



**T.C.
DÜZCE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
AİLE HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI**

**OBEZİTE POLİKLİNİĞİNE BAŞVURAN HASTALARDA HOMA-IR
İLE TRİGLİSERİD GLUKOZ İNDEKSİ VE PLAZMA ATEROJENİK
İNDEKS İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ
DR. MERT CAN TUNCEL**

DÜZCE-2023



T.C.

DÜZCE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

AİLE HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI

**OBEZİTE POLİKLİNİĞİNE BAŞVURAN HASTALARDA HOMA-IR
İLE TRİGLİSERİD GLUKOZ İNDEKSİ VE PLAZMA ATEROJENİK
İNDEKS İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DR. MERT CAN TUNCEL

TEZ DANIŞMANI

DOÇ. DR. ZERRİN GAMSIZKAN

DÜZCE-2023

ÖNSÖZ

Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı'ndaki uzmanlık eğitimim süresindeki mesleki gelişimimde büyük katkıları olan başta Aile Hekimliği Anabilim Dalı Başkanı ve Tez Danışmanım Sayın Doç. Dr. Zerrin GAMSIZKAN'a, Sayın Dr. Öğr. Üyesi Abdulkadir KAYA'ya ve Sayın Dr. Öğr. Üyesi H. Nejat KÜÇÜKDAĞ'a

Tezimin istatistiksel analizinde destek veren Prof. Dr. Şengül CANGÜR'e

Asistanlık süresince geçirdiğimiz her günü anlamlı kılan tüm asistan arkadaşlarıma,

Hayatım boyunca desteklerini hiç eksik etmeyen kıymetli anneme, babama, abime ve ablama,

Mutluluk kaynağım biricik eşime ve canım kızıma teşekkür ederim.

Dr. Mert Can TUNCEL

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR DİZİNİ	iv
TABLolar DİZİNİ	vi
ÖZET	vii
ABSTRACT	viii
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Obezite	3
2.1.1. Obezitenin tanımı	3
2.1.2. Obezitenin epidemiyoloji	3
2.1.3. Obezitenin etyolojisi.....	4
2.1.4. Obezitenin ölçüm ve değerlendirilmesi.....	9
2.1.5. Obezite ile ilgili hastalıklar	9
2.1.6. Obezite tedavisi	17
2.2. İnsülin	20
2.2.1. İnsülinin molekül yapısı	20
2.2.2. İnsülin sekresyonu	21
2.2.3. İnsülin reseptörü ve sinyal mekanizması.....	22
2.2.4. İnsülinin metabolik etkileri	22
2.3. İnsülin direnci	23

2.3.1. Tanımı	23
2.3.2. İnsülin direnci mekanizması.....	23
2.3.3. İnsülin direnci etyopatogenezi.....	25
2.3.4. İnsülin direncinin dokular üzerindeki etkisi	26
2.3.5. İnsülin direncinin klinik özellikleri	27
2.3.6. İnsülin direncini belirleme yöntemleri	27
2.4. Plazma Aterojenik İndeks.....	32
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	34
3.1. Araştırmanın Tipi.....	34
3.2. Araştırmanın Yeri ve Zamanı	34
3.3. Araştırma Grubu ve Tasarımı	34
3.4. Veri Toplama Araçları.....	34
3.5. İstatistiksel Analiz	34
4. BULGULAR.....	36
5. TARTIŞMA	44
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	49
7. KAYNAKLAR	51

KISALTMALAR DİZİNİ

AHI: Apne/Hipopne İndeksi

AKŞ: Açlık Kan Şekeri

DKB: Diyastolik Kan Basıncı

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

FDA: Food and Drug Administration (Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi)

GLP1: Glukagon Benzeri Peptid-1

GLUT: Glukoz Taşıyıcı Protein

HDL: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein

HOMA-IR: Homeostasis Model Assessment of İnsulin Resistance

KAH: Koroner Arter Hastalığı

KVH: Kardiyovasküler Hastalıklar

LDL: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein

MC4R: Melanokortin 4 Reseptörü

MetS: Metabolik Sendrom

NAYKH: Non alkolik yağlı karaciğer hastalığı

NCEP-ATP III: Ulusal Kolesterol Eğitim Programı 3. Erişkin Tedavi Paneli

OSAS: Obstrüktif Uyku Apnesi Sendromu

PAİ: Plazma Aterojenik İndeks

PKOS: Polikistik Over Sendromu

sdLDL: Küçük Yoğun Düşük Yoğunluklu Lipoprotein

SGLT-2: Sodyum Glukoz Ko-Transporter-2

SKB: Sistolik Kan Basıncı

SYA: Serbest Yağ Asidi

T2DM: Tip 2 Diyabetes Mellitus

TEKHARF: Türkiye Erişkin Kalp Sağlığı ve Hipertansiyon Araştırması ve Risk Faktörleri

TG: Trigliserit

TOHTA: Türkiye Obezite ve Hipertansiyon Taraması Sonuçları Araştırması

TURDEP: Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Çalışması

TyG: Trigliserit Glukoz İndeksi

VKİ: Vücut Kitle İndeksi

VLDL: Çok Düşük Yoğunluklu Lipoprotein



TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. Yetişkinlerde VKİ'ye göre antropometrik değerlendirme

Tablo 2. Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri

Tablo 3. Hastaların yaş, antropometrik ölçümler, laboratuvar değerleri, VKİ, HOMA-IR, TyG ve PAİ değerlerinin ortalama ve medyan değerleri

Tablo 4. Hastaların demografik, antropometrik ve laboratuvar verilerinin VKİ'ne göre karşılaştırılması

Tablo 5. Hastaların demografik, antropometrik ve laboratuvar verilerinin HOMA-IR'ye göre karşılaştırılması

Tablo 6. Hastaların demografik, antropometrik ve laboratuvar verilerinin TyG'ye göre karşılaştırılması

Tablo 7. Hastaların demografik, antropometrik ve laboratuvar verilerinin PAİ'ye göre karşılaştırılması

Tablo 8. TyG ile HOMA-IR arasındaki ilişkinin VKİ gruplarına göre karşılaştırılması

Tablo 9. Hastalar VKİ'ne göre gruplanarak VKİ'nin HOMA-IR, TyG ve PAİ ile olan ilişkisinin karşılaştırılması

Tablo 10. HOMA-IR<2.5 ve HOMA-IR≥2.5'e göre TyG ve PAİ'nin kesme değerleri

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada obezite polikliniğine başvuran hastalarda HOMA-IR ölçümünün Trigliserit Glukoz indeksi (TyG) ve Plazma Aterojenik İndeks (PAİ) ile olan ilişkisini karşılaştırmayı amaçladık.

Yöntem: Bu çalışmaya Düzce Üniversitesi Aile Hekimliği Obezite polikliniğine 01.01.2022-31.12.2022 tarihleri arasında başvuran 205 hasta dahil edildi. Hastaların laboratuvar verileri kullanılarak HOMA-IR, TyG ve PAİ değerleri hesaplanarak birbirleriyle olan ilişkileri değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmamıza katılan 205 hastanın %78.5'ini kadınlar oluşturmaktaydı. Çalışmada hem kadınların hem de erkeklerin en fazla Evre 1 obez grupta olduğu saptandı. VKİ arttıkça kilo, AKŞ, LDL, insulin, HOMA-IR ve TyG değerlerinde anlamlı bir artış olduğu görüldü. HOMA-IR değerine göre insulin direnci olan grupta ölçülen kilo, VKİ, AKŞ, Trigliserit, İnsülin, TyG, PAİ değerleri diğer gruba göre anlamlı düzeyde daha yüksek saptandı (sırasıyla $p<0.001$, $p<0.001$, $p<0.001$, $p=0.044$, $p<0.001$, $p=0.004$, $p=0.003$). TyG indeksine göre insulin direnci olan grupta ölçülen yaş, AKŞ, LDL, T.Kolesterol, Trigliserit, İnsülin, HOMA-IR, PAİ değerleri diğer grupta ölçülen değerlerden anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu (sırasıyla $p=0.006$, $p=0.003$, $p<0.001$, $p<0.001$, $p<0.001$, $p<0.001$, $p<0.001$, $p<0.001$). PAİ'ne göre yüksek riskli olan grupta ölçülen LDL, T. Kolesterol, Trigliserit, HOMA-IR değerleri diğer gruplarda ölçülen değerlerinden anlamlı düzeyde daha yüksek saptandı (sırasıyla ($p<0.001$, $p=0.008$), ($p<0.001$, $p=0.001$), ($p<0.001$, $p<0.001$), ($p=0.013$, $p=0.038$)).

Sonuç: Çalışmamızda yaygın olarak kullanılan insulin direnci belirteci olan HOMA-IR'nin yeni nesil TyG ve PAİ indeksleri ile bir korelasyon içinde olduğunu saptadık. Birinci basamak laboratuvar hizmeti verilen çoğu birimde insulin düzeyi ölçülemediği için TyG indeksi insulin direncini belirlemek için kullanılabilir. PAİ ile de hastaların kardiyometabolik riskleri kolaylıkla değerlendirilebilir.

Anahtar Kelimeler: Obezite, HOMA-IR, Trigliserit Glukoz indeksi, Plazma Aterojenik İndeks

ABSTRACT

Objective: In this study, it was aimed to compare the relationship between HOMA-IR measurement and Triglyceride Glucose index (TyG) and Plasma Atherogenic Index (PAI) in patients admitted to the obesity outpatient clinic.

Method: 205 patients who applied to Düzce University Family Medicine Obesity Polyclinic between 01.01.2022 and 31.12.2022 were included in this study. HOMA-IR, TyG and PAI values were calculated using the laboratory data of the patients and their relations with each other were evaluated.

Results: 205 patients were involved in our study, and 78.5% of them were female. It was determined that both women and men were mostly in the Stage 1 obese group. It was observed that there was a significant increase in weight, FPG, LDL, insulin, HOMA-IR and TyG values as BMI increased. According to the HOMA-IR value, the weight, BMI, FPG, Triglyceride, Insulin, TyG, and PAI values measured in the group with insulin resistance were found to be significantly higher than the other group ($p<0.001$, $p<0.001$, $p<0.001$, $p=0.044$, $p<0.001$, $p=0.004$, $p=0.003$ respectively). Age, FPG, LDL, T. Cholesterol, Triglyceride, Insulin, HOMA-IR, PAI values measured in the insulin resistance group according to the TyG index were significantly higher than the values measured in the other group ($p=0.006$, $p=0.003$, $p<0.001$, $p<0.001$, $p<0.001$, $p<0.001$, $p<0.001$, $p<0.001$ respectively). LDL, T. Cholesterol, Triglyceride, HOMA-IR values measured in the high-risk group according to PAI were found to be significantly higher than the values measured in the other groups ($(p<0.001, p=0.008)$, ($p<0.001, p=0.001$), ($p<0.001, p<0.001$), ($p=0.013, p=0.038$) respectively).

Conclusion: In our study, we found that HOMA-IR, which is a widely used indicator of insulin resistance in accordance with the literature, is in a correlation with the new generation TyG and PAI indices. The situation where insulin resistance cannot be determined due to the inability to measure the insulin level in most units where primary laboratory services are provided can be eliminated by using the TyG index, and the cardiometabolic risks of the patients can be easily evaluated with PAI.

Keywords: Obesity, HOMA-IR, Triglyceride Glucose index, Plasma Atherogenic Index

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Aile hekimliği bireylerin sağlık sistemiyle ilk temas noktasını oluşturan, yaş, cinsiyet veya kişinin başka herhangi bir özelliğine bakmaksızın hizmet almak isteyenlere açık ve sınırsız hizmet sağlayan bir yapıdır. Bireylerin hastalıklarının tanı, tedavi ve rehabilitasyon süreçlerinden sorumlu olan aile hekimleri bu görevlerinin yanı sıra bireylerin sağlıklılık ve iyilik halinin de devamlılığını sağlama görevini yerine getirir(1). Birinci basamak sağlık hizmeti sunumu yapan aile hekimliğinin en temel özelliği koruyucu hekimliktir. Aile hekimleri birincil korumada birçok hastalıkta olduğu gibi obezitede de önemli rol oynamaktadırlar. Başlangıçta gelişmiş ülkelerin bir sağlık sorunu olarak görülen obezite, ülkelerin gelir düzeyinin artması, sağlıksız ve hızlı tüketim beslenme alışkanlığının özendirilmesi, sedanter yaşam tarzının yaygınlaşması vb. nedenlerle zamanla tüm dünyanın önemli bir sağlık sorunu haline geldi. Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) 2016 verilerine göre 18 yaş üstü bireylerin %39'u fazla kilolu iken %13'ünün ise obezdir. Ülkemiz nüfusunun %32.1'inin obez bireylerden oluşmasıyla Avrupa lkeleri içerisinde obezite indeksinde birinci sırada yer almaktadır (2).

Obezite, insülin direncinin en sık neden olduğu metabolik durum olarak tanımlanmaktadır. Kilo alımının artmasıyla birlikte insülin direncindeki artış, endotel fonksiyon bozukluğu, kardiyovasküler hastalık, tip 2 diyabetes mellitus vb. durumların gelişmesi riskinde artışa neden olmaktadır (3). Metabolik sendromun önemli bir komponenti olan insülin direncinin ölçümündeki altın standart metot, öglisemik hiperinsülinemik klemp metodudur. Maliyetli ve kolay uygulanabilir olmayan bu metot yerine açlık kan glukozu ve açlık insülini kullanılarak hesaplanan HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment) daha çok tercih edilmektedir (4). TyG (Trigliserit-Glukoz İndeksi) insülin direncinin saptanmasında kullanılan bir başka metottur (5). PAİ (Plazma Aterojenik İndeks) de metabolik sendromun neden olduğu kardiyovasküler risk durumunun belirlenmesinde kullanılan bir yöntemdir (6).

Obez bireylerde kilo alımıyla birlikte başlayan insülin direnci, metabolik sendrom ve kardiyovasküler risk artışının değerlendirilmesinde, kişilerin birinci basamak sağlık hizmeti sunucuları olan aile hekimleri tarafından değerlendirilebilmesi için her daim uygulanabilir ve ucuz maliyetli tetkikler olması önem arz etmektedir.

İnsülin direncinin değerlendirilmesinde açlık insülininin Aile Sağlığı Merkezi (ASM) şartlarında bakılması her merkezde mümkün olmamaktadır. HOMA-IR'ye alternatif olarak kullanılacak TgG tespitinde açlık trigliserit ve açlık kan glukoz değerinin ölçülmesi daha mümkündür. Obez hastalarda insülin direncine ek olarak kardiyovasküler riskin değerlendirilebilmesi içinde ASM koşullarında PAI hesaplamasında kullanılacak olan açlık trigliserit ve HDL kolesterol değerlerinin bilinmesi yeterli olacaktır.

Bu çalışmada birinci basamak sağlık hizmeti sunumunun doğasına uygun şekilde maliyet etkin, kolay ve her merkezde uygulanabilecek biyokimyasal parametrelerin, ek risk faktörü olmayan fazla kilolu ve/veya obez hasta başvurularında insülin direnci ve kardiyovasküler riskin belirlenmesindeki etkililiğini değerlendirmeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Obezite

2.1.1. Obezitenin tanımı

Obezite, fazla kiloluk ile eşdeğer olmayıp bireylerde normal değerlerin üzerinde yağ birikimi olarak tanımlanmaktadır. Yağ birikimin ölçülebilirliği için farklı metotlar geliştirilmiştir. Vücut Kitle İndeksi (VKİ) bu yöntemler arasında, bireylerin boy ve vücut ağırlıkları bilindiğinde, “VKİ= Ağırlık (kg)/Boy (m²)” gibi basit bir formülle kolaylıkla hesaplanabilmektedir. Yetişkin erkeklerin vücut ağırlığının %15-18'i, kadınların ise %20-25'i yağ dokusundan oluşmaktadır. Bu dağılımın erkeklerde %25'in, kadınlarda %30'un üzerine çıkması obeziteye neden olmaktadır (7). Aşırı kiloluluk için 24 kg/m² ve obezite için de 28 kg/m²'lik kesim noktalarının tavsiye edildiği Çin gibi Asya alt popülasyonları için ülkeye özel kesim noktaları geliştirilmiştir (8).

Tablo 1. Yetişkinlerde VKİ'ye göre antropometrik değerlendirme(7)

Gruplar	VKİ [Ağırlık (kg)/Boy (m ²)]
Zayıf	<18,50
Normal	18,5-24,99
Fazla kilolu	25,00-29,99
Obez	≥30,00
Evre I obez	30,00-34,99
Evre II obez	35,00-39,99
Morbid obez	40,00-49,99
Süper obez	≥50,00

*VKİ: Vücut Kitle İndeksi

2.1.2. Obezitenin epidemiyoloji

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) başta olmak üzere, toplum sağlığını ilgilendiren verileri değerlendiren birçok ulusal/uluslararası kuruluş için obezite verileri büyük bir önem arz etmektedir. Bu kuruluşlar obezitenin önlenmesi için bir dizi girişimde bulunmaktadır (9). DSÖ'nün 2016 verilerine bakıldığında obezite sıklığının

1975'den bu zamana 3 kattan fazla bir artış gösterdiği, dünya üzerinde 350 milyona yakın çocuk ve adolesanın, 2 milyara yakın da erişkinin fazla kilolu ve obez olduğu tespit edilmiştir. Mortalite nedenleri arasında önemli bir yeri olan obezite nedeniyle, her yıl yaklaşık 3 milyon kişi hayatını yitirmektedir (2).

Türkiye'nin obezite prevalansındaki yaygınlığı ve yıllar içindeki artışına bakıldığında dünya ile bir paralellik gösterdiği görülmektedir. Yıllar içerisinde ön planda erişkin kadınlar olmak üzere tüm gruplarda obezite prevalansında artış gerçekleşmiştir. 1997/98 yıllarında yapılan Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Çalışması'nda (TURDEP-I), ülkemizdeki erişkin popülasyonda kadınların %29.9'unun , erkeklerin %12.9'unun ve toplamda da nüfusun %22,3'ünün obez olduğu saptanmıştır (10). 2000 yılında yapılan Türkiye Obezite ve Hipertansiyon Taraması Sonuçları Araştırması'nda (TOHTA), obezite prevalansı kadınlarda %36 erkeklerde %21,5 olarak bulunmuştur (7). Türkiye Erişkin Kalp Sağlığı ve Hipertansiyon Araştırması ve Risk Faktörleri (TEKHARF) çalışmasının ilk etabında, 2000 yılında ülkemizdeki obezite sıklığının kadınlarda %43 ve erkeklerde %21,1; çalışmanın 2003 yılındaki ikinci etap sonuçlarında ise sıklığın kadınlarda %44,2 ve de erkeklerde %25 oranında olduğu görülmüştür.

2010 yılına gelindiğinde, yapılan TURDEP-II çalışması ile ülkemizdeki obezite prevalansının %32'ye yükseldiği görülmüştür. Bu çalışmayla 12 yıl içerisinde obezite prevalansında %44 gibi bir artış gözler önüne serilmektedir (11).

2.1.3. Obezitenin etyolojisi

Bireylerin besinlerden aldığı enerjinin, harcadığı enerjinin üzerinde olması enerji dengesinde bir bozulma/fazlalık oluşturup obeziteye neden olmaktadır. Bu dengenin bozulmasında genetik, metabolik, hormonal, psikolojik, sosyoekonomik ve sedanter yaşam tarzı gibi birçok etken yer almaktadır (3).

2.1.3.1 Genetik nedenler

Genetik nedenler obezitenin oluşmasında önemli yer tutmaktadır. 2007 yılındaki çalışmada ilk tanımlanan FTO (Fat mass and obesity-associated protein) genin ardından şimdiye kadar yapılan 60 Genom Boyu İlişkilendirme Çalışmasının

verilerine göre obezite ile ilgili 1100'den fazla genetik kromozomal bölgenin tanımlanması obezitenin genetik bir yatkınlığının olduğunu düşündürmektedir (12). Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 1 (PCSK1) ve Melanocortin-4-Reseptör (MC4R) geninin konjenital eksikliği, Proopiomelanocortin (POMC) kodlayan gende mutasyon, Brain Derived Neurotrophic Factor (BDNF) ve Tropomyosin reseptör kinaz B (TrkB) mutasyonu, leptin kodlayan Lep ve ob geni mutasyonu vücudun yağ dengesini bozarak daha fazla yağ depolanmasına neden olur (13).

Sendromik obezite, nörogelişimsel anormallikler ve diğer organ/sistem malformasyonlarından kaynaklanan şiddetli obezitedir. Bu durum, tek bir gendeki veya birkaç geni kapsayan daha büyük bir kromozomal bölgedeki değişikliklerden kaynaklanabilir (14). Poligenik obezite, birçok genin kümülatif katkısıyla oluşur. Ayrıca, bazı kişiler, sahip oldukları çoklu genler nedeniyle aşırı kilo alırlar. Bu tür genlerin varlığı, artan kalori alımına, artan açlık durumuna, aşırı yeme kontrolünün azalmasına, tokluğun azalmasına, vücut yağını depolama eğiliminin artmasına ve hareketsiz kalma eğiliminin artmasına neden olabilir (15).

Obeziteye neden olabilecek birkaç nöroendokrin ve kromozomal hazırlayıcı durum vardır. Prader-Willi Sendromu (PWS), baskılı genlerin eksikliği nedeniyle hipotalamik işlev bozukluğu olan nörogelişimsel bir bozukluktur (16). 16p11.2, 2q37 (brakidaktili mental retardasyon sendromu; BDMR), 1p36 (monozomi 1p36 sendromu), 9q34 (Kleefstra sendromu), 6q16 (PWS-like sendromu), 17p11.2 (Smith Magenis sendromu; SMS) ve 11p13 (WAGR sendromu) gibi delesyonların olduğu genetik nedenlerin de obeziteye yol açtığı görülmüştür (17).

2.1.3.2. Epigenetik nedenler

Bilinen epigenetik mekanizmalar arasında DNA metilasyonu, histon modifikasyonları ve MikroRNA aracılı düzenleme yer alır. Bunlar bir nesilden diğerine mayotik veya mitotik olarak geçebilir. Perinatal ve embriyo-fetal gelişim periyodunun insan doku ve organlarının programlanmasında kritik bir rol oynadığını gösteren kanıtlar vardır (18). Leptin yağ dokusu regülasyonunda kritik roller oynar. Maternal metabolik durum, doğumda leptin profilinin DNA metilasyonunu etkileyerek obezitenin metabolik yeniden şekillenmesini etkileyebilir (19). Histonlar, DNA

paketlemesinde işlev gören proteinlerdir. Histonlardaki modifikasyonlar, adipogenez ve obezite gelişiminin epigenetik düzenlenmesi ile ilişkilidir (20). MikroRNA'lar, gen susturma ve transkripsiyon sonrası değişiklikler yoluyla gen ekspresyonunu düzenleyebilen 18 ila 25 nükleotid uzunluğunda RNA dizileridir. MikroRNA'lar, adiposit farklılaşması ve proliferasyonu dahil olmak üzere çeşitli biyolojik süreçlerde işlev görür. Aynı zamanda obez bireylerde görülen düşük dereceli inflamasyon ve insülin direnci ile ilişkilidirler (21).

2.1.3.3. Endokrin nedenler

Obeziteye yol açan endokrin nedenler arasında Diyabetes melitus, Cushing sendromu, Polikistik Over Sendromu (PKOS), Büyüme hormonu eksikliği, Leptin hormonu eksikliği/direnci ve hipotiroidizm yer almaktadır.

Dolaşımdaki aşırı glukokortikoid seviyelerine aşırı maruziyetten kaynaklanan Cushing sendromunda ana bulgu olan abdominal obezitenin yanında, ay dede yüz görünümü olarak tanımlanan yanaklarda, temporal bölgede ve buffola hörgücü benzetmesi yapılan dorso-servikal alanda yağ birikimi olmaktadır. Obezite, kas güzçsüzlüğü, depresyon vb. spesifik olmayan semptomlarla karşılaşıldığında Cushing sendromundan şüphelenilmelidir (22).

Leptin hormonu adipoz dokudan üretilir ve aktif formu kanda serbest şekilde bulunur. Leptin gıda alımı, vücut kitlesinin korunması ve üreme fonksiyonlarını düzenlerken, fetal gelişim, proinflamatuvar bağışıklık yanıtı, angiogenesis ve lipoliz gibi durumlarda da büyük rol oynar. Leptin kan düzeyi açlık ve enerji kısıtlaması sırasında azalırken, beslenmeyle birlikte artmaktadır. Leptin enerji alımını azaltmak için oroksojenikler (örn. Nöropeptit Y, AgRP (aguti ilişkili peptit)) tarafından aktive edilen nöronal yolları baskılarken, anoroksejenikler (örn. Alfa-melanosit uyarıcı hormon) tarafından hedeflenen yolları aktive etmektedir. Leptin hormonu eksikliğinin ve/veya direncinin gelişmesi bireylerde obeziteye yol açmaktadır (23).

Vücut kompozisyonu ile tiroid hormonları yakından ilişkili görünmektedir. Tiroid hormonları bazal metabolizmayı ve termogenezi düzenlerken lipid ve glikoz metabolizmasında, gıda alımında ve yağ oksidasyonunda önemli bir rol oynar.

Hipotiroidizm durumunda metabolik hız da azalmaya bağlı kilo alımında artışa neden olmaktadır (24).

Polikistik over sendromu (PKOS), reproduktif dönemdeki kadınlarda en sık görülen endokrin bozukluk olan infertilitenin önde gelen nedenlerinden biridir. Tanı kriterleri arasında hiperandrojenizm, oligo/anovülasyon ve polikistik over morfolojisi bulunur. PKOS'lu birçok kadın aynı zamanda fazla kilolu veya obezdir. Hiperinsülinemi, oligomenore ve hiperandrojenizm ile birlikte karakterize PKOS patogeneğinde temel bir rol oynar. PKOS'ta artan androjen üretimi, viseral yağ birikmesine neden olur, bu da insülin direncine ve hiperinsülinemiye yol açarak bu kısır döngüyü daha da artırır (25).

Büyüme hormonu, çocukluktaki doğrusal büyüme üzerindeki etkilerine ek olarak, yetişkin yaşamında da devam eden metabolizma, vücut kompozisyonu, fiziksel kapasite ve ruh halinin düzenlenmesinde önemli bir rol oynar. Erişkin büyüme hormonu eksikliği (BHE), viseral obezite, bozulmuş yaşam kalitesi ve artmış mortalite ile ilişkili metabolik anormallikler ile karakterizedir (26).

2.1.3.4. Yaşam tarzı ve obezite

Modern çağın bir gerçeği olarak tüm topluluklara sirayet etmiş olan fiziksel hareketliliğin azlığı olarak tanımlanan sedanter yaşam tarzı, başta obezite olmak üzere diyabet, dislipidemi, hipertansiyon, koroner arter hastalığı gibi birçok kronik hastalığın prekürsörü durumundadır. Güçlü kanıtlar, fiziksel hareketsizliğin, bu tarz kronik hastalıkların yanı sıra meme ve kolon kanserleri başta olmak üzere birçok kanser türünün riskini artırdığını ve kişilerin yaşam beklentisini kısalttığını göstermektedir. Fiziksel aktivite adına elde edilecek her kazanımda kronik hastalık risklerinin azaldığı bilinmektedir (27).

2.1.3.5. İlaçlar ve obezite

İlaça bağlı kilo alımı, yaygın olarak kullanılan birçok ilacın ciddi bir yan etkisi olup, tedaviye uyumsuzluğa ve obeziteye bağlı komorbid durumların alevlenmesine

yol açar. İnsülin, insülin sekretagogları veya tiazolidindion tedavisi ile elde edilen iyileştirilmiş glisemik kontrole genellikle kilo alımı eşlik eder. Psikotropik tedavide de kilo alımı yaygındır. Atipik antipsikotik ilaçların (klozapin, olanzepin, risperidon ve ketiapin) belirgin kilo alımına neden olduğu bilinmektedir. Amitriptilin, mirtazapin ve bazı serotonin geri alım inhibitörleri antidepresanlar, yalnızca depresif belirtilerdeki iyileşme ile açıklanamayan kayda değer kilo alımına neden olmaktadır. Benzer durum, lityum, valproik asit ve karbamazepin gibi duygudurum dengeleyicileriyle de gözlenmektedir (28).

2.1.3.6. Obezite ve mikrobiyata

Disbiyozis olarak tanımlanan bağırsak mikrobiyata dengesizliğinin nörolojik bozukluklar, inflamatuvar barsak hastalığı, yetersiz beslenme, kanser, diyabet gibi nedenlerin yanı sıra obeziteyle de yakından ilişkili olduğu gösterilmiştir (29). Araştırmalar, kalori kısıtlamasının bağırsak mikrobiyomunu faydalı bir şekilde yeniden şekillendirebileceğini öne sürerken antibiyotik kullanımının bağırsak mikroflorasına diyabet ve obezite ile sonuçlanacak şekilde olumsuz zarar verebileceğini söylemektedir. İnsan çalışmaları, mikrobiyom değişikliklerinin obezite ile ilişkili olduğuna dair bulguları desteklemekle birlikte, kesin mekanizmalar (mikroflora çeşitliliğinin oranları ve miktarları gibi) hala bilinmemektedir (30).

2.1.3.7. Psiko-sosyal nedenler

Obezite salgını, yüksek oranda ödüllendirici ve enerji açısından yoğun gıdaların daha fazla mevcudiyetinden kaynaklanan artan enerji ile körüklenmiştir. Şeker ve yağ oranı yüksek yiyecek ve içecekleri tüketmeye teşvik etmeye yönelik yapılan pazarlama teknikleri, insan davranışını olumsuz yönde etkilemektedir. Gıda reklamları tahıllar, sebzeler ve meyvelerden daha fazla et, şeker, soda ve fast food için yapılmaktadır. Reklamı yapılan bu ürünler ucuz, uzun saklama ömrüne sahip ve tadı "dayanılmaz" olacak şekilde tasarlanmaktadır. Çok yağlı ve yoğun şekerli abur cubur gıdalar kokain, eroin vb. bağımlılık yapan ilaçlar gibi beynin ödül merkezlerini uyararak bağımlılık yapmak üzere tasarlanarak üretilmektedir (31).

2.1.4. Obezitenin ölçüm ve değerlendirilmesi

Obezitenin saptanmasında kullanılan doğrudan ve dolaylı ölçüm yöntemleri vardır. Bireylerin obezite durumlarının en doğru tespiti için yağ doku ile yağsız kitleyi ayırarak değerlendirmek gerekmektedir.

Nötron aktivasyon analizi, su altı ağırlık ölçümü, total vücut suyu, toplam vücut potasyum ölçümü, ultrasonografi (USG), bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MRG), biyoelektriksel impedans (BIA), total vücut geçirgenliği, dual foton absorpsiyometre (DPA), dual X-ışını absorpsiyometre (DEXA) gibi doğrudan ölçüm yöntemleri vücut yağını en doğru şekilde tespit etmektedir (32).

Dolaylı yöntemler arasında deri kıvrım kalınlığı, bel çevresi, kalça çevresi, bel/kalça oranı ile değerlendirme olmakla birlikte en sık kullanılan, vücut kitle indeksi (VKİ), vücut ağırlığının kilogram cinsinden boyunun metre cinsinden karesine (kg/m²) bölünmesiyle hesaplanır. Erişkin bireylerde VKİ'nin 25-30 arasında olması fazla kiloluluk, 30 ve üzerinde olması da obezite olarak tanımlanır (33).

2.1.5. Obezite ile ilgili hastalıklar

Kilo artışıyla birlikte kardiyometabolik hastalık riski de artmaktadır. Obeziteye bağlı gelişen insülin direnci ve endotelial disfonksiyon ile vasküler inflamasyon, dislipidemi ve hipertansiyon meydana gelebilmektedir. Bu patogenetik değişikliklerde ateroskleroz gelişimine neden olmaktadır. Obezitenin süresi ve şiddetindeki artışla doğru orantılı olarak kardiyometabolik ve diğer sistemik problemlerde artış görülmektedir. Kronik hastalıklarda ister ana neden obezite olsun isterse komorbid bir durum olarak görülsün, komplikasyon gelişme durumu ve tedavinin düzenlenmesinde yaşanan zorluklarda obezitenin varlığı büyük bir dezavantaj oluşturmaktadır (34).

2.1.5.1. Metabolik sendrom

Metabolik sendrom (MetS), hipertansiyon, abdominal obezite, insülin direnci ve aterojenik dislipidemi içeren bir metabolik anormallikler kümesidir. Altta yatan risk faktörlerinin en önemlileri abdominal obezite ve insülin direnci olmakla birlikte

fiziksel inaktivite, yaşlanma, hormonal dengesizlik ve genetik yatkınlık da önemli yer tutmaktadır.

Metabolik sendromun tanısına yönelik olarak DSÖ'nün 1998 yılındaki ilk tanımlama kriterlerinden bu zamana çeşitli sınıflama ölçekleri ileri sürülmüştür. 2001'de Ulusal Kolesterol Eğitim Programı 3 sayılı Yetişkin Paneli (NCEP-ATP III), bel çevresi, trigliserid, HDL kolesterol, kan basıncı ve açlık glukoz düzeyi gibi tanı kriterlerinden oluşan bir sistem önerdi. Bu beş ölçütten herhangi üçünde anormallik olması metabolik sendrom olarak nitelendirildi (35).

Tablo 2. Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri(35)

Ölçütler	Kategorik olarak kesim noktaları
Artmış bel çevresi	Erkeklerde ≥ 102 cm Kadınlarda ≥ 88 cm
Yüksek Trigliserit	≥ 150 mg/dl (1.7 mmol/L) veya İlaç tedavisi ile Trigliserit düşürme
Azalmış HDL-K	Erkeklerde < 40 mg/dL (1.03 mmol/L), Kadınlarda < 50 mg/dL (1.3 mmol/L) veya İlaç tedavisi
Artmış kan basıncı	Sistolik KB ≥ 130 mm Hg veya Diastolik BP ≥ 85 mm Hg veya Antihipertansif ilaç kullanımı
Yüksek açlık glukozu	≥ 100 mg/dl veya İlaç tedavisi

KB, kan basıncı.

Bel çevresi ölçümünde sağ iliak kristanın üst noktası belirlenir, abdomen çevresi ve iliak kristanın üst noktasından ölçüm yapılır. Ölçüm sırasında mezura gevşek veya deriye bası yapacak kadarsıkı tutulmamalı ve yere paralel olmalıdır. Ölçüm, ekspiriyum sonunda yapılır.

Metabolik sendromun tedavi hedeflerinde ateroskleroz gelişme riskini azaltmak ve Tip 2 Diyabetes mellitusa (T2DM) gidişi önlemek için sigara kullanımını sonlandırmak, fiziksel aktiviteyi artırmak, LDL-kolesterol, glukoz ve kan basıncını normal düzeylere getirmek yer almaktadır (35).

2.1.5.2. Diyabetes mellitus

Diyabet varlığı obezite ile yakın ilişki içerisinde. DSÖ verilerine göre fazla kilo ve obezite kaynaklı T2DM gelişme durumu %44 gibi yüksek bir orandadır. Obezite ile ilişkili diyabet prevalansının 2025 yılına kadar ikiye katlanarak 300 milyona ulaşması beklenmektedir(36).

Henüz diyabet gelişmeden önce başlayan hiperinsülinemi ve insülin direnci nedeniyle karbonhidrat metabolizması bozulmaya başlar. Zaman içerisinde prediyabet ve diyabete evrilen bu durumun önüne geçilmesi için obez bireylerin yakın takipte tutulması önerilmektedir(37).

T2DM'i olan bireylerin aynı zamanda obez olması durumunda her iki hastalık için ortak fayda sağlayan kilo verilmesi, fiziksel aktivitenin düzenlenmesi, sigara ve alkolün bırakılması gibi yaşam tarzı değişikliklerinin yanı sıra farmakoterapide kilo alımına neden olmayan, hatta kilo kaybı da sağlayabilen ajanlar seçilmesi önerilmektedir. Sülfanilüreler, glinidler, tiazolidinedionlar ve insülinler kilo alımına neden olabilmektedir. Metformin, DPP-4 inhibitörleri, alfa glukozidazlar kilo kontrolünde nötr etkiye sahip ajanlardır. GLP-1 reseptör agonistleri ve SGLT-2 inhibitörlerinin kilo kaybettirici özelliği tedavi seçiminde göz önünde bulundurulabilir (38).

Bariyatrik cerrahi, yaşam tarzı değişikliği ve uygun farmakoterapiye rağmen istenilen hedeflere ulaşılamayan, VKİ>30 olup T2DM gibi metabolik hastalıklara sahip obez bireylerde endikasyon oluşturmaktadır (39).

2.1.5.3. Dislipidemi

Dislipidemi obezite ile birlikte görülen bir metabolik durum olup VKİ'ndeki artışla doğru orantılı olarak artmaktadır. Obezitenin tipik dislipidemisi, artmış trigliserit (TG), total kolesterol, küçük yoğunluklu LDL (sdLDL) ile birlikte normal veya hafif artmış LDL'den ve azalmış HDL'den oluşur (40).

Obezitede dislipideminin ayırt edici özelliği, artmış açlık ve tokluk TG seviyesi ile birlikte yüksek sdLDL ve düşük HDL'dir. Hipertrigliseridemi, TG açısından zengin lipoproteinlerin klirensinin gecikmesine yol açmaktadır. Obeziteye bağlı aşırı hepatik VLDL üretimi, TG lipolizinin azalması yanı sıra adipositlerden karaciğere ve diğer

dokulara artan serbest yağ asidi geçişi gibi diğer lipid anormallikleri de görülmektedir (41).

Kilo alımıyla birlikte ilk ortaya çıkan kardiyovasküler risk faktörü olan dislipidemide verilen her 3 kg'da TG'de 15 mg/dl azalma, her 5-8 kg'da LDL'de 5mg/dl azalma ve HDL'de 2-3 mg/dl artış görülmektedir. Fiziksel aktivite ve sağlıklı beslenme düzenlemelerinin yanı sıra istenilen hedeflere ulaşamayan hastalarda medikal veya bariyatrik cerrahi gibi diğer tedavi seçenekleri düşünülebilir (42).

2.1.5.4. Hipertansiyon

Kilo alımıyla birlikte hipertansiyon görülme sıklığında doğrusal bir artış görülmektedir. Obezite kan basıncı artışına neden olan kan volümü ve vasküler direnç artışına neden olmaktadır. Vücut kitlesine eklenen her 10 kg'lık artış SKB'da 3 mmHg, DKB'da ise 2,3 mmHg artışa neden olmaktadır(43).

Obezitenin tetiklediği kan basıncı artışının altında inflamasyon, oksidatif stres, adipokinler (adiponektin, leptin vb.), sempatik sistem ve renin -anjiyotensin-aldosteron sistemi yatmaktadır (44). Artan adipoziteye bağlı artmış oksidatif stres, endotel disfonksiyonu ve azalmış nitrik oksit görülür. Oksidatif stresin artışı sempatik sinir sisteminde uyarım artırımına neden olur. Aşırı adipoz dokuya bağlı artan anjiyotensin 1 ve 2 reseptör ekspresyonu ve anjiyotensin 2, anjiyotensin dönüştürücü enzim ve aldosteron seviyelerinin dolaşımında artması kan basıncı yüksekliğine neden olur (45).

Obezitede artmış sempatik sinir sistemi aktivitesi ve renin-anjiyotensin aldosteron sistemi aktivitesinin kombinasyonu aynı zamanda bozulmuş natriürez, artmış renal sodyum reabsorpsiyonu ve ekstraselüler hacim genişlemesine neden olarak obezitede hipertansiyon gelişimini daha da ilerletir (46).

Kilo verme ilaçlarını plasebo ile karşılaştıran hipertansif yetişkinlerin randomize kontrollü çalışmalarında, orlistat ve fentermin/topiramatin kan basıncını düşürdüğü görülmüştür (47).

Obez hipertansif bireylerde anti-hipertansif ajan olarak sırasıyla ACEI veya ARB ve kalsiyum kanal blokerlerinin kullanılması, beta blokerler kilo alımına neden oldukları için kullanılmaları gereken durumda, karvedilol ve nebivolol kullanılması önerilir (43).

2.1.5.5. Kardiyovasküler hastalıklar

Aşırı kilo ve obezite, artmış kardiyovasküler hastalık riski ile ilişkilidir. Bu, bir yandan obezitenin doğrudan kendisinin, diğer yandan da hipertansiyon, diyabet, insülin direnci ve uyku apne sendromu vb. obezite ile ilişkili tıbbi durumların bir sonucudur. Obezite kardiyovasküler sistem üzerinden koroner arter hastalığı, hipertansiyon, kalp yetmezliği, ani kardiyak ölüm, atrial fibrilasyonun yanı sıra inme, venöz tromboemboli ve pulmoner hipertansiyona da neden olmaktadır (48).

Bireylerde VKİ'ne göre obez olarak tanımlanmayıp, bel çevresi ölçümlerinde normalin üstünde bulunması durumunda "normal kilolu obez" olarak tanımlanırlar. Bu abdominal obezitenin varlığı durumu kardiyovasküler hastalık riski için büyük önem arz etmektedir (49). Obezite ve ateroskleroz, adaptif immün süreçlerin aktivasyonunun önemli bir rol oynadığı kronik inflamatuvar durumlar olarak kabul edilmektedir. Obezitede kan lipid profilinde görülen LDL, SYA yüksekliği, HDL düşüklüğü gibi bozulmalar inflamatuvar sistemde aktivasyona neden olmaktadır. Yağ dokusu endotelial disfonksiyonu, pıhtılaşma bozukluğu ve sistemik enflamasyon uyarımlarındaki artışla birlikte, TNF- α , IL-6, MCP-1, leptin ve resistin gibi adipositokinlerin devreye girmesiyle ateroskleroz gelişimi görülmektedir (50). Alınan her 10 kg'la birlikte koroner arter hastalığı gelişme riskinde %12, SKB'da 3 mmHg ve DKB'da 2,3 mmHg artış meydana geldiği saptanmıştır (51).

Fazla kilo ve obezitenin kalp yetmezliği geliştirme riskini artırdığı bilinmektedir. Obezite, tüm kalp yetmezliği tanılarının yaklaşık yarısından sorumlu olan korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği (HFpEF) riskini arttırmaktadır. Obezite kaynaklı kalp yetmezliğinin kesin mekanizmaları tam olarak anlaşılacakla birlikte, artan hem iskelet kası kitlesi hem de vücut suyundan kaynaklanan aşırı yağlı ve yağsız kitle merkezi bir rol oynar (52). Framingham Kalp Çalışması verilerine göre, VKİ'nin 1 kg/m² artması kalp yetmezliği riskini erkeklerde %5, kadınlarda ise %7 oranında artırmaktadır (53).

Obez hastalarda normal kilolu popülasyona kıyasla atriyal fibrilasyon gelişme riski 1,5 kat daha fazladır (54). VKİ'deki 1 birimlik artış, yeni gelişen atriyal fibrilasyon sıklığını %4 artırmaktadır. Atriyal fibrilasyonu olan hastalarda ani

kardiyak ölüm, inme, tromboembolik komplikasyonlar ve kalp yetmezliği riskinde artış görülürken, bu kişilerin hastanede kalış süresinin uzamasına, yaşam kalitelerinde ve fiziksel kapasitelerinin kötüleşmesine neden olduğu bilinmektedir (55).

Obezitenin neden olduğu serebrovasküler hadiseler incelendiğinde, VKİ'deki bir birimlik artışın, iskemik riskte %4'lük ve hemorajik inmelerde %6'lık bir artışa neden olduğu görülmüştür (56).

2.1.5.6. Kanser

Obezitenin birçok hastalıkla olduğu gibi kanserle de ilişkisi olduğu bilinmektedir. Fazla kiloluluk ve obezite, tüm kanser vakalarının yaklaşık %20'sini oluşturmaktadır. Erkeklerde daha çok özefagus, tiroid, kolon, böbrek, karaciğer, melanom, multipl miyelom, rektum, safra kesesi, lösemi, lenfoma ve prostat kanserleri görülürken, kadınlarda endometriyum ve postmenopozal meme kanseri ön planda görülmektedir (57).

Obezitenin derecesi arttıkça kanser riskinde de artış olduğu gösterilmiştir. Normal kilolulara kıyasla fazla kilolu veya obez olanlarda kanser riski, kadınlar dikkate alındığında, fazla kilolularda %8, VKİ'i 30-34,9 kg/m² olanlarda %18, 35-39,9 kg/m² olanlarda %32, ≥ 40 kg/m² olanlarda ise %62 arttığı bulunurken erkeklerde ise kanser riski VKİ'i 30-34,9 kg/m² olanlarda %9, 35-39,9 kg/m² olanlarda %20, ≥ 40 kg/m² olanlarda ise %52 artmış bulunmuştur (58).

2.1.5.7. Non alkolik yağlı karaciğer hastalığı

Dünya çapında kronik karaciğer hastalığının en yaygın nedeni olan non alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH), obezite ve insülin direnci ile güçlü bir şekilde ilişkilidir. NAYKH basit steatoz olarak bilinen minimal inflamasyonun olduğu karaciğer yağ infiltrasyonundan, fibrozisin eşlik edip etmediği hepatosit balonlaşması inflamatuvar hücre infiltratı ile belirgin non alkolik steatohepatit (NASH) ve siroza kadar değişebilen bir karaciğer hastalığı spektrumunu ifade eder. NAYKH prevalansı genel toplumda %25 saptanırken diyabetli bireylerde %50'nin üzerinde bulunmuştur (59). Karaciğer biyopsisi NAYKH'nın tanısında altın standart olmasına rağmen klinik pratik uygulamada obezitesi, insülin direnci, diyabeti ve metabolik sendromu olan

bireylerde bu hastalıktan şüphelenildiğinde karaciğer fonksiyon testleri ve karaciğer ultrasonografisi ile girişimsel olmayacak şekilde değerlendirilmektedir. VKİ'indeki %5'lik bir azalma NAYKH'da %25'lik bir iyileşmeyi sağlamaktadır (60).

2.1.5.8. Polikistik over sendromu

Polikistik over sendromu (PKOS) kadınlarda ovulatuvar ve menstürel düzensizlik, subfertilite, infertilite, klinik olarak belirgin hiperandrojenizm ve metabolik disfonksiyonun önemli bir nedenidir. Üreme çağındaki kadınlarda en sık görülen endokrin bozukluk olarak bilinmektedir. Hiperandrojenik klinik belirtiler (hirsutizm, saç dökülmesi, akne), oligo/anovulasyon ve ultrasonda overlerde polikistik görüntü belirteçlerinden en az ikisinin varlığı tanı koymada yeterlidir (61).

PKOS'lu kadınlarda fazla kiloluluk ve/veya obezite durumu %35-85 arasında olup sağlıklı kadınlardaki obezite ortalamasının çok üstündedir. Abdominal obezite hirsutizm ve menstruel bozuklukları tetikleyip PKOS'taki klinik tablonun ortaya çıkmasına neden olur. Obeziteye eşlik eden hiperinsülinemi ovarian androjen üretimi artışıyla karaciğerden seks hormon bağlayıcı globülin üretiminde azalmaya bağlı periferde androjenlerin etkinliğinin artıp hiperandrojenizm ve hirsutizm gibi PKOS semptomlarına neden olur. Öte yandan, PKOS'ta artan androjen üretimi, visseral yağ birikmesine neden olur. Bu da insülin direncini ve hiperinsülinemi artırarak bir kısır döngü meydana getirir (62).

2.1.5.9. Depresyon

Depresyon ve anksiyete bozuklukları yaygın ve engelleyici ruh sağlığı durumlarıdır. Obez bireyler için oluşturdukları tehlike çok geniş kapsamlıdır. Metabolik ve ruh hali disfonksiyonu arasındaki değiş tokuş, obezite şiddetini ve ilişkili çok sayıda sağlık riskini artıran bir umutsuzluk, aşırı yeme ve fiziksel hareketsizlik döngüsünü devam ettirebilir(63).

Obez bireylerde depresyon insidansı yaklaşık %30 olup, genel popülasyonda ölçülenden yüksektir (64). Bir çalışmada da obez bireylerin yaşam boyu depresyon geliştirme olasılığının %55 daha fazla olduğu, buna karşın depresif bireylerin genel popülasyona göre obez olma olasılığının %58 daha fazla olduğunu bulunmuştur (65).

Depresyon, iştah ve uyku gibi homeostatik işlevleri modüle ederek çeşitli şekillerde ortaya çıkabilir. En yaygın biçim olan melankolik depresyon, hipofaji, hiposomni ve anhedonia ile ayırt edilir. Obez bireylerde, özellikle de metabolik sendromunla birlikte olan kişilerde anhedoniye aşırı yeme, uyuşukluk ve hipersomnianın eşlik ettiği depresyonun atipik alt türü görülmektedir (66).

Atipik depresyonu olan bireyler, kısmen antidepresanlara daha zayıf tepki gösterdikleri için genellikle daha zorlu bir depresyon seyrine sahiptir. Atipik depresyon aşırı yeme ve kilo alımını öngördüğünden ve kilo alımını teşvik eden antidepresan tedavilerle metabolik riskler yoğunlaştırılabileceğinden, bir kısır döngü halinde hastalığın ilerlemesine neden olabilmektedir (67).

2.1.5.10. Obstrüktif uyku apne sendromu

Obstrüktif uyku apnesi sendromu (OSAS), aralıklı hipoksemi, otonomik dalgalanma ve uyku bölünmesi ile sonuçlanan tekrarlayan tam ve kısmi üst solunum yolu obstrüktif olaylarla karakterizedir. OSAS belirtileri arasında gürültülü horlama, tanıklı apne, boğulma hissi ile uyanma, gündüz aşırı uyku hali, sabahları baş ağrısı, konsantrasyon güçlüğü ve yaşam kalitesinde azalma yer almaktadır (68).

30 ila 70 yaş arası yetişkinler arasında, erkeklerin yaklaşık %13'ünün kadınların %6'sının orta ila şiddetli OSAS formlarına sahip olduğu saptanmıştır (69). Genel olarak, obez ve metabolik sendromlu hastaların %50 ila %60'ında OSAS olduğu tahmin edilmektedir (70).

OSAS'lı hastalar, uyanıklık sırasında hava yolu açıklığını koruyan üst hava yolu kaslarının aktivitesini artırarak üst hava yolu daralmasını telafi edebilirler. Buna karşılık, uyku sırasında kaslarda gevşeme meydana geldiğinde ve üst solunum yollarında tıkanıklık meydana geldiğinde bu koruyucu etki kaybolur. Obezite, hava yolunun içindeki ve çevresindeki yumuşak doku yapılarının genişlemesini teşvik ettiği ve böylece faringeal hava yolunun daralmasına önemli ölçüde katkıda bulunduğu için OSAS için önemli bir risk faktörüdür (71). Akciğer hacmi, artan karın yağ kütlesi ve yaslanmış postürün bir kombinasyonu ile belirgin şekilde azalır. Akciğer hacmindeki azalma, hava yolunun daralmasına zemin hazırlayan uzunlamasına trakeal traksiyon kuvvetlerini ve faringeal duvar gerilimini azaltabilir (72).

VKI'nin $>29 \text{ kg/m}^2$ olması OSAS riskini 10 kat artırmaktadır. Vücut ağırlığındaki %10'luk artışın apne/hipopne indeksinde(AHI) %30'luk bir artışa neden olduğu görülmüştür (73).

2.1.6. Obezite tedavisi

Obezite tedavisinde diyet değişikliği, fiziksel aktivitede artış ve davranış değişikliği sağlanması gibi yaşam tarzı değişiklikleri ile birlikte medikal tedavi ve obezite cerrahisi gibi diğer seçenekler de mevcuttur (74).

Tedavideki temel hedef 6-12 aylık süreçte %5-10'luk bir kilo kaybını sağlamaktır. Bunun içinde özellikle ilk 3-4 aylık süreçte hastalar yakın takip edilmelidir. Yeterli düzeyde kilo hedefine ulaşılamadığında tedavi gözden geçirilip alternatif yöntemlere başvurulmalıdır (75).

2.1.6.1. Diyet tedavisi

Fazla kilolu ve obez bireylerde kilo kaybının sağlanabilmesi için birçok türde diyet seçenekleri geliştirilmiştir. Sağlıklı bir beslenme dengesinin sağlanabilmesi için günlük alınan besinlerin %50-55'inin karbonhidrat, %25-30'unu yağ ve geri kalan %15-20'sinin proteinlerden oluşması gerekmektedir. Günlük 500-1000 kkal kadar kalori açığı oluşturacak düşük kalorili diyet ve 800 kkal/gün altında bir kalori alım hedefi olan çok düşük kalorili diyet de obez bireylerde enerji alımını azaltarak kilo kaybını sağlamayı hedeflemektedir. Bunların yanı sıra yüksek proteinli ($>25-30$), az yağlı (<30) ve düşük karbonhidratlı (60-130 gram/gün) gibi besin komponentlerinin miktarında arttırma/azaltma yapılan diyetler de mevcuttur.

Günlük tüketimde karbonhidrat seçimini patates, pirinç, beyaz ekmek gibi glisemik indeksi yüksek gıdaların yerine glisemik indeksi düşük olan tam tahıllı ekmekler, kuru baklagiller, süt, yoğurt, sebze ve meyvelerden yapılması, su tüketiminin 2 lt/gün'e yakın tutulması ve 5 gram/günün altında tuz kullanımı önerilmektedir. Son zamanlarda popüler hale gelen Aralıklı oruç, Atkin, Dukan gibi diyetler olmakla birlikte yüksek oranda doymamış yağları (zeytin, avokado, diğer bitki yağları), sebze, meyve, tam tahıllar, baklagiller gibi düşük glisemik indeksli karbonhidratları, orta düzeyde süt ve süt ürünlerinin ve az miktarda et ve et ürünlerinin

tüketildiği Akdeniz diyetinin kardiyovasküler riskleri azaltmada, kilo kaybı ve kontrolünde diğerlerine oranla çok daha başarılı olduğu görülmüştür (76).

2.1.6.2. Fiziksel aktivite

Obezitede kilo kaybının sağlanmasında yaşam tarzı değişikliği bileşenlerinin en önemli paydaşlarından birisi de fiziksel aktivitedir. Diyet düzenlemelerinin yanında egzersize başlanması veya ideal şekilde olması için düzenleme yapılması gerekmektedir. Egzersiz planı mevcut hastalıklara, mevsime, yaşanan bölgeye, çalışma şartlarına göre bireyselleştirilerek yapılmalıdır. Egzersiz yoğunluk tespiti pratik olarak yürüyüş esnasında bireyin sesinde bir değişiklik olmuyorsa düşük, konuşurken daha sık nefes alma gereksinimi duyuyorsa orta ve birkaç kelime konuştuğundan sonra derin nefes alma ihtiyacı oluyorsa yüksek olarak tanımlanır. Egzersiz esnasında kişinin kalp hızının 200'den kişinin yaşı çıkarılıp bulunan değerlerin %40-50 oranında olması durumu düşük, %50-70 oranında olması orta ve %70-90 oranında olması yüksek yoğunluk olarak değerlendirilir (77).

Fiziksel aktivite planında günlük en az 30 dk ya da haftada toplam 150 dk olacak şekilde orta yoğunluklu veya haftada 75 dk yüksek yoğunluklu yürüme, bisiklete binme, yüzme ve koşma gibi aerobik egzersizler önerilmektedir. Aerobik egzersizlerle birlikte haftada iki ya da üç gün omuz, kol, sırt, karın, kalça ve bacak kasları gibi büyük kas gruplarını çalıştıracak direnç egzersizleri ile kilo verilirken kas kitlesinin korunması sağlanmaktadır (78). Porsiyon kontrollü diyetlerin uygulanmasıyla kısa süreli kilo kaybı sağlanabilir. Fakat uzun vadeli kilo kontrolü, yüksek düzeyde fiziksel aktivite ve muayene kontrollerinin devamlılığı yoluyla sağlanabilir. Çoğu durumda, yaşam tarzı değişikliği sayesinde, vücut ağırlığında dramatik bir kayıp gerçekleşerek kardiyovasküler riskte önemli bir azalma sağlanır (79).

2.1.6.3. Davranış tedavisi

Obezite tedavisinin en önemli bileşenlerinde birisi de davranış değişikliğinin sağlanmasıdır. Obez bireyler yeme bozuklukları açısından mutlaka değerlendirilmelidir. Tıkınırcasına yeme ve gece yeme bozukluğu gibi ağır durumların yanı sıra fast food, atıştırmalık, abur cubur vs. kötü besinleri tercih edilmesi ve keyif

almak veya stresle baş edilemediğinde yemeğe yönelmek gibi davranışlar görülebilmektedir. Anormal şekilde beslenmeye ve fiziksel aktiviteye engel olan durumların tespit edilerek, bireylerin bu durumların üstesinden gelme becerilerinin kazandırılmasını hedefleyen davranış terapileri uygulanmaktadır. Davranış terapisinde beslenme eğitimi ve egzersize ek olarak; kendini izleme, hedef belirleme, dürtü kontrolü, davranışsal yerine koyma ve pozitif pekiştirme gibi kişinin farkındalığını artırıp tedaviye doğrudan katılımını sağlayan beceriler bulunmaktadır (80). Obezite tedavisinde, diyet ve egzersiz düzenlemesiyle birlikte davranış terapileri uygulanıldığında tedavi başarısını arttırdığı ve hedeflenen vücut ağırlığının korunduğu görülmüştür (81).

2.1.6.4. Medikal-ilaç tedavi

VKİ ≥ 30 (veya eşlik eden hastalıkları olan VKİ ≥ 27) olan ve tek başına yaşam tarzı değişikliği ile kilo veremeyenler için farmakoterapi önerilir. ABD FDA (Gıda ve İlaç İdaresi), mide ve ince bağırsak içeriğinin hacmini ve elastikiyetini artırarak tokluk hissine katkıda bulunan ve kilo kaybına neden olan Gelesis, açlığı azaltıp tokluk hissini artırabilen Naltrekson-Bupropion, beslenme sonrası yağ emilimini azaltan Orlistat, T2DM'de de kullanılan açlığı bastırıp tokluk hissi yaratan Liraglutide, migren baş ağrılarını veya nöbetlerini tedavi etmek için kullanılan topiramamat ile iştahı azaltan fentermin karışımı Fentermin-Topiramamatı kısa süreli obezite tedavisi için uygun görmüştür(82). FDA ayrıca 2020'nin sonunda POMC, PCSK1 veya LEPR eksikliği nedeniyle şiddetli obezitesi olan kişilerde kullanılan bir MC4R agonisti olan Setmelanotid'in de kullanımını onaylamıştır(83).

2.1.6.5. Cerrahi tedavi

VKİ > 35 veya VKİ > 30 olup obezite ile ilişkili tip 2 DM, hipertansiyon dislipidemi, uyku-apne sendromu gibi en az bir komorbiditenin eşlik ediyor olması halinde , yaşam tarzı değişiklikleri veya farmakoterapi ile kilo veremeyen bireyler için bariatrik cerrahi başka bir seçenektir(39). Bariatrik cerrahi seçenekleri arasında en çok uygulanan SG (sleeve gastrektomi) olmakla birlikte , BPD (Bilio-pankreatik diversiyon), RYGB (Roux-en-Y gastrik baypas) ve AGB (ayarlanabilir gastrik

bantlama) gibi diğer yöntemler de yer almaktadır(84). Bariatrik cerrahi adayları, kardiyovasküler, pulmoner vs. diğer sistem hastalıklarının varlığı ve bu komorbid durumların kontrolü dahil olmak üzere uygun cerrahi risk açısından değerlendirilmelidir. Perioperatif risklerin hastalar tarafından iyi algılanması gerekmektedir. Bariatrik cerrahi öncesi psikolojik değerlendirme, majör depresyon, tıknırcasına yeme bozukluğu, madde kötüye kullanımı gibi psikopatolojisi olan hastaların belirlenmesi tedavi başarısını etkilemektedir (85).

2.1.6.6. Fekal Mikrobiyata Nakli

Fekal Mikrobiyata Nakli, son zamanlarda obezite tedavisinde araştırmacıların ilgisini çekmektedir. Sağlıklı bireylerden obez hastalara mikropların naklinin kilo verme ve korumada etkili olabileceğine dair umut verici göstergeler vardır. Çığır açan bir anahtar çalışmada, Ridaura ve ark. obezite için uyumsuz insan ikizlerinden mikropsuz farelere fekal nakil gerçekleştirmiş. Obez bireylerin mikrobiyotasına sahip farelerde obezite geliştirirken, sağlıklı bireylerin mikrobiyotasına sahip fareler zayıf kaldığı görülmüş (86). Vrieze ve ark. zayıf donörlerden alınan mikrobiyatanın transplantasyondan sonra obez, diyabetik yetişkin erkeklerde mikrobiyal çeşitliliği ve insülin duyarlılığını iyileştirebilmişlerdir (87).

2.2. İnsülin

2.2.1. İnsülinin molekül yapısı

İnsülin pankreas langerhans adacık hücrelerinin beta hücrelerinden üretilen 51 aminoasitten oluşan glikoz, yağ ve protein gibi enerji metabolizması ve homeostazın sağlanmasında görevli önemli bir hormondur(88). İnsanlarda 11. kromozomdaki INS geni tarafından üretilen insülin, başlangıçta bir preproinsülin olarak çevrilir ve daha sonra sinyal dizisinin bir sinyal peptidaz tarafından bölünmesi üzerine Düz Endoplazmik Retikulum (RER)'de proinsüline dönüşür. RER'de proinsülin, üç disülfid bağının oluşumu yoluyla yarı sarmal A alanını ve sarmal B alanını birbirine bağlayarak 3B proinsülin konfigürasyonunda katlanır ve stabilize edilir. Golgi aparatına geçtikten sonra, uygun şekilde katlanmış proinsülin, C-peptidi parçalayan prohormon

dönüştürücü PC1/3 ve PC2 yoluyla işlendiği, henüz olgunlaşmamış salgı granüllerine ayrılır. Daha sonra, karboksipeptidaz E, C-terminal bazik amino asitleri ortaya çıkan peptit zincirlerinden uzaklaştırır. Nihayetinde aktif yapısı, her iki zincir arasında üç disülfür bağı ile birbirine bağlanan 21 amino asitlik zincir A ve 30 amino asitlik zincir B adlı iki zincirden oluşur (89, 90).

İnsülinin farmakolojik yarı ömrünün 5 ila 8 dakika arasında olduğu tahmin edilmektedir. Karaciğer, böbrekler ve diğer bazı dokulardaki insülinaz aktivitesi ile metabolize edilir(91).

2.2.2. İnsülin sekresyonu

Besin alımının ardından glukoz, glukoz taşıyıcı (GLUT) 2 aracılığıyla pankreatik β hücrelerine taşınır. Pankreatik β hücreleri glikozu alıp, glikoliz yoluyla bozunmasını sağlar. Krebs döngüsü başlatıldıktan sonra, hücre içi ATP seviyeleri artar, bu da K^+ kanallarının kapanmasına neden olarak Ca^{2+} kanallarını açan zar geçirgenliğinde bir değişikliğe neden olur. Bu, hücre iskeletinin yeniden şekillenmesini ve insülin granüllerinin daha sonra kan dolaşımı yoluyla tüm periferik organlara ve beyne ulaşacak olan hormonu serbest bırakmak için plazma zarına translokasyonunu indükler (92).

Pankreasın β hücrelerinde insülin sentezi uyarıldıktan sonra portal ven yoluyla karaciğere verilir. Bu süreçte insülinin %50'den fazlası karaciğerden hepatositler tarafından elimine edilir. Kalan insülin hepatik ven yoluyla vücudu terk eder ve sayısız görevini yerine getirmek için arteriyel dolaşım yoluyla vücudun geri kalanına dağıldığı kalbe gider. Son olarak, dolaşımdaki kalan insülin böbrekte parçalanır (90).

Glikoz alımıyla birlikte pankreas β hücrelerinden insülin salınımı bifazik olarak gerçekleşmektedir. Bir miktar glikoz alındıktan sonra ilk 10-20 dakikalık süreçte düşüşü sağlamak için ilk fazda ani ve yüksek bir insülin salınımı olmaktadır. Sonrasındaki süreçte yavaş yavaş sürekli insülin salınımı gerçekleşmektedir. İkinci faz olarak gerçekleşen bu süreçte öglisemik hale gelinceye kadar insülin salınımı devam eder. Toplamda salınan insülinin yaklaşık %80-85 kadarı ikinci fazda gerçekleşmektedir (93).

Yüksek dozda uzun süreli glikoz uyarımına maruz kalan β hücrelerinde geçici duyarsızlaşma yaşanmaktadır. Hiperglisemik bu durum VKİ'deki artışla doğru orantı göstermektedir. Obez bireylerde insülin salgısının fazla olduğu görülmekle birlikte pulsatil salınımın bozulmasıyla postprandial insülin salınımı normalden fazla olarak gerçekleşmektedir (94).

2.2.3. İnsülin reseptörü ve sinyal mekanizması

İnsülin reseptörü glikozile edilmiş, disülfid bağı olan $\alpha 2\beta 2$ tetramerik yapıdan oluşur. Reseptör insülinin α alt ünitesine bağlanması üzerine aktive olur. Aktive olmuş insülin reseptörü PI3K/AKT insülin sinyal yolunun aktivasyonuna izin verir. Bu durum, GLUT-4'ün hücre zarına translokasyonunu sağlar ve böylece glikozun hücreye girmesine izin verilir (95).

İnsülin düzeyi ile reseptörlerin sayısı ve duyarlılığı arasında ters orantı bulunmaktadır. Obezite, yoğun karbonhidrat tüketimi ve yüksek kortizol seviyesinde insülinin reseptörlere bağlanmasında azalma görülmektedir. Açlık ve egzersiz bu durumu tersine çevirmektedir (96).

İnsülin reseptörünün sentezinin azalmasına, plazma zarına taşınmasının bozulmasına, bağlanma afinitesinin bozulmasına veya tirozin kinaz aktivitesinin azalmasına neden olan 100'den fazla *INSR* mutasyonu tespit edilmiştir. Donohue sendromu ve Rabson-Mendenhall sendromu gibi sınırlı intrauterin ve postnatal büyüme, dismorfik özellikler, değişmiş glikoz homeostazi ve erken ölüm ile karakterize durumların görüldüğü nadir *INSR* mutasyonları kalıtsal insülin direncine neden olmaktadır (97).

2.2.4. İnsülinin metabolik etkileri

Organizmanın temel enerji kaynağı olan glukozun dokulara taşınması sinir hücreleri, eritrositler, böbrek tübül hücreleri gibi nadir yerler haricinde insülin aracılı gerçekleşmektedir. İnsülin aracılı glukoz alımı ile hücrelerde glukoz kullanımını gerçekleştirirken, protein, yağ ve glikojenin yıkımının önüne geçilmiş olur.

İnsülinin etkisiyle karaciğerde glikojen yapımı artırılır, hepatik ketogenez önlenir, glikoneogenez engellenir, trigliserit ve VLDL sentezi artar. Kas dokusunda

ise aminoasit transportunda, ribozomal protein sentezinin ve glikojen sentezinde artış meydana gelir. Adipoz dokuda da insülin yağ asidi ve trigliserit yapımında artışa neden olur. İnsülin sekresyonunda intestinal hormonlar, arjinin, lösin gibi amino asitler ve sülfanilüre grubu oral antidiyabetik ajanlar etkilidir. Bunlar insülinin üretimini değil sekresyonunu sağlarlar (98).

2.3. İnsülin direnci

2.3.1. Tanımı

İnsülin direnci, insülin hedefleyen dokularda yüksek fizyolojik insülin seviyelerine azalmış yanıt verme durumu olarak tanımlanır. Normal insülin gereksinimlerini karşılamak için, prediyabetik durumda insülin seviyeleri yükselir, bu da kalıcı hiperinsülinemiye ve hiperglisemi kaynaklı hücre yetmezliğine neden olur.(99)

İnsülin direnci kavramı ilk olarak Himsworth (1936) tarafından diyabetik hastalara insülin ve glikozu eş zamanlı olarak uyguladıklarında aldıkları sonuçlarla tanımlanmıştır. Bir grup hastada verilen insülin ile kan şekerinin sabit kalması ve düşme gözlenmesi durumuna insüline duyarlılık, diğer grupta ise kan şekerinin yükselmesi görülüp insüline bir direncin olduğu şeklinde yorumlanmıştır(100).

2.3.2. İnsülin direnci mekanizması

İnsülin direnci ilk tanımlandığı zamanda direnç mekanizmasının reseptör kaynaklı olduğu yönünde yapılan çalışmalar ön plandadır. Zaman içerisinde reseptör ve post-reseptör mekanizmalar üzerine yapılan araştırmalara insülin reseptörünün bir tirozin kinaz reseptörü olduğunun keşfiyle sinyal iletim kusurlarına yönelik araştırmalar da eklenmiştir(101).

2.3.2.1. Pre-reseptör nedenler

İnsülinin pankreas β hücrelerinden üretiminde genetik yapıda meydana gelen mutasyonlar, pro-insülinin insüline dönüşümündeki kusurlar, anti-insülin antikörlerinin varlığı ve insülin yıkımında meydana gelen artışlar gibi durumların

varlığında işlevsel insülin varlığının azalması veya dokularda insüline olan yanıtın azalması sonucu direnç gelişmektedir(102).

2.3.2.2. Reseptör nedenler

İnsülin reseptörü α ve β iki alt üniteden oluşmaktadır. İnsülin ekstrasellüler alandaki α alt üniteye bağlanırken, β alt ünite intraselüler kısımda yer almaktadır. Reseptöre bağlı insülin direnci daha çok ekstrasellüler bağlanma kusuru olmakla birlikte, reseptör sayısının azalması, insülin reseptörlerine bağlanan antikorların varlığı ve mutasyona bağlı yapısal kusuru olan reseptörlerin varlığı da diğer nedenler arasında yer almaktadır(103).

2.3.2.3. Post-reseptörel nedenler

İnsülin direncinin post-reseptör nedenleri arasında başlıca sinyal iletim bozuklukları, reseptör tirozin kinaz aktivitesinde azalma, glikoz taşınımı ve fosforilasyonunda azalma, glikojen sentetaz aktivitesinde bozulma, GLUT-4 mutasyonu gibi nedenler yer almaktadır.

İnsülin reseptörünün tirozin kinaz aktivitesinin bozulması insülin direncini oluştururken, yüksek kan şekerinin normal seviyelere getirildiğinde tirozin kinaz aktivitesinde düzelme sağlandığı görülmüştür. Yaşam tarzı değişikli ve kilo kaybının tirozin kinaz aktivitesinde normalleşmeyi sağladığının gözlenmesi, bu aktivite bozukluğunun aynı zamanda edinsel bir durum olarak da ortaya çıktığı şüphesini uyandırmıştır(104).

Glukoz taşıyıcı proteinler (GLUT) plazma glukozunun intraselüler alana geçişinde görevli hücre zarında bulunan integrin proteinlerdir. Birçok türü olan bu taşıyıcı proteinlerden GLUT-4 adipoz dokuda, iskelet ve kalp kasında bulunurlar. İskelet kası adipoz dokuya nazaran daha fazla oranda insülin bağımlı glukoz alımı gerçekleştirmektedir. GLUT-4 gen ekspresyonunun azalması durumda insülin direnci meydana gelmektedir(105).

2.3.3. İnsülin direnci etyopatogenezi

İnsülin direnci kalıtsal, edinilmiş ve bu iki grubun karışımı olarak meydana gelmektedir. Aşırı ve işlevsiz yağ dokusuna sahip olma, yaşlılık, sedanter yaşam tarzı, düzensiz ve kalitesiz beslenme, artmış sodyum alımı, glukokortikoidler, proteaz inhibitörleri, atipik antipsikotikler ve ekzojen insülinler gibi ilaçlara bağlı edinilmiş nedenler daha fazla görülmektedir. Kalıtsal nedenler arasında da miyatonik distrofi, ataksi-telenjipektazi, Alström sendromu, Rabson-Mendenhall sendromu, Werner sendromu, lipodistrofi, PKOS, Tip A ve Tip B insülin sendromları yer almaktadır(106).

İnsülin direncini oluşturan birçok nedenin arasında obezite kuşkusuz başı çekmektedir. Obezite kaynaklı insülin direnci post-reseptörel fosfatidilinozitol 3-kinaz (PI3-K) yolu üzerinden gerçekleşmektedir. Mitokondriyal disfonksiyon, kronik inflamasyon, mikrobiyotaya disbiyozu ve adipoz ekstraselüler matriks yeniden modellenmesi gibi nedenler obezitede insülin direncini oluşturmaktadır(107). Obezitenin neden olduğu insülin direncinin patogenezinde başka etiyolojik faktörler de öne sürülmüştür. Bu faktörler arasında oksidatif stres, iskelet kası ve karaciğerde hücre içi lipid birikimi ve azalmış β -oksidasyon yer almaktadır(108).

Tip A insülin direnci sendromu, insülin reseptörü yoluyla sinyal iletimindeki kusurlar nedeniyle şiddetli insülin direnci ile karakterize nadir bir hastalıktır. İnsülin reseptörlerinin azalmış bir ekspresyonu veya işlevinin görüldüğü Tip A insülin direnci sendromunda, genç kadınlarda daha sık görülmekle birlikte polikistik over sendromu, şiddetli insülin direnci, hiperandrojenizm ve akantozis nigrikans görülmektedir(109, 110).

Tip B insülin direnci sendromu, insülin reseptörlerine karşı otoantikörlerin üretildiği nadir bir otoimmün durumdur. Orta yaş grubu kadınlarda daha çok görülen bu otoimmün hastalıkta, refrakter geçici hiperglisemi, şiddetli insülin direnci ve sık hipoglisemi atakları meydana gelmektedir. Bu hastaların uygun bir tedavi rejimleri olmamakla birlikte mortalite nedenlerinin yarısından fazlası hipoglisemiye bağlı gelişmektedir(111).

Lipodistrofiler anormal yağ dokusu dağılımı, kullanımı ve metabolizması olan heterojen bir hastalık grubu olarak tanımlanmaktadır. Genellikle vücut yağının yeniden dağılımında periferik adipoz dokuda azalma görülürken merkezi yağ doku

artışı görülür. Lipodistrofiler yağ kaybının bölgesine göre lokal lipodistrofi, küçük alanlarda yağ kaybı, kısmi lipodistrofi, ekstremitelerden yağ kaybı ve generalize lipodistrofi üçe ayrılır. Ailesel ve edinilmiş olarak zaman endeksli sınıflandırması da mevcut olan lipodistrofilerin genetik formu, ilgili genlerden kaynaklı adipozit farklılaşmasında lipit metabolizmasında bozukluklara neden olurken, edinilmiş formları adipoz dokunun inflamatuvar yıkımına yol açan otoimmün ve inflamatuvar hastalıklarla ve daha yaygın olarak HIV tedavisinde kullanılan antiretroviral ilaçların kullanımıyla ilişkilidir. Lipodistrofilerde insülin direnci adipoz dokudaki sinyal yollarında meydana gelen bozulmalarla birlikte görülmektedir. Karaciğer, iskelet kası ve pankreas beta hücreleri gibi diğer insülin hedef dokularında aşırı visceral yağ birikimi ve ektopik yağ birikimi şiddetli insülin direncine neden olmaktadır. Hastaların çoğunda akantozis nigrikans, hirsutizm, polikistik over sendromu gibi insülin direncinin klinik belirtileri görülmektedir(112).

2.3.4. İnsülin direncinin dokular üzerindeki etkisi

İnsülin direncinin üç ana bölgesi kas, karaciğer ve yağ dokusudur. İnsülin direncinin, kas dokusunda immün aracılı inflamatuvar değişiklik ve aşırı serbest yağ asitleri ile başladığı ve ektopik lipid birikimine neden olduğu varsayılmaktadır(113).

Yağ dokusu, glikoz metabolizmasını ve kas ATP sentezini bozan adipokinleri, proinflamatuvar faktörleri ve serbest yağ asitlerini serbest bırakarak hem glikoz hem de lipid metabolizmasını etkileyen bir endokrin organdır. İnsülin, glikoz alımını, trigliserit sentezini ve hidrolizini, serbest yağ asidi ve gliserolün dolaşıma salınmasını baskılayarak yağ dokusu üzerinde etki eder. Adipoz doku ilişkili insülin direncinde, yüksek insülin seviyeleriyle birlikte lipolizin baskılanması bozulmakta ve dolaşımdaki serbest yağ asitleri artmaktadır. Dolaşımdaki serbest yağ asitlerinin seviyesindeki artış kas ve karaciğer metabolizmasını doğrudan etkileyerek insülin direncini artırmaktadır(114).

Besinlerin alınmalarının ardından glukozu dönüştürülmesiyle, dokular tarafından glukozun alımının %70'i kadarından kas dokusu sorumludur. Kalori alımı kas doku tarafından alınabilecek seviyenin üzerine çıktığında fazla glukoz karaciğere yönelir. Lipogenezin uyarılmasıyla trigliserit ve serbest yağ asitleri üretimi artırarak

karaciğer, kas ve yağ dokusunda ektopik yağ birikmesine neden olur. İnflamatuar belirteçlerin üretiminin yanı sıra insülin direnci de artar. Kas dokusunda insülin direncini etkileyen ek faktörler arasında fiziksel hareketsizlik ve genetik risk yer alır(115).

Kasta meydana gelen insülin direnci ile ektopik lipid birikimi tetiklenerek lipogenezisin uyarılıp karaciğere daha fazla glukozun gitmesine neden olur. Adipoz dokudaki insülin direncine bağlı lipoliz meydana gelirken, dolaşımda serbest yağ asitlerinin artması kas dokusunda steatoza ve insülin direncinin daha da şiddetlenmesine neden olur. Kalori alımının varlığında insülin, glikojenolizin inhibisyonu yoluyla hepatik glukoz üretimini azaltır ve glukozdaki postprandiyal artışı sınırlar. İnsülin direnci ile bu geri besleme mekanizması bozulur ve hepatik glukoz üretimi postprandiyal glukoz yükselse bile yükselmeye devam eder(116).

2.3.5. İnsülin direncinin klinik özellikleri

İnsülin direncine bağlı pek çok metabolik anormallik ve kronik durum oluşmaktadır. Bozulmuş açlık glukozu ve bozulmuş glukoz toleransı sonrasında gelişen prediyabet ve nihayetindeki diyabetes mellitus, endotelial disfonksiyona ve dislipidemiye bağlı aterosklerozis ve periferik arter hastalığı, overlerden testosteron salınımındaki artışa bağlı polikistik over sendromu, sempatik sinir sistemindeki uyarım artışına ve renal sodyum retansiyonuna bağlı hipertansiyon, fibrinojen ve plazminojen aktivatör inhibitör-1 artışına bağlı prokoagulan değişiklikler insülin direncine bağlı olarak görülen hastalıklardır. Bunlara ek olarak maligniteler, non alkolik yağlı karaciğer hastalığı, uyku apne sendromu, metabolik sendrom ve infertilite de insülin direnciyle iç içe olan durumlardır. Cushing sendromu, akromegali, hipotiroidizm gibi hormonal hastalıklar da insülin direnci ile ilişkilidir(106, 117).

2.3.6. İnsülin direncini belirleme yöntemleri

İnsülinin keşfinin ardından insülin duyarlılığının tespiti için oral glukoz tolerans testi kullanılmıştır. Eksojen insüline karşı tip 1 diyabetli bireyler insüline daha duyarlı oldukları görülürken tip 2 diyabetlilerde insüline karşı daha fazla direnç olduğu saptanmıştır. İlerleyen zamanda c-peptit ve insülinin daha hassas ölçülmeleri insülin

direncinin belirlenmesini nitelikli hale getirmiştir. Günümüzde insülin direncinin değerlendirilmesinde kullanılan doğrudan ve dolaylı pek çok yöntem vardır(4).

2.3.6.1. İnsülin glikoz c-peptit oranları

Glukoz, insülin ve c-peptit değerlerinin bilinmesiyle maliyet etkin ve kolay uygulanabilir bir ölçüm yöntemi olarak bu değerlerin birbirine oranlanması kullanıldığında altın standart ölçüm yöntemleri ile anlamlı duyarlılığa sahip olduğu bulunmuş.

İnsülin (pM)/Glukoz (pM) oranı > 22, Glukoz (mg/dl) / İnsülin (mU/ml) oranı < 6 veya İnsülin (pM) / c-peptid (pM) oranı > 0.1 olarak bulunması halinde insülin direncinin varlığı söylenebilmektedir(118, 119).

2.3.6.2. Glukoz sürekli infüzyon modeli- Continuous Infusion Of Glucose With Model Assessment (CIGMA)

CIGMA bozulmuş glukoz toleransını, insülin direncini ve pankreas β hücre fonksiyonunu değerlendirmek için geliştirilen bir ölçme yöntemidir. Bir saat boyunca dakikada hastanın kilosu başına 5 mg glikoz infüzyonu verilerek 0.,50.,55, ve 60. dakikalarda plazma glukoz ve insülin değerleri ölçülür. Normal bireyler için medyan değer 1.35 iken, hafif hiperglisemisi olan diyabetik hastalar için 4'dür(120).

2.3.6.3. Oral glukoz tolerans testi

Bir gün öncesinde 8-12 saatlik gece açlığının ardından sabah alınan 75 gr glukoz sonrasında iki saat içinde alınan değerlerde plazma insülin 100 mU/ml'nin üzerinde olması insülin direnci varlığını göstermektedir(121).

2.3.6.4. Minimal model ile sık örnekli iv glukoz tolerans testi- frequently sampled intravenous glucose tolerance test (FSIVGTT)

Bergman ve arkadaşlarının 1979'da geliştirdiği modelde bir gece önceden 10 saatlik açlık sonrasında 0. dakikadan itibaren 5 dakika aralıklarla 4 kan alınır, ardından 0.5mg/kg iv glukoz uygulanır ve kan alımı aynı periyotla 3 saate kadar sürdürülür.

Elde edilen sonuçlar mezkûr çalışmacılar tarafından geliştirilen bir program (MINMOD) yardımıyla analiz edilir. Günlük pratikte kullanım kolaylığı olmayan bu yöntem daha çok bilimsel çalışmalar için kullanılmaktadır(122).

2.3.6.5. İnsülin tolerans testi

İnsülin duyarlılığını değerlendirmek için geliştirilen ilk yöntemlerden biri de insülin tolerans testidir. Bu yöntemde, 8-10 saatlik bir açlıktan sonra sabit bir regüler insülin 0,1 IU/kg iv bolus olarak verilir. İnsülin enjeksiyonundan 15 ve 5 dakika öncesinde ve 3, 6, 9, 12, 15, 20 ve 30 dakika sonrasında kan örnekleri alınır ve ardından plazma glukoz düşüşü ölçülür. Glikoz konsantrasyonundaki düşüş ne kadar hızlı olursa, insüline o kadar duyarlı olduğu söylenilmektedir(123).

2.3.6.6. Hiperinsülinemik öglisemik klemp testi

Defronzo ve ark. tarafından geliştirilen bu test insülin direncinin belirlenmesinde altın standart olarak kullanılmaktadır. Bir gecelik açlığın ardından hastalara insülin iv yoldan sabit hızda ($5-120 \mu\text{IU}/\text{m}^2/\text{min}$) verilmektedir. Bu esnada karaciğerden glukoz üretimi baskılanırken kas ve yağ dokuya glukoz alımı artar. Plazma glukoz seviyeleri 5-10 dk aralıklarla ölçülür ve öglisemiye sağlayabilmek için glukoz verilir. Uygulama esnasında verilen insüline bağlı artan arteriyovenöz glukoz farkı sayesinde glukozun infüzyon hızına bakılarak insülin duyarlılığı tespit edilir. Bu yöntem sayesinde verilen insülin miktarına karşı ne kadar glukozun metabolize ettiği belirlenir. Glukoz kullanım hızının $4,7-8,8 \text{ mg}/\text{kg}/\text{dk}$ 'nın altında tespit edilmesi durumunda insülin direncinin varlığından söz edilebilir. Zaman alan ve maliyetli bir yöntem olan bu test büyük ölçekli epidemiyolojik çalışmalara ve günlük pratik kullanıma uygun değildir(124, 125)

2.3.6.7. Homeostasis model assesment (HOMA)

Matthews ve ark. tarafından 1987 yılında geliştirilen bu yöntem için 10 saatlik açlık ardından alınan kan örneklerinde plazma glukoz ve insülin değerleri kullanılmaktadır. Hem insülin rezistansı hem de β -hücre fonksiyonunu gösterebilen bu

yöntemin doğru sonuç elde edilebilmesi için sabah açlığında 5 dk aralıklarla alınan üç kan örneğinin sonuçlarının ortalamalarının esas alınması gerekirken pratik uygulamada daha çok tek sonuç üzerinden değerlendirilmektedir.

HOMA, açlık insülini ($\mu\text{u/ml}$) x açlık plazma glukozu (mg/dl) / 405 denklemi ile hesaplanır. Elde edilen sonucun 2.5'in üzerinde olması insülin direnci olarak kabul edilir. HOMA testi ile ölçülen insülin direncinin, hiperinsülinemik öglisemik klemp, açlık insülin konsantrasyonu ve hiperglisemik klemp testlerinin sonuçları ile kuvvetli korelasyon gösterdiği bulunmuştur(125, 126).

2.3.6.8. Quantative insulin sensitivity check index (QUICKI)

Yüksek pozitif öngörü gücü ile insülin duyarlılığının güvenilir, tekrarlanabilir ve doğru bir indeksini sağladığına inanılan bu yöntemde plazma açlık glukoz ve insülin değerleri kullanılarak insülin direnci belirlenmektedir.

QUICKI= $1/[\log(\text{açlık insülin, } \mu\text{IU/mL}) + \log(\text{açlık glikoz, mg/dL})]$ formülü ile hesaplan bu yöntem klemp tekniği ile korelasyon gösteren bir yöntemdir(127).

2.3.6.9. Trigliserit Glukoz İndeksi (TyG)

İnsülin direncinin belirlenmesinde doğrudan ve dolaylı birçok yöntem kullanılmaktadır. Son zamanlarda HOMA gibi maliyet etkin ve kolay uygulanabilir bir yöntem olan TyG'nin çalışmalarda kullanıldığı görülmektedir. TyG için 10 saatlik açlık ardından alınan plazma trigliserit ve glukoz değerleri kullanılmaktadır.

TyG= $\text{Ln} [\text{Açlık Trigliserid}(\text{mg/dL}) \times \text{Açlık Plazma Glukozu}(\text{mg/dL})]/2$ formülü ile hesaplanır. 4,49 ve üzeri değerler insülin direnci olarak kabul edilmektedir(5, 128).

2.3.7. İnsülin direnci tedavisi

İnsülin direncini tedavi edebilmek için düzenli ve kaliteli beslenmek, fiziksel aktivite alışkanlığına sahip olmak ve kilo kaybı/kontrolü sağlamak için de bu durumların yaşam tarzı haline getirilmesi gerekmektedir. Beslenme düzenin sağlanmasında eş zamanlı olarak kilo kaybının da hedeflendiği diyetler hastanın yaşadığı yer, çalışma şekli, ekonomik durumu vs. çok faktörlü olarak ele alınarak

hazırlanmalıdır. Kilo kaybında hedef ilk altı aylık periyotta mevcut kilonun %5-10 arasında kaybını sağlamaktır. Fiziksel aktivitenin ideal kilo kaybını sağlarken kas kitlesinin kaybını azaltma, yağ oksidasyonunu arttırma, endotel fonksiyonunu iyileştirme, GLUT-4 reseptör duyarlılığı ve sayısında artış sağlama gibi birçok katkısı mevcuttur(4).

İnsülin direnci olan bireylerde, yeterli egzersiz hacmini ve yoğunluğunu elde edebilmek için aerobik egzersizle birlikte son yıllarda artan bir ilgi gören direnç egzersizi de önerilir. Direnç egzersizinde, bir ağırlığı hareket ettirmek veya dirençli bir yüke karşı çalışmak için kas gücü kullanılır ve tek kas gruplarının izole, kısa aktivitesi sağlanır(129).

Aerobik ve direnç egzersizin (kombine egzersizin) birlikte yapılmasının, tek başına yapılan herhangi bir egzersizden daha faydalı olduğu ileri sürülmektedir. Aerobik egzersiz insülin duyarlılığını artırırken, direnç egzersizi de glikoz taşıyıcı tip 4 (GLUT-4) ile kas kütlesine kan şekeri alımını artırmaktadır(130).

2.3.7.1. Biguanidler-Tiazolidindionlar

2.3.7.1.1. Biguanidler (Metformin)

Metformin kullanımda olan tek biguaniddir. İnsülin duyarlaştırıcı etkisini hepatik glukoneogenezi azaltıp ve periferik dokularda (kas ve adipositler) glukoz alımını arttırarak yapmaktadır. Metformin hipoglisemi açısından düşük riskli olup, LDL ve trigliseriti hafif derecede azaltmaktadır. Kilo kaybı açısından nötr veya hafif kilo kaybettirici etkiye sahip olan metforminin son yıllarda mikrobiyota üzerinde ve kardiyovasküler riskleri azaltıcı olumlu etkilerinin olduğu gösterilmiştir.

İnsülin duyarlılığındaki metformin aracılı iyileşmeler, artan insülin reseptörü tirozin kinaz aktivitesinde, gelişmiş glikojen sentezi ve GLUT4 glikoz taşıyıcılarının alımı ve aktivitesinde bir artış dahil olmak üzere çeşitli mekanizmalarla ilişkili olabileceği deneysel çalışmalarla gösterilmiştir. Metformin yağ dokusunda, serbest yağ asitlerinin yeniden esterleşmesini uyarır ve lipolizi inhibe eder. Bu durum da lipotoksitesiteyi azaltarak dolaylı olarak insülin duyarlılığını artırabilir.

Gastrointestinal irritasyon, abdominal kramplar, diyare, B-12 eksilicliği ve nadir fakat hayati öneme sahip laktik asidoza neden olma gibi yan etki profiline sahip metformin, ileri derecede renal bozukluk (eGFR<30 ml/dk), karaciğer yetmezliği, laktik asidoz öyküsü, ağır hipoksi, dehidratasyon, kronik alkolizm, tedaviye dirençli kalp yetmezliği vs. durumlarda kontrendikedir (131, 132).

2.3.7.1.2. Tiazolidindionlar

Tiazolidindionlar insülin etkisini artırarak periferik dokularda glukoz alımını uyarırken hepatik glukoneojezi bir miktar engellemektedir. Tiazolidindionlar etkilerini hücresele düzeyde nükleer transkripsiyon faktörü PPAR-g (peroxisome proliferator-activated receptor-g)'yı aktive etmek suretiyle gösteririler. Bu aktivasyon ile yağ asidinin adipoz dokuya alınmasını ve adiponektin üretimini artırırken ve tümör nekroz faktörü-alfa, plazminojen aktivatör inhibitörü-1 ve interlökin-6 gibi inflamatuvar mediatörlerin seviyelerini azaltarak insülin duyarlılığını artırır. Bazı çalışmalarda minimal düzeyde kan basıncı düşüklüğü sağladığı görülen bu grup ilaçların yağ dokusunda adipozit diferansiyasyonunu arttırarak etki ettiği tespit edilmiştir.

Pioglitazon bu grubun ülkemizde bulunan tek preparatıdır. Hipoglisemiye neden olmamasıyla birlikte HDL'i yükseltme, trigliseriti düşürme ve inme riskini azaltma gibi olumlu etkileri gösterilmiştir.

Tiazolidindion kullanımına bağlı ödem, anemi, konjestif kalp yetersizliği, sıvı retansiyonu, kilo artışı, transaminazlarda yükselme, Graves hastalarında oftalmopatiyi alevlendirme ve postmenopozal kadınlarda ve ileri yaştaki erkek popülasyonunda kırık riskinde artışa neden olma gibi yan etkiler görülebilmektedir. Bu grup, ALT'nin normalin 2,5 kat üstüne çıktığı vakalarda, konjestif kalp yetmezliği olanlarda, gebelerde, tip 1 diyabetiklerde, maküla ödemi riski olanlarda, mesane kanseri öyküsü ve nedeni saptanmamış makroskopik hematürisi olanlarda kontrendikedir(133, 134).

2.4. Plazma Aterojenik İndeks

Koroner kalp hastalıkları morbidite ve mortalite oranlarıyla dünya genelinde önemli bir sağlık problemidir. Koruyucu hekimlik açısından bu hastalıklarla

mücadelede riskli bireylerin belirlenip uygun zamanda önlemlerin alınması büyük önem arz etmektedir. Girişimsel olmayan, ucuz ve duyarlılığı yüksek tetkiklerin tespiti risk altındaki hastaları önceden belirlemede önemli bir hedefdir. Koroner kalp hastalığı riskinin belirlenmesinde şimdiye kadar çokça yöntem geliştirilmiştir. Plazma Aterojenik İndeks (PAİ) risk öngörüsünde, duyarlı, ucuz ve kolay uygulanabilir oluşuyla son yıllarda sıkça kullanılmaktadır.

Büyük partiküllü, yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol (HDL-K) azalmış koroner arter hastalığı (KAH) ile ilişkili iken, küçük HDL-K partikülleri ile sdLDL plazma LDL kolesterolden daha aterojenik olup ateroskleroz ve kardiyovasküler hastalıkların prediktörüdür. sdLDL KAH risk faktörü olarak kabul edilmiş ve ölçülmesi önerilmiştir. Ancak klinik pratikte ölçüm kompleksitesi ve maliyeti nedeniyle kullanımı sınırlıdır. Plazma aterojenik indeks (PAİ), plazma trigliseridinin HDL-K'e molar oranının 10 tabanında logaritması [$PAİ = \log_{10}(TG/HDL-K)$] alınarak elde edilen ve indirekt olarak sdLDL seviyelerini gösteren bir parametredir. Plazma aterosklerozunu ve KAH'ı öngörmek için kullanılmaktadır(6, 135).

PAİ değerinin -0,3- 0,1 arası düşük, 0,1-0,24 arası orta ve 0,24 üzeri saptanması yüksek kardiyovasküler risk ile ilişkili bulunmuştur (136).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. Araştırmanın Tipi

Araştırma retrospektif, kesitsel ve analitik tipte bir araştırmadır.

3.2. Araştırmanın Yeri ve Zamanı

01.01.2022 ile 31.12.2022 tarihleri arasında Düzce Üniversitesi Aile Hekimliği Obezite polikliniğine kilo vermek amacıyla ilk kez başvuran hastalar değerlendirilmiştir.

3.3. Araştırma Grubu ve Tasarımı

Belirtilen süre zarfında obezite polikliniğine kilo vermek amaçlı başvuran, VKİ'i 25 üzeri olan, 18 yaş üstünde, bilinen kronik hastalığı, ilaç kullanımı, aktif veya geçirilmiş kanser öyküsü, mevcut gebelik durumu olmayan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Bu zaman aralığında 1746 kişi obezite polikliniğe başvurmuştur. Mükerrer başvurular çıkartıldıktan ve dışlama kriterleri uygulandıktan sonra örneklemimiz 205 hastadan oluşmuştur.

Hastalar VKİ değerlerine göre fazla kilolu, evre 1 obez, evre 2 obez ve morbid obez olmak üzere dört gruba ayrıldı. Bunun yanı sıra hastalar insülin direncine göre HOMA-IR ve TyG değerlerine göre iki gruba, kardiyovasküler risk durumuna göre de PAİ değerlerine göre üç gruba ayrılarak değerlendirildi.

3.4. Veri Toplama Araçları

Hasta verileri geriye dönük olarak, hastane bilgi yönetim sistemindeki elektronik kayıtlar üzerinden incelenmiştir. Araştırma için Düzce Üniversitesi Girişimsel Olmayan Sağlık Araştırmaları Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır. (Karar No:2023/24, Onay Tarihi: 20.02.2023)

Hasta verilerinden yaş, cinsiyet, boy, kilo, kronik hastalık, ilaç kullanımı, kanser öyküsü ve gebelik durumu poliklinik anamnez şablonundan alınmıştır. Kronik hastalık ve ilaç kullanımı bilgisi ayrıyeten ilaç muafiyet rapor sistemi ve hastanemizde yazılan tüm reçeteler üzerinden kontrol edilerek verilerin doğruluğu sağlanmıştır. Hastaların laboratuvar değerleri (açlık kan şekeri, açlık insülin, total kolesterol, trigliserit, LDL, HDL) elektronik sistem üzerinden alınmıştır.

3.5. İstatistiksel Analiz

Çalışmadaki verilerin türüne göre uygun tanımlayıcı istatistikler hesaplandı. Sürekli nicel değişkenlerin normallik varsayım kontrolü Kolmogorov Smirnov testiyle, grup

varyanslarının homojenliği ise Levene testiyle incelendi. Gruplar arası karşılaştırmalarda One Way ANOVA (post hoc Fisher LSD, Bonferroni, Games-Howel testleri), Independent samples t test, Kruskal Wallis testi (post hoc Dunn test) ve Mann Whitney U testi kullanıldı. Değişkenler arası ilişkileri incelemek için Spearman korelasyon katsayısı hesaplandı. TyG ve PAİ için en uygun cut-off değeri Receiver operating characteristic-ROC analizi ile bulundu. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkiyi incelemek için Pearson ki-kare testi uygulandı. İstatistiksel analizler için SPSS 22 programı kullanıldı ve $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



4. BULGULAR

Çalışmaya 44 (%21.5) erkek, 161 (%78.5) kadın olmak üzere toplam 205 hasta dahil edilmiştir. Tüm hastalar yaş, antropometrik ölçümler, laboratuvar değerleri, VKİ, HOMA-IR, TyG ve PAİ'ye göre değerlendirildiğinde; yaş ortalaması 35.8±11.4, boy ortalaması 163.8±8.8, kilo ortaması 91.2±15.1, VKİ ortalaması 34±5.3, AKŞ ortalaması 94.4±10, LDL ortalaması 108.9±28, HDL ortalaması 47±11.3, T. Kolesterol ortancası 178.3[ÇAG=44], Trigliserit ortancası 113.1[ÇAG=68.3], insülin ortancası 12.9[ÇAG=9.5], HOMA-IR ortancası 3[ÇAG=2.3], TyG ortalaması 4.6±0.2 ve PAİ ortalaması 0.38±0.26 olarak bulunmuştur. [Tablo 3]

Tablo 3. Hastaların yaş, antropometrik ölçümler, laboratuvar değerleri, VKİ, HOMA-IR, TyG ve PAİ değerlerinin ortalama ve medyan değerleri

	Ortalama	Standart Sapma	Medyan	Çeyrekler Arası Genişlik (ÇAG)
Yaş, yıl	35.8	11.4	35	14
Boy, cm	163.8	8.8	163	12
Kilo, kg	91.1	15.1	88.8	19.3
VKİ, kg/m ²	34	5.3	33.1	6.9
AKŞ, mg/dl	94.4	10	93	10.9
LDL, mg/dl	108.9	28	107.8	39.6
HDL, mg/dl	47	11.3	45.8	14.7
T. Kolesterol, mg/dl	180.8	32.2	178.3	44
Trigliserit, mg/dl	122.5	57.4	113.1	68.3
İnsülin, µIU/ml	14.9	8.9	12.9	9.5
HOMA-IR	3.5	2.2	3	2.3
TyG	4.6	0.2	4.6	0.3
PAI	0.38	0.26	0.39	0.33

Tablo 4'te hastaların VKİ gruplarını göre karşılaştırmaları verilmiştir. Çalışmada, Fazla Kilolu hasta grubunun %77.6'sı kadın (n=38), %22.4 'ü (n=11) erkekti. Evre 1 Obez grubun %73.3'ü kadın (n=63), %26.7'si (n=23) erkekti. Evre 2

Obez grubun %87'si kadın (n=40), %13'ü (n=6) erkek iken Morbid Obez grup ise %83.3'ü kadın (n=20), %16.7'si (n=4) erkek hastadan oluşmaktadır.

Yaş, cinsiyet, HDL, T. Kolesterol, Trigliserit, PAİ dışında diğer özellikler açısından VKİ grupları arasında anlamlı düzeyde fark saptanmıştır (Sırasıyla p=0.340, p=0.294, p=0.132, p=0.076, p=0.067, p=0.050). Fazla kilolu grupta ölçülen kilo diğer gruplarda ölçülen değerlerinden anlamlı düzeyde daha düşük iken, Morbid Obez grupta ölçülen kilo diğer gruplarda ölçülen değerlerinden anlamlı düzeyde daha yüksektir. Evre 1 Obez grupta ölçülen kilo Evre 2 Obez ve Morbid Obez gruplarda ölçülen değerlerden anlamlı düzeyde daha düşüktür (her biri p<0.001).

Fazla kilolu grupta ölçülen AKŞ değerleri Evre 2 Obez ve Morbid Obez gruplarında ölçülen değerlerinden anlamlı düzeyde daha düşüktür (p=0.034, p=0.016). Evre 1 Obez grupta ölçülen LDL değerleri, Fazla kilolu ve Morbid Obez gruplarında ölçülen değerlerinden anlamlı düzeyde daha yüksektir (p=0.007, p=0.033). Fazla kilolu grupta ölçülen TyG değerleri Morbid Obez grupta ölçülen değerinden anlamlı düzeyde daha düşüktür (p=0.034).

Fazla kilolu grupta ölçülen insülin (p=0.005, p<0.001), HOMA-IR (p=0.002, p<0.001) değerleri Evre 2 Obez ve Morbid Obez gruplarda ölçülen değerlerinden anlamlı düzeyde daha düşük iken Evre 1 Obez grupta ölçülen insülin (p=0.001), HOMA-IR (p<0.001) değerleri Morbid Obez grupta ölçülen değerlerinden anlamlı düzeyde daha düşüktür.

Tablo 4. Hastaların demografik, antropometrik ve laboratuvar verilerinin VKİ'ne göre karşılaştırılması

	Fazla Kilolu		Evre 1 Obez		Evre 2 Obez		Morbid Obez		P	
	M	SS	M	SS	M	SS	M	SS		
Yaş	33.3	10.1	36.2	11.7	36.7	11.3	37.7	13.1	0.340	
Cinsiyet	E	11 (%22.4)		23 (%26.7)		6 (%13)		4 (%16.7)		0.294
	K	38 (%77.6)		63 (%73.3)		40 (%87)		20 (%83.3)		
Kilo, kg	77.3	8.3	88.8	9.9	97.5	11.0	115.2	12.7	<0.001	
AKŞ, mg/dl	91.4	6.2	93.0	8.2	97.2	12.9	100.2	12.7	<0.001	
LDL, mg/dl	102.0	27.7	115.4	28.8	107.7	23.9	101.7	29.3	0.025	
HDL, mg/dl	49.4	11.2	45.4	11.7	48.7	11.1	45.0	9.4	0.132	
T.Kolesterol, mg/dl	173.0	31.6	186.7	33.6	181.6	27.3	174.1	33.9	0.076	
Trigliserit, mg/dl*	98.6 [56.4]		116.6 [56.1]		110.5 [68.9]		143.5 [88.3]		0.067	
İnsülin, µIU/ml*	10.2 [6.3]		12.3 [7.9]		15.4 [9.7]		20 [15.6]		<0.001	
HOMA-IR*	2.3 [1.5]		3 [1.8]		3.6 [2.8]		4.7 [3.8]		<0.001	
TyG	4.5	0.2	4.6	0.2	4.6	0.2	4.7	0.2	0.036	
PAİ	0.3	0.2	0.4	0.3	0.4	0.2	0.5	0.2	0.050	

M:ortalama, SS:standart sapma, *Medyan [çeyrekler arası genişlik]

Tablo 5'te hastalar, insülin direnci göstergesi olan HOMA-IR'ye göre HOMA-IR<2.5 ve HOMA-IR≥2.5 olacak şekilde iki grupta karşılaştırılmıştır. Hastaların %40'ının (n=82) HOMA-IR<2.5 olan grupta yer alırken %60'ı (n=123) HOMA-IR≥2.5 olan grupta bulunmaktadır. Cinsiyet, LDL ve T. Kolesterol dışında diğer özellikler açısından HOMA-IR grupları arasında anlamlı düzeyde fark saptanmıştır (sırasıyla p=0.578, p=0.069, p=0.080). HOMA-IR≥2.5 olan grupta ölçülen kilo, VKİ, AKŞ, Trigliserit, İnsülin, TyG, PAİ değerleri HOMA-IR<2.5 olan grupta ölçülen değerlerinden anlamlı düzeyde daha yüksek iken (sırasıyla p<0.001, p<0.001, p<0.001, p=0.044, p<0.001, p=0.004, p=0.003) HOMA-IR<2.5 olan grupta ölçülen yaş ve HDL değerleri anlamlı düzeyde daha yüksek saptanmıştır (p=0.009, p=0.002).

Tablo 5. Hastaların demografik, antropometrik ve laboratuvar verilerinin HOMA-IR'ye göre karşılaştırılması

		HOMA-IR<2.5		HOMA-IR≥2.5		P
		M	SS	M	SS	
Yaş		38.3	11.0	34.1	11.4	0.009
Cinsiyet	E	16 (%19.5)		28 (%22.8)		0.578
	K	66 (%80.5)		95 (%77.2)		
Kilo, kg		85.0	13.0	95.1	15.1	<0.001
VKİ, kg/m ²		32.3	4.8	35.1	5.3	<0.001
AKŞ, mg/dl		91.0	8.0	96.6	10.6	<0.001
LDL, mg/dl		113.3	28.8	106.0	27.2	0.069
HDL, mg/dl		50.0	10.6	45.1	11.4	0.002
T. Kolesterol, mg/dl		185.7	32.7	177.6	31.5	0.080
Trigliserit, mg/dl *		105.8 [66.9]		116.5 [66.9]		0.044
İnsülin, mg/dl *		8.3 [3.2]		16.6 [9.1]		<0.001
TyG		4.6	0.2	4.7	0.2	0.004
PAİ		0.3	0.2	0.4	0.3	0.003

M:ortalama, SS:standart sapma, *Medyan [çeyrekler arası genişlik]

Tablo 6'da hastalar bir başka insülin direnci göstergesi olan TyG'e göre iki gruba ayrılarak karşılaştırılmıştır. Hastaların %28.3'ü (n=58) TyG<4.49 iken %71.4'ü (n=147) TyG≥4.49 olarak tespit edildi. Cinsiyet, kilo ve VKİ dışında diğer özellikler açısından TyG grupları arasında anlamlı düzeyde fark saptanmıştır (sırasıyla p=0.093, p=0.121, p=0.259). TyG≥4.49 olan grupta ölçülen yaş, AKŞ, LDL, T. Kolesterol, Trigliserit, İnsülin, HOMA-IR, PAİ değerleri TyG<4.49 olan grupta ölçülen değerlerinden anlamlı düzeyde daha yüksek iken (Sırasıyla p=0.006, p=0.003, p<0.001, p<0.001, p<0.001, p<0.001, p<0.001, p<0.001) TyG<4.49 olan grupta ölçülen HDL değeri diğer gruba göre anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur(p<0.001).

Tablo 6. Hastaların demografik, antropometrik ve laboratuvar verilerinin TyG'ye göre karşılaştırılması

		TyG<4.49		TyG≥4.49		P
		M	SS	M	SS	
Yaş		32.3	11.6	37.1	11.1	0.006
Cinsiyet	E	8 (%13.8)		36 (%24.5)		0.093
	K	50 (%86.2)		111 (%75.5)		
Kilo, kg		88.5	14.2	92.1	15.3	0.121
VKİ, kg/m ²		33.3	5.5	34.2	5.2	0.259
AKŞ, mg/dl		91.1	7.3	95.7	10.6	0.003
LDL, mg/dl		92.5	23.8	115.3	27.0	<0.001
HDL, mg/dl		53.1	12.4	44.7	9.9	<0.001
T. Kolesterol, mg/dl		158.7	26.5	189.6	30.0	<0.001
Trigliserit, mg/dl *		64.7 [19]		132.6 [58.6]		<0.001
İnsülin, mg/dl *		10.3 [5.9]		14.5 [10.4]		<0.001
HOMA-IR*		2.31 [1.3]		3.8 [2.6]		<0.001
PAİ		0.1	0.1	0.5	0.2	<0.001

M:ortalama, SS:standart sapma, *Medyan [çeyrekler arası genişlik]

Tablo 7’de hastalar Plazma Aterojenik İndekslerine göre düşük, orta ve yüksek riskli olmak üzere üç gruba ayrılarak değerlendirildi. Hastaların %14.1’i (n=29) düşük riskli grupta, %14.6’sı (n=30) orta riskli grupta ve %71.2’si (n=146) yüksek riskli grupta yer almaktadır.

Yaş, cinsiyet, VKİ dışında diğer özellikler açısından PAİ grupları arasında anlamlı düzeyde fark saptandı (sırasıyla p=0.068, p=0.064, p=0.063). Orta riskli (0.11-0.24) olan grupta ölçülen kilo değeri yüksek riskli (>0.24) olan grupta ölçülen kilo değerinden anlamlı düzeyde daha düşük saptandı (p=0.004). Yüksek riskli (>0.24) olan grupta ölçülen LDL (p<0.001, p=0.008), T. Kolesterol (p<0.001, p=0.001), Trigliserit (p<0.001, p<0.001), HOMA-IR (p=0.013, p=0.038) değerleri diğer gruplarda ölçülen değerlerinden anlamlı düzeyde daha yüksek saptandı.

Düşük riskli (-0.3-0.1) olan grupta ölçülen TyG değeri diğer gruplarda ölçülen değerlerinden anlamlı düzeyde daha düşük saptandı (p<0.001). Yüksek riskli (>0.24) olan grupta ölçülen TyG değeri diğer gruplarda ölçülen değerlerinden anlamlı düzeyde daha yüksek bulunurken (her biri p<0.001) tam ters bulgu ise HDL’de gözlemlendi (her biri p<0.001).

Tablo 7. Hastaların demografik, antropometrik ve laboratuvar verilerinin PAİ'ye göre karşılaştırılması

	PAİ							
	DÜŞÜK RİSK (-0.3-0.1)		ORTA RİSK (0.11-0.24)		YÜKSEK RİSK (>0.24)		P	
	M	SS	M	SS	M	SS		
Yaş	31.2	11.4	35.9	11.0	36.6	11.4	0.068	
Cinsiyet	E	5 (%19.5)		2 (%6.7)		37 (%25.3)		0.064
	K	24 (%80.5)		28 (%93.3)		109 (%74.7)		
Kilo, kg	90.8	12.9	84.0	14.6	92.6	15.2	0.017	
VKİ, kg/m ²	33.9	5.2	31.9	5.5	34.4	5.2	0.063	
LDL, mg/dl	89.6	22.2	100.2	23.5	114.5	27.9	<0.001	
HDL, mg/dl	61.0	10.6	51.3	10.8	43.4	8.9	<0.001	
T. Kolesterol, mg/dl	162.3	24.2	166.5	31.2	187.4	31.5	<0.001	
Trigliserit, mg/dl *	57.9 [13.3]		73.6 [21.1]		133.0 [58.3]		<0.001	
HOMA-IR*	2.5 [1.7]		2.6 [1.5]		3.3 [2.6]		0.002	
TyG	4.3	0.1	4.4	0.1	4.7	0.2	<0.001	

M:ortalama, SS:standart sapma, *Medyan [çeyrekler arası genişlik]

Tablo 8'de hastaların TyG ve HOMA-IR değerleri VKİ gruplarına göre karşılaştırılmıştır. Sadece Evre 2 Obez ve Genel çalışma grubunda TyG ile HOMA-IR arasında anlamlı düzeyde pozitif bir ilişki olduğu görülmüştür (p<0.05).

Tablo 8. TyG ile HOMA-IR arasındaki ilişkinin VKİ gruplarına göre karşılaştırılması

		HOMA-IR	
Fazla Kilolu	TyG	r	0.246
		p	0.088
		n	49
Evre 1 Obez	TyG	r	0.193
		p	0.075
		n	86
Evre 2 Obez	TyG	r	0.309
		p	0.037
		n	46
Morbid Obez	TyG	r	0.35
		p	0.093
		n	24
Genel	TyG	r	0.306
		p	<0.001
		n	205

Hastalar Tablo 9’da hastalar VKİ gruplarına göre ayrılarak, VKİ ile HOMA-IR, TyG ve PAİ’nin arasındaki ilişki incelenmiştir. Fazla Kilolu grupta VKİ ile HOMA-IR arasında, Evre 2 Obez grupta VKİ ile TyG ve PAİ arasında, Genel çalışma grubunda VKİ ile HOMA-IR ve TyG arasında pozitif yönde anlamlı ilişki olduğu saptanmıştır ($p<0.05$).

Tablo 9. Hastalar VKİ’ne göre gruplanarak VKİ’nin HOMA-IR, TyG ve PAİ ile olan ilişkisinin karşılaştırılması

			VKİ
Fazla Kilolu	HOMA-IR	r	0.311
		p	0.030
		n	49
	TyG	r	0.166
		p	0.253
		n	49
	PAI	r	0.167
		p	0.251
		n	49
Evre 1 Obez	HOMA-IR	r	0.035
		p	0.751
		n	86
	TyG	r	0.027
		p	0.804
		n	86
	PAI	r	0.057
		p	0.600
		n	86
Evre 2 Obez	HOMA-IR	r	-0.168
		p	0.263
		n	46
	TyG	r	-0.349
		p	0.017
		n	46
	PAI	r	-0.293
		p	0.048
		n	46
Morbid Obez	HOMA-IR	r	-0.177
		p	0.409
		n	24
	TyG	r	-0.217
		p	0.310
		n	24
	PAI	r	-0.207
		p	0.332
		n	24
GENEL	HOMA-IR	r	0.329
		p	<0.001
		n	205
	TyG	r	0.168
		p	0.016
		n	205
	PAI	r	0.131
		p	0.061
		n	205

Tablo 10’da HOMA-IR<2.5 ve HOMA-IR≥2.5 olanları ayıran TyG ve PAİ değerleri için kesme değerleri sırasıyla 4.52 (AUC: 0.61 p=0.005) ve 0.42 (AUC: 0.62 p=0.003) olarak bulunmuştur. Zayıf düzeyde ayırıcı olan bu kesim noktaları için hesaplanan tanı kriter ölçütleri Tablo 10’daki gibidir.

Tablo 10. HOMA-IR<2.5 ve HOMA-IR≥2.5’e göre TyG ve PAİ’nin kesme değerleri

	Cut-off	AUC	SH	p	%95 Güven Aralığı		Sensitivite	Spesifite	LR+	LR-
					Alt Sınır	Üst Sınır				
TyG	≤4.52	0.61	0.039	0.005	0.541	0.679	%45.1	%75.6	1.85	0.73
PAİ	≤0.42	0.62	0.039	0.003	0.548	0.685	%67.1	%52.9	1.42	0.62

AUC (Area Under the ROC Curve): ROC eğrisi altındaki alan, SH: Standart Hata, LR: Likelihood Ratio

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada birinci basamak sağlık hizmetlerinde kolaylıkla bakılarak değerlendirilebilen biyokimyasal parametrelerin kullanılmasının, ek risk faktörü olmayan fazla kilolu ve/veya obez hasta başvurularında insülin direnci ve kardiyovasküler riskin belirlenmesindeki etkisini araştırdık. Çalışmamızda literatürde yaygın olarak kullanılan insülin direnci belirteci olan HOMA-IR'nin yeni nesil TyG ve PAİ indeksleri ile bir korelasyon içinde olduğunu saptadık.

Çalışmamıza dahil edilen hastaların yaş ortalaması 35.8 ± 11.4 yıl olarak saptanmıştır. Kafkas Üniversitesi Aile Hekimliği Obezite polikliniğinde 2014 yılında yapılan 18-65 yaş aralığındaki hastaların dahil edildiği bir çalışmada yaş ortalaması 33.37 ± 12.80 yıl olarak bulunmuştur (137). Polikliniğimizde yapılan benzer bir çalışmada yaş ortalaması $38.9 \pm 12,1$ olarak bulunmuştur (138). Literatürde de benzer şekilde bireylerin yaş ortalamaları açısından üçüncü ve dördüncü on yılda obez kişi sayısının fazla olduğu görülmektedir. Bu konuda ergenlik çağı ve genç erişkin çağ (20-30 yaş aralığında) sonrasında iş hayatına başlanması, evlilik ve aile hayatının başlaması ile bir önceki dönemine göre bireylerde sedanter yaşama geçişin ve çalışma hayatının elverişli olmamasının neden olduğu veya bu durumun bahane edilmesine bağlı sağlıklı beslenme ve fiziksel aktivite konusunda yeterli özenin gösterilmemesi söz konusu olabilmektedir. Çalışmamızda yaş ortalamasının belirtilen aralıkta olmasının bir diğer nedeni de çalışmamızın dışlama kriterlerinden olan kronik hastalık ve kanser öyküsünün olması durumunun bireylerde çoğunlukla 40'lı 50'li yaşlardan sonra görülmesi ve bunların çalışmamıza dahil edilmemesi nedeniyle yaş ortalamamızın daha genç yaşlarda bulunmasına neden olmuştur.

Çalışmamıza dahil edilen hastaların obez grubunda kadınların daha fazla olduğu tespit edilmiştir. 2019 yılında Libya'da 20-65 yaş aralığındaki %63'ü kadınlardan oluşan 401 bireyle yapılan çalışmada aşırı kiloluluk ve obezite sıklığı kadınlarda (sırasıyla %33.2, %47.4) erkeklerden (sırasıyla %32.4, %33.8) daha fazla bulunmuştur (139). 2014 yılında Polonya'da 6164 kişiyle yapılan çalışmada obez grupta sayıca kadınlar fazla iken aşırı kilolu grupta erkeklerin fazla olduğu saptanmıştır (140). Polikliniğimize başvuran hastaların kadın yoğunluklu olması çalışmamızda obez grupta kadınların sayıca ve oransal olarak fazla olmasına dolaylı

olarak neden olurken, Polonya'daki çalışmaya benzer olarak fazla kilolu grupta erkek hastaların oransal olarak kadın hastalardan fazla olduğu görülmektedir. Ülkemizde yapılan çok merkezli birçok çalışmada da kadınlardaki obezite sıklığının erkeklere oranla daha fazla olduğu görülmüştür (7, 10). Bu durum kadınların iş hayatında daha az yer alması, ev işleri ve çocuk bakımı gibi toplumsal olarak kanıksanmış örfi ve sosyal ödevlerinden ötürü düzenli fiziksel aktivite alışkanlığının kazandırılmaması veya sürdürülememesi ve sosyal etkileşim açısından bir araya gelinmesi durumunda kalorisi yüksek karbonhidrat yoğunluklu yiyeceklerin tüketilmesi gibi nedenlerden kaynaklı olabilmektedir.

Çalışmamızda Evre 1 obez gruptaki hasta sayısı diğer gruplardan fazla bulunmuştur. Bulur ve ark. 605 hasta ile yaptığı çalışmada evre 1 obez gruptaki hasta oranı çalışmamızdakine benzer şekilde diğer gruplardan fazla bulunmuştur. Cinsiyet farklılığı açısından bakıldığında çalışmamızda hem erkeklerde hem de kadınlarda evre 1 obezitenin daha sık olduğu saptanırken, Bulur ve ark. çalışmasında erkeklerde evre 2 obezitenin, kadınlarda ise evre 1 obezitenin daha sık olduğu tespit edilmiştir (141). Çalışmamızda gruplar arası karşılaştırmada sayıca evre 1 obez gruptan sonra fazla kilolu grup gelmektedir. Hastaların obezite ve/veya fazla kiloluluk durumlarını önemseyip çözüm bulmak açısından profesyonel yardım arayışında bulunmaları ulusal sağlık politikası yürütücüleri ve uygulayıcılarının bu konuda kamuoyunun dikkatini çekecek farkındalığı oluşturduğunun bir göstergesi olabilir.

Çalışmamızda hastalar VKİ'ne göre fazla kilolu, evre 1 obez, evre 2 obez ve morbid obez gruplarına ayrılarak değerlendirildiğinde yaş, cinsiyet, T. Kolesterol, trigliserit ve HDL değerleri arasında anlamlı bir fark saptanmazken, grupların kilo, AKŞ, LDL, insülin ve HOMA-IR değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu saptandı. Doğan ve arkadaşlarının 925 hastayla yaptığı çalışmada bizim çalışmamıza benzer olarak hastaların %84.3'ü kadınlardan oluşmaktadır. Hastalar çalışmamızdaki gibi VKİ'ine göre 4 gruba ayrılarak incelenmiş ve yaş, cinsiyet, kilo, AKŞ, LDL, HDL, T. Kolesterol, trigliserit, insülin ve HOMA-IR değerleri açısından gruplar arası dağılımında anlamlı farklılık olduğu görülmüştür (142). 512 hastayla yapılan benzer bir çalışmada da hastaların yaş, cinsiyet, kilo, AKŞ, T. Kolesterol, LDL, HDL, trigliserit, HOMA-IR ve insülin değerleri açısından gruplar arası

dağılımında anlamlı farklılık olduğu saptanmıştır (143). Bu durum çalışmamızın hasta sayısının diğer çalışmalara göre daha az olması ve gruplar içerisindeki cinsiyet dağılımının da birbirine yakın olmamasından kaynaklı olabilir.

İnsülin direncinin olup olmaması HOMA-IR ölçümüne göre değerlendirildiğinde çalışmamıza katılan hastaların çoğunda (%60) insülin direnci olduğu saptandı. İki grup arasında cinsiyet, LDL ve T. Kolesterol açısından anlamlı bir fark saptanmadı. Bir çalışmada hastalarda insülin direnci varlığının tayininde HOMA-IR ölçütü kullanılmış ve çalışmamızdaki gibi cinsiyet ve LDL değerlerinde gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmazken, çalışmamızdan farklı olarak T. Kolesterol değerinde gruplar arasında anlamlı bir fark olduğu saptanmıştır. Bu çalışmada gruplar arasında yaş ortalamaları arasında anlamlı bir fark saptanmazken, bizim çalışmamızda istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır (144). Çalışmamızda insülin direnci olmayan grubun yaş ortalaması insülin direnci olan gruptan daha yüksek bulunmuştur. 2011 yılında İspanya’da 2246 diyabetik olmayan bireylerle yapılan bir çalışmada insülin direnci varlığı HOMA-IR ile değerlendirildiğinde, yaşlanmayla birlikte HOMA-IR düzeylerinde hem erkeklerde hem de kadınlarda hafif bir düşüş olduğu görülmüştür (145). Çin’de yapılan yoğun katılımlı bir çalışmada da diyabetik olmayan hasta grubunda hem erkek hem de kadınlarda HOMA-IR seviyelerinin yaşla birlikte azaldığı saptanmış (146). Bu durumda ileri yaşlarda hastaların insülin direnci değerlendirmelerini yaparken HOMA-IR ölçütü yerine başka metotlar kullanılabilir.

Çalışmamızda insülin direnci TyG indeksine göre değerlendirildiğinde hastaların %71.7’sinde (n=147) insülin direnci olduğu saptanırken HOMA-IR ölçütüne göre bu oran hastaların %60’ı (n=121) olarak bulunmuştu. HOMA-IR metoduna göre insülin direnci olan ve olmayan gruplar arasında cinsiyet, LDL ve T. Kolesterol değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. TyG indeksine göre ayrılan gruplar arasında HOMA-IR ölçümüne benzer olarak cinsiyetlere göre anlamlı fark saptanmazken, HOMA-IR ölçümüne göre ayrılan grupların karşılaştırmasından farklı olarak TyG indeksi karşılaştırmasında vücut ağırlığı ve VKİ değerlerinde de istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Her iki yöntemle göre AKŞ, LDL, trigliserit, insülin ve PAİ değerleri insülin direnci olan gruplarda anlamlı

düzeyde daha yüksek iken, HDL değerlerinin beklenen şekilde anlamlı düzeyde daha düşük olduğu saptandı. İki yöntemde kullanılan belirteçlerden AKŞ, insülin ve trigliserit değerleri, HOMA-IR ve TyG ölçümlerine göre insülin direnci olan gruplarda anlamlı düzeyde daha yüksek olarak saptandı.

Çalışmamızda hastaları VKİ göre gruplara ayırdığımızda HOMA-IR ve TyG indeksi arasında özellikle Evre 2 Obez grupta olmak üzere genel hasta grubunda anlamlı düzeyde pozitif ilişki olduğu saptandı. Wang ve arkadaşlarının 3185 kişi ile yaptığı çalışmada HOMA-IR ile TyG indeksinin ilişkisi karşılaştırılmış ve iki ölçüm yöntemi arasında pozitif bir korelasyon olduğu bulunmuştur (148). 2009 yılında Çin’de 7629 kişi ile yapılan bir çalışmada da benzer olarak iki ölçüm yöntemi arasında pozitif bir korelasyon saptanmıştır (149). HOMA-IR ve TyG indeksi insülin direncini belirlemede her ne kadar klinik araştırmalar açısından kesme değerlerinin yaş, cinsiyet ve ırklar arasında farklılıklar olabileceğine yönelik farklı çalışmalarla değerlendirilip tartışmaya açık bir durumda olsa da birinci basamak sağlık hizmeti sunucuları açısından her iki metod da hastaların insülin direncine bağlı gelişebilecek hastalıkların önlenmesinde kolay uygulanabilir ve maliyet etkin yöntemlerdir (150).

Çalışmamızda kardiyovasküler risk belirteci olarak kullanılan PAİ değerinin TyG indeksine göre insülin direnci olan grupta diğer gruba göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptandı. Kardiyovasküler hastalık riski olmayan asemptomatik 1250 hastayla yapılan bir çalışmada bireyler arasında yüksek TyG indeksi değerine sahip hastaların, KAH ve inme dahil olmak üzere daha yüksek aterosklerotik KVH insidansı ile bireysel olarak bağlantılı olabileceği sonucuna varılmıştır (155). Bu da bize çalışmamızda elde edilen sonucun literatürle uyumlu olduğunu göstermektedir. Birinci basamakta belirli imkanlarla hasta değerlendirmesi yapan hekimlerin basit, kolay uygulanabilir ve maliyet etkin bir ölçüm yöntemi olan TyG indeksini kullanarak birimine bağlı bireylerde gelişebilecek kardiyovasküler hastalık riskini öngörmesi mümkün görünmektedir.

Çalışmamızda HOMA-IR’ye göre insülin direnci olan grubun PAİ değerleri diğer gruba göre istatistiksel olarak anlamlı yükseklikte saptandı. 738 kişi ile yapılan bir çalışmada HOMA-IR’ye göre insülin direncinin olup olmaması karşılaştırılmış ve çalışmamıza benzer olarak hastaların %66’sının insülin direnci olduğu görülmüş

(156). Bu çalışmada insülin direnci olan ve olmayan hastalar arasında PAI açısından karşılaştırıldığında bizim çalışmamızdan farklı olarak istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Çalışmamızda PAİ daha çok aterosklerotik kardiyovasküler riskleri belirlemek için değerlendirdiğimiz bir ölçek olarak kullanılsa da HOMA-IR değerlerinin PAİ değerleri ile pozitif yönde bir ilişkide olması birinci basamak sağlık hizmeti sunucularının PAİ'ni rutin uygulamalarında kullanmasıyla T2DM riskini de öngörebileceği düşünülmektedir.

Çalışmamızda PAİ'nin VKİ ile doğru orantılı bir artışının olduğu gözlenmezken, hastaları VKİ gruplarına göre ayrı ayrı değerlendirdiğimizde Evre 2 Obez grupta VKİ ile PAİ arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişki olduğu saptandı. Afyon'da 536 hasta ile yapılan bir çalışmada PAİ'in obezite derecesi ile doğru orantılı olarak arttığı yönünde bir ilişki saptanmıştır (158). Çin'de 30 yaş üzerinde 6465 katılımcıyla yapılan, PAİ ile obezite arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için yapılan ve bu amaçla yapılan en geniş kapsamlı çalışma olduğu bildirilen çalışmada yüksek PAİ seviyelerinin obezite düzeyleriyle pozitif ve güçlü bir ilişki içinde olduğu saptanmıştır (157). Bu durum çalışmamıza dahil ettiğimiz hastalarımızın obezite dışında kardiyovasküler risk etmenleri olmamasından ve de diğer çalışmalara göre katılımcı sayımızın düşük olmasından kaynaklanabilir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Obezite tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de büyük bir sağlık problemidir. Türkiye, Avrupa ülkeleri içerisinde nüfusuna oranla fazla kilolu ve obez birey sayısı en fazla olan ülke konumundadır. Sağlık okur yazarlığının her seviyesindeki vatandaşımızın artık obezitenin kronik hastalıklara yol açtığını bildiğini, toplumda bu farkındalığın oluştuğunu söylemenin yanlış olmadığını söyleyebiliriz. Farkındalığın olması/oluşturulması kadar bu problemin çözümünde en etkin pozisyonda olabilecek birinci basamak sağlık hizmeti sunumunda, o an için sadece fazla kiloluluk ve/veya obezite durumu olan bireylerin bu durumlarının oluşturabileceği kardiyometabolik riskleri de belirleyebilmek çok önemlidir.

Çalışmamda obezite polikliniğimize kadın hastaların daha fazla başvurduğunu gördük. Erkek bireylerin ise obezitenin erken evrelerinde başvuruda bulunduğunu saptadık. Yaş ortalamasının üçüncü ve dördüncü dekatta bulunması literatürle uyumlu olmasının yanı sıra hasta seçimimizde kronik hastalık ve kanser öyküsünün dışlama kriterlerimizden olmasının etkin olduğunu düşündürdü.

Çalışmamızda hastaların VKİ grupları arasında yaş ve cinsiyet gibi değiştirilemez risk faktörleri, HDL, T. Kolesterol ve trigliserit, PAİ arasında anlamlı bir fark saptanmazken kilo, AKŞ, LDL, insülin, HOMA-IR ve TyG değerlerinde anlamlı fark olduğu saptandı. Çalışmamızda genel hasta grubumuzda ve özellikle Evre 2 obez grupta HOMA-IR ve TyG indekslerinin anlamlı düzeyde pozitif bir ilişki içerisinde olduğu saptandı. Evre 2 obez grubunun dışında diğerlerinde grup özelinde bir anlamlılık saptanmazken hasta genelinde bir anlamlılık bulunmasında Evre 2 obez gruptaki hastaların çalışmamızın hasta yoğunluğunun büyük bir kısmını oluşturduğundan kaynaklanabileceğini düşünüyoruz.

İnsülin direncini tespit ederken en çok kullanılan, hatta hastanelerin laboratuvar sonuç sistemlerinde bile yerini almış olan HOMA-IR değerine göre çalışmamızdaki hasta grubumuzun büyük kısmında (%60) insülin direncini müspet olarak saptadık. Literatürle de uyumlu olarak bu metoda göre insülin direnci olan hastalarda kilo, VKİ, AKŞ, HDL, trigliserit, insülin, TyG ve PAİ değerlerinde diğer

gruba göre anlamlı fark olduğunu saptadık. LDL ve T. Kolesterol değerlerinde anlamlı fark saptanmaması literatürle uyuşmayan bir sonuç olarak karşımıza çıktı.

TyG indeksi son yıllarda insülin direncinin belirlenmesinde klinik çalışmalarda çokça kullanılan bir metottür. HOMA-IR bileşeni olan insülinin labil bir hormon olması nedeniyle etkin bir insülin direnci varlığının kararına varılabilmesi için çoklu ölçümler yapılarak ortalamasının alınması önerilmektedir. Bunun yanı sıra birinci basamak sağlık hizmeti sunumunda çoğu merkezde insülin değeri bakılmamaktadır. TyG indeksini belirlerken kullanılan açlık plazma glikozu ve trigliserit değerleri kolay ölçülebilir maliyet etkin ve birinci basamak laboratuvar hizmetleri içerisinde yer almaktadır. Çalışmamızda TyG indeksine göre insülin direnci olan olmayan gruplar arasında yaş, cinsiyet ve VKİ değerleri ile anlamlı fark saptanmazken, AKŞ, LDL, HDL, T. Kolesterol, trigliserit, insülin, HOMA-IR ve PAİ değerlerinde anlamlı fark olduğu saptandı.

Daha çok aterosklerotik KVH riskini öngörmek için geliştirilen PAİ, birinci basamakta kardiyometabolik riski tahmin etmede rahatlıkla kullanılacak bir yöntemdir. Çalışmamızda hastalarımız PAİ değerlerine göre düşük, orta ve yüksek riske sahip olmalarına göre üç gruba ayrıldığında hastalarımızda fazla kilolu ve obez olmalarının dışında hiçbir kronik hastalık ve kanser öyküsü olmamasına rağmen yüksek riskli gruptaki hasta sayısı diğerlerine göre anlamlı düzeyde fazla saptandı. Çalışmamızda PAİ grupları arasında LDL, HDL, T. Kolesterol, trigliserit gibi lipid profilinde anlamlı fark saptanırken, PAİ ile VKİ arasında bir anlamlı ilişki saptanmadı. Bu durum hasta sayımızın az olmasından kaynaklanabileceği gibi kronik hastalığı olmayan hasta popülasyonunda kardiyometabolik riskleri belirleyebilmek için VKİ ile birlikte PAİ, TyG ve HOMA-IR indekslerini bir arada kullanmak gerektiğini göstermiştir.

Sonuç olarak HOMA-IR, TyG ve PAİ indeksleri obeziteyi ve beraberinde getirebileceği kardiyometabolik riskleri saptamada kullanılacak kolay uygulanabilir ve maliyet etkin yöntemler olarak sağlığın korunması ve teşvikinde etkin role sahip olan birinci basamak sağlık hizmeti sunucularının günlük pratiğinde yerini almalıdır.

7. KAYNAKLAR

1. Europe W. The European definition of general practice/family medicine. Barcelona: WONCA Europe. 2002.
2. Ural D, Kılıçkap M, Göksülük H, Karaaslan D, Kayıkçıoğlu M, Özer N, et al. Data on prevalence of obesity and waist circumference in Turkey: Systematic review, meta-analysis and meta regression of epidemiological studies on cardiovascular risk factors. Turk Kardiyoloji Dernegi Arsivi: Turk Kardiyoloji Derneginin Yayin Organidir. 2018;46(7):577-90.
3. Kayar H, Semra U. Çağımızın hastalığı obezite ve tedavisi. Mersin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi. 2013;6(2).
4. Ulu MS, Yüksel Ş. İnsülin direnci. Kocatepe Tıp Dergisi. 2015;16(3):238-43.
5. Salazar J, Bermúdez V, Calvo M, Olivar LC, Luzardo E, Navarro C, et al. Optimal cutoff for the evaluation of insulin resistance through triglyceride-glucose index: A cross-sectional study in a Venezuelan population. F1000Res. 2017;6:1337.
6. Dobiasova M. Atherogenic index of plasma [log (triglycerides/HDL-cholesterol)]: theoretical and practical implications. Oxford University Press; 2004. p. 1113-5.
7. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Obezite Tanı ve Tedavi Kılavuzu, Ankara. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, 8. Baskı, Nisan 2019: s:11.
8. Zhou B-F. Predictive values of body mass index and waist circumference for risk factors of certain related diseases in Chinese adults--study on optimal cut-off points of body mass index and waist circumference in Chinese adults. Biomedical and environmental sciences: BES. 2002;15(1):83-96.
9. Pozza C, Isidori AM. What's behind the obesity epidemic. Imaging in bariatric surgery. 2018:1-8.
10. Satman I, Yilmaz T, Sengul A, Salman S, Salman F, Uygur S, et al. Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: results of the turkish diabetes epidemiology study (TURDEP). Diabetes care. 2002;25(9):1551-6.
11. Satman I, Omer B, Tutuncu Y, Kalaca S, Gedik S, Dinccag N, et al. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. European journal of epidemiology. 2013;28:169-80.
12. Buniello A, MacArthur JAL, Cerezo M, Harris LW, Hayhurst J, Malangone C, et al. The NHGRI-EBI GWAS Catalog of published genome-wide association studies, targeted arrays and summary statistics 2019. Nucleic acids research. 2019;47(D1):D1005-D12.
13. Perreault L, Rosenbaum M. Obesity: Genetic contribution and pathophysiology.
14. Huvenne H, Dubern B, Clément K, Poitou C. Rare genetic forms of obesity: clinical approach and current treatments in 2016. Obesity facts. 2016;9(3):158-73.

15. Koochakpour G, Esfandiari Z, Hosseini-Esfahani F, Mirmiran P, Daneshpour M, Sedaghati-Khayat B, et al. Evaluating the interaction of common FTO genetic variants, added sugar, and trans-fatty acid intakes in altering obesity phenotypes. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. 2019;29(5):474-80.
 16. Gupta N, Jain V. Prader Willi Syndrome—A Common Epigenetic Cause of Syndromic Obesity. *The Indian Journal of Pediatrics*. 2017;84:809-10.
 17. D'Angelo CS, Koiffmann CP. Copy number variants in obesity-related syndromes: review and perspectives on novel molecular approaches. *Journal of obesity*. 2012;2012.
 18. Holmes D. On-off switch for obesity. *Nature Reviews Endocrinology*. 2016;12(3):125-.
 19. Sherwood WB, Bion V, Lockett GA, Ziyab AH, Soto-Ramírez N, Mukherjee N, et al. Duration of breastfeeding is associated with leptin (LEP) DNA methylation profiles and BMI in 10-year-old children. *Clinical epigenetics*. 2019;11:1-10.
 20. Bannister AJ, Kouzarides T. Regulation of chromatin by histone modifications. *Cell research*. 2011;21(3):381-95.
 21. Pasquinelli AE. MicroRNAs and their targets: recognition, regulation and an emerging reciprocal relationship. *Nature Reviews Genetics*. 2012;13(4):271-82.
 22. Juszczak A, Morris D, Grossman A. Cushing's Syndrome. In: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, Boyce A, Chrousos G, Corpas E, et al., editors. *Endotext*. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.
- Copyright © 2000-2023, MDText.com, Inc.; 2000.
23. Obradovic M, Sudar-Milovanovic E, Soskic S, Essack M, Arya S, Stewart AJ, et al. Leptin and Obesity: Role and Clinical Implication. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:585887.
 24. Walczak K, Sieminska L. Obesity and Thyroid Axis. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(18).
 25. Cena H, Chiovato L, Nappi RE. Obesity, Polycystic Ovary Syndrome, and Infertility: A New Avenue for GLP-1 Receptor Agonists. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105(8):e2695-709.
 26. Takahashi Y. The Role of Growth Hormone and Insulin-Like Growth Factor-I in the Liver. *Int J Mol Sci*. 2017;18(7).
 27. Lee IM, Shiroma EJ, Lobelo F, Puska P, Blair SN, Katzmarzyk PT. Effect of physical inactivity on major non-communicable diseases worldwide: an analysis of burden of disease and life expectancy. *Lancet*. 2012;380(9838):219-29.
 28. Ness-Abramof R, Apovian CM. Drug-induced weight gain. *Drugs of today*. 2005;41(8):547.
 29. DeGruttola AK, Low D, Mizoguchi A, Mizoguchi E. Current understanding of dysbiosis in disease in human and animal models. *Inflammatory bowel diseases*. 2016;22(5):1137-50.

30. 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*. 2018;26(2):351-61.
31. Sadeghirad B, Duhaney T, Motaghipisheh S, Campbell N, Johnston B. Influence of unhealthy food and beverage marketing on children's dietary intake and preference: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Obesity Reviews*. 2016;17(10):945-59.
32. Purnell JQ. Definitions, Classification, and Epidemiology of Obesity. In: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, Boyce A, Chrousos G, Corpas E, et al., editors. *Endotext*. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.
- Copyright © 2000-2023, MDText.com, Inc.; 2000.
33. Vilalta A, Gutiérrez JA, Chaves S, Hernández M, Urbina S, Hompesch M. Adipose tissue measurement in clinical research for obesity, type 2 diabetes and NAFLD/NASH. *Endocrinol Diabetes Metab*. 2022;5(3):e00335.
34. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Obezite Tanı ve Tedavi Kılavuzu, Ankara. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, 8. Baskı, Nisan 2019: s:27.
35. Scott M, Grundy, James I, Cleeman, Stephen R, Daniels, Metabolik sendromun tanı ve tedavisi Amerikan Kalp Derneği / Ulusal Kalp, Akciğer ve Kan Enstitüsü Bilimsel Raporu, *Current Opinion in Cardiology*, 2006.
36. Frühbeck G, Toplak H, Woodward E, Yumuk V, Maislos M, Oppert J-M. Obesity: the gateway to ill health-an EASO position statement on a rising public health, clinical and scientific challenge in Europe. *Obesity facts*. 2013;6(2):117-20.
37. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Obezite Tanı ve Tedavi Kılavuzu, Ankara. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, 8. Baskı, Nisan 2019: s:30-31.
38. Toplak H, Woodward E, Yumuk V, Oppert J-M, Halford JC, Frühbeck G. 2014 EASO position statement on the use of anti-obesity drugs. *Obesity facts*. 2015;8(3):166-74.
39. Eisenberg D, Shikora SA, Aarts E, Aminian A, Angrisani L, Cohen RV, et al. 2022 American Society of Metabolic and Bariatric Surgery (ASMBS) and International Federation for the Surgery of Obesity and Metabolic Disorders (IFSO) indications for metabolic and bariatric surgery. Springer; 2023.
40. Franssen R, Monajemi H, Stroes ES, Kastelein JJ. Obesity and dyslipidemia. *Medical Clinics of North America*. 2011;95(5):893-902.
41. Klop B, Elte JW, Cabezas MC. Dyslipidemia in obesity: mechanisms and potential targets. *Nutrients*. 2013;5(4):1218-40.
42. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Obezite Tanı ve Tedavi Kılavuzu, Ankara. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, 8. Baskı, Nisan 2019: s:32-33.

43. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Obezite Tanı ve Tedavi Kılavuzu, Ankara. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, 8. Baskı, Nisan 2019: s:34-35.
44. Sironi AM, Gastaldelli A, Mari A, Ciociaro D, Postano V, Buzzigoli E, et al. Visceral fat in hypertension: influence on insulin resistance and β -cell function. *Hypertension*. 2004;44(2):127-33.
45. Buglioni A, Cannone V, Cataliotti A, Sangaralingham SJ, Heublein DM, Scott CG, et al. Circulating aldosterone and natriuretic peptides in the general community: relationship to cardiorenal and metabolic disease. *Hypertension*. 2015;65(1):45-53.
46. Lohmeier TE, Iliescu R. The sympathetic nervous system in obesity hypertension. *Current hypertension reports*. 2013;15:409-16.
47. Siebenhofer A, Winterholer S, Jeitler K, Horvath K, Berghold A, Krenn C, et al. Long-term effects of weight-reducing drugs in people with hypertension. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2021(1).
48. Powell-Wiley TM, Poirier P, Burke LE, Després JP, Gordon-Larsen P, Lavie CJ, et al. Obesity and Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2021;143(21):e984-e1010.
49. Piché M-E, Poirier P, Lemieux I, Després J-P. Overview of epidemiology and contribution of obesity and body fat distribution to cardiovascular disease: an update. *Progress in cardiovascular diseases*. 2018;61(2):103-13.
50. Rocha VZ, Libby P. Obesity, inflammation, and atherosclerosis. *Nature Reviews Cardiology*. 2009;6(6):399-409.
51. Madala MC, Franklin BA, Chen AY, Berman AD, Roe MT, Peterson ED, et al. Obesity and age of first non-ST-segment elevation myocardial infarction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008;52(12):979-85.
52. Pandey A, LaMonte M, Klein L, Ayers C, Psaty BM, Eaton CB, et al. Relationship between physical activity, body mass index, and risk of heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017;69(9):1129-42.
53. Kenchaiah S, Evans JC, Levy D, Wilson PW, Benjamin EJ, Larson MG, et al. Obesity and the risk of heart failure. *New England Journal of Medicine*. 2002;347(5):305-13.
54. Tedrow UB, Conen D, Ridker PM, Cook NR, Koplan BA, Manson JE, et al. The long-and short-term impact of elevated body mass index on the risk of new atrial fibrillation: the WHS (Women's Health Study). *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;55(21):2319-27.
55. Camm AJ, Lip G, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation--developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. 2013;14:1385-413.

56. Lavie CJ, Milani RV, Ventura HO. Obesity and cardiovascular disease: risk factor, paradox, and impact of weight loss. *Journal of the American college of cardiology*. 2009;53(21):1925-32.
57. Wolin KY, Carson K, Colditz GA. Obesity and cancer. *Oncologist*. 2010;15(6):556-65.
58. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Obezite Tanı ve Tedavi Kılavuzu, Ankara. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, 8. Baskı, Nisan 2019: s:45-46.
59. Portillo-Sanchez P, Bril F, Maximos M, Lomonaco R, Biernacki D, Orsak B, et al. High prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes mellitus and normal plasma aminotransferase levels. *The journal of clinical endocrinology & metabolism*. 2015;100(6):2231-8.
60. Patel NS, Doycheva I, Peterson MR, Hooker J, Kisselva T, Schnabl B, et al. Effect of weight loss on magnetic resonance imaging estimation of liver fat and volume in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Clinical gastroenterology and hepatology*. 2015;13(3):561-8. e1.
61. Barthelmeß EK, Naz RK. Polycystic ovary syndrome: current status and future perspective. *Front Biosci (Elite Ed)*. 2014;6(1):104-19.
62. Broughton DE, Moley KH. Obesity and female infertility: potential mediators of obesity's impact. *Fertility and sterility*. 2017;107(4):840-7.
63. Fulton S, Décarie-Spain L, Fioramonti X, Guiard B, Nakajima S. The menace of obesity to depression and anxiety prevalence. *Trends Endocrinol Metab*. 2022;33(1):18-35.
64. Dawes AJ, Maggard-Gibbons M, Maher AR, Booth MJ, Miake-Lye I, Beroes JM, et al. Mental health conditions among patients seeking and undergoing bariatric surgery: a meta-analysis. *Jama*. 2016;315(2):150-63.
65. Luppino FS, de Wit LM, Bouvy PF, Stijnen T, Cuijpers P, Penninx BW, et al. Overweight, obesity, and depression: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Archives of general psychiatry*. 2010;67(3):220-9.
66. Milaneschi Y, Lamers F, Peyrot WJ, Baune BT, Breen G, Dehghan A, et al. Genetic association of major depression with atypical features and obesity-related immunometabolic dysregulations. *JAMA psychiatry*. 2017;74(12):1214-25.
67. Henkel V, Mergl R, Allgaier A-K, Kohlen R, Möller H-J, Hegerl U. Treatment of depression with atypical features: a meta-analytic approach. *Psychiatry research*. 2006;141(1):89-101.
68. Yeghiazarians Y, Jneid H, Tietjens JR, Redline S, Brown DL, El-Sherif N, et al. Obstructive Sleep Apnea and Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2021;144(3):e56-e67.
69. Peppard PE, Young T, Barnet JH, Palta M, Hagen EW, Hla KM. Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults. *Am J Epidemiol*. 2013;177(9):1006-14.

70. Drager LF, Lopes HF, Maki-Nunes C, Trombetta IC, Toschi-Dias E, Alves MJN, et al. The impact of obstructive sleep apnea on metabolic and inflammatory markers in consecutive patients with metabolic syndrome. *PloS one*. 2010;5(8):e12065.
71. Schwab RJ, Pasirstein M, Pierson R, Mackley A, Hachadoorian R, Arens R, et al. Identification of upper airway anatomic risk factors for obstructive sleep apnea with volumetric magnetic resonance imaging. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2003;168(5):522-30.
72. Isono S. Obesity and obstructive sleep apnoea: mechanisms for increased collapsibility of the passive pharyngeal airway. *Respirology*. 2012;17(1):32-42.
73. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Obezite Tanı ve Tedavi Kılavuzu, Ankara. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, 8. Baskı, Nisan 2019: s:41.
74. Gadde KM, Allison DB. Combination therapy for obesity and metabolic disease. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity*. 2009;16(5):353-8.
75. Jensen M, Ryan D, Apovian C, Ard J, Comuzzie A, Donato K, et al. 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. 2014.
76. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Obezite Tanı ve Tedavi Kılavuzu, Ankara. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, 8. Baskı, Nisan 2019: s:65-71.
77. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Obezite Tanı ve Tedavi Kılavuzu, Ankara. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, 8. Baskı, Nisan 2019: s:73-75.
78. Yang Z, Scott CA, Mao C, Tang J, Farmer AJ. Resistance exercise versus aerobic exercise for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Sports medicine*. 2014;44:487-99.
79. Nguyen B, Clements J. Obesity management among patients with type 2 diabetes and prediabetes: a focus on lifestyle modifications and evidence of antiobesity medications. *Expert Review of Endocrinology & Metabolism*. 2017;12(5):303-13.
80. Fabricatore AN. Behavior therapy and cognitive-behavioral therapy of obesity: is there a difference? *Journal of the American dietetic association*. 2007;107(1):92-9.
81. Ünal GÖ. Obezitenin psikiyatrik yönü, tedavisinde davranışçı ve bilişsel davranışçı terapi. *Bilişsel Davranışçı Psikoterapi ve Araştırmalar Dergisi*. 2018;7(1):31-41.
82. Gomez G, Stanford FC. US health policy and prescription drug coverage of FDA-approved medications for the treatment of obesity. *International Journal of Obesity*. 2018;42(3):495-500.
83. Yeo GS, Chao DHM, Siegert A-M, Koerperich ZM, Ericson MD, Simonds SE, et al. The melanocortin pathway and energy homeostasis: From discovery to obesity therapy. *Molecular metabolism*. 2021;48:101206.

84. Aminian A, Zelisko A, Kirwan JP, Brethauer SA, Schauer PR. Exploring the impact of bariatric surgery on high density lipoprotein. *Surgery for Obesity and Related Diseases*. 2015;11(1):238-47.
85. Herpertz S, Kielmann R, Wolf A, Hebebrand J, Senf W. Do psychosocial variables predict weight loss or mental health after obesity surgery? A systematic review. *Obesity research*. 2004;12(10):1554-69.
86. Ridaura VK, Faith JJ, Rey FE, Cheng J, Duncan AE, Kau AL, et al. Gut microbiota from twins discordant for obesity modulate metabolism in mice. *Science*. 2013;341(6150):1241214.
87. Vrieze A, Van Nood E, Holleman F, Salojärvi J, Kootte RS, Bartelsman JF, et al. Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome. *Gastroenterology*. 2012;143(4):913-6. e7.
88. Newsholme P, Krause M. Nutritional regulation of insulin secretion: implications for diabetes. *The Clinical Biochemist Reviews*. 2012;33(2):35.
89. Fu Z, R Gilbert E, Liu D. Regulation of insulin synthesis and secretion and pancreatic Beta-cell dysfunction in diabetes. *Current diabetes reviews*. 2013;9(1):25-53.
90. Tokarz VL, MacDonald PE, Klip A. The cell biology of systemic insulin function. *Journal of Cell Biology*. 2018;217(7):2273-89.
91. Koepfen BM, Stanton BA. *Berne and levy physiology e-book: Elsevier Health Sciences*; 2017.
92. Park SY, Gautier J-F, Chon S. Assessment of insulin secretion and insulin resistance in human. *Diabetes & Metabolism Journal*. 2021;45(5):641-54.
93. Henquin J-C, Dufrane D, Kerr-Conte J, Nenquin M. Dynamics of glucose-induced insulin secretion in normal human islets. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. 2015;309(7):E640-E50.
94. Elliott Proctor and Kahn ,CRJ. (2005). *Joslin's Diabetes Mellitus*. Lippincott Williams & Wilkins.
95. Posner BI. Insulin signalling: the inside story. *Canadian journal of diabetes*. 2017;41(1):108-13.
96. Saltiel AR. Insulin signaling in health and disease. *The Journal of clinical investigation*. 2021;131(1).
97. Kahn CR, Goldstein BJ. Molecular defects in insulin action. *Science*. 1989;245(4913):13-.
98. David GG, Shoback D. Greenspan's Lange Temel ve Klinik Endokrinoloji, 8. Baskı, İstanbul, Güneş Tıp Kitabevleri 2009;660-667.
99. Lee SH, Park SY, Choi CS. Insulin Resistance: From Mechanisms to Therapeutic Strategies. *Diabetes Metab J*. 2022;46(1):15-37.
100. Himsworth HP. Diabetes mellitus. Its differentiation into insulin-sensitive and insulin-insensitive types. *Lancet*. 1936;230:127-30.

101. Petersen MC, Shulman GI. Mechanisms of Insulin Action and Insulin Resistance. *Physiol Rev.* 2018;98(4):2133-223.
102. Hackendahl N, Schaer M. Insulin resistance in diabetic patients: mechanisms and classifications. *Compendium on continuing education for the practicing veterinarian.* 2006.
103. Hall C, Yu H, Choi E. Insulin receptor endocytosis in the pathophysiology of insulin resistance. *Exp Mol Med.* 2020;52(6):911-20.
104. Deyev IE, Sohet F, Vassilenko KP, Serova OV, Popova NV, Zozulya SA, et al. Insulin receptor-related receptor as an extracellular alkali sensor. *Cell metabolism.* 2011;13(6):679-89.
105. James DE, Piper RC. Insulin resistance, diabetes, and the insulin-regulated trafficking of GLUT-4. *J Cell Biol.* 1994;126(5):1123-6.
106. Freeman AM, Pennings N. Insulin Resistance. [Updated 2022 Sep 20]. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507839/>.
107. Barber TM, Kyrou I, Randeve HS, Weickert MO. Mechanisms of Insulin Resistance at the Crossroad of Obesity with Associated Metabolic Abnormalities and Cognitive Dysfunction. *International Journal of Molecular Sciences.* 2021;22(2):546.
108. Martyn JA, Kaneki M, Yasuhara S. Obesity-induced insulin resistance and hyperglycemia: etiologic factors and molecular mechanisms. *Anesthesiology.* 2008;109(1):137-48.
109. Yang G-Q, Wang B-A, Zhao W-R, Gu W-J, Lui Z-H, Dou J-T, et al. Clinical and genetic analysis of the insulin receptor gene in a Chinese patient with extreme insulin resistance. *Diabetes Research and Clinical Practice.* 2010;89(3):e56-e8.
110. Chen Y-H, Chen Q-Q, Wang C-L. Treatment and five-year follow-up of type A insulin resistance syndrome: A case report. *World Journal of Clinical Cases.* 2022;10(8):2522.
111. Willard DL, Stevenson M, Steenkamp D. Type B insulin resistance syndrome. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity.* 2016;23(4):318-23.
112. Bindlish S, Presswala LS, Schwartz F. Lipodystrophy: Syndrome of severe insulin resistance. *Postgrad Med.* 2015;127(5):511-6.
113. Zhang X, Shao H, Zheng X. Amino acids at the intersection of nutrition and insulin sensitivity. *Drug Discov Today.* 2019;24(4):1038-43.
114. Gastaldelli A, Gaggini M, DeFronzo RA. Role of adipose tissue insulin resistance in the natural history of type 2 diabetes: results from the San Antonio Metabolism Study. *Diabetes.* 2017;66(4):815-22.
115. Abdul-Ghani MA, DeFronzo RA. Pathogenesis of insulin resistance in skeletal muscle. *J Biomed Biotechnol.* 2010;2010:476279.
116. Meshkani R, Adeli K. Hepatic insulin resistance, metabolic syndrome and cardiovascular disease. *Clinical biochemistry.* 2009;42(13-14):1331-46.

117. Bloomgarden ZT. Third annual world congress on the insulin resistance syndrome: associated conditions. *Diabetes Care*. 2006;29(9):2165-74.
118. Vuguin P, Saenger P, Dimartino-Nardi J. Fasting glucose insulin ratio: a useful measure of insulin resistance in girls with premature adrenarche. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(10):4618-21.
119. McAuley KA, Williams SM, Mann JJ, Walker RJ, Lewis-Barned NJ, Temple LA, et al. Diagnosing insulin resistance in the general population. *Diabetes Care*. 2001;24(3):460-4.
120. Hosker J, Matthews D, Rudenski A, Burnett M, Darling P, Bown E, et al. Continuous infusion of glucose with model assessment: measurement of insulin resistance and β -cell function in man. *Diabetologia*. 1985;28:401-11.
121. Kidson W. Polycystic ovary syndrome: a new direction in treatment. *Med J Aust*. 1998;169(10):537-40.
122. Bergman RN, Prager R, Volund A, Olefsky JM. Equivalence of the insulin sensitivity index in man derived by the minimal model method and the euglycemic glucose clamp. *The Journal of clinical investigation*. 1987;79(3):790-800.
123. Bonora E, MOGHETTI P, ZANCANARO C, CIGOLINI M, QUERENA M, CACCIATORI V, et al. Estimates of in vivo insulin action in man: comparison of insulin tolerance tests with euglycemic and hyperglycemic glucose clamp studies. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1989;68(2):374-8.
124. DeFronzo RA, Tobin JD, Andres R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *American Journal of Physiology-Endocrinology And Metabolism*. 1979;237(3):E214.
125. Muniyappa R, Lee S, Chen H, Quon MJ. Current approaches for assessing insulin sensitivity and resistance in vivo: advantages, limitations, and appropriate usage. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2008;294(1):E15-26.
126. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor B, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and β -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985;28:412-9.
127. Katz A, Nambi SS, Mather K, Baron AD, Follmann DA, Sullivan G, et al. Quantitative insulin sensitivity check index: a simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(7):2402-10.
128. Simental-Mendía LE, Rodríguez-Morán M, Guerrero-Romero F. The product of fasting glucose and triglycerides as surrogate for identifying insulin resistance in apparently healthy subjects. *Metab Syndr Relat Disord*. 2008;6(4):299-304.
129. Colberg SR, Sigal RJ, Fernhall B, Regensteiner JG, Blissmer BJ, Rubin RR, et al. Exercise and type 2 diabetes: the American College of Sports Medicine and the American Diabetes Association: joint position statement executive summary. *Diabetes care*. 2010;33(12):2692.
130. Garcia-Hermoso A, Saavedra JM, Escalante Y, Sanchez-Lopez M, Martinez-Vizcaino V. Endocrinology and adolescence: aerobic exercise reduces insulin

resistance markers in obese youth: a meta-analysis of randomized controlled trials. *European journal of endocrinology*. 2014;171(4):R163-R71.

131. Giannarelli R, Aragona M, Coppelli A, Del Prato S. Reducing insulin resistance with metformin: the evidence today. *Diabetes Metab*. 2003;29(4 Pt 2):6s28-35.

132. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu, Ankara. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, 15. Baskı, Temmuz 2022 s: 89-90.

133. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu, Ankara. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, 15. Baskı, Temmuz 2022 s: 92-93.

134. Quinn C, Hamilton P, Lockhart C, McVeigh G. Thiazolidinediones: effects on insulin resistance and the cardiovascular system. *British journal of pharmacology*. 2008;153(4):636-45.

135. ADALI MK, BÜBER İ, TÜRKÖZ A, Ayşen T. Koroner yavaş akım fenomeni olan hastalarda plazma aterosjenik indeksinin incelenmesi. *Pamukkale Tıp Dergisi*.15(3):9-.

136. Dobiasova M. AIP--atherogenic index of plasma as a significant predictor of cardiovascular risk: from research to practice. *Vnitřní lékařství*. 2006;52(1):64-71.

137. Çakmur H, Güneş ÜB. Poliklinik başvurularında obezite ve depresyon ilişkisinin incelenmesi. *Türkiye Aile Hekimliği Dergisi*. 2018;22(2):58-65.

138. Kaya N. Obezite polikliniğine başvuran hastalarda hematolojik parametreler ile kardiyovasküler risk skorlamasının karşılaştırmalı değerlendirilmesi. *Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi, Aile Hekimliği Anabilim Dalı, Tıpta Uzmanlık Tezi, Düzce 2022*.

139. Lemamsha H, Randhawa G, Papadopoulos C. Prevalence of Overweight and Obesity among Libyan Men and Women. *Biomed Res Int*. 2019;2019:8531360.

140. Stepaniak U, Micek A, Waškiewicz A, Bielecki W, Drygas W, Janion M, et al. Prevalence of general and abdominal obesity and overweight among adults in Poland. Results of the WOBASZ II study (2013-2014) and comparison with the WOBASZ study (2003-2005). *Pol Arch Med Wewn*. 2016;126(9):662-71.

141. Bulur Ş, Çeçen S, Eren F. Spor fizyolojisi bölümüne fazla kilo yakınması ile başvuran bireylerin antropometrik ve biyokimyasal özellikleri. 2014.

142. Doğan Ş, Sönmez CI, Ayhan Başer D. Evaluation of Anthropometric and Biochemical Properties of Patients who Applied to Obesity Policlinics. *Ankara Medical Journal*. 2020;20(2):407-15.

143. Gamsızkan Z, Onmez A, Sahin İE, Erdemir G, Ünal S. Can We Use the Triglyceride/HDL Ratio to Determine Insulin Resistance in Obesity Screening and Follow-Up in Primary Care? *ANKARA MEDICAL JOURNAL*. 2022;22(3):451-9.

144. ÇETİNTAŞ İE. Obezite indekslerinin insülin direnci ile olan ilişkisinin incelenmesi/Investigation of the relationship of obesity indexes and insulin resistance. 2023.
145. Gayoso-Diz P, Otero-Gonzalez A, Rodriguez-Alvarez MX, Gude F, Cadarso-Suarez C, García F, et al. Insulin resistance index (HOMA-IR) levels in a general adult population: curves percentile by gender and age. The EPIRCE study. *Diabetes Res Clin Pract.* 2011;94(1):146-55.
146. Pang SJ, Man QQ, Song S, Song PK, Liu Z, Li YQ, et al. Relationships of Insulin Action to Age, Gender, Body Mass Index, and Waist Circumference Present Diversely in Different Glycemic Statuses among Chinese Population. *J Diabetes Res.* 2018;2018:1682959.
147. Raimi TH, Dele-Ojo BF, Dada SA, Fadare JO, Ajayi DD, Ajayi EA, et al. Triglyceride-Glucose Index and Related Parameters Predicted Metabolic Syndrome in Nigerians. *Metab Syndr Relat Disord.* 2021;19(2):76-82.
148. Wang S, Shi J, Peng Y, Fang Q, Mu Q, Gu W, et al. Stronger association of triglyceride glucose index than the HOMA-IR with arterial stiffness in patients with type 2 diabetes: a real-world single-centre study. *Cardiovasc Diabetol.* 2021;20(1):82.
149. Du T, Yuan G, Zhang M, Zhou X, Sun X, Yu X. Clinical usefulness of lipid ratios, visceral adiposity indicators, and the triglycerides and glucose index as risk markers of insulin resistance. *Cardiovasc Diabetol.* 2014;13:146.
150. Tahapary DL, Pratisthita LB, Fitri NA, Marcella C, Wafa S, Kurniawan F, et al. Challenges in the diagnosis of insulin resistance: Focusing on the role of HOMA-IR and Tryglyceride/glucose index. *Diabetes Metab Syndr.* 2022;16(8):102581.
151. Li X, Li G, Cheng T, Liu J, Song G, Ma H. Association between triglyceride-glucose index and risk of incident diabetes: a secondary analysis based on a Chinese cohort study : TyG index and incident diabetes. *Lipids Health Dis.* 2020;19(1):236.
152. Chamroonkiadtikun P, Ananchaisarp T, Wanichanon W. The triglyceride-glucose index, a predictor of type 2 diabetes development: A retrospective cohort study. *Prim Care Diabetes.* 2020;14(2):161-7.
153. Hong S, Han K, Park CY. The triglyceride glucose index is a simple and low-cost marker associated with atherosclerotic cardiovascular disease: a population-based study. *BMC Med.* 2020;18(1):361.
154. Ding X, Wang X, Wu J, Zhang M, Cui M. Triglyceride-glucose index and the incidence of atherosclerotic cardiovascular diseases: a meta-analysis of cohort studies. *Cardiovasc Diabetol.* 2021;20(1):76.
155. Park GM, Cho YR, Won KB, Yang YJ, Park S, Ann SH, et al. Triglyceride glucose index is a useful marker for predicting subclinical coronary artery disease in the absence of traditional risk factors. *Lipids Health Dis.* 2020;19(1):7.
156. Özşahin ÖA. Erişkinlerde D vitamini ve lipid düzeylerinin insülin direnci ile ilişkisinin değerlendirilmesi. Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı, Tıpta Uzmanlık Tezi, Ankara 2017

157. Zhu X, Yu L, Zhou H, Ma Q, Zhou X, Lei T, et al. Atherogenic index of plasma is a novel and better biomarker associated with obesity: a population-based cross-sectional study in China. *Lipids Health Dis.* 2018;17(1):37.

158. Ersoy İ, Ersoy P. Yeni Kardiyovasküler Risk Belirteçleri Plazma Aterojenik İndeksi, Nötrofil/Lenfosit Oranı Ve Monosit Hdl Oranı Obezitede Nasıl Etkilenmektedir? Kesitsel Retrospektif Bir Çalışma. *Kocatepe Tıp Dergisi.* 2022;23(1):1-6.

