiğinde bariyatrik cerrahi gibi çeşitli müdahaleleri içerebilir.

Sonuç olarak, MetS; genetik yatkınlık zemininde çevresel faktörlerin tetiklediği insülin direnci, obezite, dislipidemi ve hipertansiyonun karmaşık etkileşimi sonucu gelişen, kronik ve ilerleyici bir durumdur. Bu patofizyolojik süreçlerin derinlemesine anlaşılması, MetS'in etkili bir şekilde yönetilmesi ve

kardiyovasküler hastalıklar ile Tip 2 DM gibi ciddi komplikasyonların önlenmesi açısından hayati öneme sahiptir.

2.2.3. Metabolik Sendrom Tedavisi

Metabolik Sendromun tedavisinde temel amaç, KVH ve T2DM riskini azaltmaktır. Tedavi yaklaşımları şunları içerir:

Yaşam tarzı değişiklikleri: Kilo verme; Vücut ağırlığının %5-10'u kadar azalması bile metabolik parametrelerde iyileşme sağlayabilir. Düzenli fiziksel aktivite; Haftada en az 150 dakika orta şiddetli veya 75 dakika yüksek şiddetli aerobik egzersiz önerilir. Sağlıklı beslenme; Doymuş yağ, trans yağ ve şekerden fakir, liften zengin bir beslenme planı uygulanmalıdır (63).

Farmakolojik tedavi: Yaşam tarzı değişiklikleri ile yeterli kontrol sağlanamazsa, obezite, dislipidemi, hipertansiyon ve hiperglisemi için ilaç tedavileri uygulanabilir.

Bariatrik Cerrahi: Obezitenin çözülmesi ile birlikte obeziteye eşlik eden hastalıklarda olumlu yönde gelişmeler izlenmekte ve hastaların daha önce pozitif olan MetS tanı kriterleri negatifleşebilmektedir (36).

MetS, dünya genelinde ve Türkiye'de önemli bir halk sağlığı sorunudur. Bu nedenle, risk faktörlerinin erken tespiti ve uygun tedavi yaklaşımları ile komplikasyonların önlenmesi büyük önem taşır.

2.3. OBEZİTE, METABOLİK SENDROM VE İNFLAMASYON

Obezite ve MetS ile inflamasyon arasındaki ilişki karmaşık ve çift yönlüdür. Hem obezite ve MetS, inflamasyona neden olabilir; hem de inflamasyon, obezite ve metabolik sendromun gelişimine katkıda bulunabilir.

Obezite ve Metabolik Sendromun İnflamatuvar Süreci Tetiklemesi: Özellikle visseral adipoz dokudaki patolojik artış, kronik düşük dereceli inflamasyonun temelini oluşturmaktadır. Adipoz doku, uzun yıllar yalnızca bir enerji deposu olarak kabul edilmiş olsa da, aslında çeşitli adipokinler salgılayan aktif bir endokrin organdır.

Obezitenin gelişim sürecinde, adipoz doku disfonksiyonel bir yapıya bürünür. Artan adipoz doku, monosit kemoattraktan protein-1 (MCP-1) gibi kemokinlerin salgılanmasını da artırarak, makrofajların adipoz dokuya infiltrasyonunu kolaylaştırır. Bu infiltre olan makrofajlar, proinflamatuvar sitokinlerin önemli bir kaynağı haline gelerek lokal ve sistemik inflamasyonu şiddetlendirir. Bu disfonksiyon neticesinde, pro-inflamatuvar adipokinler (örn; TNF-α, IL-6, IL-1, rezistin, PAI-1, CRP, IL-8) sentezi ve salınımı artar. Anti-inflamatuvar etkili adipokinlerin (örn; adiponektin ve IL-10) düzeylerinde ise anlamlı bir azalma gözlendiği yapılan çalışmalar neticesinde gösterilmiştir (10,12,13,15).

Nükleer faktör kappa B (NF-κB) sinyal yolunun obezite ve MetS'te artan aktivasyonu, pro-inflamatuvar sitokinlerin ve diğer inflamatuvar mediatörlerin ekspresyonunu tetikleyerek kronik inflamasyonun sürdürülmesinde kritik bir rol oynar. Adiponektinin, NF-κB sinyalini inhibe ettiği bilinmektedir. Obezitede adiponektin düzeyindeki azalmanın, inflamatuvar cevabın artmasına katkıda bulunduğu düşünülmektedir (61).

İnflamasyonun Obezite ve Metabolik Sendromun Patogenezine Katkısı: İnflamasyonun kendisi de obezite ve MetS'in gelişiminde önemli bir rol oynayabilir. Proinflamatuvar sitokinler (TNF-α, IL-6 gibi), insülin reseptör sinyalizasyonunda bozukluklara yol açarak hedef dokularda insülin direncini tetikleyebilir. İnsülin direnci, glukoz metabolizmasının bozulmasına ve MetS'in temel bileşenlerinin ortaya çıkmasına zemin hazırlar. Kronik inflamasyon, adipoz dokunun normal fonksiyonunu bozabilir ve anti-inflamatuvar adipokinlerin (adiponektin gibi) salgılanmasını azaltabilir, bu da insülin direncinin ve metabolik disfonksiyonun ilerlemesine katkıda bulunur (3,13,15).

Bazı araştırmalar, inflamasyonun endotel disfonksiyonuna yol açabileceğini göstermektedir. Endotel disfonksiyonu, vazodilatasyon kapasitesinin azalması ve vazokonstriktör faktörlerin artmasıyla karakterizedir ve hipertansiyon varlığı aterosklerozun patogenezinde önemli bir faktördür. İnflamatuvar mediatörler, nitrik oksit (NO) biyoyararlanımını azaltarak ve endotelin-1 üretimini artırarak endotel fonksiyonunu bozabilir (62).

Sonuç olarak; Obezite ve MetS ile inflamasyon arasındaki ilişki çift yönlü ve sinerjistiktir. Obezite, proinflamatuvar bir ortam yaratarak metabolik dengesizliklere yol açarken, kronik inflamasyon da insülin direncinin gelişmesine, adipoz doku fonksiyonunun bozulmasına ve endotel disfonksiyonuna katkıda bulunarak obezite ve MetS patogenezini derinleştirmektedir. Bu nedenle, obezite ve MetS'in etkin yönetimi, yalnızca metabolik risk faktörlerinin kontrol altına alınmasını değil, aynı zamanda inflamatuvar süreçlerin de hedeflenmesini gerektiren bütüncül bir yaklaşımı zorunlu kılmaktadır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ÇALIŞMA GRUBU

Bu çalışma, 01.03.2023 – 31.01.2024 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Sancaktepe Şehit Prof, Dr, İlhan Varank Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları ve Obezite Polikliniğine başvuran, 18-65 yaş arası morbid obeziteli hastalar üzerinde retrospektif olarak yapılmıştır.

Dahil etme kriterleri:

1. SBÜ Sancaktepe Şehit Prof, Dr, İlhan Varank Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları ve Obezite Polikliniğine başvurmuş olması
2. 18 yaş üzeri, 65 yaş altı olması
3. BKİ $\geq$ 40 kg/m^2 olması

Hariç tutma kriterleri:

1. Belirtilen yaş aralığı dışında olmak
2. Gebelik veya emzirme durumu olan hastalar
3. Aktif enfeksiyonu ve inflamatuar hastalığı olan hastalar
4. Bilinen ciddi Endokrinolojik (Cushing Sendromu vb,), Nefrolojik (Nefrotik Sendrom vb,) , Gastroenterolojik (Siroz, Ülseratif kolit vb,) , Hematolojik hastalık tanısı olanlar
5. Bilinen malignite tanısı olan hastalar

3.2. ÇALIŞMADA KULLANILAN ÖLÇÜMLER VE YÖNTEMLERİ

Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların yaş, cinsiyet gibi demografik özellikleri; boy, kilo, bel çevresi gibi antropometrik ölçümleri, hastaların komorbid hastalıkları, kullandıkları ilaçlar gibi bilgileri, kayıt altına alınan kan basıncı ölçümleri, yapılan hemogram ve biyokimyasal kan tetkikleri sonuçları gibi klinik verileri hastane bilgi yönetim sistemi üzerinden retrospektif şekilde incelenerek kaydedilmiştir.

Beden Kitle İndeksi, hastaların ölçülerek kayıt altına alınmış olan ağırlık ve boy değerleri kullanılarak BKİ = Ağırlık (kg) / Boy (m)² formülüyle hesaplanmıştır.

Çalışmamızda, Metabolik Sendrom tanısı için TEMD Obezite Kılavuzunda kullanımı önerilen IDF Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri kullanılmıştır (16). Bel çevresi kriterine ek olarak 2 kriter pozitifliği (toplamda 3 kriter) sağlayan hastalar MetS tanısı almıştır. (Tablo 6)

Tablo 6. Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri (16)

Tanı Kriteri	Kriter Pozitiflik Koşulu
Abdominal obezite	Bel çevresinin erkeklerde ≥100 cm, kadınlarda ≥ 90 cm olması
TG	TG ≥ 150 mg/dL ya da TG yüksekliği için farmakolojik tedavi alıyor olması
HDL kolesterol	HDL kolesterol Kadında <50 mg/dL, Erkekte <40 mg/dL ya da dislipidemi tanısı ile farmakolojik tedavi alıyor olması
Kan basıncı	Kan basıncı ≥130/85 mmHg olması ya da anti-hipertansif tedavi alıyor olması
Açlık kan şekeri	Açlık kan şekeri ≥100 mg/dL ya da kan şekeri yüksekliği için tedavi alıyor olması

IDF, abdominal obezite tanımlaması için kişilerin etnik kökenlerine göre düzenlenmiş bel çevresi sınır değerlerinin kullanımını önerir. TEMD-ODHÇG'in 2013'te yayınlanmış ulusal çalışmasına göre Türkiye'de abdominal obeziteyi öngördüren bel çevresi değerleri kadınlar için ≥90 cm, erkekler için ≥100 cm ve üzeridir. Ayrıca yine IDF son yayınlanan kılavuzunda metabolik sendrom tanısı için BKİ ≥ 40 kg/m^2 hastalarda bel çevresi ölçümüne gerek duyulmaksızın santral obezite varsayılabileceği belirtilmektedir (64). Çalışmamıza dahil edilen hastaların tümünün abdominal obezitesi mevcut olup, diğer tanı kriterlerinden iki ve daha fazlasını sağlayanlar MetS tanısı almıştır.

Trigliserid Glukoz İndeksi (TyG) hesaplaması için aşağıdaki formül kullanılmıştır:

TyG indeksi = Ln [(Trigliserit (mg/dl) × Açlık Kan Glukozu (mg/dl) / 2]

İnflamasyon parametreleri için hastaların temel hemogram ve biyokimyasal tetkiklerinden elde edilen aşağıdaki parametreler kullanılmıştır:

- C-reaktif protein (CRP)
- Albumin
- CRP/Albumin oranı
- Ferritin/Albumin oranı
- Lökosit
- Nötrofil
- Lenfosit
- Nötrofil/Lenfosit oranı (NLR – Neutrophil/Lymphocite Ratio)
- Trombosit/Lenfosit oranı (PLR - Platelet/Lymphocite Ratio)
- Sistemik immün inflamasyon indeksi (SII):(Trombosit x Nötrofil x Lenfosit) formülü kullanılarak hesaplanmıştır,
- Pan-immün inflamasyon değeri (PIV): (Nötrofil x Trombosit x Monosit / Lenfosit) formülü kullanılarak hesaplanmıştır. Bu değer, bazı kaynaklarda geçen Sistemik İnflamasyonun Bileşik İndeksi - AISI (Aggregate Index of Systemic Inflammation) ile aynı şekilde hesaplanır.

Hastalar, öncelikle Tablo 6'da belirtilen Metabolik Sendrom Tanı Kriterlerine göre MetS tanısı alan ve almayan olarak iki gruba ayrıldı. MetS tanısı almayan grup, kontrol grubu olarak belirlendi.

Öncelikle MetS grubu ve kontrol grubu arasında inflamasyon parametreleri karşılaştırılmıştır. Sonrasında MetS tanısından bağımsız şekilde, hastalarda mevcut olan MetS tanı kriterlerinden her birinin, inflamasyon parametreleri ile arasındaki ilişki ayrı ayrı değerlendirilmiştir.

Çalışmamız morbid obezite hastalarında MetS tanı kriterleri ile inflamasyon parametreleri arasındaki ilişkinin değerlendirildiği tek merkezli, retrospektif, kesitsel bir çalışmadır.

3.5. ETİK KURUL ONAYI

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Sancaktepe Şehit Prof, Dr, İlhan Varank Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 25.03.2024 tarih ve E-48865165-302.14.01-346115 sayısı ile onay alınmıştır (Bkz, Ek 1).

3.6. VERİLERİN İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRİLMESİ

İstatistiksel analiz R istatistik paketi sürüm 4,4,2 ile gerçekleştirildi. Sayısal veriler normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile değerlendirildi, Parametrik veriler ortalama (aritmetik ortalama) ve SD (standart sapma, verilerin dağılma ölçüsü) değerleriyle özetlendi. Non-parametrik veriler medyan (veri sıralandığında ortada yer alan değer), 25, ve 75, presantil değerleri ile özetlendi, Kategorik veriler n (gözlem sayısı) ve sıklık yüzdesi (%) değerleriyle özetlendi.

Çıkarımsal istatistikler, gruplar arasındaki ilişkiler ve farklar hakkında sonuçlar çıkarmak için kullanıldı. Testler, sayısal verilerin normalliği (Shapiro-Wilk testi ile değerlendirildi) ve test varsayımlarına uyup uymamasına göre seçildi.

Sayısal verilerde, veri normal dağılıyorsa bağımsız iki grup karşılaştırmak için t-testleri, ikiden fazla grup karşılaştırmak için ise ANOVA kullanıldı.

Veri normal dağılmadığında, iki grup için Mann-Whitney U sıralama testi veya daha fazla grup için Kruskal-Wallis testi kullanıldı.

Kategorik veriler için, hücre gözlem sayıları yeterliyse (her bir hücrede 5 üstü) Ki-kare testleri, küçük örneklem boyutları için ise Fisher's exact testi uygulandı.

P değerinin 0,05'in altında olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya 01.03.2023 – 31.01.2024 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Sancaktepe Şehit Prof, Dr, İlhan Varank Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları ve Obezite polikliniğine başvuran, 18-65 yaş arası, 170'i (%78,34) kadın, 47'si (%21,66) erkek olmak üzere toplam 217 morbid obeziteli hasta dahil edilmiştir.

Hastaların yaş ortalaması 36,52 ± 10,6 yıldır, Bel çevresi ortalaması 123,08 ± 11,87 cm saptanmıştır, Medyan boy uzunluğu 160 (155 - 168) cm, medyan vücut ağırlığı 116 (107 - 129) kg, medyan BKİ 44,45 (41,7 - 47,37) kg/m^2 olarak saptanmıştır. (Tablo 7)

Hastaların medyan sistolik kan basıncı 129 (120 - 141) mmHg ve medyan diyastolik kan basıncı 84 (75 - 91) mmHg olarak saptanmıştır.(Tablo 7)

Tablo 7. Hastaların Demografik, Antropometrik ve Klinik Özellikleri

Parametreler		**Değer**
Cinsiyet (n, %)		217
Kadın		170 (%78,34)
Erkek		47 (%21,66)
Yaş	(Ortalama ± SD)	36,52 ± 10,6
Boy (cm)	[Medyan (25P – 75P)]	160 (155 - 168)
Bel Çevresi (cm)	[Medyan (25P – 75P)]	123,08 ± 11,87
Vücut Ağırlığı (kg)	[Medyan (25P – 75P)]	116 (107 - 129)
Beden Kitle İndeksi (kg/m^2)	[Medyan (25P – 75P)]	44,45 (41,7 - 47,37)
Sistolik Kan Basıncı (mmHg)	[Medyan (25P – 75P)]	129 (120 - 141)
Diyastolik Kan Basıncı (mmHg)	[Medyan (25P – 75P)]	84 (75 - 91)

n: frekans, %: yüzde, SD: Standart Deviasyon, 25P: 25, Persantil, 75P: Persantil

Hastaların başvuru anındaki komorbid hastalıkları dağılımı Tablo 8'de özetlenmiştir.

Tablo 8. Tüm Hasta Grubunun Komorbid Hastalıkları

Komorbid Hastalık	**n**	**%**
Hipertansiyon	48	%22,12
Diyabetes Mellitus	42	%19,35
Hipotiroidi	21	%9,68
Astım - KOAH	19	%8,75
Hiperlipidemi	14	%6,45
Diğer (KVH, Epilepsi,OSAS,Psikyatrik Hastalık, Kronik HBV)	19	%8,75

Çalışmadaki hastaların medyan glukoz değeri 98 (90 - 108,12) mg/dL, medyan trigliserid düzeyi 137,4 (102,4 - 185,43) mg/dL, medyan HDL düzeyi 45,3 (40 – 51,7) mg/dL olarak izlenmiştir. Medyan Trigliserid Glukoz İndeksi (TyG) 8,84 olarak hesaplanmıştır.

Medyan ferritin düzeyi 45,25 (20,6 – 84,65) ng/dL, medyan CRP düzeyi 6,88 (4,42 – 13,35) mg/L, medyan albümin düzeyi 4,49 (4,3 – 4,63) g/dL olarak tespit edilmiştir. Medyan CRP/Albümin Oranı 1,51 (0,95 – 3,13), medyan Ferritin/Albümin Oranı ise 10,24 (4,47 – 19,17) olarak saptanmıştır. (Tablo 9)

Hastaların lökosit değeri medyanı 8,29 (6,97 - 9,79) $10^3/\mu L$, nötrofil değeri medyanı 5,1 (4,05 - 6,31) $10^3/\mu L$, lenfosit değeri medyanı 2,49 (2 - 2,93) $10^3/\mu L$, trombosit medyan değeri ise 292,5 (246,75 - 333) $10^3/\mu L$ olarak saptanmıştır. (Tablo 9) Nötrofil/Lenfosit Oranı (NLR) medyan değeri 2,11 (1,66 - 2,73), Trombosit/Lenfosit oranı (PLR) medyan değeri 116,64 (96,81 - 142,5), Sistemik İmmün İnflamasyon İndeksi (SII) 615,22 (450,56 - 821,4), Pan İnflamatuar İndeks (PIV) ise 264,31 (177,31 - 404,84) olarak saptanmıştır. (Tablo 9)

Tablo 9. Hastaların Hemogram, Biyokimya ve İnflamatuar Parametreleri

Parametreler	**Değer [Medyan (25P – 75P)]**
Glukoz (mg/dL)	98 (90 - 108,12)
Trigliserid (mg/dL)	137,4 (102,4 - 185,43)
HDL(mg/dL)	45,3 (40 - 51,7)
Trigliserid Glukoz İndeksi (TyG)	8,84 (8,44 - 9,18)
Ferritin (ng/mL)	45,25 (20,6 - 84,65)
CRP (mg/L)	6,88 (4,42 - 13,35)
Albümin (g/dL)	4,49 (4,3 - 4,63)
CRP/Albümin Oranı	1,51 (0,95 - 3,13)
Ferritin/Albümin Oranı	10,24 (4,47 - 19,17)
Lökosit (10^3/µL)	8,29 (6,97 - 9,79)
Nötrofil (10^3/µL)	5,1 (4,05 - 6,31)
Lenfosit (10^3/µL)	2,49 (2 - 2,93)
Monosit (10^3/µL)	0,43 (0,36 - 0,53)
Trombosit (10^3/µL)	292,5 (246,75 - 333)
Nötrofil/Lenfosit Oranı (NLR)	2,11 (1,66 - 2,73)
Trombosit/Lenfosit oranı (PLR)	116,64 (96,81 - 142,5)
Sistemik İmmün İnflamasyon İndeksi (SII)	615,22 (450,56 - 821,4)
Pan İnflamatuar İndeks (PIV)	264,31 (177,31 - 404,84)

*Medyan, Medyan (Çeyrekler Arası Fark, 25, Persantil, 75P: Persantil)

Çalışmaya dahil edilen 170 ’i (%78,34) kadın, 47’si (%21,66) erkek olmak üzere toplam 217 Morbid Obezite tanılı hastanın 92’si (%75,41) kadın, 30’u erkek (%24,59) olmak üzere toplam 122’si (%56,22) MetS tanısı almaktayken, 78

(%82,115) kadın ve 17 (%17,89) erkekten oluşan 95 hastada (%43,78) MetS olmadığı görülmüştür. (Tablo 10)

Tablo 10. Hastaların Metabolik Sendrom ve Cinsiyet Dağılımı

Gruplar	**Kişi Sayısı n (%)**
Tüm hasta grubu	217
Metabolik Sendromu Olan	122 (%56,22)
Kadın	92 (%75,41)
Erkek	30 (%24,59)
Metabolik Sendromu Olmayan	95 (%43,78)
Kadın	78 (%82,11)
Erkek	17 (%17,89)

Tüm hasta grubunun yaş ortalaması 36,52 ± 10,6 olarak saptanmıştır. Kontrol grubunda ortalama değer 34,17 ± 10,67, MetS grubunda 38,34 ± 10,23 olarak gözlenmiştir. MetS grubunun yaş ortalaması kontrol grubuna kıyasla anlamlı şekilde yüksektir (**p = 0,001**). (Tablo 11)

Tüm hasta grubunun bel çevresi ortalaması 123,08 ± 11,87 cm tespit edilmiştir. Kontrol grubu ortalama bel çevresi 119,91 ± 12,18 cm, MetS grubun ortalama 124,99 ± 11,31 cm olarak saptanmış olup MetS tanısı alan hastaların ortalama bel çevreleri, Mets tanısı almayan hastalara göre anlamlı şekilde yüksektir (**p = 0,006**). (Tablo 11)

Tüm hasta grubunun vücut ağırlığı medyan değeri 116 (107 - 129) kg saptanmıştır. Kontrol grubu medyan değeri 115 (105,35 - 128) kg, MetS grubu medyan değeri 116,6 (108 - 129,5) kg saptanmış olup çalışmamıza dahil edilen kontrol grubu ve MetS grubu hastalar arasında istatistiksel olarak vücut ağırlığı açısından anlamlı fark bulunmamıştır (p = 0,515). (Tablo 11)

Tümü morbid obeziteli hastalardan oluşan çalışma grubumuzun medyan beden kitle indeksi (BKİ) değeri 44,45 (41,7 - 47,37) kg/m2 olarak saptanmıştır.

MetS tanısı almayan hastaların BKİ medyan değeri 43,69 (41,5 - 46,84) kg/m^2, MetS tanısı alan hastaların BKİ medyan değeri 44,63 (41,91 - 47,67) kg/m^2 olarak saptanmış olup, kontrol grubu ve MetS grubu BKİ'leri arasında anlamlı bir fark yoktur (p = 0,345). (Tablo 11)

Tüm hasta grubunun sistolik kan basıncı medyan değeri 129 (120 - 141) mmHg olarak tespit edilmiştir. Kontrol grubu medyan değeri 121,5 (113,25 - 128,5) mmHg, MetS grubu medyan değeri 135 (123,5 - 146) mmHg olup kontrol grubuna kıyasla anlamlı şekilde yüksektir **(p<0,001)**. (Tablo 11)

Tüm hasta grubunun diyastolik kan basıncı medyan değeri 84 (75 - 91) mmHg olarak saptanmıştır. Kontrol grubu diyastolik kan basıncı medyan değeri 76 (71 - 85,5) mmHg, MetS grubu diyastolik kan basıncı medyan değeri 87 (79,5 - 93) mmHg olarak tespit edilmiş olup, MetS grubu diyastolik kan basıncı medyan değeri kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksek saptanmıştır **(p<0,001)**. (Tablo 11)

Tablo 11. Kontrol ve Metabolik Sendrom Grupları Arasında Demografik, Antropometrik ve Klinik Özelliklerin Karşılaştırılması

Parametreler	**Tüm Hastalar (n = 217)**	**Kontrol Grubu (n = 95)**	**MetS Grubu (n = 122)**	**p**
Cinsiyet [n(%)]				0,289
Kadın	170 (%78,34)	78 (%82,11)	92 (%75,41)	
Erkek	47 (%21,66)	17 (%17,89)	30 (%24,59)	
Yaş	36,52 ± 10,6 #	34,17 ± 10,67 #	38,34 ± 10,23 #	**0,001** [a]
Boy (cm)	160 (155 - 168)*	160 (155 - 168)*	159,5 (156 - 168)*	0,695 [a]
Bel Çevresi (cm)	123,08 ± 11,87 #	119,91 ± 12,18 #	124,99 ± 11,31 #	**0,006** [b]
Vücut Ağırlığı (kg)	116 (107 - 129)*	115 (105,35 - 128)*	116,6 (108 - 129,5)*	0,515 [a]
BKİ (kg/m^2)	44,45 (41,7 - 47,37)*	43,69 (41,5 - 46,84)*	44,63 (41,91 - 47,67)*	0,345 [a]
Sistolik KB (mmHg)	129 (120 - 141)*	121,5 (113,25 - 128,5)*	135 (123,5 - 146)*	**<0,001** [a]
Diyastolik KB (mmHg)	84 (75 - 91)*	76 (71 - 85,5)*	87 (79,5 - 93)*	**<0,001** [a]

* Medyan (25P – 75P) Çeyrekler arası fark #Ortalama±Standart Sapma)
[a] Non-parametrik sayısal veriler Mann-Whitney U testi ile incelenmiştir,
[b] Parametrik veriler Student t-testi testi ile incelenmiştir,

Tümü morbid obezite tanılı çalışma grubumuzun tamamı Bel Çevresi kriterini karşılamaktadır. 30 (%13,82) hasta MetS tanı kriterlerinden yalnızca Bel Çevresi kriterini karşılamaktadır, 65 (%29,95) hasta 2 kriter, 73 (%33,64) hasta 3 kriter, 38 (%17,51) hasta 4 kriter, 11 (%5,07) hasta ise 5 kriterin tamamını karşılamaktadır. (Tablo 12)

Kontrol grubundaki 95 hastadan 30'u (%31,58) yalnızca, çalışmadaki tüm hastalarla birlikte ortak şekilde bel çevresi kriterini karşılamaktayken, 2 kriteri sağlayan 65 (%68,42) hasta mevcuttur. (Tablo 12)

MetS kriterlerinden 3 ve daha fazlasını karşılayan hastalar MetS tanısı almaktadır. Bu grupta, yalnız 3 kriteri sağlayarak MetS tanısı alan 73 (%59,84) hasta, 4 kriteri sağlayan 38 (%31,15) hasta mevcuttur. 11 (%9,02) hasta ise MetS tanı kriterlerinin tümünü karşılamaktadır. Karşılanan MetS kriterleri açısından ve MetS

olan ve olmayan kontrol grubu arasında olması gerektiği gibi anlamlı bir ilişki mevcuttur **(p<0,001)**. (Tablo 12)

Tablo 12. Hastaların Metabolik Sendrom Tanı Kriterlerine Göre Dağılımı

	Tüm Hastalar (n = 217)	**Kontrol Grubu (n = 95)**	**MetS Grubu (n = 122)**	**p**
Karşılanan MetS tanı kriterleri				**<0,001***
1	30 (13,82)	30 (%31,58)	0 (%0,00)	
2	65 (29,95)	65 (%68,42)	0 (%0,00)	
3	73 (%33,64)	0 (%0,00)	73 (%59,84)	
4	38 (%17,51)	0 (%0,00)	38 (%31,15)	
5	11 (%5,07)	0 (%0,00)	11 (%9,02)	
Trigliserid Kriteri				**<0,001[a]**
Yok	136 (%62,67)	90 (%94,74)	46 (%37,70)	
Var	81 (%37,33)	5 (%5,26)	76 (%62,30)	
HDL Kriteri				**<0,001[a]**
Yok	87 (%40,09)	62 (%65,26)	25 (%20,49)	
Var	130 (%59,91)	33 (%34,74)	97 (79,5)	
Kan Basıncı Kriteri				**<0,001[a]**
Yok	104 (%47,93)	74 (%77,89)	30 (%24,59)	
Var	113 (%52,07)	21 (%22,11)	92 (%75,41)	
Açlık Kan Şekeri kriteri				**<0,001[a]**
Yok	172 (%79,26)	89 (%93,68)	83 (%68,03)	
Var	45 (%20,74)	6 (%6,32)	39 (%31,97)	

* Fisher exact testi [a] Pearson Ki-kare testi

MetS grubu hastaların medyan glukoz ve trigliserid değerleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek tespit edilmiştir **(p<0,001)**. (Tablo 13)

MetS grubu HDL medyan değerleri kontrol grubuna kıyasla anlamlı şekilde düşüktür **(p<0,001)**. (Tablo 13)

Araştırma örnekleminin trigliserid glukoz indeksi (TyG) medyan değeri 8,84 (8,44 - 9,18) olaraksaptanmıştır. Kontrol grubun TyG medyan değeri 8,49 (8,16 - 8,7), MetS grubu TyG medyan değeri 9,08 (8,82 - 9,45) olarak tespit edilmiş olup, MetS grubu medyan TyG indeksi değeri kontrol grubuna kıyasla anlamlı şekilde yüksektir **(p<0,001)**. (Tablo 13)

Tablo 13. Metabolik Sendromu Olan ve Olmayan Hastaların Biyokimyasal Parametrelerinin Karşılaştırılması

Parametre [Medyan (25P – 75P)]	**Tüm Hastalar (n = 217)**	**Kontrol Grubu (n = 95)**	**MetS Grubu (n = 122)**	**p**
Glukoz (mg/dL)	98 (90 - 108,12)	91,3 (84,88 - 99,15)	102,5 (95 - 120,42)	**<0,001***
Trigliserid(mg/dL)	137,4 (102,4 - 185,43)	107 (75,58 - 130,5)	169,1 (129,1 - 223,98)	**<0,001***
HDL (mg/dL)	45,3 (40 - 51,7)	50,4 (43,1 - 56)	42,75 (36,85 - 48)	**<0,001***
Trigliserid Glukoz İndeksi (TyG)	8,84 (8,44 - 9,18)	8,49 (8,16 - 8,7)	9,08 (8,82 - 9,45)	**<0,001***

Numerik veriler medyan (25 ve 75 persantil) şeklinde verilmiştir,

* Mann-Whitney U testi

Çalışmamızda bakılan inflamatuar parametreler açısından MetS ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir, (Tablo 14)

Tüm hasta grubunun albümin medyan değeri 4,49 (4,3 - 4,63) g/dL olarak hesaplanmıştır, Kontrol grubu medyan değeri 4,45 (4,19 - 4,55) g/dL, MetS grubu medyan değeri 4,51 (4,38 - 4,64) g/dL olarak gözlenmiştir, MetS olan ve olmayan hastalar arasında albümin medyan değeri açısından anlamlı bir fark saptanmıştır (**p = 0,016**), (Tablo 14)

Tablo 14. Metabolik Sendromu Olan ve Olmayan Hastaların İnflamatuar Parametrelerinin Karşılaştırılması

İnflamatuar Parametreler [Medyan (25P – 75P)]	Tüm Hastalar (n = 217)	Kontrol Grubu (n = 95)	MetS Grubu (n = 122)	p*
Ferritin (ng/mL)	45,25 (20,6 - 84,65)	44,07 (19,16 - 82,03)	45,75 (24,01 - 97,38)	0,271
CRP (mg/L)	6,88 (4,42 - 13,35)	7,16 (4,38 - 14,04)	6,76 (4,44 - 11,12)	0,424
Albümin (g/dL)	4,49 (4,3 - 4,63)	4,45 (4,19 - 4,55)	4,51 (4,38 - 4,64)	**0,016**
CRP/Albümin Oranı	1,51 (0,95 - 3,13)	1,6 (0,95 - 3,35)	1,43 (0,95 - 2,51)	0,233
Ferritin/Albümin Oranı	10,24 (4,47 - 19,17)	10,01 (4,4 - 18,47)	10,48 (5,07 - 20,54)	0,392
Lökosit (10^3/µL)	8,29 (6,97 - 9,79)	8,3 (7,06 - 9,79)	8,29 (6,89 - 9,79)	0,877
Nötrofil (10^3/µL)	5,1 (4,05 - 6,31)	5,1 (4,08 - 6,28)	5,12 (4,04 - 6,36)	0,995
Lenfosit (10^3/µL)	2,49 (2 - 2,93)	2,5 (2,07 - 3)	2,48 (1,96 - 2,91)	0,546
Monosit (10^3/µL)	0,43 (0,36 - 0,53)	0,44 (0,35 - 0,53)	0,42 (0,37 - 0,54)	0,961
Trombosit(10^3/µL)[a]	292,5 (246,75 - 333)	297,5 (246,75 - 338,5)	289,5 (248 - 328,25)	0,524[a]
Nötrofil/Lenfosit Oranı (NLR)	2,11 (1,66 - 2,73)	2,09 (1,68 - 2,54)	2,13 (1,62 - 2,94)	0,880
Trombosit/Lenfosit oranı (PLR)	116,64 (96,81 - 142,5)	115,81 (99,4 - 140,74)	117,53 (95,3 - 143,12)	0,966
Sistemik İmmün İnflamasyon İndeksi(SII)	615,22 (450,56 - 821,4)	599,64 (455,76-811,18)	615,22 (419,48-824,6)	0,931
Pan İnflamatuar İndeks (PIV)	264,31 (177,31-404,84)	264,61 (181,11-418,49)	264,26 (168,24-396,98)	0,668

*Mann-Whitney U testi testi kullanılmış, Numerik veriler medyan (25 ve 75 persantil) şeklinde verilmiştir,
[a] Trombosit (10^3/µL) verileri normal dağılım gösterdiği için analizler t-testi ile incelenmiştir.

Mets tanısı almayan kontrol grubu hastaların 30'unun karşıladığı tek MetS tanı kriteri Bel Çevresi olarak tespit edilmiştir. (Tablo 15)

Kontrol grubu hastalardan toplam 2 kriteri karşılayan hastaların 5'i (%5,26) TG tanı kriterini, 33'ü (%34,74), HDL tanı kriterini, 21'i (%22,11) Kan Basıncı tanı kriterini, 6'sı (%9,23) AKŞ tanı kriterini karşılamaktadır. (Tablo 15)

Tablo 15. Kontrol Grubu Hastaların Karşılamakta Olduğu Metabolik Sendrom Tanı Kriteri Dağılımları

MetS Tanı Kriteri	Tüm Kontrol Hastaları (n = 95)	1 Kriter (n = 30)	2 Kriter (n = 65)
Bel Çevresi Kriteri			
Yok	0 (%0,00)	0 (%0,00)	0 (%0,00 %)
Var	95 (%100)	30 (%100)	65 (%100%)
Trigliserid Kriteri			
Yok	90 (%94,74)	30 (%100,00)	60 (%92,31)
Var	5 (%5,26)	0 (%0,00)	5 (%7,69)
HDL Kriteri			
Yok	62 (%65,26)	30 (%100,00)	32 (%49,23)
Var	33 (%34,74)	0 (%0,00)	33 (%50,77)
Kan Basıncı Kriteri			
Yok	74 (%77,89)	30 (%100,00)	44 (%67,69)
Var	21 (%22,11)	0 (%0,00)	21 (%32,31)
AKŞ Kriteri			
Yok	89 (%93,68)	30 (%100,00)	59 (%90,77)
Var	6 (%6,32)	0 (%0,00)	6 (%9,23)

*Fisher exact testi kullanılmıştır

Çalışmaya dahil edilen morbid obeziteli 217 hastanın 122'sinin MetS tanı kriterlerinden en az 3 tanesini karşılayarak MetS tanısı almakta olduğu tespit edilmiştir. 73 hastanın 3 kriteri, 38 hastanın 4 kriteri, 11 hastanın ise MetS'in 5 tanı kriterinin tamamını karşılamakta olduğu saptanmıştır. (Tablo 16)

Trigliserid Tanı Kriteri: MetS grubundaki hastaların 76 (%62,30)'sı TG tanı kriterini karşılamakta, 46 (%37,70) hasta TG kriterini karşılamamaktadır. TG tanı kriterini sağlama oranı MetS tanısı alan hastalarda anlamlı şekilde yüksek çıkmıştır (**p = 0,001**). (Tablo 16)

HDL Tanı Kriteri: MetS grubu hastaların 97 (%79,51)'si HDL tanı kriterini karşılarken, 25 (%20,49) hastanın HDL tanı kriterini karşılamadığı tespit edilmiştir. HDL tanı kriterini sağlama oranı MetS tanısı alan hastalarda anlamlı şekilde yüksek çıkmıştır (**p = 0,044**). (Tablo 16)

Kan Basıncı Tanı Kriteri: MetS grubu hastaların 92'si (%75,41) Kan Basıncı tanı kriterini karşılarken 30 (%24,5) hastanın Kan Basıncı tanı kriterini karşılamadığı tespit edilmiştir. Kan Basıncı tanı kriteri ve karşılanan MetS kriterleri arasında anlamlı bir ilişki olduğunu görülmektedir **(p = 0,044).** (Tablo 16)

AKŞ Tanı Kriteri: MetS grubu hastaların 39'u (%31,97) AKŞ tanı kriterini karşılarken 83 (%68,03) hastanın AKŞ tanı kriterini karşılamadığı tespit edilmiştir,

Toplam 3 MetS tanı kriterini sağlayan MetS tanılı hastaların 7'si (9.59%) AKŞ tanı kriterini karşılarken, 66 (%90.41) hasta AKŞ tanı kriterini sağlamamaktadır.

Toplam 4 MetS tanı kriterini sağlayan MetS tanılı hastaların 21'i (%55,2) AKŞ tanı kriterini karşılarken, 17 (%44,74) hasta AKŞ tanı kriterini sağlamamaktadır.

AKŞ tanı kriteri ile ve karşılanan MetS kriterleri arasında anlamlı bir ilişki olduğunu tespit edilmiştir (**p < 0,001**). (Tablo 16)

Tablo 16. Metabolik Sendrom Grubu Hastalarının Metabolik Sendrom Tanı Kriterlerine Göre Dağılımı

MetS Tanı Kriteri	Tüm MetS hastaları (n = 122)	3 Kriter (n = 73)	4 Kriter (n = 38)	5 Kriter (n = 11)	p
TG Kriteri					**<0,001***
Yok	46 (%37,70)	37 (%50,68)	9 (%23,68)	0 (%0,00)	
Var	76 (%62,30)	36 (%49,32)	29 (%76,32)	11 (%100,00)	
HDL Kriteri					**0,044***
Yok	25 (%20,49)	20 (%27,40)	5 (%13,16)	0 (%0,00)	
Var	97 (%79,51)	53 (%72,60)	33 (%86,84)	11 (%100,00)	
Kan Basıncı Kriteri					**0,044***
Yok	30 (%24,59)	23 (%31,51)	7 (%18,42)	0 (%0,00)	
Var	92 (%75,41)	50 (%68,49)	31 (%81,58)	11 (%100,00)	
AKŞ Kriteri					**<0,001***
Yok	83 (%68,03)	66 (%90,41)	17 (%44,74)	0 (%0,00)	
Var	39 (%31,97)	7 (%9,59)	21 (%55,26)	11 (%100,00)	

*Pearson Ki-kare testi kullanılmıştır.

TG Tanı Kriterini karşılamakta olan 81 (%37,33), karşılamayan 136 (%62,67) hasta mevcuttur. (Tablo 12)

TG Tanı Kriterini karşılayan hastaların glukoz, TG, TgY medyan değerleri, TG tanı kriterini karşılamayan hastalara kıyasla anlamlı olarak yüksek, HDL medyan değeri anlamlı olarak düşük saptanmıştır. **(p <0,001)** (Tablo 17)

Tablo 17. TG Tanı Kriterini Karşılayan ve Karşılamayan Hastaların Biyokimyasal Parametrelerin Karşılaştırılması

Biyokimyasal Parametreler [Medyan (25P – 75P)]	**TG Tanı Kriterini Karşılamayan (n = 136)**	**TG Tanı Kriterini Karşılayan (n = 81)**	**p***
Glukoz (mg/dL)	95 (88 - 105)	102 (95 - 120,2)	**<0,001***
Trigliserid (mg/dL)	108 (83 - 129,7)	199,9 (171 - 242)	**<0,001***
HDL (mg/dL)	47,3 (41,45 - 52,78)	43 (36,5 - 48)	**<0,001***
Trigliserid Glukoz İndeksi (TyG)	8,54 (8,24 - 8,78)	9,24 (9,03 - 9,61)	**<0,001***

* Mann-Whitney U testi kullanılmış, Numerik veriler medyan (25 ve 75 persantil) şeklinde verilmiştir.

Trigliserid Tanı Kriterini karşılayan hastaların Ferritin **(p = 0,018)** ve Ferritin/ Albumin Oranı (**p = 0,022**) medyan değerleri, TG tanı kriterini karşılamayan hasta grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptanmış olup diğer inflamatuar parametrelerde anlamlı farklılık tespit edilmemiştir. (Tablo 18)

Tablo 18. TG Tanı Kriterini Karşılayan ve Karşılamayan Hastaların İnflamasyon Parametrelerinin Karşılaştırılması

İnflamatuar Parametreler [Medyan (25P – 75P)]	**TG Tanı Kriterini Karşılamayan (n = 136)**	**TG Tanı Kriterini Karşılayan (n = 81)**	**p***
Ferritin (ng/mL)	41,12 (19-76,37)	53,72 (29,02-105,88)	**0,018***
CRP (mg/L)	7,28 (4,49-13,95)	5,81 (4,31-10,72)	0,168
Albümin (g/dL)	4,46 (4,29-4,6)	4,52 (4,33-4,7)	0,056
CRP/Albümin Oranı	1,61 (0,99-3,3)	1,26 (0,94-2,45)	0,107
Ferritin/Albümin Oranı	9,6 (4,25-17,39)	11,83 (6,69-23,68)	**0,022***
Lökosit (10^3/µL)	8,36 (7,08-9,8)	7,87 (6,78-9,74)	0,538
Nötrofil (10^3/µL)	5,18 (4,19-6,34)	4,99 (3,94-6,28)	0,280
Lenfosit (10^3/µL)	2,49 (1,96-2,91)	2,51 (2,03-2,99)	0,631
Monosit (10^3/µL)	0,44 (0,37-0,54)	0,42 (0,36-0,51)	0,513
Trombosit (10^3/µL)[a]	293 (246-338)	291 (252-329)	0,635[a]
Nötrofil/Lenfosit Oranı (NLR)	2,16 (1,67-2,76)	2,04 (1,61-2,72)	0,291
Trombosit/Lenfosit oranı (PLR)	117,21 (100,31-143,01)	116,1 (91,72-139,49)	0,409
Sistemik İmmün İnflamasyon İndeksi (SII)	651,16 (456,72-836,57)	580,27 (383,94-779,46)	0,219
Pan İnflamatuar İndeks (PIV)	291,49 (184,11-423,53)	221,55 (166,48-362,64)	0,087

*Mann-Whitney U testi testi kullanılmış, Numerik veriler medyan (25 ve 75 persantil) şeklinde verilmiştir.

[a] Trombosit (10^3/µL) verileri normal dağılım gösterdiği için analizler t-testi ile incelenmiştir.

HDL Tanı Kriterini sağlayan hasta sayısı 130 (59,91%), sağlamayan hasta sayısı 87 (40,09%) olarak tespit edilmiştir. (Tablo 12)

HDL Tanı Kriterini karşılayan hastaların TG, TgY medyan değerleri, HDL tanı kriterini karşılamayan hastalara kıyasla anlamlı olarak yüksek, HDL medyan değeri anlamlı olarak düşük saptanmıştır **(p <0,001)**. Glukoz medyan değerinde istatistiksel farklılık tespit edilmemiştir (p = 0,084). (Tablo 19)

Tablo 19. HDL Tanı Kriterini Sağlayan ve Sağlamayan Hastaların Biyokimyasal Parametrelerinin Karşılaştırılması

Biyokimyasal Parametreler [Medyan (25P – 75P)]	**HDL Tanı Kriterini Karşılamayan (n = 87)**	**HDL Tanı Kriterini Karşılayan (n = 130)**	**p***
Glukoz(mg/dL)	95,5 (87,25-106,3)	99,05 (91,32 - 110,75)	0,084
Trigliserid(mg/dL)	116 (85,5 - 161,7)	147 109,25 - 203,95)	**<0,001***
HDL(mg/dL)	53,9 (50,4 - 57,35)	41,55 (36,42 - 45,6)	**<0,001***
Trigliserid Glukoz İndeksi (TyG)	8,61 (8,3 - 8,99)	8,97 (8,65 - 9,33)	**<0,001***

* Mann-Whitney U testi kullanılmıştır, Numerik veriler medyan (25 ve 75 persantil) şeklinde verilmiştir.

HDL Tanı Kriterini sağlayan ve sağlamayan hasta grupları arasında inflamatuar parametrelerin medyan düzeyleri açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır. (Tablo 20)

Tablo 20. HDL Tanı Kriterini Sağlayan ve Sağlamayan Hastaların İnflamasyon Parametrelerinin Karşılaştırılması

İnflamatuar Parametreler [Medyan (25P – 75P)]	**HDL Tanı Kriterini Karşılamayan (n = 87)**	**HDL Tanı Kriterini Karşılayan (n = 130)**	**p***
Ferritin (ng/mL)	52,5 (24,08-87,96)	41,12 (18,76-83,36)	0,153
CRP (mg/L)	6,38 (4,3-13,02)	7,07 (4,72-13,59)	0,683
Albümin (g/dL)	4,5 (4,34-4,65)	4,48 (4,26-4,62)	0,325
CRP/Albümin Oranı	1,38 (0,93-3,1)	1,58 (0,98-3,19)	0,578
Ferritin/Albümin Oranı	11,47 (5,45-19,82)	9,53 (4,13-18,94)	0,180
Lökosit (10^3/µL)	8,34 (7,06-9,84)	8,22 (6,82-9,74)	0,468
Nötrofil (10^3/µL)	5,16 (4,04-6,4)	5,04 (4,07-6,28)	0,754
Lenfosit (10^3/µL)	2,5 (2,19-3,01)	2,47 (1,95-2,91)	0,134
Monosit (10^3/µL)	0,44 (0,35-0,54)	0,42 (0,37-0,53)	0,749
Trombosit (10^3/µL)[a]	296 (245,25-332,75)	291,5 (251,25-332,75)	0,952[a]
Nötrofil/Lenfosit Oranı (NLR)	2,08 (1,61-2,5)	2,14 (1,67-2,94)	0,525
Trombosit/Lenfosit oranı (PLR)	114,31 (95,85-135,18)	120,51 (96,97-149,26)	0,130
Sistemik İmmün İnflamasyon İndeksi (SII)	593,15 (412,5-825,96)	626,08 (469,48-814,61)	0,452
Pan İnflamatuar İndeks (PIV)	257,85 (163,59-419,02)	267,27 (187,16-396,98)	0,602

*Mann-Whitney U testi testi kullanılmış, Numerik veriler medyan (25 ve 75 persantil) şeklinde verilmiştir.

[a] Trombosit (10^3/µL) verileri normal dağılım gösterdiği için analizler t-testi ile incelenmiştir.

Kan Basıncı Tanı Kriterini sağlayan hasta sayısı 113 (52,07%), sağlamayan hasta sayısı 104 (47,93%) olarak tespit edilmiştir. (Tablo 12)

Kan Basıncı Tanı Kriterini sağlayan hastaların glukoz medyan değeri, sağlamayan hastalara kıyasla anlamlı şekilde yüksek tespit edilmiştir **(p<0,001)**. TG, HDL, TgY medyan değerlerinde ise iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. (Tablo, 20)

Tablo 21. Kan Basıncı Kriterini Sağlayan ve Sağlamayan Hastaların Biyokimyasal Parametrelerinin Karşılaştırılması

Biyokimyasal Parametreler [Medyan (25P – 75P)]	**Kan Basıncı Tanı Kriterini Karşılamayan (n = 104)**	**Kan Basıncı Tanı Kriterini Karşılayan (n = 113)**	**p***
Glukoz (mg/dL)	94 (86,22 - 103,88)	101 (93,8 - 115,8)	<0,001*
Trigliserid (mg/dL)	129,15 (96,02 - 192,32)	141,45 (106,68 - 182,65)	0,254
HDL (mg/dL)	45,5 (39 - 52)	45 (40 - 50,92)	0,897
Trigliserid Glukoz İndeksi (TyG)	8,72 (8,36 - 9,17)	8,91 (8,6 - 9,18)	0,054

* Mann-Whitney U testi kullanılmıştır, Numerik veriler medyan (25 ve 75 persantil) şeklinde verilmişti.

Kan Basıncı Tanı Kriterini sağlayan hastaların Albümin medyan değeri, Kan Basıncı tanı kriterini sağlamayan hastalara kıyasla anlamlı şekilde yüksek tespit edilmiştir **(p = 0,020).** Bakılan diğer inflamatuar parametlerde anlamlı farklılık saptanmamıştır. (Tablo 22)

Tablo 22. Kan Basıncı Kriterini Sağlayan ve Sağlamayan Hastaların İnflamatuar Parametrelerinin Karşılaştırılması

İnflamatuar Parametreler [Medyan (25P – 75P)]	**Kan Basıncı Tanı Kriterini Karşılamayan (n = 104)**	**Kan Basıncı Tanı Kriterini Karşılayan (n = 113)**	**p***
Ferritin (ng/mL)	41,29 (19,48-83,03)	48,22 (25,77-88,61)	0,238
CRP (mg/L)	7,07 (4,45-15,12)	6,76 (4,41-11,16)	0,372
Albümin (g/dL)	4,45 (4,2-4,58)	4,51 (4,38-4,64)	**0,020***
CRP/Albümin Oranı	1,61 (0,96-3,44)	1,45 (0,94-2,51)	0,218
Ferritin/Albümin Oranı	9,69 (4,31-18,78)	10,98 (5,29-19,18)	0,409
Lökosit (10^3/µL)	8,35 (7,09-9,75)	8,15 (6,9-9,8)	0,561
Nötrofil (10^3/µL)	5,1 (4,15-6,29)	5,14 (4,03-6,36)	0,800
Lenfosit (10^3/µL)	2,51 (2-3,11)	2,45 (2-2,89)	0,343
Monosit (10^3/µL)	0,43 (0,35-0,53)	0,42 (0,37-0,54)	0,741
Trombosit (10^3/µL)[a]	294,5 (252-333)	288,5 (243,25-331,5)	0,489[a]
Nötrofil/Lenfosit Oranı (NLR)	2,14 (1,66-2,55)	2,08 (1,67-2,82)	0,971
Trombosit/Lenfosit oranı (PLR)	113,92 (96,52-142,74)	119,24 (97,07-140,52)	0,957
Sistemik İmmün İnflamasyon İndeksi (SII)	630,46 (474,32-803,78)	602,63 (411,91-842,87)	0,753
Pan İnflamatuar İndeks (PIV)	264,43 (186,18-404,51)	264,31 (166,37-422,19)	0,632

*Mann-Whitney U testi testi kullanılmış, Numerik veriler medyan (25 ve 75 persantil) şeklinde verilmiştir.

[a] Trombosit (10^3/µL) verileri normal dağılım gösterdiği için analizler t-testi ile incelenmiştir.

Açlık Kan Glukozu (AKŞ) Tanı Kriterini sağlayan hasta sayısı 45 (%20,74), sağlamayan hasta sayısı 172 (%79,26) olarak tespit edilmiştir. (Tablo 12)

AKŞ Tanı Kriterini sağlayan hastaların glukoz **(p<0,001),** trigliserid **(p=0,009)**, TyG **(p<0,001)** medyan değerleri, AKŞ tanı kriterini sağlamayan hastalara kıyasla anlamlı şekilde yüksek tespit edilmiştir. HDL medyan değerinde iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır. (Tablo 23)

Tablo 23. AKŞ Tanı Kriterini Sağlayan ve Sağlamayan Hastaların Biyokimyasal Parametrelerinin Karşılaştırılması

Biyokimyasal Parametreler [Medyan (25P – 75P)]	**AKŞ Tanı Kriterini Sağlamayan (n = 172)**	**AKŞ Tanı Kriterini Sağlayan (n = 45)**	**p***
Glukoz (mg/dL)	95 (87,5-102)	127 (105-147,2)	**<0,001**
Trigliserid (mg/dL)	130,5 (98,2-176,3)	158,4 (118,15-217,15)	**0,009**
HDL (mg/dL)	45 (40-51,3)	45,8 (36,8-52,33)	0,547
Trigliserid Glukoz İndeksi (TyG)	8,73 (8,38-9,08)	9,2 (8,9-9,65)	**<0,001**

* Mann-Whitney U testi kullanılmıştır, Numerik veriler medyan (25 ve 75 persantil) şeklinde verilmiştir.

AKŞ Tanı Kriterini sağlayan hasta grubu ile AKŞ Tanı Kriterini sağlamayan hasta grubu arasında değerlendirilen inflamatuar parametreler açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır. (Tablo 24)

Tablo 24. AKŞ Tanı Kriterini Sağlayan ve Sağlamayan Hastaların İnflamatuar Parametrelerinin Karşılaştırılması

İnflamatuar Parametreler [Medyan (25P – 75P)]	**AKŞ Tanı Kriterini Sağlamayan (n = 172)**	**AKŞ Tanı Kriterini Sağlayan (n = 45)**	**p***
Ferritin (ng/mL)	44 (19-83,58)	52,73 (26,88-92,68)	0,216
CRP (mg/L)	6,77 (4,42-12,39)	7,47 (4,19-14,73)	0,758
Albümin (g/dL)	4,46 (4,3-4,62)	4,55 (4,36-4,68)	0,182
CRP/Albümin Oranı	1,49 (0,96-2,84)	1,6 (0,87-3,4)	0,751
Ferritin/Albümin Oranı	10,01 (4,25-18,7)	11,56 (5,73-20,21)	0,213
Lökosit (10^3/µL)	8,36 (7,08-9,79)	7,69 (6,65-9,82)	0,296
Nötrofil (10^3/µL)	5,14 (4,09-6,34)	4,73 (3,94-6,28)	0,484
Lenfosit (10^3/µL)	2,5 (2,07-2,93)	2,39 (1,82-2,91)	0,325
Monosit (10^3/µL)	0,44 (0,37-0,54)	0,39 (0,36-0,49)	0,116
Trombosit (10^3/µL)[a]	297 (252-337)	277 (242-310)	0,115[a]
Nötrofil/Lenfosit Oranı (NLR)	2,08 (1,65-2,71)	2,12 (1,67-3)	0,895
Trombosit/Lenfosit oranı (PLR)	117,21 (98,7-141,74)	111,88 (91,32-143,24)	0,362
Sistemik İmmün İnflamasyon İndeksi (SII)	631,28 (459,58-824,89)	552,32 (400,65-766,8)	0,368
Pan İnflamatuar İndeks (PIV)	262,57 (184,11-417,96)	266,05 (152,25-352,39)	0,178

*Mann-Whitney U testi testi kullanılmış, Numerik veriler medyan (25 ve 75 persantil) şeklinde verilmiştir.

[a] Trombosit (10^3/µL) verileri normal dağılım gösterdiği için analizler t-testi ile incelenmiştir.

5. TARTIŞMA

Metabolik Sendrom; abdominal obezite, dislipidemi, hiperglisemi ve hipertansiyon gibi bir dizi kardiyometabolik bozukluğun birlikteliği ile tanımlanan ve kardiyovasküler risk artışı ile ilişkilendirilen kompleks bir klinik tablodur. MetS patofizyolojisinde ve ilerlemesinde insülin direnci ve kronik düşük dereceli inflamasyonun önemli bir rol oynadığı bilinmektedir (3). Literatürde obezitede artmış ve disfonksiyone olmuş adipoz dokudan salınan sitokinlerin insülin direnci, endotel disfonksiyonu ve bunun zemininde gelişen MetS ve kardiyovasküler risk artışındaki etkisini inceleyen çok sayıda çalışma mevcut olmakla beraber morbid obezite hastalarına özel çalışma sayısı sınırlıdır.

Morbid obeziteli hasta sayısı tüm obeziteli hastalar arasında sınırlı bir alanı kaplasa da artış hızı son yıllarda diğer obezite alt gruplarına göre daha yüksek seyretmektedir (65,66). Komorbiditelerin gelişimi açısından en riskli gruptur ve kişi sayısının aksine obeziteli hastalar içerisinde sağlık harcamalarının çoğunluğunu bu grup oluşturmaktadır (67).

Çalışmamızda, temel hemogram ve biyokimyasal tetkiklerden elde edilen, kolay ulaşılabilir, maliyet etkin inflamasyon belirteçleri kullanıldı. CRP, Ferritin gibi klasik inflamasyon markerları ve Lökosit, Nötrofil, Lenfosit gibi hemogram parametrelerinin yanında, bu parametrelerle hesaplanan CRP/Albümin Oranı, Ferritin/Albümin Oranı, NLR, PLR, SII, PIV gibi yeni nesil inflamatuar parametreler de kullanılarak öncelikle MetS grubu ve kontrol grubu arasında inflamasyon parametreleri karşılaştırılmış, sonrasında MetS tanısından bağımsız şekilde hastalarda mevcut olan MetS tanı kriterlerinden her birinin, inflamasyon parametreleri ile arasındaki ilişki ayrı ayrı değerlendirilmiştir. Böylece morbid obeziteli bireylerde MetS tanı kriterlerinin, inflamatuar parametreler ile olan ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Çalışmamıza 170'i (%78,34) kadın, 47'si (%21,66%) erkek olmak üzere toplam 217 morbid obeziteli hasta dahil edilmiştir. MetS tanısı alan 92 kadın (%75,41), 30 erkek (%24,59) olmak üzere toplam 122 (%56,22) hasta mevcuttur. 78

kadın (%82,11) ve 17 erkekten (%17,89) oluşan 95 hastada (%43,78) MetS olmadığı görülmektedir.

5.1. Metabolik Sendrom Tanısı Alan ve Almayan Hastalar Arasındaki Farklılıklar

5.1.1. MetS Tanısı Alan ve Almayan Hastaların Demografik, Antropometrik ve Klinik Özelliklerine İlişkin Değerlendirme

Yaş: MetS grubunun yaş ortalaması (38,34±10,23 yıl) kontrol grubuna (34,17 ± 10,67 yıl) kıyasla anlamlı olarak fazladır **(p<0,001)**. TEMD Obezite çalışmasında da yaş, MetS risk faktörleri arasında belirtilmektedir. Literatürde yaş ile obezite, MetS ve inflamatuar süreçlerin bağlantısını gösteren çok sayıda çalışma mevcuttur (17,38,68). "İnflamaging" olarak adlandırılan, yaşlanma ile birlikte kronik düşük dereceli inflamasyonun artışı, insülin duyarlılığını olumsuz etkileyebilir ve abdominal obezite ile birlikte MetS gelişme riskini artırabilir (69). Soprano ve arkadaşları 2015'te yaptıkları bir çalışmada yaşla birlikte kalsiyum sinyal yolakları ve mitekondriyal enerji metabolizmasındaki bozulmanın MetS'e gidişi hızlandırabileceğine atıfta bulunmaktadır (70). Diğer taraftan MetS gelişiminin telomeraz uzunluğunu negatif yönde etkilediği ve yaşlanma belirtilerinin daha erken ortaya çıkmasına (epigenetik yaşlanma) sebep olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur (71, 72).

Bel Çevresi: MetS grubunda bel çevresi ortalaması 124,99 ± 11,31 cm olarak gözlenirken, kontrol grubunda ortalama bel çevresi 119,91 ± 12,18 cm olarak tespit edilmiş olup, MetS tanısı alan ve almayan hastaların ortalama bel çevreleri arasında anlamlı bir fark olduğu gösterilmiştir **(p = 0,006).** Moebus ve arkadaşları 16 ayrı MetS risk faktörününün çeşitli kombinasyonlarının 10 yıllık kardiyovasküler riski öngörmedeki yerini değerlendirdikleri çalışmalarında en sık görülen kombinasyon bel çevresi yüksekliği, kan basıncı ve yüksek glukoz değerlerinin birlikteliğiyken, kardiyovasküler riskin en yüksek olduğu kombinasyon MetS tanı kriterlerinin tümüne sahip olan hastalardı (73). Abdominal yağlanmanın MetS'in patogenezi ve ilerlemesindeki yeri literatürdeki birçok

çalışmada vurgulanmıştır (10-13,15,74,75). Çalışmamıza dahil edilen, tamamı morbid obezite hastalarından oluşmakta olan popülasyonda dahi bel çevresi yüksekliğinin MetS varlığı ile anlamlı ilişkide bulunması, bel çevresinin MetS'deki yeri açısından önemli bir bulgudur.

Kan Basıncı: MetS hastalarının sistolik [135 (123,5 - 146) mmHg] ve diyastolik [87 (79,5 - 93) mmHg] kan basıncı medyan değerleri, kontrol grubu sistolik [121,5 (113,25 - 128,5) mmHg] ve diyastolik [76 (71 - 85,5) mmHg] kan basıncı medyan değerlerine göre anlamlı olarak yüksek tespit edilmiştir **(p<0,001)**. MetS'de hipertansiyonun gelişiminde belirgin etkenlerden biri insülin direncidir; bu durum sempatik sinir sisteminin aşırı aktivasyonuna, anjiyotensin II etkisinin artmasına ve nitrik oksit üretiminin azalmasına neden olur. Obezite, artmış sodyum tutulumu ve leptin düzeyleri de bu mekanizmayı destekler. Ek olarak, uyku apnesi ve barorefleks duyarlılığındaki bozulmalar da kan basıncının yükselmesine katkıda bulunur (76,77).

Kostov ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada, abdominal obezitede ve MetS patogenezinde artışı literatürdeki birçok çalışmada gösterilmiş olan inflamatuvar mediatörlerin, damar duvarında kronik düşük düzeyli inflamasyona sebep olduğu, bunun nitrik oksit biyoyararlanımını azaltarak endotelin-1 üretimini artırdığı ve sonuçta endotel fonksiyonunun bozulması ile hipertansiyon gelişimini hızlandırdığını göstermiştir. Yükselen kan basıncı da damar duvarındaki oksidatif stresi artırarak döngüyü tekrar ettirir (62). Bu durum MetS hastalarında kardiyovasküler risk artışı ile ilişkilendirilebilir.

Çok merkezli yapılan ACCORD-BP çalışması diyabetiklerde, SPRINT çalışması ise diyabetik olmayan hastalarda kardiyovasküler hastalığa gidişatı önlemede kan basıncı kontrolünün önemi gösterilmiştir (78,79).

5.1.2. MetS Tanısı Alan ve Almayan Hastaların Biyokimyasal Parametrelerine İlişkin Değerlendirme

MetS tanı kriterlerinde bulunan glukoz ve trigliserid medyan değerleri beklenileceği üzere MetS grubunda anlamlı olarak yüksekken, HDL medyan değeri kontrol grubuna göre anlamlı şekilde düşük tespit edilmiştir **(p<0,001)**. MetS grubunun Trigliserid Glukoz İndeksi (TyG) medyan değeri 9,08 (8,82 - 9,45)

kontrol grubuna kıyasla, 8,49 (8,16 - 8,7), anlamlı olarak daha yüksek tespit edilmiştir **(p<0,001)**.

Trigliserid glukoz indeksi (TyG), insülin direnci ile ilişkilendirilen bir parametredir, Hesaplaması için yalnızca trgliserid ve glukoz değerine ihtiyaç duyulması maliyet etkinlik açısından TyG'yi öne çıkarmaktadır.

Guerrero-Romero ve arkadaşları Meksikalı erişkinlerde TyG'nin MetS tanısındaki yerini değerlendiren çalışmalarında TyG cut-off değerini 4,65 almışken, Lee ve arkadaşlarının Koreli erişkinlerde obezitenin sub-gruplarının değerlendirilmesinde TyG cut-off değerini 8,8 olarak belirlediği görülmektedir (80,81). Farklı çalışmalarda kullanılan altın standartlara, çalışmanın hedeflerine ve istatistiksel yöntemlere bağlı farklı TyG cut-off değerleri belirlenmişse de sonuçlar benzerlik göstermektedir. Unger ve arkadaşları 2014'te, Selvi ve arkadaşları 2021'de yaptıkları çalışmalarda TyG, insülin direnci ve bunun temelinde gelişen kardiyovasküler risk ve MetS için duyarlılığı ve özgünlüğü yüksek bir belirteç olarak tanımlamaktadırlar (82,83). Çalışmamızda MetS grubunda TyG medyan değerinin kontrol grubuna kıyasla anlamlı şekilde yüksek çıkması, MetS patogenezinde insülin direncine işaret eden bu çalışmalara paralel niteliktedir.

5.1.3. MetS Tanısı Alan ve Almayan Hastaların İnflamatuar Parametrelerine İlişkin Değerlendirme

Çalışmamızda kullanılan inflamasyon parametrelerinde MetS ve kontrol grubu arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Literatürde CRP, Ferritin gibi klasik inflamatuar markerların yanında NLR, PLR, SII, PIV gibi yeni nesil inflamasyon göstergeleri ile obezite ve MetS arasındaki ilişkiyi ortaya koyan çok sayıda çalışma mevcuttur (4-6,84-86).

MetS tanısı alan hastaların albümin medyan değeri [4,51 (4,38 - 4,64) g/dL], kontrol grubuna [4,45 (4,19 - 4,55) g/dL] kıyasla anlamlı şekilde yüksek çıkmıştır **(p = 0,016).**

Albumin bir negatif akut faz reaktanıdır. Literatürde, albümin düzeyinin hem yüksekliği hem de düşüklüğü ile kardiyovasküler risk artışı ve MetS gelişimi

arasında korelasyon varlığını gösteren çalışmalar mevcuttur. Albüminin oksisterollerle yüksek afiniteli bağlanması, bu zararlı bileşiklerin hücrelere ulaşmasını yavaşlatarak hücreleri oksidatif hasardan koruyabilir. Homosisteinle bağ kurarak, ateroskleroz riskini azaltabilir (87,88). Negatif akut faz reaktanı olmasının yanında, kronik inflamasyon durumlarında da albümin düzeyleri azalır; bu da inflamasyon zemininde gelişen kardiyovasküler hastalıklar açısından albümini önemli bir biyobelirteç haline getirir. Ancak diyabetik hastalarda glikozillenmiş albüminin antioksidasyon işlevinde önemli azalma meydana geldiği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (89,90). Oksitlenmiş albümin, yalnızca işlevini kaybetmekle kalmaz, aynı zamanda hastalık süreçlerine katkıda bulunan bir faktör ve oksidatif stresin göstergesi haline de gelebilir (91).

Jin ve arkadaşlarının MetS ve albümin ilişkisini inceledikleri 20,170 kişiyle yapılan çalışmarında, albümin düşüklüğü ile KVS hastalık riskini ilşkilendiren önceki çalışmalardan farklı olarak diyabet, kardiyovasküler hastalık veya mevcut MetS tanısı almış bireyler çalışmadan dışlanmış ve zaman içerisinde kişilerdeki MetS gelişimi takip edilmiştir. Bu çalışmada, başlangıç serum albümin düzeyi yüksekliği ile, kişilerde MetS gelişme riski ilişkili bulunmuş, ancak zaman içerisinde albümin düzeyinde gelişen artışın, MetS gelişimine karşı koruyucu etkisi olduğu gösterilmiştir. Albümin değişimi ile inflamasyon göstergesi olan hs-CRP arasında ters yönlü ve bağımsız bir korelasyon bulunduğu gösterilmiştir ki bu da kronik inflamasyonun albümin artışını engelliyor olabileceğini düşündürmektedir (92). Çalışmamızda MetS tanısı konan bireylerin albümin medyan değerinin kontrol grubuna göre yüksek oluşu, Sang-Man ve arkadaşlarının çalışmasıyla paralel niteliktedir.

Hotamisligil, 2017'de Nature Dergisi'nde yayınlanan derlemesinde, visseral yağ dokuda gelişen disfonsiyonel değişikliklerin; insülin direnci, endotel disfonksiyonu ve ateroskleroz gibi metabolik komplikasyonların temelini oluşturabileceğine işaret etmiştir (61). Visseral obezite, serbest yağ asitlerinin (SYA) portal ven yoluyla doğrudan karaciğere akışını artırır. Bu durumun, hepatik lipid metabolizmasını olumsuz etkileyerek karaciğerde inflamatuar süreçleri tetikleyebileceği gösterilmiştir (75).

Literatürdeki çalışmalarda MetS ve inflamasyon patogenezi genellikle adipöz doku ve buradan salgılanan inflamatuar sitokinlere dayandırılmakta, inflamasyona gidişatta en önemli iki faktörün artan disfonksiyone adipositler ve insülin direnci olduğu görülmektedir. Bizim çalışmamızda MetS pozitif grup da kontrol grubu da morbid obeziteli bireylerden oluşmaktadır ve tümünde abdominal obezite mevcuttur. İki grup arasında inflamatuar parametrelerde istatistiksel olarak anlamlı farklılık çıkmaması, MetS'da görülen inflamasyon patogenezinde artan yağ dokunun oynadığı primer role işaret eder niteliktedir.

Çalışmaya dahil edilen MetS tanılı 73 hastada (%59,83) yalnız 3 kriter pozitifliği mevcutken, 38 hasta (%31,14) 4 kriter, 11 hasta (%9,01) ise MetS'in 5 tanı kriterinin tamamını karşılamaktadır. AKŞ ve karşılanan MetS kriterleri arasında anlamlı bir ilişki olduğu görülmekte olup **(p<0,001).** MetS kriter sayısı arttıkça AKŞ pozitifliği de anlamlı olarak artmaktadır. MetS tanısı alan hastaların en fazla kişiden oluşan alt grubu 3 kriter pozitif MetS hastalarından oluşmaktayken (%59,83), bu grupta yalnızca 7 (%9,59) kişi AKŞ tanı kriterini karşılamaktadır. MetS tanılı hastalarda AKŞ tanı kriterini sağlayan 39 (%31,97) hasta varken, 83 (%68,03) hasta AKŞ tanı kriterini karşılamamaktadır. MetS tanısı almayan kontrol grubu hastaların ise 6'sı (%9,23) AKŞ tanı kriterini karşılarken, 89 (%93,68) hastanın AKŞ tanı kriterini karşılamadığı görülmektedir. İnflamatuar markerlarda anlamlı farklılık çıkmamış olması insülin direnci patogenezini tamamen dışlamamakla birlikte, adipöz dokunun önemini vurgulamaktadır.

5.2. MetS Tanısından Bağımsız Olarak MetS Tanı Kriterlerinin İnflamatuar Parametrelerle İlişkisinin Değerlendirilmesi

Çalışmamızda yer alan toplam 217 Morbid Obeziteli hastanın tamamı Bel Çevresi Tanı Kriterini sağlamakta olduğundan abdominal obezite kriterinin ayrı ele alınması istatistiksel açıdan mümkün olmamıştır. Diğer tüm kriterler, abdominal obeziteye ek olarak varlık göstermektedirler ve değerlendirmeleri bu durum göz önüne alınarak yapılmıştır.

5.2.1. TG Tanı Kriterini Karşılayan ve Karşılamayan Hastaların Değerlendirilmesi

Çalışmamızdaki hastaların 81'i (%37,33) TG tanı kriterini karşılarken (trigliserid değeri ≥150 mg/dL ya da TG yüksekliği için farmakolojik tedavi alan), 136'sı (%62,67) bu kriteri karşılamamaktaydı. MetS tanısı almayan kontrol alt grubunda, TG tanı kriterini karşılayan hasta sayısı 5 (%5,26), karşılamayan hasta sayısı ise 90 (%94,74) olarak tespit edilmiştir. MetS grubunda ise TG tanı kriterini karşılayan hasta sayısı 76 (%62,30), karşılamayan hasta sayısı 46 (%37,70) olarak belirlenmiştir.

TG tanı kriterini sağlamakta olan hastaların biyokimyasal parametrelerinde trigliserid, glukoz ve TyG medyan değerleri, TG tanı kriterini sağlamayan gruba kıyasla anlamlı olarak yüksek tespit edilmiştir. HDL medyan değeri ise anlamlı olarak düşük saptanmıştır **(p<0,001)**.

Dislipidemi, MetS'in temel bir bileşeni olup, obezite ile artmış ve disfonksiyone hale gelmiş olan yağ dokusunun, fazla besin alımını yeterince dengeleyememesi sonucunda dolaşımdaki serbest yağ asitlerinin artışıyla ilişkilidir. Bu süreç, yağ dokusundaki TLR-2 ve TLR-4 aktivasyonunu artırarak inflamatuvar yanıtı tetikler. Rogero ve arkadaşları obezite ve inflamasyonun ilişkisini inceledikleri araştırmalarında, TLR aktivasyonu sonucunda TNF-α, IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinlerin salınımının arttığını göstermiştir (74). Bu durum, kronik inflamasyon zemininde gelişen MetS patogenezinin bir parçasıdır. TG tanı kriteri pozitif görülen hastalarda MetS'in diğer bileşenlerinin de pozitifliğini sağlayacak olan glukoz

yüksekliği, HDL düşüklüğü gibi biyokimyasal parametlerler MetS patogenezine dair literatüre paralel niteliktedir.

İnflamatuar parametrelere bakıldığında ise TG kriterini sağlayan grupta ferritin **(p=0,018)** ve ferritin/albümin oranı **(p=0,022)** medyan değerlerinde anlamlı yükseklik gözlenmiş olup, diğer inflamasyon parametrelerinde TG kriter pozitifliğine özel istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir. Yapılan birçok çalışma ve meta-analiz, artmış ferritin düzeylerinin MetS varlığıyla bağımsız ve pozitif bir şekilde ilişkili olduğunu göstermiştir (93). Dolaşımdaki ferritin düzeylerinin artmasının en önemli nedeni metabolik disfonksiyon olarak görülmekte, diğer taraftan ferritin düzeyleri arttıkça T2DM, MetS tanısı ve kardiyovasküler risk artmaktadır (94-96). Suárez-Ortegón ve arkadaşlarının yapmış olduğu meta-analizde ferritin yüksekliğinin MetS komponentlerinden TG ve AKŞ yüksekliği ile daha yakın ilişkide olduğu gösterilmiştir (95). Mevcut sonucumuz bu çalışma ile korelasyon göstermektedir.

Liu ve arkadaşları 12,779 kişi üzerinde yaptıkları araştırmada metabolik disfonksiyondan bağımsız şekilde ferritin yüksekliğinin, karaciğer hasarı ve mortalite açısından bağımsız bir risk faktörü olduğunu ortaya koymuştur (97). MetS'da yükseliş gösteren ferritin ve ferritin/albümin oranı bu bağlamda kardiyovasküler hastalıklar ve mortalite açısından dikkatle takip edilmesi gereken bir risk faktörü olabilir.

5.2.2. HDL Tanı Kriterini Karşılayan ve Karşılamayan Hastaların Değerlendirilmesi

Çalışmamızda yer alan hastaların 130'u (%59,91) HDL tanı kriterini karşılarken, 87'si (%40,09) bu kriteri karşılamamaktaydı. MetS tanısı almayan kontrol grubunda, HDL kriterini karşılayan hasta sayısı 33 (%34,74), karşılamayan hasta sayısı ise 62 (%65,26) olarak tespit edilmiştir. MetS grubunda ise HDL kriterini karşılayan hasta sayısı 97 (%79,51), karşılamayan hasta sayısı 25 (%20,49) olarak gözlenmiştir.

HDL kriterini karşılayan hasta grubunun trigliserid ve TyG medyan değerleri, HDL kriterini karşılamayan popülasyona kıyasla anlamlı olarak yüksek, HDL

medyan değeri anlamlı olarak düşük tespit edilmiştir **(p<0,001)**. Dislipidemi komponentlerinin bir arada yüksek tespit edilmesi beklenen bir bulgudur.

Adiponektin düzeyleri trigliserit düzeyi ile negatif, HDL-K düzeyi ile pozitif ilişkilidir ve adiponektin kronik inflamasyona karşı koruyucu etki gösterir. Çalışmamızda HDL kriterini sağlayan hastalarda trigliserid düzeyinin de yüksek bulunması, morbid obezitede adiponektin düzeyindeki azalma ile ilişkili olabilir. TyG indeksinin inflamasyon parametreleri ile ilişkili olduğu, özellikle obez bireylerde sistemik inflamasyonu yansıtabileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur (6). Ancak, çalışmamıza dahil edilen hasta grubunun değerlendirilen inflamasyon parametrelerinde HDL düşüklüğüne spesifik anlamlı bir fark tespit edilememiştir. Morbid obeziteli hastalarda disfonksiyone olan yağ dokusu ve ciddi oranda azalan adiponektin seviyesi, MetS olan ve olmayan grup arasında anlamlı farklılık görülmesine engel olmuş olabilir. Normal kilodaki hastalarda benzer ölçümün yapılması halinde daha farklı sonuçlar elde edilebileceği düşünülmektedir.

5.2.3. Kan Basıncı Tanı Kriterini Karşılayan ve Karşılamayan Hastaların Değerlendirilmesi

Tüm hastalar içinde KB tanı kriterini karşılayan 113 (%52,07), karşılamayan 104 (%47,93) hasta mevcuttur. MetS tanısı almayan kontrol grubunda, KB tanı kriterini karşılayan hasta sayısı 21 (%22,11), karşılamayan hasta sayısı 74 (%77,89) olarak belirlenmiştir. MetS grubunda ise KB tanı kriterini karşılayan hasta sayısı 92 (%75,41), karşılamayan hasta sayısı 30 (%24,59) olarak tespit edilmiştir.

Kan Basıncı tanı kriterini karşılayan hasta grubunun glukoz, trigliserid, HDL ve TyG medyan değerleriyle, inflamasyon parametrelerinde, Kan Basıncı tanı kriterini karşılamayan hasta grubu arasında anlamlı bir farklılık tespit edilememiştir.

Kan Basıncı tanı kriterini sağlayan hasta grubunun Albumin medyan değeri 4,51 (4,38 - 4,64) gr/dL, KB tanı kriterini sağlamayan hasta grubunun albümin medyan değerine 4,45 (4,2 - 4,58) gr/dL kıyasla anlamlı olarak yüksektir **(p = 0,020).** Buna karşılık CRP/Albumin ya da Ferritin/Albumin parametrelerinde anlamlı farklılık tespit edilememiştir. Kanda oksijenin dokulara taşınması sırasında parsiyel oksijen basıncı önemli ölçüde düşer. Bu durum, kanın reaktif oksijen radikallerine

(ROS) hücre içi kadar hatta daha fazla maruz kalabileceğini düşündürür. Ancak buna rağmen, plazmadaki antioksidan düzeyleri hücre içiyle kıyaslandığında oldukça düşüktür. Kan basıncı artışı, vasküler oksidatif stres yaratan faktörlerin başında gelir. Roche ve arkadaşları albuminin antioksidan etkilerine dair Mayıs 2008 tarihli incelemelerinde, vasküler oksidatif strese cevaben gelişen damar içi antioksidasyon mekanizmasındaki en önemli rolün %70 ile albümine ait olduğunu bildirmektedirler (86). Kan basıncı tanı kriteri pozitif olan hasta grubunun albümin medyan değeri, kan basıncı sebebi ile artan intravasküler antioksidan yanıtın bir parçası olarak ele alınabilir.

5.2.4. AKŞ Tanı Kriterini Karşılayan ve Karşılamayan Hastaların Değerlendirilmesi

Çalışmamıza dahil edilen hastaların 45'i (%20,74) AKŞ tanı kriterini karşılarken, 172'si (%79,26) bu kriteri karşılamamaktaydı. MetS tanısı almayan kontrol grubunda, AKŞ kriterini sağlayan hasta sayısı 6 (%6,32), sağlamayan hasta sayısı ise 89 (%93,68) olarak gözlenmiştir. MetS grubunda ise AKŞ kriterini karşılayan hasta sayısı 39 (%31,97), karşılamayan hasta sayısı 83 (%68,03) olarak tespit edilmiştir.

AKŞ tanı kriterini sağlamakta olan hasta grubunun glukoz **(p<0,001)** trigliserid **(p = 0,009)** ve TyG **(p<0,001)** medyan değerleri, AKŞ tanı kriterini sağlamayan gruba kıyasla anlamlı olarak yüksek tespit edilmiştir. HDL medyan değerlerinde anlamlı farklılık görülmemiştir. Bu tablo, temel olarak insülin direncine dayalı metabolik değişikliklerle açıklanabilir.

İnsülin direnci geliştiğinde, insülinin yağ dokusu üzerindeki lipolizi baskılayıcı etkisi azalır. Bu durum serbest yağ asitlerinin dolaşıma artan oranda salınmasına neden olur. Serbest yağ asitleri karaciğer tarafından trigliseridlere dönüştürülerek VLDL partikülleri aracılığıyla kana verilir. Bu süreç sonucunda plazmada trigliserid düzeyi yükselir. Grundy, çalışmasında insülin direnci ile trigliserid yüksekliği ve HDL düşüklüğü arasındaki ilişki vurgulanmıştır (98).

Aynı zamanda, VLDL partiküllerindeki artış HDL kolesterol metabolizmasını da olumsuz etkiler. VLDL ile HDL arasında gerçekleşen lipid alışverişi sonucunda HDL partikülleri trigliserid açısından zenginleşir. Bu yapısal değişiklik, HDL'nin

dolaşımdaki stabilitesini azaltır ve daha hızlı yıkılmasına yol açar. Bu nedenle, HDL kolesterol düzeyinde düşüş gözlenir. Taskinen (2003), insülin direncine bağlı olarak karaciğerde VLDL üretiminin arttığını ve bunun HDL metabolizmasını olumsuz etkilediğini belirtmiştir (99).

Yani, glukoz metabolizmasında bozulma görülen bireylerde trigliserid yüksekliği ve HDL düşüklüğü birlikte ortaya çıkma eğilimindedir. Bu ilişki, metabolik sendromun karakteristik özelliklerinden biri olan aterojenik dislipidemiyle örtüşmektedir. Pantoja-Torres ve arkadaşları (2019) ise normal kilolu bireylerde dahi trigliserid/HDL oranının insülin direnciyle bağlantılı olduğunu göstermiştir (100). AKŞ kriterini sağlayan hastaların biyokimyasal parametrelerindeki değişiklikler, literatürdeki bu çalışmalar ile paralellik göstermektedir.

Çalışmamıza dahil edilen hastalarda AKŞ kriterini sağlama durumuna özel herhangi bir inflamatuar parametrede istatiksel olarak anlamlı fark tespit edilememiştir.

Luc ve arkadaşlarının 2019 yılında pre-diyabet ve diyabet durumlarında oksidatif stres ile inflamasyonun birbiriyle nasıl ilişkili olduğunu ele aldıkları derlemesinde pre-diyabetik bireylerde dahi pro-inflamatuar sitokinlerin (örneğin TNF-α, IL-6) düzeylerinde yükselme gösterilmiştir. Bu markerlar, insülin direncinin ilerlemesi ve β-hücre fonksiyonlarının bozulmasında rol oynamaktadır. Diyabetin ilerlemesiyle birlikte bu süreçlerin daha belirgin hale geldiği ve hem sistemik inflamasyon hem de vasküler komplikasyonlar açısından riskin arttığını bildirmişlerdir (101). Bizim çalışmamızda AKŞ tanı kriterini karşılamakta olan hastalarda, karşılamayan hastalara göre inflamatuar markerlar açısından anlamlı farklılık çıkmaması tüm hastaların visseral yağlanmaya sahip olması, komorbiditelerden ötürü kullanılan ilaçların anti-inflamatuar etkileri veya inflamasyonun doğası gereği farklı zamanlarda dalgalı yükselişler gösterebilmesi gibi durumlardan kaynaklanabilir.

MetS tanısı, birden fazla metabolik bozukluğun aynı anda varlığıyla konduğundan, inflamasyon düzeyleri bu bileşenlerin toplam yüküyle daha da artmaktadır. Oysa MetS kriterleri ayrı ayrı incelendiğinde bu toplu etki ortadan kalkmakta ve bazı markerlar için istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşılamamaktadır.

Literatürde de benzer bulgular mevcuttur (102-104). Kombinasyonun inflamatuvar yanıt üzerindeki etkisi, tekil faktörlerin ötesinde sinerjik bir yük yaratmaktadır. Ancak çalışmamızda, beklenilenin aksine, MetS grubu ile kontrol grubu arasında kullanılan inflamatuar parametrelerin büyük çoğunluğu açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Toplam 217 hastanın 122'si (%56,22) MetS tanısı almış olup, bu grubun alt dağılımında 73 hastada (%59,83) yalnızca üç kriter, 38 hastada (%31,14) dört kriter ve 11 hastada (%9,01) MetS'in beş tanı kriterinin tamamı karşılanmıştır.

MetS tanı kriterleri arasında en sık karşılananlar HDL düşüklüğü (%79,51), kan basıncı yüksekliği (%75,41) ve trigliserid yüksekliği (%62,30) olarak saptanmıştır. Buna karşın AKŞ tanı kriteri yalnızca 39 MetS hastasında (%31,97) pozitif bulunmuş; 3 kriterli grupta bu oran %9,59 iken, dört kriterli grupta %55,26 ve beş kriterli grupta %100'dür. Bu dağılım, MetS tanısı alan hastalarda glukoz metabolizmasındaki bozulmanın tanının erken evresinde nadiren görüldüğünü ve kriter sayısı arttıkça belirginleştiğini ortaya koymaktadır. Nitekim AKŞ tanı kriteri ile karşılanan MetS kriter sayısı arasında anlamlı ilişki olduğu gösterilmiştir **($p < 0,001$).** Özellikle AKŞ kriterinin dört ve beş kriterli alt gruplarda daha sık pozitifleşmesi, insülin direncinin MetS'in daha ilerlemiş fenotiplerinde ortaya çıktığını desteklemektedir. Bu sonuç MetS tanı kriterlerinde abdominal obezite varlığının, insülin direnci ve diyabetes mellitus varlığından önde tutulmasına paralel bir sonuçtur. Hastaların metabolik risk düzeyinin yalnızca tanı varlığına değil, kriterlerin sayısı ve kombinasyonuna göre de farklılık gösterebileceğini ortaya koymaktadır ve MetS'in yalnızca tanı eşiği üzerinden değil, evrelendirme temelli olarak değerlendirilmesi gerektiğini göstermektedir. İnflamasyon markerları açısından MetS grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı fark tespit edilmemesi, MetS grubunun büyük çoğunluğunu oluşturan üç kriterli bireylerin, AKŞ pozitifliği açısından düşük oranda olmasıyla açıklanabilir. İnsülin direnci ve glukoz yüksekliği olmadığında, inflamatuar yanıtın subklinik düzeyde kalması ve ölçülen biyobelirteçlerle fark oluşturamaması olasıdır (105).

Çalışmamızda MetS grubu ile kontrol grupları arasında inflamatuar parametreler açısından anlamlı fark tespit edilememiş olması; inflamasyon

patogenezinde, abdominal obezite ile artan ve disfonksiyone hale gelen visseral yağlanmanın önemine işaret ediyor olabilir. MetS'in erken döneminde inflamatuar süreçlerin henüz belirginleşmeyebileceği, bu nedenle inflamasyon temelli tanısal veya prognostik yaklaşımlarda hastalık evresinin mutlaka dikkate alınması gerektiği anlaşılmaktadır.

Ayrıca morbid obeziteli hasta grubu içerisinde dahi bel çevresinin MetS tanısı alan grupta anlamlı olarak yüksek tespit edilmiş olması adipöz dokunun MetS'deki önemini vurgulamaktadır ($p = 0,006$).

MetS varlığından bağımsız yapılan değerlendirmelerde Trigliserid tanı kriterini sağlayan hastalarda ferritin ve ferritin/albümin oranının anlamlı düzeyde yüksek olması, hipertrigliserideminin çeşitli mekanizmalarla inflamatuar süreci tetikleyici rol oynayabileceğini düşündürmektedir.

TyG medyan değerinin MetS tanısı alanlarda, almayanlara göre; TG, HDL ve AKŞ tanı kriterini sağlayan hastalarda sağlamayanlara göre anlamlı şekilde yüksek tespit edilmesi MetS patogenezinde insülin direncine işaret ediyor olabilir.

Ayrıca, tümü morbid obezite hastalarından oluşan hasta grubunun sahip olduğu yandaş hastalıklar sebebi ile kullanmakta oldukları ACE-inhibitörü, oral antidiyabetikler gibi ilaçların anti-inflamatuar etkileri de inflamatuar parametrelerin düzeylerini etkilemiş olabilir.

5.3. Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamız tek merkezli, retrospektif, kesitsel bir çalışmadır. Bu durum ortalama bir hasta sayısı ile, kaydedilmiş verilerden ve tek seferde alınmış laboratuar tetkikleri üzerinden yapılan bir değerlendirmeye sebep olmuştur. Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların morbid obezite tanısına ve visseral obeziyete sahip olması, kadın hasta sayısının erkek hastalara göre daha fazla olması, hastaların çeşitli komorbid hastalıklarının bulunması ve bunlar için almakta oldukları ilaçlar, çalışmamızın retrospektif dizaynı gereği inflamatuar parametrelerin düzeyini etkileyebilecek anlık durumların ekarte edilememesi, sağlıklı kişilerden oluşan kontrol grubunun bulunmaması çalışmamızın kısıtlılıklarındandır.

6. SONUÇLAR

Obezite ve insülin direnci temelinde gelişen Metabolik Sendrom, ülkemizde ve dünyada giderek artan bulaşıcı olmayan hastalıkların başlıca nedenleri arasındadır. Ciddi kardiyovasküler sonuçlar doğuran, birçok morbidite ve mortalite ile sonuçlanabildiğinden erken tanı ve müdahale açısından yüksek öncelikli, bunlara ek olarak sağlık harcamalarında oluşturduğu yük sebebi ile de ülkelerin sağlık politikalarında ciddiyetle ele alınması gereken bir hastalıklar bütünüdür. Literatürde MetS'in hem patogenezi hem de progresyonunda inflamasyonun yeri birçok çalışmada gösterilmiştir. Ancak morbid obeziteliler özelinde yapılmış çalışma sayısı sınırlıdır. Çalışmamızda tamamı morbid obeziteli bireylerden oluşan bir hasta grubunda, metabolik sendrom tanı kriterleri ile inflamatuar belirteçler (CRP, ferritin, CRP/Albümin oranı, Ferritin/Albümin oranı, NLR, PLR, SII, PIV) arasındaki ilişkiyi değerlendirmeyi amaçladık.

Çalışmamıza 170'i kadın, 47'si erkek olmak üzere toplam 217 morbid obeziteli hasta dahil edildi. MetS tanısı alan 92 kadın, 30 erkek olmak üzere toplam 122 hasta mevcuttu. 78 kadın ve 17 erkekten oluşan 95 hastada MetS olmadığı görüldü.

Hastaların 48'inde Hipertansiyon, 42'sinde T2DM, 21'inde Hipotiroidi, 19'unda Astım-KOAH, 14'ünde Hiperlipidemi ve 19 hastada diğer (KVH, Epilepsi, OSAS, Psikyatrik Hastalık, Kronik HBV) komorbid hastalık tanıları mevcuttu.

Hastaların yaş ortalaması 36,52 ± 10,6 yıldı. Bel çevresi ortalaması 123,08 ± 11,87 cm saptandı. Medyan boy uzunluğu 160 (155 - 168) cm, medyan vücut ağırlığı 116 (107 - 129) kg, medyan BKİ 44,45 (41,7 - 47,37) kg/m2 olarak saptandı. Hastaların medyan sistolik kan basıncı 129 (120 - 141) mmHg ve medyan diyastolik kan basıncı 84 (75 - 91) mmHg olarak saptandı.

MetS grubunun yaş ortalaması (38,34 ± 10,23), kontrol grubuna (34,17 ± 10,67) kıyasla anlamlı olarak yüksek saptandı (p = 0,001). MetS grubunun bel çevresi ortalaması (124,99 ± 11,31 cm), kontrol grubuna (119,91 ± 12,18 cm) kıyasla anlamlı olarak yüksek saptandı (p = 0,006). MetS hastalarının sistolik [135 (123,5 -

146) mmHg] ve diyastolik [87 (79,5 - 93) mmHg] kan basıncı medyan değerleri, kontrol grubu sistolik [121,5 (113,25 - 128,5) mmHg] ve diyastolik [76 (71 - 85,5) mmHg] kan basıncı medyan değerlerine göre anlamlı olarak yüksek tespit edildi ($p<0,001$).

MetS tanı kriterlerinin her birinin varlığı (AKŞ, HDL, TG, KB, Bel Çevresi Tanı Kriterleri) beklenildiği üzere MetS grubunda anlamlı olarak daha yüksek görüldü ($p<0,001$). Ayrıca tanı kriter sayısı arttıkça her birinin görülme oranları da artmaktaydı. MetS tanı kriterlerini belirlemede kullanılan glukoz ve trigliserid medyan değerleri beklenildiği üzere MetS grubunda anlamlı olarak yüksekken, HDL medyan değeri kontrol grubuna göre anlamlı şekilde düşük tespit edildi. MetS grubunun Trigliserid Glukoz İndeksi (TyG) medyan değeri, kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak daha yüksek tespit edildi ($p<0,001$). MetS tanısı alan hastaların albümin medyan medyan değeri [4,51 (4,38 - 4,64) g/dL], kontrol grubuna [4,45 (4,19 - 4,55) g/dL] kıyasla anlamlı şekilde yüksek bulundu ($p = 0,016$).

MetS grubu ve kontrol grubu arasında çalışmamızda kullanılan inflamasyon parametreleri (CRP, Ferritin, Lökosit, Nötrofil, Lenfosit, CRP/Albümin Oranı, Ferritin/Albümin Oranı, NLR, PLR, SII, PIV) açısından istatistiksel anlamlı bir farklılık saptanmadı.

MetS tanısından bağımsız olarak MetS tanı kriterlerinin inflamatuar parametrelerle ilişkisinin değerlendirilmesine baktığımızda ise; TG tanı kriterini sağlayan hastaların ferritin ($p=0,018$) ve ferritin/albümin oranı ($p=0,022$) anlamlı şekilde yüksek gözlenmiş olup, diğer inflamasyon parametrelerinde TG tanı kriter pozitifliğine özel istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık tespit edilmedi.

HDL, Kan Basıncı, AKŞ tanı kriterlerini sağlayan hastaların inflamatuar parametrelerinde (CRP, Ferritin, Lökosit, Nötrofil, Lenfosit, CRP/Albümin Oranı, Ferritin/Albümin Oranı, NLR, PLR, SII, PIV), sağlamayanlara göre anlamlı bir farklılık tespit edilmedi.

Kan Basıncı tanı kriterini sağlayan hasta grubunun Albumin medyan değeri [4,51 (4,38 - 4,64) gr/dL], KB tanı kriterini sağlamayan hasta grubunun albümin medyan değerine [4,45 (4,2 - 4,58) gr/dL] kıyasla anlamlı olarak yüksek tespit edildi ($p = 0,020$).

Trigliserid Glukoz İndeksi (TyG) değeri MetS tanısı alanlarda [9,08 (8,82 - 9,45)], almayanlara [8,49 (8,16 - 8,7)] göre; TG [9,24 (9,03 - 9,61)] , HDL [8,97 (8,65 - 9,33)] ve AKŞ [9,2(8,9-9,65)] tanı kriterini sağlayan hastalarda, sağlamayanlara göre anlamlı şekilde yüksek tespit edildi ($p<0,001$).

Çalışmamızda morbid obeziteli hastalarda, MetS tanı kriterleri ile inflamatuar paremetreler arasındaki ilişkiyi araştırdık. Tamamı morbid obeziteli ve bel çevresi yüksek hasta grubundan oluşan popülasyonumuzda MetS olan ve olmayan gruplar arasında inflamatuar paremetreler arasında anlamlı ilişki yoktu. MetS tanı kriterleri ve inflamatuar paremetreler arasındaki ilişki değerlendirildiğinde ise, TG kriterini sağlayan grupta ferritin ve ferritin/albümin oranını anlamlı yüksek bulduk, diğer MetS tanı kriterleri ve inflamatuar paremetreler arasında anlamlı ilişki yoktu. MetS olan morbid obeziteli hastalarda, MetS olmayanlara göre Trigliserid Glukoz İndeksi değerini anlamlı olarak yüksek tespit ettik. Obezite, metabolik sendrom ve inflamasyon arasındaki karmaşık ilişkinin netleştirilebilmesi için gelecekteki prospektif ve daha geniş örneklem grupları ile yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. GBD 2021 Diseases and Injuries Collaborators, Global incidence, prevalence, years lived with disability (YLDs), disability-adjusted life-years (DALYs), and healthy life expectancy (HALE) for 371 diseases and injuries in 204 countries and territories and 811 subnational locations, 1990-2021: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021, Lancet, 2024; 403(10440):2133-2161. doi: 10,1016/S0140-6736(24)00757-8.
2. Okunogbe A, Nugent R, Spencer G, Powis J, Ralston J, Wilding J, Economic impacts of overweight and obesity: current and future estimates for 161 countries, BMJ Glob Health, 2022; 7(9):e009773. doi: 10,1136/bmjgh-2022-009773.
3. Hotamisligil GS, Inflammation and metabolic disorders, Nature, 2006; 444(7121):860-7. doi: 10,1038/nature05485.
4. Ridker PM, Buring JE, Cook NR, Rifai N, C-reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events: an 8-year follow-up of 14 719 initially healthy American women, Circulation, 2003;107(3):391-7. doi: 10,1161/01,cir,0000055014,62083,05.
5. Huang W, Huang J, Liu Q, Lin F, He Z, Zeng Z et al, Neutrophil-lymphocyte ratio is a reliable predictive marker for early-stage diabetic nephropathy, Clin Endocrinol (Oxf), 2015; 82(2):229-33. doi: 10,1111/cen,12576.
6. Xiao S, Wang X, Zhang G, Tong M, Chen J, Zhou Y et al, Association of Systemic Immune Inflammation Index with Estimated Pulse Wave Velocity, Atherogenic Index of Plasma, Triglyceride-Glucose Index, and Cardiovascular Disease: A Large Cross-Sectional Study, Mediators Inflamm, 2023; 2023:1966680. doi: 10,1155/2023/1966680.
7. Trang K, Grant SFA, Genetics and epigenetics in the obesity phenotyping scenario, Rev Endocr Metab Disord, 2023; 24(5):775-793, doi: 10,1007/s11154-023-09804-6, Epub 2023 Apr 10.
8. Nicolaidis S, Environment and obesity, Metabolism, 2019; 100S:153942. doi: 10,1016/j,metabol,2019,07,006.
9. Gao R, Zhu C, Li H, Yin M, Pan C, Huang L et al, Dysbiosis Signatures of Gut Microbiota Along the Sequence from Healthy, Young Patients to Those with Overweight and Obesity, Obesity (Silver Spring), 2018; 26(2):351-361. doi: 10,1002/oby,22088.
10. Kahn CR, Wang G, Lee KY, Altered adipose tissue and adipocyte function in the pathogenesis of metabolic syndrome, J Clin Invest, 2019;129(10):3990-4000. doi: 10,1172/JCI129187.
11. Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM, Adipose expression of tumor necrosis factor-alpha: direct role in obesity-linked insulin resistance, Science, 1993; 259(5091):87-91. doi: 10,1126/science,7678183.

12. Deng ZB, Poliakov A, Hardy RW, Clements R, Liu C, Liu Y et al, Adipose tissue exosome-like vesicles mediate activation of macrophage-induced insulin resistance, Diabetes, 2009; 58(11):2498-505. doi: 10,2337/db09-0216.

13. Kawai T, Autieri MV, Scalia R, Adipose tissue inflammation and metabolic dysfunction in obesity, Am J Physiol Cell Physiol, 2021;320(3):C375-C391. doi: 10,1152/ajpcell,00379,2020.

14. Wascher TC, Lindeman JH, Sourij H, Kooistra T, Pacini G, Roden M, Chronic TNF-α neutralization does not improve insulin resistance or endothelial function in "healthy" men with metabolic syndrome, Mol Med, 2011; 17(3-4):189-93. doi: 10,2119/molmed,2010,00221.

15. Ouchi N, Parker JL, Lugus JJ, Walsh K, Adipokines in inflammation and metabolic disease, Nat Rev Immunol, 2011; 11(2):85-97. doi: 10,1038/nri2921.

16. Reaven GM,Insulin resistance: the link between obesity and cardiovascular disease,Med Clin North Am,2011;95(5):875-92. doi: 10,1016/j,mcna,2011,06,002.

17. Sonmez A, Yumuk V, Haymana C, Demirci I, Barcin C, Kıyıcı S et al; TEMD Study Group, Impact of Obesity on the Metabolic Control of Type 2 Diabetes: Results of the Turkish Nationwide Survey of Glycemic and Other Metabolic Parameters of Patients with Diabetes Mellitus (TEMD Obesity Study), Obes Facts, 2019;12(2):167-178. doi: 10,1159/000496624.

18. Chandrasekaran P, Weiskirchen R, The Role of Obesity in Type 2 Diabetes Mellitus-An Overview, Int J Mol Sci, 2024; 25(3):1882. doi: 10,3390/ijms25031882.

19. Colberg SR, Key Points from the Updated Guidelines on Exercise and Diabetes, Front Endocrinol (Lausanne), 2017;8:33. doi: 10,3389/fendo,2017,00033.

20. Bays HE, Chapman RH, Grandy S; SHIELD Investigators' Group, The relationship of body mass index to diabetes mellitus, hypertension and dyslipidaemia: comparison of data from two national surveys, Int J Clin Pract, 2007;61(5):737-47. doi: 10,1111/j,1742-1241,2007,01336,x, Erratum in: Int J Clin Pract, 2007 Oct;61(10):1777-8.

21. Litwin M, Kułaga Z, Obesity, metabolic syndrome, and primary hypertension, Pediatr Nephrol, 2021;36(4):825-837. doi: 10,1007/s00467-020-04579-3.

22. Powell-Wiley TM, Poirier P, Burke LE, Després JP, Gordon-Larsen P, Lavie CJ et al,; American Heart Association Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Clinical Cardiology; Council on Epidemiology and Prevention; and Stroke Council, Obesity and Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association, Circulation, 2021; 143(21):e984-e1010. doi: 10,1161/CIR,0000000000000973.

23. Gutiérrez-Cuevas J, Santos A, Armendariz-Borunda J, Pathophysiological Molecular Mechanisms of Obesity: A Link between MAFLD and NASH with Cardiovascular Diseases, Int J Mol Sci, 2021;22(21):11629. doi: 10,3390/ijms222111629.

24. Marinelli S, Napoletano G, Straccamore M, Basile G, Female obesity and infertility: outcomes and regulatory guidance, Acta Biomed, 2022 ;93(4):e2022278. doi: 10,23750/abm,v93i4,13466.

25. Lamm S, Chidakel A, Bansal R, Obesity and Hypogonadism, Urol Clin North Am, 2016;43(2):239-45. doi: 10,1016/j,ucl,2016,01,005.

26. Bjork S, Jain D, Marliere MH, Predescu SA, Mokhlesi B, Obstructive Sleep Apnea, Obesity Hypoventilation Syndrome, and Pulmonary Hypertension: A State-of-the-Art Review, Sleep Med Clin, 2024;19(2):307-325. doi: 10,1016/j,jsmc,2024,02,009.

27. G J, Abraham E, Verma G, Mathew LT, Acharya S, Kumar S, et al, Association of Asthma With Patients Diagnosed With Metabolic Syndrome: A Cohort Study in a Tertiary Care Hospital, Cureus, 2023;15(10):e47558. doi: 10,7759/cureus,47558.

28. Kulkarni K, Karssiens T, Kumar V, Pandit H, Obesity and osteoarthritis, Maturitas, 2016;89:22-8. doi: 10,1016/j,maturitas,2016,04,006.

29. Emerenziani S, Guarino MPL, Trillo Asensio LM, Altomare A, Ribolsi M, Balestrieri P et al, Role of Overweight and Obesity in Gastrointestinal Disease, Nutrients, 2019;12(1):111. doi: 10,3390/nu12010111.

30. Karczewski J, Zielińska A, Staszewski R, Eder P, Dobrowolska A, Souto EB, Obesity and the Brain, Int J Mol Sci, 2022;23(11):6145. doi: 10,3390/ijms23116145.

31. Fuselier A, Hanberry J, Margaret Lovin J, Gomelsky A, Obesity and Stress Urinary Incontinence: Impact on Pathophysiology and Treatment, Curr Urol Rep, 2018;19(1):10. doi: 10,1007/s11934-018-0762-7.

32. de Andrade Mesquita L, Wayerbacher LF, Schwartsmann G, Gerchman F, Obesity, diabetes, and cancer: epidemiology, pathophysiology, and potential interventions, Arch Endocrinol Metab, 2023;67(6):e000647. doi: 10,20945/2359-3997000000647.

33. Zhang LJ, Guerrero-Juarez CF, Chen SX, Zhang X, Yin M, Li F et al, Diet-induced obesity promotes infection by impairment of the innate antimicrobial defense function of dermal adipocyte progenitors, Sci Transl Med, 2021;13(577):eabb5280. doi: 10,1126/scitranslmed,abb5280.

34. Holanda N, Crispim N, Carlos I, Moura T, Nóbrega E, Bandeira F, Musculoskeletal effects of obesity and bariatric surgery - a narrative review, Arch Endocrinol Metab, 2022;66(5):621-632. doi: 10,20945/2359-3997000000551.

35. Yuan S, Bruzelius M, Xiong Y, Håkansson N, Åkesson A, Larsson SC, Overall and abdominal obesity in relation to venous thromboembolism, J Thromb Haemost, 2021;19(2):460-469. doi: 10,1111/jth,15168.

36. Bariyatrik Cerrahi Kılavuzu, Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, Ankara, Miki Matbaacılık, 2019, TEMD BARİYATRİK CERRAHİ KILAVUZU.

37. Raynor HA, Champagne CM, Position of the Academy of Nutrition and Dietetics: Interventions for the Treatment of Overweight and Obesity in Adults, J Acad Nutr Diet, 2016;116(1):129-147. doi: 10,1016/j,jand,2015,10,031.

38. Garvey WT, Mechanick JI, Brett EM, Garber AJ, Hurley DL, Jastreboff AM et al,; Reviewers of the AACE/ACE Obesity Clinical Practice Guidelines, AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS AND AMERICAN COLLEGE OF ENDOCRINOLOGY

COMPREHENSIVE CLINICAL PRACTICE GUIDELINES FOR MEDICAL CARE OF PATIENTS WITH OBESITY, Endocr Pract, 2016;22 Suppl 3:1-203. doi: 10,4158/EP161365,GL.

39. Oppert JM, Bellicha A, van Baak MA, Battista F, Beaulieu K, Blundell JE et al, Exercise training in the management of overweight and obesity in adults: Synthesis of the evidence and recommendations from the European Association for the Study of Obesity Physical Activity Working Group, Obes Rev, 2021;22 Suppl 4(Suppl 4):e13273. doi: 10,1111/obr,13273.

40. Fleming JW, McClendon KS, Riche DM, New obesity agents: lorcaserin and phentermine/topiramate, Ann Pharmacother, 2013;47(7-8):1007-16. doi: 10,1345/aph,1R779.

41. Gadde KM, Martin CK, Berthoud HR, Heymsfield SB, Obesity: Pathophysiology and Management, J Am Coll Cardiol, 2018;71(1):69-84. doi: 10,1016/j,jacc,2017,11,011.

42. Haws R, Brady S, Davis E, Fletty K, Yuan G, Gordon G et al, Effect of setmelanotide, a melanocortin-4 receptor agonist, on obesity in Bardet-Biedl syndrome, Diabetes Obes Metab, 2020;22(11):2133-2140. doi: 10,1111/dom,14133.

43. Onakpoya IJ, Heneghan CJ, Aronson JK, Post-marketing withdrawal of anti-obesity medicinal products because of adverse drug reactions: a systematic review, BMC Med, 2016;14(1):191. doi: 10,1186/s12916-016-0735-y.

44. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D et al, on behalf of the American Diabetes Association, 8, Obesity and Weight Management for the Prevention and Treatment of Type 2 Diabetes: Standards of Care in Diabetes-2023, Diabetes Care, 2023;46(Suppl 1):S128-S139. doi: 10,2337/dc23-S008.

45. Müller TD, Finan B, Bloom SR, D'Alessio D, Drucker DJ, Flatt PR et al, Glucagon-like peptide 1 (GLP-1), Mol Metab, 2019;30:72-130. doi: 10,1016/j,molmet,2019,09,010.

46. Wang JY, Wang QW, Yang XY, Yang W, Li DR, Jin JY et al, GLP-1 receptor agonists for the treatment of obesity: Role as a promising approach, Front Endocrinol (Lausanne), 2023;14:1085799. doi: 10,3389/fendo,2023,1085799.

47. Wharton S, Davies M, Dicker D, Lingvay I, Mosenzon O, Rubino DM et al, Managing the gastrointestinal side effects of GLP-1 receptor agonists in obesity: recommendations for clinical practice, Postgrad Med, 2022;134(1):14-19. doi: 10,1080/00325481,2021,2002616.

48. Monami M, Nreu B, Scatena A, Cresci B, Andreozzi F, Sesti G et al, Safety issues with glucagon-like peptide-1 receptor agonists (pancreatitis, pancreatic cancer and cholelithiasis): Data from randomized controlled trials, Diabetes Obes Metab, 2017;19(9):1233-1241. doi: 10,1111/dom,12926.

49. Singh H, Natt NK, Nim DK, Association between glucagon-like peptide-1 agonists and risk of diabetic retinopathy: a disproportionality analysis using FDA adverse event reporting system data, Expert Rev Endocrinol Metab, 2025;20(2):147-152. doi: 10,1080/17446651,2025,2459720.

50. Bezin J, Gouverneur A, Pénichon M, Mathieu C, Garrel R, Hillaire-Buys D et al, GLP-1 Receptor Agonists and the Risk of Thyroid Cancer, Diabetes Care, 2023;46(2):384-390. doi: 10,2337/dc22-1148.

51. Williams DM, Staff M, Bain SC, Min T, Glucagon-like Peptide-1 Receptor Analogues for the Treatment of Obesity, touchREV Endocrinol, 2022;18(1):43-48. doi: 10,17925/EE,2022,18,1,43.

52. Elkind-Hirsch KE, Chappell N, Shaler D, Storment J, Bellanger D, Liraglutide 3 mg on weight, body composition, and hormonal and metabolic parameters in women with obesity and polycystic ovary syndrome: a randomized placebo-controlled-phase 3 study, Fertil Steril, 2022;118(2):371-381. doi: 10,1016/j,fertnstert,2022,04,027.

53. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA et al,; LEADER Steering Committee; LEADER Trial Investigators, Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes, N Engl J Med, 2016;375(4):311-22. doi: 10,1056/NEJMoa1603827.

54. Bergmann NC, Davies MJ, Lingvay I, Knop FK, Semaglutide for the treatment of overweight and obesity: A review, Diabetes Obes Metab, 2023;25(1):18-35. doi: 10,1111/dom,14863.

55. Davies M, Færch L, Jeppesen OK, Pakseresht A, Pedersen SD, Perreault L et al,; STEP 2 Study Group, Semaglutide 2·4 mg once a week in adults with overweight or obesity, and type 2 diabetes (STEP 2): a randomised, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, phase 3 trial, Lancet, 2021 Mar 13;397(10278):971-984. doi: 10,1016/S0140-6736(21)00213-0.

56. Ryan DH, Lingvay I, Colhoun HM, Deanfield J, Emerson SS, Kahn SE et al, Semaglutide Effects on Cardiovascular Outcomes in People With Overweight or Obesity (SELECT) rationale and design, Am Heart J, 2020;229:61-69. doi: 10,1016/j,ahj,2020,07,008.

57. Aronne LJ, Sattar N, Horn DB, Bays HE, Wharton S, Lin WY et al, ; SURMOUNT-4 Investigators, Continued Treatment With Tirzepatide for Maintenance of Weight Reduction in Adults With Obesity: The SURMOUNT-4 Randomized Clinical Trial, JAMA, 2024;331(1):38-48. doi: 10,1001/jama,2023,24945.

58. Srivastava G, Apovian C, Future Pharmacotherapy for Obesity: New Anti-obesity Drugs on the Horizon, Curr Obes Rep, 2018;7(2):147-161. doi: 10,1007/s13679-018-0300-4.

59. Jastreboff AM, Kaplan LM, Frías JP, Wu Q, Du Y, Gurbuz S et al,; Retatrutide Phase 2 Obesity Trial Investigators, Triple-Hormone-Receptor Agonist Retatrutide for Obesity - A Phase 2 Trial, N Engl J Med, 2023 Aug 10;389(6):514-526. doi: 10,1056/NEJMoa2301972.

60. Dağdelen S, Yildirim T, Erbaş T, Metabolik sendrom tani kriterleri hakkinda yaşanan küresel kargaşa: kilavuzlarin anlaşamadiği nokta nedir? [Global confusion on the diagnostic criteria for metabolic syndrome: what is the point that guidelines can not agree?], Anadolu Kardiyol Derg, 2008;8(2):149-53, Turkish, PMID: 18400637.

61. Hotamisligil GS, Inflammation, metaflammation and immunometabolic disorders, Nature, 2017;542(7640):177-185. doi: 10,1038/nature21363.

62. Kostov K, The Causal Relationship between Endothelin-1 and Hypertension: Focusing on Endothelial Dysfunction, Arterial Stiffness, Vascular Remodeling, and Blood Pressure Regulation, Life (Basel), 2021;11(9):986. doi: 10,3390/life11090986.

63. Gasmi A, Noor S, Menzel A, Doşa A, Pivina L, Bjørklund G, Obesity and Insulin Resistance: Associations with Chronic Inflammation, Genetic and Epigenetic Factors, Curr Med Chem, 2021;28(4):800-826. doi: 10,2174/0929867327666200824112056.

64. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J; IDF Epidemiology Task Force Consensus Group, The metabolic syndrome--a new worldwide definition, Lancet, 2005;366(9491):1059-62. doi: 10,1016/S0140-6736(05)67402-8.

65. Emmerich SD, Fryar CD, Stierman B, Ogden CL, Obesity and Severe Obesity Prevalence in Adults: United States, August 2021-August 2023, NCHS Data Brief, 2024;(508):10,15620/cdc/159281. doi: 10,15620/cdc/159281.

66. Brum M, Sturm R, Severe obesity increases more rapidly in Brazil than moderate obesity: analysis of Vigitel 2006-2021, Rev Bras Epidemiol, 2025;28:e250011. doi: 10,1590/1980-549720250011.

67. Arterburn DE, Maciejewski ML, Tsevat J, Impact of morbid obesity on medical expenditures in adults, Int J Obes (Lond), 2005;29(3):334-9. doi: 10,1038/sj,ijo,0802896.

68. Jura M, Kozak LP, Obesity and related consequences to ageing, Age (Dordr), 2016;38(1):23. doi: 10,1007/s11357-016-9884-3.

69. Franceschi C, Garagnani P, Parini P, Giuliani C, Santoro A, Inflammaging: a new immune-metabolic viewpoint for age-related diseases, Nat Rev Endocrinol, 2018;14(10):576-590. doi: 10,1038/s41574-018-0059-4.

70. Soprano M, Rusciano MR, Ciccarelli M, Maione AS, Formisano P, Illario M, Metabolic Syndrome and Aging: Calcium Signaling as Common Regulator, Curr Diabetes Rev, 2015;12(2):84-9. doi: 10,2174/1573399811666150722124701.

71. Ibraheem Shelash Al-Hawary S, Ali Alzahrani A, Ghaleb Maabreh H, Abed Jawad M, Alsaadi SB, Kareem Jabber N, Alawadi A et al,The association of metabolic syndrome with telomere length as a marker of cellular aging: a systematic review and meta-analysis, Front Genet, 2024;15:1390198. doi: 10,3389/fgene,2024,1390198.

72. Föhr T, Hendrix A, Kankaanpää A, Laakkonen EK, Kujala U, Pietiläinen KH et al, Metabolic syndrome and epigenetic aging: a twin study, Int J Obes (Lond), 2024;48(6):778-787. doi: 10,1038/s41366-024-01466-x, Epub 2024 Jan 25.

73. Moebus S, Balijepalli C, Lösch C, Göres L, von Stritzky B, Bramlage P et al, Age- and sex-specific prevalence and ten-year risk for cardiovascular disease of all 16 risk factor combinations of the metabolic syndrome - A cross-sectional study, Cardiovasc Diabetol, 2010;9:34. doi: 10,1186/1475-2840-9-34.

74. Rogero MM, Calder PC, Obesity, Inflammation, Toll-Like Receptor 4 and Fatty Acids, Nutrients, 2018;10(4):432. doi: 10,3390/nu10040432.

75. Björntorp P, "Portal" adipose tissue as a generator of risk factors for cardiovascular disease and diabetes, Arteriosclerosis, 199010(4):493-6. PMID: 2196039.

76. Schillaci G, Pirro M, Vaudo G, Gemelli F, Marchesi S, Porcellati C, Mannarino E, Prognostic value of the metabolic syndrome in essential hypertension, J Am Coll Cardiol, 2004;43(10):1817-22. doi: 10,1016/j,jacc,2003,12,049.

77. Katsimardou A, Imprialos K, Stavropoulos K, Sachinidis A, Doumas M, Athyros V, Hypertension in Metabolic Syndrome: Novel Insights, Curr Hypertens Rev, 2020;16(1):12-18. doi: 10,2174/1573402115666190415161813.

78. ACCORD Study Group; Cushman WC, Evans GW, Byington RP, Goff DC Jr, Grimm RH Jr, Cutler JA et al, Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus, N Engl J Med, 2010;362(17):1575-85. doi: 10,1056/NEJMoa1001286.

79. Drawz PE, Pajewski NM, Bates JT, Bello NA, Cushman WC, Dwyer JP et al, Effect of Intensive Versus Standard Clinic-Based Hypertension Management on Ambulatory Blood Pressure: Results From the SPRINT (Systolic Blood Pressure Intervention Trial) Ambulatory Blood Pressure Study, Hypertension, 2017;69(1):42-50. doi: 10,1161/HYPERTENSIONAHA,116,08076.

80. Guerrero-Romero F, Simental-Mendía LE, González-Ortiz M, Martínez-Abundis E, Ramos-Zavala MG, Hernández-González SO et al, The product of triglycerides and glucose, a simple measure of insulin sensitivity, Comparison with the euglycemic-hyperinsulinemic clamp, J Clin Endocrinol Metab, 2010;95(7):3347-51. doi: 10,1210/jc,2010-0288,

81. Lee SH, Han K, Yang HK, Kim MK, Yoon KH, Kwon HS et al, Identifying subgroups of obesity using the product of triglycerides and glucose: the Korea National Health and Nutrition Examination Survey, 2008-2010, Clin Endocrinol (Oxf), 2015;82(2):213-20. doi: 10,1111/cen,12502.

82. Unger G, Benozzi SF, Perruzza F, Pennacchiotti GL, Triglycerides and glucose index: a useful indicator of insulin resistance, Endocrinol Nutr, 2014;61(10):533-40, English, Spanish. doi: 10,1016/j,endonu,2014,06,009.

83. Selvi NMK, Nandhini S, Sakthivadivel V, Lokesh S, Srinivasan AR, Sumathi S, Association of Triglyceride-Glucose Index (TyG index) with HbA1c and Insulin Resistance in Type 2 Diabetes Mellitus, Maedica (Bucur), 2021;16(3):375-381. doi: 10,26574/maedica,2021,16,3,375.

84. Zhao Y, Shao W, Zhu Q, Zhang R, Sun T, Wang B et al, Association between systemic immune-inflammation index and metabolic syndrome and its components: results from the National Health and Nutrition Examination Survey 2011-2016, J Transl Med, 2023;21(1):691. doi: 10,1186/s12967-023-04491-y.

85. McLaughlin T, Abbasi F, Lamendola C, Liang L, Reaven G, Schaaf P et al, Differentiation between obesity and insulin resistance in the association with C-reactive protein, Circulation, 2002;106(23):2908-12. doi: 10,1161/01,cir,0000041046,32962,86.

86. Calder PC, Ahluwalia N, Albers R, Bosco N, Bourdet-Sicard R, Haller D et al, consideration of biomarkers to be used for evaluation of inflammation in human nutritional studies, Br J Nutr, 2013;109 Suppl 1:S1-34. doi: 10,1017/S0007114512005119.

87. Roche M, Rondeau P, Singh NR, Tarnus E, Bourdon E, The antioxidant properties of serum albumin, FEBS Lett, 2008;582(13):1783-7. doi: 10,1016/j,febslet,2008,04,057.

88. Papatheodorou L, Weiss N, Vascular oxidant stress and inflammation in hyperhomocysteinemia, Antioxid Redox Signal, 2007;9(11):1941-58. doi: 10,1089/ars,2007,1750.

89. Cohen MP, Intervention strategies to prevent pathogenetic effects of glycated albumin, Arch Biochem Biophys, 2003;419(1):25-30. doi: 10,1016/j,abb,2003,08,012.

90. Singh NR, Rondeau P, Hoareau L, Bourdon E, Identification of preferential protein targets for carbonylation in human mature adipocytes treated with native or glycated albumin, Free Radic Res, 2007;41(10):1078-88. doi: 10,1080/10715760701487674.

91. Ishizaka N, Ishizaka Y, Nagai R, Toda E, Hashimoto H, Yamakado M, Association between serum albumin, carotid atherosclerosis, and metabolic syndrome in Japanese individuals, Atherosclerosis, 2007;193(2):373-9. doi: 10,1016/j,atherosclerosis,2006,06,031.

92. Jin SM, Hong YJ, Jee JH, Bae JC, Hur KY, Lee MK, Kim JH, Change in serum albumin concentration is inversely and independently associated with risk of incident metabolic syndrome, Metabolism, 2016;65(11):1629-1635. doi: 10,1016/j,metabol,2016,08,006.

93. Abril-Ulloa V, Flores-Mateo G, Solà-Alberich R, Manuel-y-Keenoy B, Arija V, Ferritin levels and risk of metabolic syndrome: meta-analysis of observational studies, BMC Public Health, 2014;14:483. doi: 10,1186/1471-2458-14-48.

94. Kunutsor SK, Apekey TA, Walley J, Kain K, Ferritin levels and risk of type 2 diabetes mellitus: an updated systematic review and meta-analysis of prospective evidence, Diabetes Metab Res Rev, 2013;29(4):308-18. doi: 10,1002/dmrr,2394.

95. Wrede CE, Buettner R, Bollheimer LC, Schölmerich J, Palitzsch KD, Hellerbrand C, Association between serum ferritin and the insulin resistance syndrome in a representative population, Eur J Endocrinol, 2006 Feb;154(2):333-40. doi: 10,1530/eje,1,02083.

96. Suárez-Ortegón MF, Ensaldo-Carrasco E, Shi T, McLachlan S, Fernández-Real JM, Wild SH, Ferritin, metabolic syndrome and its components: A systematic review and meta-analysis, Atherosclerosis, 2018;275:97-106. doi: 10,1016/j,atherosclerosis,2018,05,043.

97. Liu WY, Lian LY, Zhang H, Chen SD, Jin XZ, Zhang N et al, A Population-Based and Clinical Cohort Validation of the Novel Consensus Definition of Metabolic Hyperferritinemia, J Clin Endocrinol Metab, 2024;109(6):1540-1549. doi: 10,1210/clinem/dgad749.

98. Grundy SM, Hypertriglyceridemia, insulin resistance, and the metabolic syndrome, Am J Cardiol, 1999;83(9B):25F-29F. doi: 10,1016/s0002-9149(99)00211-8.

99. Taskinen MR, Diabetic dyslipidaemia: from basic research to clinical practice, Diabetologia, 2003;46(6):733-49. doi: 10,1007/s00125-003-1111-y.

100. Pantoja-Torres B, Toro-Huamanchumo CJ, Urrunaga-Pastor D, Guarnizo-Poma M, Lazaro-Alcantara H, Paico-Palacios S et al,; Insulin Resistance and Metabolic Syndrome Research Group, High triglycerides to HDL-cholesterol ratio is associated with insulin resistance in normal-weight healthy adults, Diabetes Metab Syndr, 2019;13(1):382-388. doi: 10,1016/j,dsx,2018,10,006.

101. Luc K, Schramm-Luc A, Guzik TJ, Mikolajczyk TP, Oxidative stress and inflammatory markers in prediabetes and diabetes, J Physiol Pharmacol, 2019;70(6). doi: 10,26402/jpp,2019,6,01.

102. Esser N, Paquot N, Scheen AJ, Inflammatory markers and cardiometabolic diseases, Acta Clin Belg, 2015;70(3):193-9. doi: 10,1179/2295333715Y,0000000004.

103. Shoelson SE, Lee J, Goldfine AB, Inflammation and insulin resistance, J Clin Invest, 2006 Jul;116(7):1793-801. doi: 10,1172/JCI29069. Erratum in: J Clin Invest, 2006;116(8):2308.

104. Park HS, Park JY, Yu R, Relationship of obesity and visceral adiposity with serum concentrations of CRP, TNF-alpha and IL-6, Diabetes Res Clin Pract, 2005;69(1):29-35. doi: 10,1016/j,diabres,2004,11,007.
105. Gregor MF, Hotamisligil GS, Inflammatory mechanisms in obesity, Annu Rev Immunol, 2011;29:415-45. doi: 10,1146/annurev-immunol-031210-101322.