



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

OBEZ HASTALARDA SERUM FERRİTİN DÜZEYİ İLE METABOLİK PARAMETRELERİN İLİŞKİSİ

**Dr. ZEMZE ÖZBEY
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**DÜZCE
2019**



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

OBEZ HASTALARDA SERUM FERRİTİN DÜZEYİ İLE METABOLİK PARAMETRELERİN İLİŞKİSİ

**Dr. ZEMZE ÖZBEY
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Dr. Öğr. Üyesi Cemil Işık SÖNMEZ**

**DÜZCE
2019**

ÖNSÖZ

Asistanlık eğitimim boyunca bilgi, hoşgörü, tecrübe ve desteğini esirgemeyen tüm hocalarıma, tez danışmanım olan Aile Hekimliği Anabilim Dalı Başkanı Dr. Öğr. Üyesi Cemil Işık SÖNMEZ hocama, asistanlığımın son zamanlarında tanıdığım ve tanımaktan mutluluk duyduğum Dr. Öğr. Üyesi Zerrin GAMSIZKAN hocama, tez aşamasında istatistiksel analiz konusunda destek olan Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Ali SUNGUR hocama teşekkür ederim. Asistanlık süresi boyunca desteklerini, yardımlarını esirgemeyen asistan arkadaşlarıma içtenlikle teşekkür ederim.

Desteklerini, sevgilerini, dualarını her zaman üzerimde hissettiğim ailelerime, eşime, kocaman sevgisiyle canım oğlum Yusuf Mirza ÖZBEY'e sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Zemze ÖZBEY

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada obezitenin serum ferritin seviyelerine etkisini ve artan serum ferritin düzeylerinin metabolik parametrelerle olan ilişkisini değerlendirmeyi amaçladık.

Yöntem: Çalışmaya obezite polikliniğine başvuran, dahil edilme kriterlerine uyan pre-obez ve obez 935 birey alındı. Çalışma retrospektif ve kesitsel bir çalışmadır. Veriler hasta dosyalarından ve veri tabanından elde edildi. Hastaların vücut kitle indeksi, sosyodemografik özellikleri ve laboratuvar değerlerine bakıldı. Kadın ve erkekler ayrı ayrı değerlendirildi. Hastaları obezite gruplandırmasına göre dört gruba ayırdık ve ferritin obezite derecelendirmesi ile ilişkisi incelendi. Daha sonra ferritin ile tüm hastaların metabolik parametreleri arasındaki ilişki incelendi.

Bulgular: Çalışmanın %86,2'sini kadınlar oluşturuyordu. Ferritin ile vki arasında kadınlarda anlamlılık saptanmış ($p<0,05$), erkeklerde saptanmamıştır. Kadınlarda ferritin obez grupları arasında anlamlılığı pozitif olup ($p<0,05$), erkeklerde anlamlılık olmasa da grup 1a'dan grup 4a'ya doğru artış izlenmiştir. Kadınlarda ferritin ile APG, ürik asit, kreatinin, ALT, TK, LDL-K, TG arasında, erkeklerde ferritin ile ALT arasında anlamlılık izlenmiştir ($p<0,05$).

Sonuç: Obezite, günümüzde sebep olduğu morbiditeler açısından önemi daha da artmaktadır. Bu morbiditeler ile obezite arasındaki ilişkiyi saptamak, hem primer koruma açısından önem taşımakta hem de sekonder korumada tedavi yollarını bulmakta önem taşımaktadır. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda ferritin ile obezite ve obezitenin sebep olduğu hastalıklarla arasında ilişki gösterilmiştir. Ancak kesin kanıtlar için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Obezite, ferritin, metabolik parametreler, vücut kitle indeksi

ABSTRACT

Aim: In this study, we aimed to evaluate the effect of obesity on serum ferritin levels and the relationship between increased serum ferritin levels and metabolic parameters.

Method: The study included 935 individuals who were pre-obese and obese. This is a retrospective and cross-sectional study. Data were obtained from patient files and database. Body mass index, sociodemographic characteristics and laboratory values were evaluated. Women and men were evaluated separately. We divided the patients into four groups according to obesity grouping and the relationship of ferritin with obesity grading was investigated. Then, the relationship between ferritin and metabolic parameters of all patients was investigated.

Results: 86.2 % of our study consisted of women. There was a positive correlation between ferritin and BMI in women ($p<0,05$), but not in men. In women there was a positive correlation between ferritin and obesity groups ($p<0,05$). In men, there was no positive correlation, but ferritin was increased from group 1a to group 4a. A positive correlation was found between ferritin and FBG, uric acid, creatinin, ALT, TC, LDL-C, TG in women, ALT in men ($p<0,05$).

Conclusion: Obesity is becoming more important in terms of the morbidity it causes today. Determining the relationship between these morbidities and obesity is important in terms of primary protection and it is also important to find ways of treatment in secondary prevention. Recent studies have shown the association between ferritin and obesity and obesity-related diseases. However, more studies are needed for definitive evidence.

Keywords: obesity, ferritin, metabolic parameters, body mass index

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	i
ÖZET.....	ii
ABSTRACT	iii
KISALTMALAR	vi
TABLolar	viii
ŞEKİLLER.....	ix
EKLER:.....	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1. Obezite	3
2.1.1 Obezite Tanımı.....	3
2.1.2. Obezitenin Tanısı	3
2.1.2.2. Beden Kitle İndeksi (BKİ)	4
2.1.2.3. Bel çevresi, kalça çevresi, bel/kalça oranı	5
2.1.2.5. Biyoelektrik İmpedans Analizi (BIA).....	6
2.1.3. Obezitenin Epidemiyolojisi.....	7
2.1.4. Obezitenin Etiyolojisi.....	9
2.1.5. Obezite Patogenezi.....	10
2.1.6. Obezite Komplikasyonları	13
2.1.6.1. Diyabetes Mellitus (DM)	15
2.1.6.2. Dislipidemi.....	16
2.1.6.3. Kardiyovasküler Hastalıklar (KVH)	17
2.1.6.4. Metabolik Sendrom (MetS).....	18
2.1.6.5. Solunum Sistemi Hastalıkları.....	19
2.1.6.6. Gastrointestinal Sistem Hastalıkları.....	20
2.1.6.7. Reprodüktif Sistem Hastalıkları.....	21
2.1.6.8. Deri ve Kas-İskelet Sistemi Hastalıkları.....	21
2.1.6.9. Psikososyal Durum	22
2.1.6.10. Kanserler	22
2.1.6.11. Obezite ve Gebelik.....	23
2.2. Demir Metabolizması.....	24
2.2.1. Vücut Demir Homeostazı.....	24
2.2.2. Hücresel Demir Homeostazı	25

2.2.3. Ferritin.....	27
2.3. Demir Yüklmesi ve Oksidatif Stres (207, 208).....	28
3. GEREÇ VE YÖNTEM	31
3.1. Çalışma Planı	31
3.2. Antropometrik Ölçümler.....	31
3.4. Biyokimyasal Analizler.....	32
3.7. İstatiksel Analiz.....	32
4. BULGULAR.....	33
5. TARTIŞMA	42
6. SONUÇ	50
7. KAYNAKLAR	52
EK-1 Klinik Araştırmalar İçin Etik Kurul İzin Formu	66

KISALTMALAR

APG: Açlık Plazma Glikozu

ALT: Alanin Aminotransferaz

AST: Aspartat Aminotransferaz

BÇ: Bel Çevresi

BİA: Biyoelektrik İmpedans Analiz

BKİ: Beden Kitle İndeksi

BKO: Bel/Kalça Oranı

CRP: C Reaktif Protein

DEXA: Dual Enerji X-Işını Absorpsiyometri

DM: Diyabetes Mellitus

DMT1: İki değerli metal iyon taşıyıcı 1

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

E: Erkek, K: Kadın

HB: Hemoglobin

HCT: Hematokrit

HDL: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein

HDL-K: HDL Kolesterol

HOMA-IR: Homeostasis Model Assessment of İnsulin Resistance

HT: Hipertansiyon

IGF-1: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1

IRP: Demir düzenleyici protein

FPN: Ferroportin

KAH: Koroner Arter Hastalığı

KÇ: Kalça çevresi

KKH: Koroner Kalp Hastalığı

KVH: Kardiyovasküler Hastalık

LDL: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein

LDL-K: LDL Kolesterol

Lp-a: Lipoprotein a

MCH: Melanin Konsantre Edici Hormon

MCV: Ortalama Eritrosit Hacmi
MPV: Ortalama Trombosit Hacmi
MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme
NCEP ATP III: National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel 3
NHANES III: National Health and Nutrition Examination Survey III
N/L: Nötrofil/Lenfosit oranı
NTBI: Transferrin bağlı olmayan demir
OSAS: Obstrüktif Uyku Apnesi Sendromu
PAH: Periferik Arter Hastalığı
PKOS: Polikistik Over Sendromu
PLT: Trombosit Sayısı
PCBP: Poli (rC) bağlayıcı protein
STEAP: Prostatın 6-transmembran epitelyal antijeni
SVO: Serebrovasküler Olay
TAD: Trisiklik Antidepresan
TG: Trigliserid
TF: Transferrin
TFR1:Transferrin reseptörü 1
TK: Total Kolesterol
TURDEP II: Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar
Prevalans Çalışması-II
VKİ: Vücut Kitle İndeksi
WBC: Lökosit Sayısı

TABLÖLAR

Tablo 1: Vücut bileşiminin ölçümünde kullanılan yöntemler

Tablo 2: DSÖ'nün BKİ'ne göre obezite tanımlaması

Tablo 3: Yetişkin erkek ve kadınlarda obeziteye bağlı morbidite oluşma riski ve bel çevresi ölçümleri

Tablo 4: BIA ölçümü için dikkat edilmesi gerekli hususlar

Tablo 5: TURDEP-I'den TURDEP-II'ye Yaş grubu ve Cinsiyete göre Obezitenin Değişmesi

Tablo 6: Obezite oluşumunda etkili faktörler

Tablo 7: Obezite ile ilişkili morbiditeler

Tablo 8: Serum lipid parametreleri sınıflaması

Tablo 9: Obezite, hipertansiyon ve obezite + hipertansiyon birlikteliğinde görülen kardiyak ve hemodinamik değişiklikler

Tablo 10: Metabolik sendrom NCEP ATP III(2001)'e göre tanı kriterleri

Tablo 11: Metabolik sendrom IDF(2005)'ye göre tanı kriterleri

Tablo 12: Obezite hipoventilasyon sendromu tanı kriterleri

Tablo 13: Obezite ile ilişkili gastrointestinal sistem hastalıkları

Tablo 14: Obezite ile ilişkili olan kanser türler

Tablo 15: Erkek ve kadın sayılarının gruplara göre dağılımı sayı ve oranları

Tablo 16: Sigara kullanımının kadınlarda gruplara dağılımı ve anlamlılık düzeyleri

Tablo 17: Sigara kullanımının erkeklerde gruplara dağılımı ve anlamlılık düzeyleri

Tablo 18: Erkeklerde yaş ve vki'nin gruplara göre ortalama ve standart sapma değerleri ile anlamlılık düzeyleri

Tablo 19: Erkeklerde biyokimyasal parametrelerin gruplara göre ortalama ve standart sapma değerleri ile anlamlılık düzeyleri

Tablo 20: Erkeklerde ferritin gruplara göre ortalama ve standart sapma değerleri ile anlamlılık düzeyleri

Tablo 21: Anemik olmayan erkeklerde ferritin ile vki ve metabolik parametrelerin korelasyon ilişkisi

Tablo 22: Kadınlarda yaş ve vki'nin gruplara göre ortalama ve standart sapma değerleri ile anlamlılık düzeyleri

Tablo 23: Kadınlarda biyokimyasal parametrelerin gruplara göre ortalama ve standart sapma değerleri ile anlamlılık düzeyleri

Tablo 24: Kadınlarda toplamda, premenopozal, postmenopozal dönemde ferritin ve demirin gruplara göre ortalama ve standart sapma değerleri ile anlamlılık düzeyleri

Tablo 25: Kadınlarda anemi varlığının gruplara göre dağılımı

Tablo 26: Anemik olmayan kadınlarda ferritin ile vki ve metabolik parametrelerin korelasyon ilişkisi

ŞEKİLLER

Şekil-1: ABD yetişkinlerinde 20-74 yaş arası, 1960-2012 tarihleri arası aşırı kilolu, şişmanlık ve aşırı şişmanlık prevalansındaki eğilimler

Şekil-2: Obezitenin patogenezinde oksidatif stres oluşturan koşullar ve obezite ile ilişkili sağlık risklerinin gelişiminde oksidatif stresin rolü

Şekil-3: Majör adipokinler ve rolleri.

Şekil-4: TURDEP-2: Bilinen(turuncu) ve Yeni(mavi) diyabet

Şekil-5: Obezite, insülin direnci ve tip2 diyabet oluşumunda etkili faktörler ve ilişkili genler

Şekil-6: Vücut demir homeostazı

Şekil-7: Hücresel demir homeostazı

EKLER:

EK 1. Klinik Araştırmalar İçin Etik Kurulu İzin Formu

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Obezite, çoğu toplumlarda çok yaygın görülen bir sağlık problemi olup giderek küresel bir epidemi haline gelmektedir. Fiziksel aktivitenin azalmasıyla birlikte, artan miktarda satüre yağ ve aşırı şeker tüketimine yol açan kötü ve düzensiz beslenme alışkanlıkları obeziteyi, sadece gelişmiş olan ülkelerin değil, tüm dünyanın yaygın bir sorunu haline getirmiştir (1-3). Obezite, vücut yağ oranının normalin üzerine çıkması olarak tanımlanmaktadır. Ortalama kiloya sahip erkeklerde beden yağ oranı %15-20, kadınlarda ise %25-30 aralığındadır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), obezite tanımını vücut kitle indeksine ($VKİ = \text{Ağırlık [kg]} / \text{Boy [m]}^2$) göre belirlemektedir. $VKİ \geq 30 \text{ kg/m}^2$ üzerinde olanlar obezite olarak kabul edilmektedir. DSÖ verilerine göre; 1980 yılından bu yana dünya genelinde obezite sayısında iki kat artış olmuştur. 2008 yılında dünya genelinde prevalans %11 seviyelerindedir. Obezite prevalansı, Türk toplumundaki yetişkinlerde, özellikle kadınlarda %30 seviyesine ulaşmıştır (4).

Obezite ciddi psiko-sosyal etkileri olan, hemen hemen tüm yaş ve sosyo-ekonomik grupları etkileyen, gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelere ciddi sorun haline gelen kompleks bir hastalıktır (5). Obezitenin vücut metabolik parametreleri üzerine olumsuz etkileri olmaktadır. Bu parametreleri açlık kan glukozu, insülin direnci, kolesterol olarak sayabiliriz (6). Obezite, tip 2 diyabet (7), hipertansiyon ve dislipidemi (8), kardiyovasküler hastalık (9), ve tüm nedenlere bağlı ölüm (10) riski ile ilişkilidir.

Önlenebilir ölümler arasında sigara ilk neden olup, ikinci en önemli nedeni ise obezitedir. Birçok kronik hastalığa sebebiyet vererek morbidite ve mortalite oranlarında ciddi artışlara yol açtığından obezitenin önlenmesi için sağlık alanında yapılacak planlama ve çalışmalar morbidite ve mortalite oranlarının azaltılması açısından ciddi önem taşımaktadır (11).

Her yerde dağıtılmış bir protein olan ferritin, demir homeostazisini düzenlemek için esastır ve serum ferritin konsantrasyonları klinik ortamlarda vücut demir durumunu tahmin etmek için bir biyobelirteç olarak kullanılır. Aşırı demir birikimi, hemokromatoz ve hemosideroz gibi patolojik durumlardan sorumlu olabilir (12). Demir, hücrelerde ve dokuda oksidatif hasar sonucu serbest radikallerin oluşumunu katalize ederek yüksek oranda reaktif parçalara dönüşebilen bir geçiş metalidir (13). Ek olarak, bir çalışmada, orta derecede artmış vücut demir konsantrasyonlarının ABD erişkinlerinde yüksek metabolik sendrom riski ile ilişkili olabileceğini bildirmiştir (14). Bir dizi çalışma, artmış serum ferritin

konsantrasyonlarının obezite, T2 diabetes mellitus (DM) (7), insülin direnci, kardiyovasküler hastalık (KVH) (9), metabolik sendrom ve metabolik sendrom bileşenleri ile ilgili olduğunu göstermiştir (15, 16).

Son yıllarda, artmış serum ferritin seviyelerinin obezitenin neden olduğu kronik inflamatuvar reaksiyonun bir sonucu olduğu ve sadece demir depolarındaki artışın belirteci olmadığı yaygın olarak kabul edilmiştir (17). Biz serum ferritinin yetişkinlerde obezite veya metabolik bozukluklar için bir gösterge olarak kullanılabileceğini öneriyoruz. Bu hipotezden yola çıkarak bu çalışmada, obez hastalarda, serum ferritin düzeyinin belirlenmesini ve ferritin düzeyinin metabolik parametrelerle olan ilişkisini değerlendirmeyi amaçladık.



2.GENEL BİLGİLER

2.1. Obezite

2.1.1 Obezite Tanımı

21. yüzyılın temel sağlık yükü olan obezite, kültürel, finansal veya etnik kökene bakılmaksızın fizyolojik, ekonomik ve psikolojik olarak bireysel yaşam kalitesini etkileyen kronik bir hastalıktır (18). Vücut yağının aşırı miktarda artışı olarak tanımlanan obezite, sadece yaşam kalitesini düşürmekle kalmaz, aynı zamanda sağlıkla ilgili maliyetleri ve ölüm riskini de arttırır (19). Obezite oluşumunda genetik ve çevresel faktörlerin de etkili olması korunma ve tedavide zorlu bir süreç meydana getiriyor. Obezite, eskiden sebep olduğu hastalık sonrası dikkate alınarak tedavi edilmeye başlanırken, artık herhangi bir hastalık ortaya çıkmadan tanı ve tedavisinin yapılması, bunun sayesinde birçok kronik hastalığın önlenmesi sebebiyle koruyucu sağlık hizmetlerinin önemli bir bileşeni olmuştur (20).

2.1.2. Obezitenin Tanısı

Obezitenin toplumda çok yaygın bir halk sağlığı sorunu olduğu göz önüne alınırsa ucuz, kolay uygulanabilir ve doğruluk oranı yüksek bir yöntemin tanı ve takipte kullanılması ihtiyacı vardır. Bunu belirlemek için birçok yöntem ve cihazlar bulunmaktadır (20).

Tablo 1. Vücut bileşiminin ölçümünde kullanılan yöntemler(20)

Yöntem	Maliyet	Zorluk	Doğruluk	Bölgesel yağ gösterimi
BKİ	+	+	+++	-
Deri kıvrımları	+	+	+	+
Bel-kalça ölçümü	+	+	+	+
Ultrason	++	++	++	+
Vücut yoğunluğu				+
İmmersiyon	+	++	+++	+
Pletismograf	+++	+++	+++	+
Ağır su	+++	++	+++	+
Potasyum izotopu	++++	+++	+++	+
Tüm vücut elektriksel iletkenlik	+++	++	+++	-
DEXA	+++	+	+++	+
Manyetik rezonans	++++	+++	+++	+
Bilgisayarlı tomografi	++++	+++	+++	+
Nötron aktivasyonu	++++	+++	+++	-
BIA	++	+	+++	-

Klinisyenler ve araştırmacılar uzun zamandır aynı yaş, boy ve ağırlıktaki bireylerin (dolayısıyla aynı BMI'nin) farklı vücut şekillerine, vücut kompozisyonlarına, enerji gereksinimlerine ve metabolik profillere sahip olabileceğini bildirmişlerdir. Vücut bileşiminin sağlığı bağımsız olarak etkileyebileceği yaygın olarak kabul edilmektedir. Yaşlanmada vücut kompozisyonu, yağ kütesindeki artış, yaşlı erişkinlerde azalmış kas kuvveti ve fonksiyonel kapasitenin yanı sıra daha fazla morbidite ve mortalite ile ilişkili olan iskelet kası kütlesi dahil, yağsız dokularda azalma ile karakterizedir (21, 22). Klinik araştırmada ve epidemiyolojik çalışmalarda bireysel düzeyde kullanım için ömrü boyunca uygulanabilir mümkün ve güvenilir vücut kompozisyonu ölçüm yöntemlerine ihtiyaç vardır. Vücudun bileşimini bilmenin göreceli önemi büyük ölçüde ilgilenilen soruya bağlıdır. Vücut kompozisyonunu değerlendirme ihtiyacı genellikle obezite ve yetersiz beslenme, bariatrik cerrahi sonrası kilo kaybı kompozisyonu, kas kaybı, sarkopeni, lipodistrofi, değişen hidrasyon durumları ve osteopeni / osteoporoz araştırmalarında ortaya çıkmaktadır (23).

2.1.2.2. Beden Kitle İndeksi (BKİ)

Beden kitle indeksi günümüzde en çok kullanılan yöntemlerden biridir. Bunun en büyük etkenleri, ucuz, kolay uygulamalı ve doğruluk yüzdesinin yüksek olmasıdır. BKİ yağ miktarını genel olarak gösterir fakat yağın lokalizasyonu ve dağılımı ile ilgili bilgi vermez. Dağılım ile ilgili bilgi vermediği için büyüme çağındaki çocuklarda, sporcularda, gebelerde, yaşlılarda, ödem tutan hastalıkları olanlarda BKİ kullanımı uygun değildir (24). Dünya sağlık örgütü obezite tanımlamasını beden kitle indeksine göre tanımlanmaktadır.

Tablo 2. DSÖ'nün BKİ'ne göre obezite tanımlaması

Erişkinler için sınıflama	Beden Kitle İndeksi (kg/m ²)
Zayıf	<18.5
Normal	18.5-24.9
Kilolu	25.0-29.9
Obez Sınıf 1	30.0-34.9
Sınıf 2	35.0-39.9
Sınıf 3 (aşırı)	>40.0

BKİ= Ağırlık (kg)/ Boy(m²) şeklinde hesaplanmaktadır (4).

Buna göre fazla kilolu ve obezlerin BKİ'ne göre sınıflaması Tablo-2'de gösterildiği üzere yapılmaktadır.

2.1.2.3. Bel çevresi, kalça çevresi, bel/kalça oranı

Obezite ile ilişkili morbiditeler çoğunlukla abdominal obezite ile ilişkilendirilmiştir. Abdominal obeziteyi android ve jinoid olarak iki tipe ayrılır. Android obezite daha çok erkeklerde görülen santral tip, jinoid ise kadınlarda görülen alt beden tipi obezitedir. İki tip arasındaki ayırım bel/kalça oranı ile yapılır. Bel çevresi; hasta ayakta dururken iliak krest ve kostalar arasındaki en uzun yatay çevredir (25). Bel çevresi vücut yağ miktarını yansıtır, büyük kas kitlelerini ve kemiklerin çoğunu (omurga hariç) yansıtmaz. Hata oranları bu nedenden dolayı kişiler arasındaki değişimlerden çok etkilenmez (26).

Yağ dokusundan salgılanan bir plazma proteini olan adinopektin, karaciğerden glukoz sentezini sağlar ve plazmadan trigliserid, glukoz ve serbest yağ asitlerinin temizlenmesinde kolaylık sağlar. Regülasyonu abdominal yağda gerçekleşen adinopektin seviyesi obezitede azalır ve obezitede adinopektin regülasyonu bozulur. Abdominal obezitede yağ asitleri portal sisteme daha çok geçer ve karaciğerde trigliserid sentezinde artış olur.(27)

Koroner kalp hastalığında ve metabolik komplikasyonlarda risk artışı bel çevresi ile ilişkilidir. Kadınlarda >80 cm, erkeklerde >94 cm olması risk artışı; bel çevresi kadınlarda >88 cm, erkeklerde >102 cm olması önemli derecede risk artışına sebep olur (25). İnsülin ve glukoz metabolizma bozukluğu, abdominal obezite, hipertansiyon ve lipid bozuklukları gibi birkaç kardiyovasküler risk faktöründen oluşan 1988'den beri bilinen Sendrom X kavramı meydana gelmiştir (26). Abdominal obezite metabolik sendrom için yüksek bir risk faktörüdür (28).

Yapılan bazı çalışmalarda bel çevresi ölçümleri tip II diyabet, hipertansiyon, koroner arter hastalığı, konjestif kalp yetmezliği, inme ve safra kesesi hastalığı için daha iyi risk belirleyicisi olarak belirlendi (7, 29-36).

Tablo 3. Yetişkin erkek ve kadınlarda obeziteye bağlı morbidite oluşma riski ve bel çevresi ölçümleri (32)

Cinsiyet	Risk (BKİ>25)	Yüksek risk (BKİ>30)
Kadın	≥ 80 cm	≥ 88 cm
Erkek	≥ 94 cm	≥ 102 cm

BKİ: Beden Kitle İndeksi

2.1.2.5. Biyoelektrik İmpedans Analizi (BIA)

Biyoelektrik impedans (BIA) klinik uygulamada ve araştırma çalışmalarında vücut kompozisyonu değerlendirmesinde yaygın olarak kullanılan bir yöntemdir. BIA sistemleri genellikle ucuzdur, kolayca taşınabilir ve kullanımı kolaydır ve antropometri için faydalı bir tamamlayıcıdır. BIA yönteminde, bir ya da daha fazla frekans, bir doku yatağı boyunca elektrotlar vasıtasıyla iletilir ve elektrik akışının empedansı (voltaj düşüşü) tespit edilir (37). BIA teknolojilerindeki son gelişmeler, çoklu frekansları (MF-BIA) ve çoklu vücut bölümlerini içeren sistemleri içermektedir. Toplam vücut suyunu (TBW) ölçen hızlı ve basit bir teknolojidir (MF-BIA hücre içi ve hücre dışı suyu bağımsız olarak ölçer) (38).

Temel varsayımları; insan organizmasının, değişmez iletkenliği olan sabit bir silindir gibi davranmasıdır. Bu kural sayesinde, vücut suyunun ampirik tahmini ve vücut kompozisyonu elde edilebilir. Vücudun su bileşeni, vücudun elektrik akımı iletme kapasitesi sayesinde tahmin edilmektedir. Bu nedenden ötürü, BIA'nın ana varsayımı, elektriksel iletkenliğin su ve elektrolit içeren kısımlarda yağ dokusu ve kemik kütlelerinden daha yüksek bir hızla sahip olmasıdır. Bu, yağ birikintilerinin kemiklerle birlikte uyguladığı direnç nedeniyle olur.

Kişinin hidrasyon durumundan etkilenmektedir. Hidrasyonun değiştiği klinik paradigmalarda, vücut kompozisyonu tahminlerinde BIA kullanımı yanlış sonuçlar verebilmektedir. Örneğin gebelerde, siroz olan hastalarda. BIA Vücut yağ kitlesini ölçmekle birlikte, bölgesel yağ birikimi konusunda bilgi vermez (39, 40). Ölçüm yapılırken doğru sonuç için dikkat edilmesi gereken bazı hususlar bulunmaktadır. Bunlar tablo-4'de gösterilmiştir.

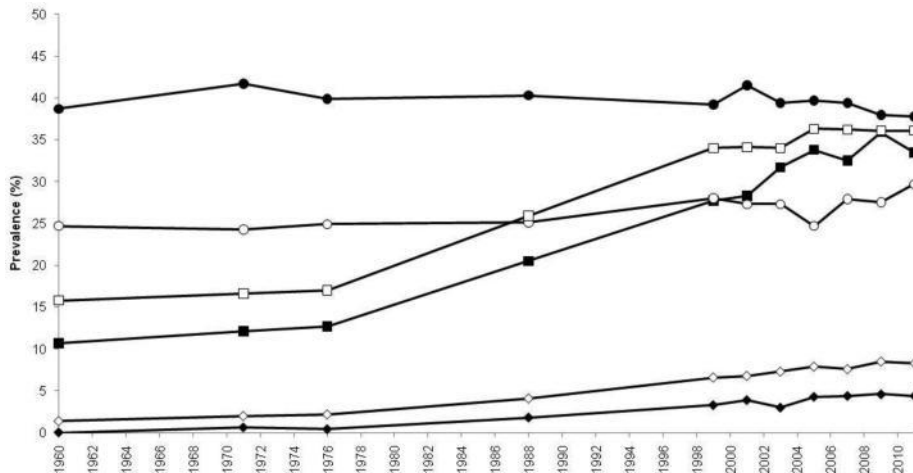
Tablo 4. BIA ölçümü için dikkat edilmesi gerekli hususlar (41, 42)

Oda sıcaklığı normal aralıkta olması
En az 4 saatlik açlık sonrası
24-48 saat öncesi ağır fiziksel aktiviteden uzak durulması
En az 24 saat alkolsüz dönem
Ölçümden en az 4 saat öncesi kafeinli içecek tüketilmemesi (çay, kola, kahve vb.)
Ölçüm öncesinde fazla su içmekten kaçınılması
Mesane doluluğun olmaması (miksiyondan yarım saat sonra)
Menstruasyon olmayan dönemde ölçüm yapılması
Kıyafetlerin ince ve çıplak ayaklı olması
Kolye, saat, bilezik gibi metal eşyaların olmaması
Metal protez ve kalp pili olan kişilerde yapılmaması
Gebelerde yapılmaması

2.1.3. Obezitenin Epidemiyolojisi

Obezite, çoğu toplumlarda çok yaygın görülen bir sağlık problemi olup giderek küresel bir epidemi haline gelmektedir. Fiziksel aktivitenin azalmasıyla birlikte, artan miktarda satüre yağ ve aşırı şeker tüketimine yol açan kötü ve düzensiz beslenme alışkanlıkları obeziteyi, sadece gelişmiş olan ülkelerin değil, tüm dünyanın yaygın bir sorunu haline getirmiştir (1-3). DSÖ verilerine göre; 1980 yılından bu yana dünya genelinde obezite sayısında iki kat artış olmuştur. 2008 yılında dünya genelinde preobez prevalansı %35, obezite prevalansı %11 seviyelerindedir (4-5). DSÖ 2016 yılı tahminine göre 18 yaş üzeri dünyadaki yetişkin nüfusun %39'u fazla kilolu, %13'ü obezdir (43). Küresel Hastalık Yüğü Çalışması (The Global Burden of Disease Study), son 30 yılda gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde fazla kilolu / obezite prevalansının arttığını bildirmektedir (44).

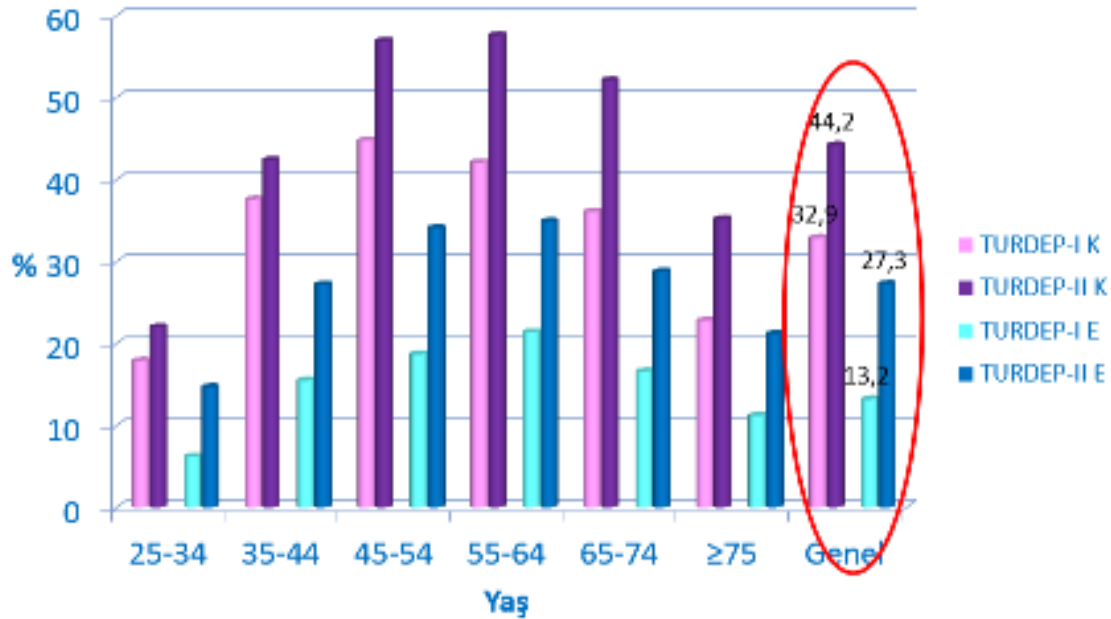
ABD'de yapılan çalışmalar sonucunda 1991'den 1999'a kadar obezite prevalansında %50-70 arasında artış olmuştur. Oranlar etnik grup ve yaş gruplarında farklılıklar göstermektedir. ABD'nin Ulusal Sağlık ve Beslenme İncelemesi (NHANES III)'nde, 2011-2012 yılı verilerine göre ABD'de yaşı 20 üzeri olanlarda genel nüfusun %34,9'unun obez olduğu gösterilmiştir (4).



Şekil-1 ABD yetişkinlerinde 20-74 yaş arası, 1960-2012 tarihleri arası aşırı kilolu, şişmanlık ve aşırı şişmanlık prevalansındaki eğilimler. BKİ 25– <30 kg / m² (**daire**) olarak fazla kilonun prevalansındaki eğilimler ve BKİ ≥30 kg / m² (**kare**) olarak obezitede yükseliş eğilimi ve VKİ ≥40 kg / m² (**elmas**) olarak aşırı şişmanlık yükseliş eğilimi yetişkin erkeklerde (kapalı noktalar) ve dişilerde (açık noktalar). Şekil NHES I (1960–1962), NHANES I (1971–1974), NHANES II (1976–1980), NHANES III (1988–1994) ve NHANES (1999–2000, 2001–2002, 2003–2004, 2005–2006, 2007–2008, 2009–2010, 2011–2012) verilerine dayanmaktadır (45, 46).

Avrupa Birliği’nde obezite oranı erkeklerde %15, kadınlarda ise %20 oranındadır. Prevalansın en düşük olduğu İsveç’te kadın ve erkeklerde sırasıyla %9 ve %7 olup, prevalansın en yüksek olduğu Litvanya’da ise kadın ve erkeklerde sırası ile %45 ve %22’dir (4).

Tablo 5. TURDEP-I’den TURDEP-II’ye Yaş grubu ve Cinsiyete göre Obezitenin Değişmesi



Ülkemizde de obezite diğer ülkelerde olduğu gibi ciddi bir sağlık sorunu haline gelmektedir. 1997-8 yıllarında 20 yaş üzeri 24788 kişinin katıldığı geniş çaplı TURDEP-1 çalışması yapılmıştır. Bu çalışmadan elde edilen verilere göre kadınlarda %32,9 gibi bir prevalans varken erkeklerde %13,2 oranındadır. 55-59 yaş, yaş grupları arasından en yüksek orana sahiptir.

TURDEP-1' DEN 12 yıl sonra 2010'da yapılan TURDEP-2 çalışması 26449 katılımcı ile yapılmıştır. TURDEP-I'den TURDEP-II'ye yaşa ve cinsiyete göre Türkiye'de 12 yılda obezite artışı: Kadınlarda %34, Erkeklerde %107. Genel topluma bakıldığında obezite prevalansı %31,2 olup kadınlarda %32,9 dan %44,2 ye, erkeklerde ise %13,2 den %27,3 e yükselmiştir. Yerleşim yerine göre de obezite oranları değişmekte olup, kırsal kesimde oranlar %19.6 iken, kentsel alanlarda %23.8 olarak belirlenmiştir. Bölge bazında bakıldığında doğu kesimlerde batıya oranla obezite oranı daha düşük seviyelerde tespit edilmiştir (47).

DSÖ, 2016 yılında Türkiye'de obezite prevalansının %29,5 seviyesinde olduğunu bildirmektedir (4).

Türkiye İstatistik Kurumu'nun 2016 verilerine göre; 15 yaş ve üzeri obez bireylerin oranı %19,6 olarak belirlenmiştir (48).

Çocukluk çağı obezitesinin ülkemizde de görülme sıklığı artmaktadır. Son yıllarda ülkemizde yapılan obezite araştırmalarında, çocuk ve adölesanlarda obezite sıklığının %10'un üzerinde olduğunu göstermektedir (4). 4-11 yaşlar arasında başlayan çocukluk çağı obezitesinin, erişkin dönemde de devam etmesi hipertansiyon, diyabet, kalp-damar hastalıkları gibi morbiditelerle birlikteliği önemlidir. Çocukluk ve adölesan döneminde obezitenin engellenmesi morbiditelerden korunma açısından oldukça önem kazanmaktadır (49).

2.1.4. Obezitenin Etiyolojisi

Obezitenin kesin nedeni bilinmemektedir; ancak, genetik yapı, sosyo-ekonomik durum ve kültürel etkileri içeren biyolojik, psikososyal ve davranışsal faktörler arasında karmaşık bir ilişki olduğu görülmektedir (50). Obezite, mikroorganizmalar, epigenetik, artan anne yaşı, daha fazla doğurganlık, uyku eksikliği, endokrin bozucular, farmasötik iyatrojenez, intrauterin ve nesiller arası etkiler ile ilişkilendirilmiştir (51). Obezite oluşumunda etkili faktörler Tablo-6' da gösterilmiştir (52).

Tablo 6. Obezite oluşumunda etkili faktörler

Yaş	Hormonal etkenler
Cinsiyet	Metabolik etkenler
Eğitim düzeyi	Genetik faktörler
Sosyo-ekonomik faktörler	Psikolojik problemler

Beslenme alışkanlıkları	İlaçlar(TAD,glukokortikoidler, antipsikotikler vs.)
Gelir düzeyi	Sigara bırakılması-alkol kullanımı
Fiziksel aktivite azlığı	Doğum sayısı

2.1.5. Obezite Patogenezi

Obezite, fizyolojinin birçok farklı yönünü etkileyen çok çeşitli komplikasyonlarla ilişkili kronik bir hastalıktır (53).

Obezite patogenezi iki gruba ayrılabilir. İlk olarak adipoz kitledaki artışa bağlı ve ikinci olarak artmış adipoz doku hücrelerinden salınan patojen ürünlerin etkisine bağlı olarak oluşabileceğini söyleyebiliriz. Oluşabilecek komplikasyon patogenezi de basite indirgeyerek bu şekilde açıklayabiliriz.

- 1) Kitle artışına bağlı oluşabilecek komplikasyonlar olarak; artmış parafarengeal yağ dokusuna bağlı OSAS (obstrüktif uyku apnesi sendromu) oluşumu, obez olmanın getirdiği sosyal ve psikolojik problemler ve eklemlere binen yük miktarının artması ile meydana gelen osteoartriti sayabiliriz.
- 2) Adiposit hücrelerin salgı ve metabolik işlevlerinde meydana gelen sorunlar: Bu komplikasyonlara, adipositlerden salınan adipokinler sebep olmaktadır (4). İnsan adipoz dokusu kahverengi ve beyaz adipoz dokusuna ayrılır. Kahverengi yağ dokusu, yüksek miktarlarda çözülmeyen protein 1 (UCP-1) ekspres eden mitokondriye sahip multilokuler adipositlere sahiptir. Kahverengi yağ dokusu bu dokunun termojenik aktivitesinden sorumludur. Beyaz yağ dokusu yağ deposundan sorumludur. Beyaz yağ dokusunun özellikleri arasında, fibroblastlar, preadipositler, olgun adipositler ve makrofajlar gibi farklı hücre tiplerinden oluşmasını söyleyebiliriz. Bu doku visceral veya subkutan bölgeye göre çok heterojendir (54, 55).

Obeziteye sahip hayvanlarda, adipositlerinin hiperplazisi ve hipertrofisi nedeniyle beyaz yağ birikintilerinde büyük bir artış vardır (54). Hipertrofik-hiperplastik adipositler, daha düşük bir insülin reseptörü yoğunluğu ve daha yüksek bir beta-3 adrenerjik reseptör sergiler, bu da monositlerin adiposit ve monositler arasında proinflamatuvar bir döngü başlatması için visceral adipoz dokuya diapedezi kolaylaştırır (56). Adipoz doku sadece bir trigliserit (TG) depo dokusu

değildir; son yıllarda yapılan çalışmalar, beyaz yağ dokusunun endokrin, parakrin ve otokrin etki gösteren bazı maddelerin üreticisi olarak rolünü göstermiştir (57). Bu biyoaktif maddeler, adipokinler veya adipositokinlerdir. Bunlar arasında tespit edilenler plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1), tümör nekroz faktörü-alfa (TNF-a), resistin, leptin ve adiponektin (58). Bu maddeler öncelikle beyaz yağ dokusundan üretilir ve çeşitli fizyolojik işlemlerin homeostazında rol oynar (Şekil 2).

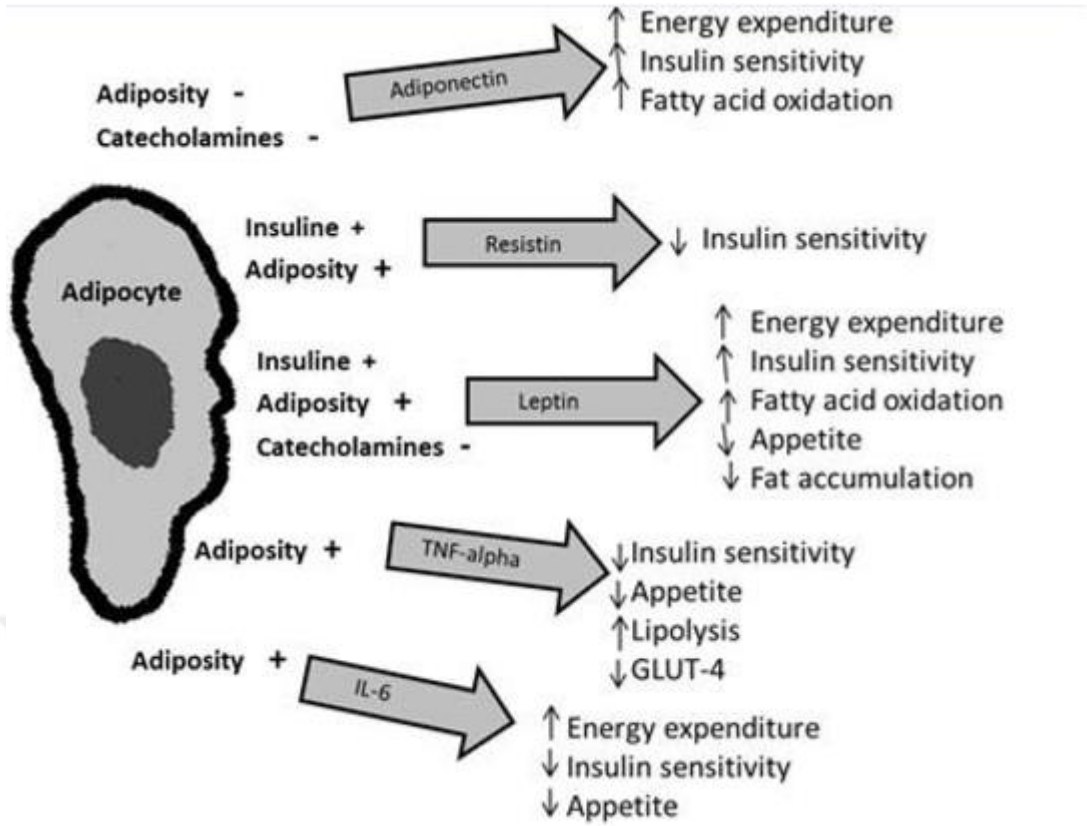
Obezite ile ilişkili oksidatif stresdeki artış muhtemelen aşırı adipoz dokunun kendisinin varlığından kaynaklanmaktadır, çünkü adipositler ve preadipositler TNF-a, IL-1 ve IL-6'yı içeren bir proinflamatuvar sitokin kaynağı olarak tanımlanmıştır. Bu nedenle, son yapılan çalışmalarla birlikte obezite, kronik bir inflamasyon hali olarak kabul edilmeye başlanmıştır. Bu sitokinler, makrofajlar ve monositler tarafından reaktif oksijen ve azot üretimi için güçlü uyarıcılardır; Bu nedenle, oksidatif stresin artışından, sitokinlerin konsantrasyonundaki bir artış sorumlu olabilir (58). Adipoz dokunun artması üzerine, süperoksit dismutaz (SOD), katalaz ve glutatyon peroksidaz (GPx) gibi antioksidan enzimlerin aktivitesinin önemli ölçüde azaldığı bulundu (59).

Oksidatif stres, obezitede ko-morbidite gelişiminde önemli bir rol oynar. Son birkaç yılda, insanlarda obeziteye bağlı oksidatif stresin kanıtı literatürde bildirilmiştir (60). Obezitede oksidatif strese olası katkısı olanlar arasında hiperglisemi (61), yüksek doku lipid düzeyi (62), vitamin ve mineral eksikliği (63, 64), kronik inflamasyon (65), hiperleptinemi (66), aşırı kilo taşımak için artan kas aktivitesi (67), endotel disfonksiyonu (68), bozulmuş mitokondriyal fonksiyon (69) ve diyet tipi (70) sayabiliriz.



Şekil-2 Obezitenin patogeneğinde oksidatif stres oluşturan koşullar ve obezite ile ilişkili sağlık risklerinin gelişiminde oksidatif stresin rolü (71)

Adipokinler, oksidatif stres (OS) olarak bilinen bir işlem üreten reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretimini indükler. Reaktif oksijen türleri (ROS) fizyolojik koşullar altında ve birçok hastalıkta ortaya çıkar ve farklı organlarda doğrudan veya dolaylı hasara neden olur; bu nedenle, oksidatif stresin obezite, diyabet, kardiyovasküler hastalıklar ve aterosklerotik süreçler gibi patolojik süreçlerde yer aldığı bilinmektedir. Obezitenin sistemik OS'yi indüklediği ve buna bağlı olarak OS'in metabolik sendromun gelişimine katkıda bulunan düzensiz adipokin üretimi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (72).



Şekil-3 Majör adipokinler ve rolleri. Adipoz doku, hem merkezi hem de periferik dokularda metabolik etkiler sergileyen birkaç adipokin üretir. Bu adipokinlerin üretimi, insülin, katekolaminler ve adipozite ile düzenlenir. TNF-alfa: Tümör nekroz faktörü-alfa; IL-6: İnterlökin-6 (65).

2.1.6. Obezite Komplikasyonları

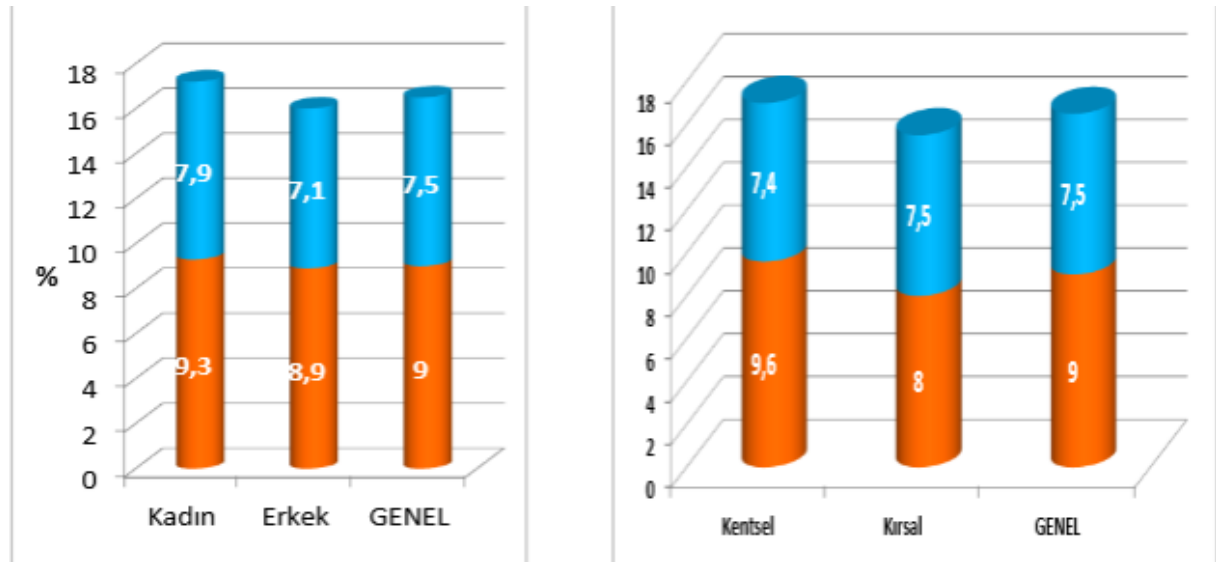
Obezite, fizyolojinin birçok farklı yönünü etkileyen çok çeşitli komplikasyonlarla ilişkili kronik bir hastalıktır (9, 53, 73). Obezite ile ilişkili morbiditeler Tablo-7 de gösterilmiştir.

Tablo 7. Obezite ile ilişkili morbiditeler

Kanser/malignensi	Postmenapozal meme, endometrial, kolon ve rektum, safra kesesi, prostat, over, endometrial böbrek hücresi, özefagus adenokarsinomu, pankreas ve böbrek kanseri
Kardiyovasküler	Koroner arter hastalığı, obezite ile ilişkili kardiyomiyopati, esansiyel hipertansiyon, kor pulmonale, dislipidemi, konjestif kalp yetmezliği (KKY), sol ventriküler hipertrofi (LVH), kardiyomiyopati, lenf ödem(bacaklarda),
Gastrointestinal	Safra kesesi hastalığı (kolesistit, kolelitiazis), gastro-özofageal reflü hastalığı (GÖRH), reflü özofajit, non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı, akut pankreatit
Genito-üriner	Stres inkontinans
Metabolik/endokrin	Type 2 diyabetes mellitus, prediyabet, metabolik sendrom, insülin rezistansı ve dislipidemi
Kas-iskelet sistemi	Sırt, kalça, ayak bilekleri, ayaklar ve dizlerin ağrısı, osteoartrit (özellikle dizlerde ve kalçalarda), plantar fasiit, kaymış femur başı epifizleri, Blount hastalığı ve Legg Calvé Perthes hastalığı ve kronik lumbago
Nöroloji	İnme, demans, idiyopatik intrakraniyal hipertansiyon
Gebelik	Gebeliğe bağlı hipertansiyon, fetal makrozomi, çok düşük doğum ağırlığı, nöral tüp defektleri, preterm doğum, sezaryen doğum artışı, doğum sonrası enfeksiyon ve pelvik distosi, preeklampsi, hiperglisemi, gebelik diyabeti (GDM)
Cilt	Keratoz pilaris, hirsutizm, akantoz nigrikanlar ve akrokonlar, sedef hastalığı, intertrigo (bakteriyel ve / veya fungal) ve artmış selülit riski, venöz staz ülserleri, nekrotizan fasiit
Psikolojik	Depresyon, anksiyete, kişilik bozukluğu
Solunum sistemi	Obstrüktif uyku apnesi (OSA), Pickwickian sendromu (obezite hipoventilasyon sendromu), yüksek solunum yolu enfeksiyonu oranları, astım, hipoventilasyon, pulmoner emboli riski
Cerrahi komplikasyonlar	Artan cerrahi risk ve postoperatif komplikasyonlar, yara enfeksiyonu artışı,
Reprodüktif dönem(kadın)	Anovülasyon, erken ergenlik, polikistik overler, infertilite, hiperandrojenizm ve cinsel fonksiyon bozukluğu
Reprodüktif dönem(erkek)	Hipogonadotropik hipogonadizm, libido azalması ve cinsel işlev bozukluğu
Ekstremiteler	Venöz varisler, alt ekstremitte venöz ve / veya lenfatik ödem

2.1.6.1. Diyabetes Mellitus (DM)

DSÖ'nün yaptığı çalışmalar neticesinde diyabet hasta sayısının 2025'e kadar 300 milyon civarında olması beklenmektedir (74). DSÖ'ye göre; Avrupa'da Tip 2 diyabetes mellitus hastalarının %80'i obezdir (75). Ülkemizde 2010 yılında 20 yaş ve üzeri erişkinlerde TURDEP-2 çalışmasında diyabet oranı %13.7'dir. Yeni tanı alanlar %7.5 oranındadır. Erkeklerde bu oran %12.4 iken, Kadınlarda %14.6 seviyesindedir. Prediyabetik nüfus ise %28.7 oranındadır. 12 yıl önce yapılan TURDEP-1'de diyabet oranı %7,2 iken, TURDEP-2'de 13,7'e yükselmiştir (47).



Şekil-4 TURDEP-2: Bilinen(turuncu) ve Yeni(mavi) diyabet (47).

Obezite nedeniyle yapılan sağlık harcamalarında tip 2 DM'ye ayrılan pay en yüksek oranı kaplamaktadır (76).

Obezite, genellikle tip 2 diyabetin gelişimi için ana risk faktörü olarak kabul edilir (77). Tip 2 diyabet sıklıkla hiperglisemi ve hiperinsülinemi gösterir. İnsülin direnci, tip 2 diyabetin birincil nedenidir ve tip 2 diyabetin başlamasından yıllar önce ortaya çıkar. İnsülin direnci mekanizmalarını açıklamak için çeşitli faktörler önerilmiştir. Bunlar aşağıdakileri içerir: Obezite, inflamasyon, mitokondriyal fonksiyon bozukluğu, hiperinsülinemi, lipotoksisite / hiperlipidemi, genetik arka plan, endoplazmik retikulum (ER) stresi, yaşlanma, oksidatif stres, yağlı karaciğer, hipoksi, lipodistrofi, hamilelik. Bu faktörlerin çoğu, genel popülasyonda insülin direncinin başlıca risk faktörleri olan obezite ve yaşlanma ile ilişkilidir (78). Bununla birlikte, obezite ve diyabet arasındaki ilişkideki moleküler mekanizma hala araştırılmaktadır (79).



Şekil-5 Obezite, insülin direnci ve tip2 diyabet oluşumunda etkili faktörler ve ilişkili genler (80)

2.1.6.2. Dislipidemi

Metabolik sendrom komponentlerinden biri olan lipid metabolizma bozukluğu obezitenin sık görülen komplikasyonlarından birisidir .(81)

Obezitede meydana gelen tipik lipid bozuklukları; artmış trigliseritler (TG) ve serbest yağ asitleri, HDL disfonksiyonu sonucu azalmış HDL-K ve artmış küçük yoğun LDL ile normal veya hafif artmış LDL-K'den oluşur. Plazma apolipoprotein (apo) B konsantrasyonları da sıklıkla artmaktadır (82, 83).

Küçük yoğun LDL parçacıklarının arter duvarında subendotelial alana filtrasyon hızı ve oksidasyona duyarlılığı artmıştır (84). LDL kolesterol düzeyi normal ya da hafif artmış olmasına rağmen, küçük yoğun LDL seviyesindeki niteliksel değişim, diğer lipid bozuklukları ile beraber kalp damar hastalığı gelişme riskinde artışa sebep olur (85).

Tablo 8. Serum lipid parametreleri sınıflaması (86)

	Optimal	Sınırdan yüksek(mg/dl)	Yüksek(mg/dl)
Total-K	<200	200-239	>240
LDL-K	<100 <70*	130-159	> 160 >190 (çok yüksek)
HDL-K	≥60	Erkek 40-59 Kadın 50-59	Erkek <40 Kadın <50
TG	< 150	150-499 (Hafif HTG)	500-880 (Orta HTG) ≥880(Şiddetli HTG)
Apo B	<90 <80*		

(*Aterosklerotik kalp hastalığı veya risk eşdeğeri durumlar için, HTG=Hipertrigliseridemi)

2.1.6.3. Kardiyovasküler Hastalıklar (KVH)

Karın içi yağ kitlesinin artması ile karakterli abdominal obezite, kardiyovasküler hastalık riski özellikle artıran bir alt grubu oluşturmaktadır. Obez bireylerde tip 2 diyabet gelişme riski iki kat fazla iken bu risk abdominal obezitesi olanlarda 10 kat fazladır. Bel çevresinin kadında >88 cm, erkekte >102 cm olması sonucu abdominal obezite tanısı konur. Abdominal obezite sıklıkla metabolik sendromun bir unsuru olup insülin direnci, bozulmuş açlık glukozu, hipertansiyon, trigliserid yüksekliği ve HDL-kolesterol düşüklüğü ile birliktedir (87).

Abdominal obezite halkımızda dislipidemiye belirlese de, özellikle kadınlarımızda (sistolik) kan basıncı, koroner riskin başlıca belirleyicisi konumunda görünmektedir. Halkımızda her yıl gelişen yeni KKH olgularının neredeyse 25,000'i abdominal obeziteye bağlanabilir. Bel çevresinde ortalama 1 cm artışın, yetişkinlerimizdeki KKH sayısında 6 ila 7,000 artışa yol açtığı tahmin edilebilir (88). 302.296 kişinin katıldığı Dünya genelindeki bir meta analizde izlem sırasında oluşan 18.000 KVH olgusu ele alınmış ve VKİ 5 birim yükseldiğinde KVH tehlikesinin %29 arttığı saptanmıştır (89). Dinçer ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya göre obezitenin diğer risk faktörlerden bağımsız olarak KVH riskini arttırdığını düşündüren bulgular saptanmıştır (90).

Obezlerde hipertansiyon gözlenme olasılığı normal kilolulara göre fazladır. Hipertansiyon koroner kalp hastalığı için çok önemli bir risk faktörüdür. Bütün aterosklerotik kardiyovasküler olayların %35'inden hipertansiyon sorumludur. Koroner kalp hastalığı, hipertansiflerde normotansiflere göre 2-3 kat daha fazladır (91).

Tablo 9. Obezite, hipertansiyon ve obezite + hipertansiyon birlikteliğinde görülen kardiyak ve hemodinamik değişiklikler (92)

Değişken	Obezite	Hipertansiyon	Obezite + HT
Kan Basıncı	N	↑	↑
Kalp hızı	N	N	N
Kardiyak debi	↑	N	↑
Atım Hacmi	↑	N	↑

2.1.6.4. Metabolik Sendrom (MetS)

Obezite ve MetS, global prevalansının yüksek olması ve kronik hastalık gelişim riskinin artmasıyla ilişkilendirilmesinden dolayı halk sağlığı ile ilgili kaygılar taşımaktadır (93-95). MetS, kardiyovasküler hastalık (KVH) ve diyabet gelişimi ile bağlantılı, birbiriyle ilişkili metabolik özellikler kümesidir (96). Bu teşhisi birleştirebilecek kriterler oluşturmada yaygın girişimlere yol açmıştır. 2001'de National Cholesterol Education Program (NCEP) Adult Treatment Panel III (ATP III) MetS için klinik kriterler geliştirmiştir (94). Kriterleri yerine getirmek için aşağıdaki 5 faktörden 3'ünün bulunması gerekir: Abdominal obezite (erkekler için ≥ 102 cm ve kadınlar için ≥ 88 cm bel çevresi), yüksek trigliseritler, düşük yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol (HDL-K), yüksek kan basıncı ve bozulmuş açlık glikozu (91). International Diabetes Foundation (IDF) 2005'da, abdominal obezitenin varlığını tanı için bir zorunluluk haline getirerek ATP III tanımını daha da değiştirdi. Gerçekten de, insülin direncinin yanı sıra sendrom için altta yatan baskın risk faktörünün abdominal obezite olduğu gösterilmiştir (97-100). IDF'nin ATP III'den bir diğer farkı da açlık plazma glukozunun >110 'dan >100 'e düşmesidir (2003 yılında ADA(Amerikan Diyabet Birliği), bozulmuş açlık glukozu düzeyini 110 mg / dl'den 100 mg / dl'ye değiştirdi) (101-103).

Obezite ve MetS, bu kriterlere ek olarak, endotel disfonksiyonu, aterosklerotik dislipidemi, insülin direnci ve kronik düşük dereceli inflamasyonla ilişkilidir (104). İnflamasyon ve MetS arasındaki ilişki, artan visceral yağ kitlesi ve MetS arasındaki ilişki gibi, birçok çalışma (105-108) ile desteklenmiştir (109). Amerika Birleşik Devletleri'ndeki ulusal obezite eğilimleri doğrultusunda, yetişkinlerin yaklaşık % 34'ünün MetS olduğu tahmin edilmektedir (110, 111). MetS ile yapılan sınıflandırma, bireyin kardiyovasküler hastalık ve tip

2 diabetes mellitus riskini sırasıyla 2 ve 5 kat arttırdığı için MetS'nin yüksek prevalansı önemlidir (91).

Tablo 10. Metabolik sendrom NCEP ATP III(2001)'e göre tanı kriterleri

Kan Basıncı	$\geq 130/85$ mmHg
Trigliseridler	> 150 mg/dl
HDL Kolesterol	Kadın < 50 mg/dl, Erkek < 40 mg/dl
Bel Çevresi	Kadın > 88 cm, Erkek > 102 cm
Açlık Plazma Glikozu	≥ 110 mg/dl

(*tanı için en az 3 kriteri barındırması gerekli)

Tablo 11. Metabolik sendrom IDF(2005)'ye göre tanı kriterleri

Bel Çevresi (mutlak kriter)	Avrupalı erkeklerde ≥ 94 cm, kadınlarda ≥ 80 cm
Trigliseridler	> 150 mg/dl
HDL Kolesterol	Kadın < 50 mg/dl, Erkek < 40 mg/dl
Kan Basıncı	$\geq 130/85$ mmHg
Açlık Plazma Glikozu	≥ 100 mg/dl

(*tanı için bel çevresi mutlaka olmak koşulu ile diğer kriterlerden de en az 2 kriteri barındırması gerekli)

2.1.6.5. Solunum Sistemi Hastalıkları

Son yıllarda, adipozitenin solunum fonksiyonuna yansımaları incelenmiştir; Bununla birlikte, solunum komplikasyonlarına yol açan fizyolojik mekanizmalar konusunda fikir birliği yoktur (112). Yeterli solunum fonksiyonunun, solunum sistemini oluşturan yapıların harmonik çalışmasına bağlı olduğu bilinmektedir. Obez bireylerde, torasik-abdominal bölgenin yapısal değişiklikleri, uygun ventilatör mekaniği için gerekli olan diyafram ve kosta hareketliliğinde sınırlamaya yol açar. Ek olarak, yağ dokusu, çok sayıda sitokin ve biyoaktif mediatör üreten endokrin ve parakrin bir organdır, bu nedenle obez bireylerde, akciğerlerin gelişiminde azalma, atopi, bronşiyal duyarlılık, astım riskinin ve fenotipik modifikasyonların artması

gözükmektedir (113). Obez bireyler, normal kilolu bireylere kıyasla düşük akciğer hacimleri ve kapasiteleri gösterirler (114).

Pickwickian Sendromu olarak da bilinen obezite hipoventilasyon sendromu (OHS), solunum yetmezliği, sağ kalp yetmezliği ve ağır pulmoner hipertansiyona (PH) yol açabilecek az bilinen bir durumdur. OHS'li bireyler gündüz alveolar hipoventilasyon geliştirir, bu da diğer patolojilere atfedilemeyen hiperkapni ve hipoksemiye yol açar (115).

Tablo 12. Obezite hipoventilasyon sendromu tanı kriterleri (116)

Kriter	Açıklama
Obezite	BMİ > 30 kg/ m ²
Hipoventilasyon	Uyanık arteriyel hiperkapni (PaCO ₂ > 45 mmHg)
Uykuda solunum bozukluğu	Polisomnografi, obstrüktif apne / hipopne olayları olan veya olmayan gece hiperkapnisi ile uyku hipoventilasyonunu ortaya koymaktadır
Hipoventilasyonun diğer nedenlerini ortadan kaldır	Şiddetli kronik obstrüktif akciğer hastalığı, şiddetli interstisyel akciğer hastalığı, göğüs duvarı bozuklukları, tiroid bozuklukları ve konjenital hipoventilasyon sendromları

2.1.6.6. Gastrointestinal Sistem Hastalıkları

Obezite genellikle, diabetes mellitus ve kardiyovasküler hastalıklar gibi morbiditeler ile ilişkilidir. Bununla birlikte, obezitenin doğrudan nedeni (örneğin, alkolsüz yağlı karaciğer hastalıkları) olduğu veya reflü özofajit ve safra kesesi taşları gibi önemli bir risk faktörü olduğu birçok gastrointestinal ve hepatik hastalık vardır. Obezite bir risk faktörü olduğunda, diğer patojenetik mekanizmalarla etkileşime girebilir ve daha erken hastalık veya daha karmaşık hastalık sunumuyla sonuçlanabilir.

Gastrointestinal sistem, doygunluğa ve doymaya katkıları, iştahı etkileyen hormonları (ghrelin, kolesistokinin ve peptid YY gibi), postprandiyal glisemiye etkileyen inkretinleri (örneğin, glukagon benzeri peptid-1), obezite ile sonuçlanan pozitif enerji dengesini belirleyen besinlerin emilmesi, safra asitleri ve mikrobiyadaki değişiklikleri gibi çeşitli katkılarıyla obezitede anahtar rol oynamaktadır (117).

Tablo 13. Obezite ile ilişkili gastrointestinal sistem hastalıkları

Organ	Hastalık
Özofagus	Gastro-özofagial reflü Eroziv özofajit Özofagial adenokarsinom Barrett özofagus
Mide	Eroziv gastrit Mide kanseri
İnce bağırsak	Diare
Anorektum	Dissinerjik defekasyon
Kolon ve rektum	Divertiküler hastalıklar Polipler Kanser Clostridium difficile enfeksiyonu
Karaciğer	Non-alkolik yağlı karaciğer Siroz Hepatosellüler karsinoma
Safra kesesi	Safra taşı
Pankreas	Akut pankreatit Pankreatik kanser

2.1.6.7. Reprodüktif Sistem Hastalıkları

Obezlerde sık görülen problemler, obezite sonucunda meydana gelen hormonal bozukluklar sonucunda olup bunlar; fertilitede azalma, menstrüel siklus bozuklukları, polikistik over sendromu (PCOS), potens ve libidoda azalma olarak ortaya çıkar.

Abdominal obeziteye sahip kadınlarda adet düzensizliklerinde artış gözükmemektedir. PCOS olan kadınlarda obezite oranı %50'den fazladır. Bu sendromun özellikleri arasında hirsutizm, oligomenore, polikistik over, LH salınımında artış, testosteron seviyelerinde artış olarak sayabiliriz. Obezite ve PCOS gibi hiperandrojenite arasında güçlü bir bağ olduğu, reprodüktif çağıdaki kadınlarda hiperandrojenizm ve anovülasyon riskinin obezite ile yükseldiği açıkça gözlenmektedir (118).

2.1.6.8. Deri ve Kas-İskelet Sistemi Hastalıkları

Obezite, kas-iskelet sistemi morbiditesinin etiyolojisinde devamlı risk faktörü olarak kabul görmektedir. Bu hastalıkların hem başlangıç hem de ilerlemesinde etkili olmaktadır. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda obezitenin kas iskelet sistemi üzerinde oluşturduğu etkiler

incelemeye alınmıştır. Obezitenin hem fasya, tendon, kıkırdak doku üzerinde hem de yumuşak doku üzerinde önemli etkileri oluşmaktadır (119-123).

Osteoartrit, obezitenin kas iskelet sisteminde oluşturduğu pek çok rahatsızlıktan en iyi bilineni olmaktadır. Osteoartrit etiyolojisinde yeri olan obezite, değiştirilebilir risk faktörleri arasından en sık görülenidir (124, 125). BKİ>27 olanlarda osteoartrit riski her bir kilo artışında % 15 artış göstermiştir (126).

Obez kişilerde, özellikle kadınlarda olmak üzere karpal tünel sendromu oluşma riski artmıştır. Adipoz dokunun artması ile median sinir üzerinde oluşan basının artması sonucu karpal tünel sendromu obez hastalarda görülme sıklığı artmaktadır (127-129).

Obezite ile birlikte lomber bölgede hareketin azalmasına bağlı olarak bel bölgesi kaslarda zayıflama ve lomber lordoz artışı meydana gelir (130).

İnsülin rezistansı sonucu meydana gelen akantozis nigrikans, deri altı artmış adipoz dokunun neden olduğu strialar, erkek tipinde kıllanma ile sonuçlanan hirsutizm obeziteyle ilişkilidir (20).

2.1.6.9. Psikososyal Durum

İnsanlarda yeme davranışı ve beden ağırlığı çeşitli etkenlerin tesiri altındadır. İnsanlarda ve hayvanlarda yeme davranışında sinir sistemi ve fizyolojik reaksiyonlar önemli rol oynar. Bununla birlikte intrapsişik, kişiler arası ve nihayet sosyokültürel etkenler bu fiziksel faktörleri önemsiz kılmaktadır. Önyargı ve ayırım daha çocuklukta başlar. Ayrımcılık onların özsayıgılarının azalmasına, depresyona açık duruma gelmelerine yol açar. Benlik saygısının azalması obez bireylerin disforik ve depresif olmalarına sebep olur.

Obezite ile birlikte major depresyon, bipolar bozukluk, panik bozukluk ya da agorafobi prevalansı artar. Madde kullanım bozukluğu riski ise belirgin olarak azalmıştır.(131)

2.1.6.10. Kanserler

Obezitedeki artış, çoklu malignite gelişiminde risk artışı ile ilişkilidir. Bunlar: Kolorektal kanser, özefageal adenokarsinom, mide, safra kesesi, pankreas, karaciğer, böbrek, menopoz sonrası meme, endometriyum, tiroid ve ayrıca Hodgkin olmayan lenfoma, multipl miyelom ve over kanseri, yüksek dereceli prostat kanseri (132-137). Obezite, birçok malignitenin gelişimi için artan riskle ilişkilirken, akciğer kanseri, premenopozal meme kanseri

ve özofagus skuamöz hücreli karsinom gibi bazılarının obezite ile ters bir ilişkisi olduğu görülüyor (132).

Obezitede kanser gelişiminde rol oynayan olası faktörler şunlardır:

- 1) Antropometrik parametreler: Beden kitle indeksi (BKI) (138), ağırlık artışı (139, 140), visceral yağ (141-146).
- 2) Yaşam tarzı faktörleri: Hiperkalorik diyet (147), yüksek miktarda hayvansal yağ, trans-yağ ve rafine karbonhidrat alımı; az miktarda lif, sebze, meyve, tam tahıllı karbonhidrat ve 25-hidroksivitamin D (25 (OH) D) alımı (148-150), sedanter yaşam tarzı (151) .
- 3) Biyolojik mekanizmalar: Hiperinsülinemi ve insülin direnci (152-159), IGF-I, IGF-II ve IGF bağlayıcı proteinler (149), cinsiyet hormonları ve cinsiyet hormonu bağlayıcı globülin (160-165), tüm vücut düşük dereceli kronik inflamasyonu(166-170), yağ dokusu inflamasyonu (171), adipoz doku adipokin üretimi (leptin, adiponektin, resistin, PAI-1, büyümeye bağlı onkogenler) (172-189), yağ dokusu vasküler büyüme faktörleri (190), genetik etken (191), oksidatif stres (192), bağışıklık fonksiyonu (NK hücreleri ve değişmeyen NKT hücreleri) (194, 195).

Tablo 14. Obezite ile ilişkili olan kanser türler

Kadın	Erkek	Son Yıllarda Artan
Endometrium Safra kesesi Over Serviks Meme	Safra kesesi Kolon Rektum prostat	Böbrek Özefagus Mide Pankreas Karaciğer

2.1.6.11. Obezite ve Gebelik

Obezite gebelik döneminde bebek ve anne için birçok morbidite riskinde artışa sebep olmaktadır (118).

Avrupa’da yapılan bir çalışmanın sonucuna göre obezitenin gebelik döneminde risk arttığı bazı morbiditeler belirlenmiştir. Bunları gebelik hipertansiyonu, gestasyonel diyabet, toksemi, sezaryen doğum, üriner enfeksiyon ve hastanede kalış süresinde uzama olarak sayabiliriz (196).

Obez anne bebeklerinde, anne yaşımdan bağımsız şekilde konjenital marformasyon (özellikle nörolojik) riskinin görülme olasılığı daha yüksektir (115). Vajinal doğumda, obez gebelerde; fetal makrozominin sonucu oluşan disfonksiyonel eylem, mesane-perine travmaları, uzamış doğum eylemi ve omuz distosileri gibi komplikasyonlar meydana gelebilir. Bu nedenle obez kadınlardaki sezaryen oranı normal kilolu kadınlara göre daha fazladır (197).

2.2. Demir Metabolizması

Metabolizma için esansiyel bir element olan demir çeşitli hücresel olaylarda görev almaktadır. Enerji metabolizması, solunum, oksijen taşınmasında gerekli bir elementtir (198). Demir, hemoproteinlerde ve çeşitli enzimlerde bulunan non-hem demir içeren proteinlerin yapısında kofaktör görevi görmektedir. Oksijen bağlanması ve taşınmasında görevli hemoglobinler, oksijen metabolizmasındaki görevli katalaz ve peroksidaz gibi enzimler, hücresel solunum ve elektron transferinde görevli sitokromlar önemli hemoprotein yapılarıdır. Non-hem demir içeren proteinler; hücresel çoğalma, DNA sentezi ve farklılaşma, ilaç metabolizması, gen düzenlenmesi ve steroid sentezi gibi hücresel olaylarda görev almaktadırlar (199).

Yetişkin, iyi beslenmiş bir insan yaklaşık 3-5 g demir içerir. Bu demirin yaklaşık% 60'ı hemoglobine,% 10'u da kas miyoglobinde bulunur. Gerisi hepatositler ve retikuloendotelial makrofajlarda depolanır. Vücuttan bilinen herhangi bir demir atılım mekanizması yoktur. Ter, kan kaybı, bağırsak epitel hücrelerinin deskuamasyonu ve terleme ile günde 1-2 mg demir kaybedilir. Bu kaybı telafi etmek için, vücut günde yaklaşık 1-2 mg diyet demirini emer, ancak hemoglobin sentezi tek başına günde 20-25 mg demir gerektirir. Hemoglobin sentezini ve diğer metabolik işlemleri desteklemek için, demir sistem içinde geri dönüştürülmeli ve sıkıca ayarlanmalıdır. Karaciğer kökenli peptid hormonu hepsidin, esas olarak sistemik demir homeostazını korurken; demir düzenleyici proteinler, hücre içi demir homeostazının kontrolünde birincil bir rol oynar.

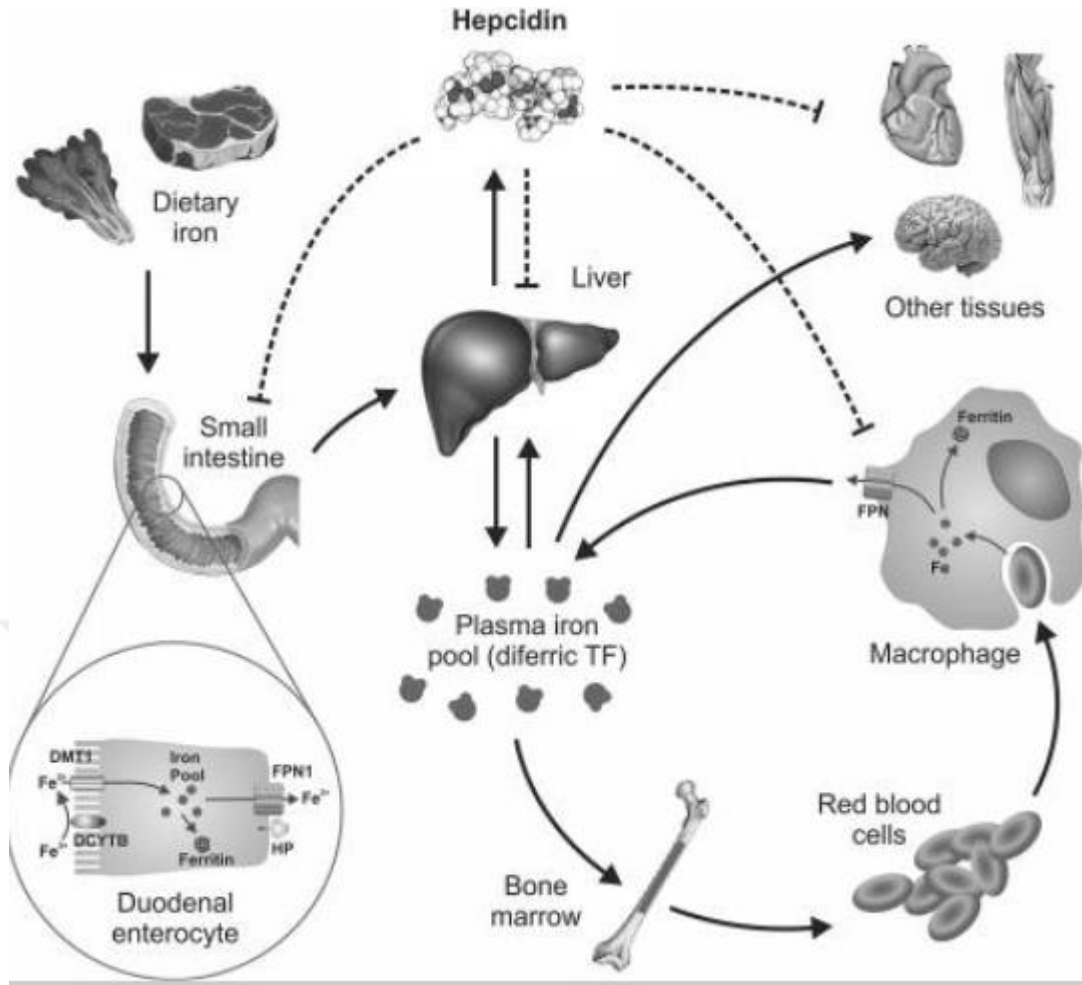
2.2.1. Vücut Demir Homeostazı

Diyette hem ve non-hem formlarda demir bulunur. Her ne kadar hem demirin absorpsiyonunun altında yatan mekanizmalar yeterince anlaşılmassa da, non-hem demir, enterosit apikal membranı DMT1 ve bazolateral membranı FPN1 yoluyla geçtikten sonra

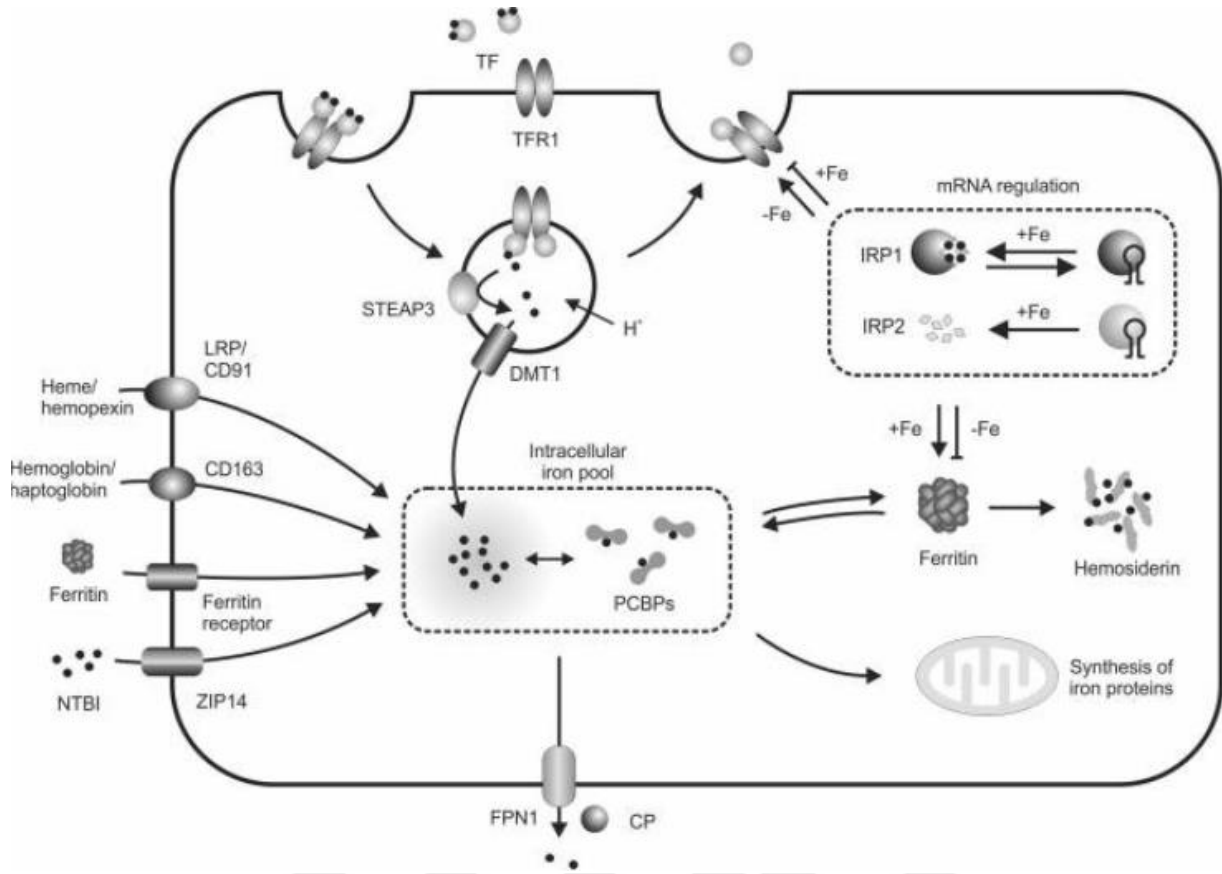
dolaşıma girer. Demir, plazmada TF'ye bağlanır ve vücuttaki dokulara dağıtılır. Kantitatif olarak, çoğu demir, kemik iliğinde olgunlaşmamış kırmızı kan hücreleri tarafından hemoglobin üretimi için kullanılır. Yaşlanan eritrositler, makrofajlar tarafından fagosit edilir ve demir, katabolize edilmiş hemoglobinden salınır ve dolaşıma yeniden girer. Karaciğer kökenli peptid hepsidin, enterosit, makrofaj ve çoğu vücut hücresi üzerinde plazma membranı FPN1'e bağlanarak ve içeri alımını kolaylaştırarak vücut demir alımının ve dağılımının düzenlenmesinde kritik bir rol oynar. Hepsidin, sırayla, vücuttaki demir talebiyle düzenlenir. Vücut demir eksikliği olduğunda, hepsidin konsantrasyonları düşüktür, bu nedenle demir emilimini ve plazmaya depolama alanlarından iletilmesini kolaylaştırır; Ancak vücut demir fazlalığında, daha yüksek bir hepsidin derişimi, demir emilimini azaltır ve depolardan demir salınımını engeller. Şekil 6'de vücut demir homeostazını anlatılmıştır (200).

2.2.2. Hücresel Demir Homeostazi

Hücreler çeşitli şekillerde demir alabilirler, ancak tüm çekirdekli hücreler transferrine bağlı demir kullanma kapasitesine sahiptir. Diferrik transferrin, plazma membranındaki TFR1'e bağlanır ve kompleks endozomlara alınır. STEAP protein ailesinin bir üyesi tarafından demir indirgenmesi ile endozom asitleştirilir ve daha sonra endozomal membran boyunca olan DMT1 yoluyla sitoplazma içine geçen TF'den demir salgılar. Bu sitosolik demir havuzunun kesin şekli belirsizdir, ancak en azından bir miktar demir, demir şaperon olarak görev yapan PCBP proteinleri ile bağlanır. Bu kompleksler, yeni sentezlenmiş demir içeren proteinlere (mitokondriye demir verip vermeyecekleri açık olmasa da) ve demir depolama proteini olarak görev yapan ferritine demir verebilirler. Hücresel ihtiyaçları aşan demir, bu işlemin etkinliğini artıran demir oksidaz seruloplazmin ile FPN1 yoluyla ihraç edilebilir. Hücresel demir alımı ve depolanması, demire duyarlı element (IRE) ve demir regülatör proteinleri (IRP) sistemi tarafından düzenlenir, öyle ki düşük demir konsantrasyonları, daha fazla TFR1'in sentezini kolaylaştırır ve ferritin ekspresyonunu baskılar, oysa yüksek hücresel demir, ferritin konsantrasyonlarında bir artışa ve TFR1'de bir azalmaya yol açar. Şekil 7'de hücresel demir metabolizması gösterilmiştir (200).



Şekil-6: Vücut demir homeostazı (200)



Şekil-7: Hücresel demir homeostazı (200)

2.2.3. Ferritin

Ferritin, 1937'de, at dalağında kuru ağırlıkça % 23'e varan yeni bir protein izole eden Fransız bilim adamı Laufberger tarafından keşfedildi (201). Ferritinin insan serumunda ortaya çıkması birkaç yıl sonra belgelenmişti. Bununla birlikte, serum ferritin miktar tayini, ferritin ve anti-ferritin antikorlarının saflaştırılmasını ve hassas immünoassay tekniklerinin geliştirilmesini beklemektedir. 1972'de immünoradiyometrik bir analiz kullanılarak, Addison ve ark. ferritinin insan serumunda güvenilir bir şekilde tespit edilebildiğine ikna edici bir şekilde gösterdiler (202). Serum ferritin düzeyi ile toplam vücut demir depoları arasındaki ilişkiyi belirlemek için, yazarlar normal bir popülasyonda serum ferritini, demir eksikliği olan hastaları ve aşırı demir yükü olan bireyleri ölçtüler. Aşırı demir yükü olan hastalarda serum ferritin yükseldiğini ve demir eksikliği hastalıkları olan hastalarda azaldığını gösterdiler. 1975 yılında Jacobs ve Worwood, serum ferritin analizinin “demir depo durumunu değerlendirmek için kullanışlı ve uygun bir yöntem” sağlayabileceğini öne sürdüler (203). Serum ferritin, günümüze kadar ölçülmeye devam etse de, günümüzde, iltihaplanma, enfeksiyon ve malignite dahil olmak üzere birçok faktörün - serum ferritinini yükselttiği - bu değer yorumlanmasını zorlaştırdığı

bilinmektedir. En şaşırtıcı olan, bu uzun klinik kullanım geçmişine rağmen, serum ferritin biyolojisinin temel yönlerinin hala belirsiz olmasıdır. Örneğin orijin dokusu, salgı yolu, reseptör etkileşimleri ve hücrel etkiler aktif tartışma konusu olmaya devam etmektedir.

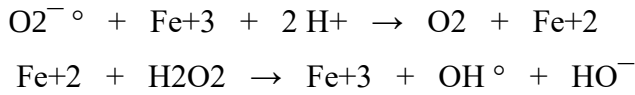
Ferritin, çoğu dokuda, bir sitozolik protein olarak bulunur, ancak bir mitokondriyal form yakın zamanda tarif edilmiş (204) ve nükleer lokalizasyon ve fonksiyonlar önerilmiştir (205). Ferritin, hücre içi demirin depolanmasında önemli bir rol oynar ve son zamanlardaki kapsamlı incelemelerin özneliği olmuştur (206). Ferritin, H ve L olarak adlandırılan iki tür alt birimden oluşan 24 alt üniteli bir proteindir.

2.3. Demir Yüklmesi ve Oksidatif Stres (207, 208)

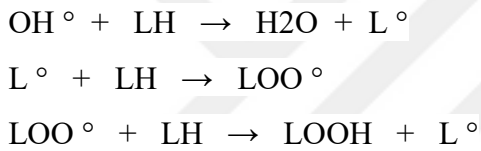
Spesifik dokulardaki demir fazlalığı infeksiyon, neoplazi, kardiyomiyopati, artropati ve bir çok endokrin ve nörolojik bozukluklara yol açar. Demir hastalık gelişimine birkaç mekanizma ile yol açar. Fazla miktarda demirin spesifik doku ve hücrelerde birikimi serbest demirin artmasını önleyen transferrin ve ferritin gibi bazı proteinlerin kullanılabilirliğini engelleyebilir. Bundan başka, infeksiyöz hastalıklar, inflamatuvar hastalıklar, iskemi ve reperfüzyonu içeren hastalıklarda demir, süperoksit radikallerinin üretimine neden olan reaksiyonlara yol açabilir. Proteine bağlı olmayan ferrik iyonlar süperoksit tarafından indirgenir ve oluşan ferröz ürün, peroksit tarafından ferrik iyonlar rejenere etmek ve tüm biyolojik makromoleküllere zarar verebilen hidroksil radikali oluşturmak üzere reokside edilir. Hidroksil radikali vücuttaki serbest radikal hasarının en önemli sorumlusudur. Oluştığı yerde büyük hasara sebep olur. Hidroksil radikalleri polisakkaridleri depolimerize eder, DNA kırıklarına yol açar, enzimleri inaktive eder ve lipid peroksidasyonunu başlatır. Çeşitli hastalıkların patogeneğinde önemli rol oynar. Diabet ve komplikasyonlarının gelişimi, hipertansiyon, koroner arter hastalığı, göz hastalıkları, yaşlılık ve kanser gibi birçok hastalıkta serbest radikal üretiminin arttığı ve antioksidan savunma mekanizmalarının yetersiz olduğu gösterilmiştir (209).

Kolayca elektron alış-veriş yapabilmesi sayesinde demir, Fe⁺³(ferrik) ve Fe⁺²(ferröz) formları arasında değişim gösterir. Bu kapasitesi sayesinde sitokrom, oksijen bağlayıcı moleküller (örneğin miyogloblin ve hemogloblin) ve bazı enzimlerin önemli bir komponenti haline gelir. Fakat demir ayrıca hidrojen peroksit ve süperoksitin proteinler, hücrel membranlar ve DNA' ya saldıran serbest radikallere dönüşümünü katalizleyerek dokulara hasar

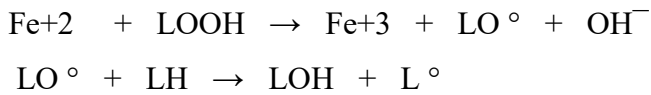
verir. Bunu önlemek için proteinler demiri sekestre eder. Demir iyonları plazma transferrinine bağlı olarak dolaşır ve hücrelerde ferritin formunda depolanır. Normal koşullarda demirin yalnızca eser miktarları bu fizyolojik haller dışında bulunur. Sağlıklı koşullarda asla önemli miktarda serbest demir bulunmaz (ya da düşük moleküler ağırlıklı bileşiklerle şelate edilir). Salınan demir hücrelerde hemen sitrat ya da adenosin difosfat gibi bileşiklerle şelate edilir ve bu “serbest” yada “labil” demir, hidroksil radikallerinin oluşumunu katalizleyen Haber-Weiss kimyasında yerini alır:



OH, lipid peroksidasyonunu başlatmak üzere poliansatüre yağ asitlerinden (LH) hidrojen atomu çıkarabilir.



Lipid hidroperoksidaz bir kez birikince serbest demir direkt ek lipid peroksidasyonunu başlatabilir.



Lipidhidroperoksitlerin birikmesi sonucu membran fonksiyonlarını ve yapısını bozar. OH radikali en fazla reaktif olan radikaldır, yarılanma süresi yalnızca 10^{-9} sn’ dir ve proteinler, lipidler, şekerler, DNA ve tüm organik moleküllere zarar verebilir.

Bu, “serbest” ya da “labil” demirin tehlikesini açıklar. Oksidatif stres oluşturarak birçok patolojik hadisede yer alır (diabet, ateroskleroz, yaşlanma gibi). Sağlıklı durumda hücrede sadece eser miktarlarda bulunabilir ve calceine kullanan fluorometrik yöntemlerle ölçülür. Düzeyi 0.2-1.25 μmol arasında tahmin edilir. Bu düzey değişebilir, demir yüklenmesi sırasında artar ve şelasyondan sonra azalır. Ek olarak, oksidatif stresde süperoksit ($\text{O}_2^{\cdot -}$) anyonu ve hidrojen peroksitin (H_2O_2) fazla üretilmesi enfeksiyöz ve inflamatuvar hastalıklar, iskemi ve

reperfüzyonu içeren hastalıklar gibi birçok patolojik durumda ortaya çıkar ve serbest demirin salınımı artar. $O_2^{\cdot-}$ in ferritinden demiri serbest bıraktığı gösterilmiştir. $O_2^{\cdot-}$, ferritinin merkezine hidrofilik yollardan girer ve ferrik demir (Fe^{+3}) ferröz demire (Fe^{+2}) indirgenir, fakat bu mekanizma tartışmalıdır. Paraquat ve bleomisin gibi diğer toksinler de benzer etkiye sahiptir.

Sonuç olarak, serbest demir oksidatif stresde özellikle demir depolarının fazla yüklenmesi ya da inflamatuvar reaksiyonlar sırasında süperoksitlerin fazla üretilmesi gibi durumlarda önemli bir rol oynar.



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Planı

Retrospektif özellikteki çalışmamızda Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı Obezite Polikliniği'ne Ağustos 2016- Mayıs 2018 tarihleri arasında zayıflama talebiyle başvuran 1200 hastanın arşiv bilgileri araştırılmıştır. Dışlanma kriterleri dışında kalan ve VKİ ≥ 25 kg/m² olan 935 hasta araştırmaya dahil edilmiştir. Çalışma için Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 19.11.2018 tarih ve 2018/199 karar numarası ile izin alınmıştır (Ek-1).

Çalışmada Obezite Polikliniği'nde hastaların dosyalarına kaydedilen demografik özellikleri (yaş, cinsiyet vb.), özgeçmiş, sigara kullanımı, kullandığı ilaçlar, antropometrik ölçümleri, hemogram ve biyokimya verileri kullanılmıştır. Ölçüm ve laboratuvar tetkikleri en az 8 saatlik açlık sonrası sabah saatlerinde yapılmıştır. Son 6 ay içinde demir replasman tedavisi almış olması, bilinen hemakromatozis, Wilson hastalığı gibi demir depo hastalıklarının olması, kan örnekleminin alındığı gün akut enfeksiyonun olması, böbrek yetmezliği veya karaciğer yetmezliği olanlar, son altı ay içinde cerrahi operasyon geçirenler, VKİ < 25 kg/m² olanlar, gebeler ve arşiv bilgisine ulaşamayan hastalar çalışmanın dışında bırakılmıştır.

Hastalar DSÖ'nün obezite sınıflamasına göre 4 gruba ayrılmışlardır. VKİ 25,0-29,9 arası pre-obez = grup 1, VKİ 30-34,9 arası evre 1 obez = grup 2, VKİ 35-39,9 arası evre 2 obez = grup 3 ve VKİ ≥ 40 olanlar evre 3 obez = grup 4 olarak alınmıştır. Erkekler kendi arasında gruplara ayrılmıştır, kadınlar da kendi arasında gruplara ayrılarak değerlendirilmiştir. Grupların kendi içinde antropometrik ölçümleri, ferritin değerleri, biyokimyasal analizleri incelenmiştir.

3.2. Antropometrik Ölçümler

Kişilerin boy ölçümleri, yalın ayak duvara sabitlenen metre aracılığıyla, BÇ ve KÇ ölçümleri ise esnemeyen mezura yardımıyla ince kıyafetler üzerinden ve tavsiye edilen bölgelerden "cm" olarak ölçülmüştür. VKİ, kişinin vücut ağırlığının (kg) boy uzunluğunun karesine (m²) bölünmesiyle elde edilmiştir.

3.4. Biyokimyasal Analizler

Kullanılacak olan numuneler venöz kandan standartlara uygun bir şekilde sabah 08: 30-10: 00 saatleri arasında en az 8 saat açlık durumunda, hastalardan alınmıştır. Biyokimyasal parametreler için seperatörlü pıhtı aktivatörü içeren serum tüpleri kullanılarak uygun miktarda numune alınmıştır.

Biyokimyasal tetkiklerin hepsi Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Laboratuvarı'nda yapılmıştır. Hemogram ölçümü Becman Coulter LH 780 otomatik kan sayım cihazında yapılmıştır.

Lipid düzeylerinin ölçümü; HDL-K ve TG değerleri Roche Cobas 6000 Hitachi c501 otoanalizör cihazında enzimatik yöntemle ölçüldükten sonra LDL düzeyi indirekt olarak Friedewald formülü ($LDL-K=TK-(HDL-K+TG/5)$) ile hesaplanmıştır. TG değeri 450 ve üzerinde olan bireyler çalışma dışında tutulmuştur.

Üre, kreatinin, ürik asit, glikoz, AST, ALT, demir, TSH ölçümleri Roche Cobas 6000 Hitachi c501 otoanalizör cihazında yapılmıştır.

Ferritin: İmmünotürbidimetrik yöntem kullanılarak insan serum numunesinde tayin edilir. Roche/hitachi cobas c 501(Roche Diagnostics, GmbH, Mannheim, Germany) Cihazı kullanılmıştır.

İnsülin seviyeleri Siemens Immulite 2000 otoanalizör cihazında kemiluminesan enzim immünoassay metoduyla ölçülmüştür.

İnsülin direnci, HOMA-IR formülü (açlık glikoz (mg/dl) x açlık insülin (μ IU/mL) / 405) ile hesaplanmıştır. $\geq 2,5$ değerler anlamlı kabul edilmiştir.

3.7. İstatiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizinde, sürekli veriler için ilk olarak verilerin dağılımına ve karşılaştırılacak grup sayısına uygun tek değişkenli analizler ile (Independent Samples t test veya Mann-Whitney U test ve One-Way ANOVA veya Kruskal-Wallis testi) karşılaştırmalar yapılacaktır. Kategorik değişkenler arası ilişkiler uygun çapraz tablo istatistikleriyle incelenecektir. Sürekli değişkenler arasındaki korelasyonlar Pearson veya Spearman korelasyon analizi ile incelenecektir. İstatistiksel anlamlılık gösteren değişkenler için Logistic Regresyon analizi ile risk katsayılarının hesaplanması planlanmaktadır.

4. BULGULAR

Araştırmamıza Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı Obezite Polikliniği'ne Ağustos 2016-Mayıs 2018 tarihleri arasında zayıflama isteğiyle gelen ve dışlanma kriterleri dışında kalan toplam 935 birey alınmıştır. Çalışmadaki kadın sayısı 806, erkek sayısı ise 129 olarak saptandı. Katılımcıların %86,2'ini kadınlar, % 13,8'ini erkekler oluşturuyordu. Bireylerin gruplara göre dağılımı ise; pre-obez (grup 1) = 159 kişi olup 22'si erkek, 137'si kadın, evre 1 obez (grup 2) = 287 kişi olup 49'u erkek, 238'i kadın, evre 2 obez (grup 3) = 275 kişi olup 37'i erkek 238'i kadın ve evre 3 obez (grup 4) = 214 kişi olup 21'i erkek, 193'ü kadın şeklinde dağılmıştı. Tablo 15'de erkek ve kadın sayılarının gruplara göre dağılımı sayı ve oranları gösterilmiştir. Gruplar arası dağılımda kadınlarda grup 1 diğer gruplara göre az olup diğer grupların sayısı birbirine yakındı. Erkeklerde grup 1 ve 4 birbirine yakın olup, grup 2 ve 3 daha fazla birey kapsamaktadır. Çalışmada yapılan bütün karşılaştırma ve değerlendirmeler kadın-erkek ayrı ayrı yapılmıştır.

Erkeklerde gruplara göre yaş ortalamaları istatistiki olarak anlamlı bulunmamıştır. Erkeklerde ortalama yaş $39,45 \pm 12,27$ olarak bulunmuştur. Kadınlarda toplamda gruplara göre yaş ortalamaları olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p < 0,001$). Grup 1b'den grup 4b'ye doğru artış izlenmektedir. Ortalama yaş $41,39 \pm 11,67$ olarak bulunmuştur.

Tablo 15: Erkek ve kadın sayılarının gruplara göre dağılımı sayı ve oranları

	Grup 1 Pre-obez (n=159)	Grup 2 Evre 1 obez (n=287)	Grup 3 Evre 2 obez (n=275)	Grup 4 Evre 3 obez (n=214)	Toplam (n=935)
Kadın	137 (%17)	238 (%29,5)	238 (%29,5)	193 (%24)	806
Erkek	22 (%17)	49 (%38)	37 (%28,7)	21 (%16,3)	129

Çalışmadaki sigara kullanımının kadınlarda ve erkeklerde gruplara göre dağılımı ve anlamlılık düzeyleri Tablo 16 ve 17'de gösterilmiştir. Erkeklerin %14,7'si, kadınların ise %13,5'i sigara içiyordu. Sigara içme oranı erkeklerde daha fazlaydı. Sigara kullanım oranı olarak erkeklerde gruplar arasında anlamlı farklılık olmamasına rağmen grup 1'den grup 4'e doğru artış gözükmemektedir. Kadınlarda ise sigara kullanımı açısından gruplar arasında anlamlı

farklılık oluşmuştur ($p=0,001$). Grup 1 ile grup 2 ve 3 arasında istatistiki olarak anlamlı farklılık oluşmuştur.

Tablo 16: Sigara kullanımının kadınlarda gruplara dağılımı ve anlamlılık düzeyleri

Kadın	Grup 1b (n=137)	Grup 2b (n=238)	Grup 3b (n=238)	Grup 4b (n=193)	P	Total (n=806)
Sigara kullanımı	7 (Count) %5,1 (% within grup)	47 %19,7	34 %14,3	21 %10,9	0,001 a,b	109 %13,5

(grup1b: kadın preobez, grup 2b: kadın evre 1 obez, grup 3b: kadın evre 2 obez, grup 4b: kadın evre 3 obez)
(a: grup 1 ile 2 arası, b: grup 1 ile 3 arası)

Tablo 17: Sigara kullanımının erkeklerde gruplara dağılımı ve anlamlılık düzeyleri

Erkek	Grup 1a (n=22)	Grup 2a (n=49)	Grup 3a (n=37)	Grup 4a (n=21)	P	Total (n=129)
Sigara kullanımı	2 (Count) %9,1 (% within grup)	5 %10,2	6 %16,2	6 %28,6	0,225	19 %14,7

(grup1a: erkek preobez, grup 2a: erkek evre 1 obez, grup 3a: erkek evre 2 obez, grup 4a: erkek evre 3 obez)

Erkeklerde anemi sayısı toplamda 3 kişi olarak bulunmuştur ve oran olarak %2,3'ini oluşturmaktadır.

Erkek grupları arasında yaş ve VKİ ortalama ve standart sapma değerleri ile anlamlılık seviyeleri Tablo 18'te gösterilmiştir. Erkek gruplarına göre yaş ortalamaları bakımından anlamlı farklılık olmayıp ($p=0,291$) grup 1a'den grup 4a'e doğru artış olmaktadır. Toplamda ortalama yaş değeri $39,45 \pm 12,27$ bulunmuştur.

Tablo 18: Erkeklerde yaş ve vki'nin gruplara göre ortalama ve standart sapma değerleri ile anlamlılık düzeyleri

Parametre	Grup 1a (n=22)	Grup 2a (n=49)	Grup 3a (n=37)	Grup 4a (n=21)	P	Toplam (n=129)
Yaş (yıl)	$36,540 \pm 13,41$	$38,31 \pm 12,18$	$40,78 \pm 11,58$	$42,86 \pm 12,19$	0,291	$39,45 \pm 12,27$

VKİ (kg/m ²)	27,95±1,23	32,25±1,24	37,36±1,26	43,19±2,59	<0,001^a	34,77±5,13
------------------------------------	------------	------------	------------	------------	------------------------------	------------

(grup1a: erkek preobez, grup 2a: erkek evre 1 obez, grup 3a: erkek evre 2 obez, grup 4a: erkek evre 3 obez)
(a: tüm gruplar arası)
± standart sapma

Erkeklerde gruplar arasında biyokimyasal bulguların ortalama ve standart sapma değerleri ile anlamlılık oranları Tablo 19’te gösterilmiştir. Erkek grupları arasında hb (p=0,510), WBC (p=0,138), nötrofil (p=0,225), lenfosit (p=0,159), nötrofil-lenfosit oranı (p=0,288) bakımından anlamlı ilişki izlenmedi. Ancak WBC değerinde grup 1a’dan, grup 4a’ya doğru artış izlenmektedir.

Erkek grupları arasında APG ortalama değerleri açısından istatistiki olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir (p<0,013). Grup 1a’da grup 4a’ya göre ve grup 2a’da grup 4a’ya göre APG değerleri anlamlı pozitif olarak yükselme göstermiştir. (p<0,05). Gruplar arasında insülin ortalama değerleri bakımından anlamlı farklılık mevcuttu (p<0,001). İnsülin ortalama değerleri grup 1a’da grup 3a ve 4a’ya göre, grup 2a’da grup 4a’ya göre, grup 3a’da grup 4a’ya göre anlamlı oranda pozitif yüksek değerde izlenmiştir (p<0,05). Aynı şekilde gruplar arasında HOMA-IR ortalama değerleri bakımından anlamlı fark görüldü (p<0,001). HOMA-IR ortalama değerleri grup 1a’da grup 3a ve 4a’ya göre, yine grup 2a’da grup 4a’ya göre ve grup 3a’da grup 4a’ya göre anlamlı görülmüştür (p<0,05).

Tablo 19: Erkeklerde biyokimyasal parametrelerin gruplara göre ortalama ve standart sapma değerleri ile anlamlılık düzeyleri

Parametre	Grup 1a (n=22)	Grup 2a (n=49)	Grup 3a (n=37)	Grup 4a (n=21)	P	Toplam (n=129)
Hb	14,98±0,97	15,22±1,20	15,32±0,99	14,97±0,94	0,510	15,17±1,06
WBC	7,39±1,83	7,94±1,86	8,04±2,01	8,76±1,97	0,138	8,01±1,94
Nötrofil	4,10±1,36	4,61±1,47	4,45±1,81	5,09±1,65	0,225	4,56±1,59
Lenfosit	2,45±0,56	2,42±0,68	2,63±0,64	2,80±0,93	0,159	2,55±0,70
N/L oranı	1,72±0,54	2,04±0,88	1,79±0,81	2,25±1,95	0,288	1,95±1,07
APG	96,63±8,14	96,52±12,45	102,88±19,20	108,52±19,1	0,013^{d,f}	100,32±15,84
İnsülin	11,59±5,97	14,46±7,92	20,91±13,16	26,85±11,56	<0,001^{c,d,f,g}	17,84±11,23
HOMA-IR	2,77±1,40	3,49±2,12	5,45±4,01	7,34±4,04	<0,001^{c,d,f,g}	4,56±3,40
Ürik Asit	5,56±0,97	6,27±1,12	6,64±1,49	7,01±1,39	0,002^{c,d}	6,36±1,32
Kreatinin	0,89±0,09	0,85±0,17	0,86±0,17	0,85±0,14	0,722	0,86±0,16
AST	21,28±5,16	25,78±7,10	30,56±13,91	30,60±11,58	0,002^{c,d}	27,17±10,51
ALT	25,94±12,56	33,60±14,82	39,15±18,65	43,92±20,48	0,003^{c,d}	35,56±17,44
TK	190,02±37,90	195,42±40,76	193,55±30,31	183,72±36,17	0,657	192,06±36,59

HDL-K	44,65±11,43	43,56±10,83	40,77±9,47	44,24±12,31	0,480	43,05±10,80
LDL-K	117,29±31,15	122,35±35,17	119,05±26,48	109,89±31,53	0,510	118,51±31,53
TG	138,47±68,97	167,05±101,21	190,75±131,53	146,64±65,73	0,214	165,65±102,62
TSH	1,55±0,77	1,67±1,01	1,94±1,14	2,15±1,36	0,212	1,81±1,09
Ferritin	70,04±44,94	91,16±76,52	98,33±73,46	125,06±98,02	0,120	95,13±76,22
Demir	96,52±38,23	90,73±39,70	92,36±26,82	95,05±40,24	0,925	92,88±35,96
TIBC	359,54±35,95	359,51±57,17	357,38±45,73	347,13±45,78	0,845	357,26±49,00

(a:tüm gruplar arası, b:grup 1 ile 2 arası, c: grup 1 ile 3 arası, d: grup 1 ile 4 arası, e:grup 2 ile 3 arası,

f:grup 2 ile 4 arası, g:grup 3 ile 4 arası fark)

± standart sapma

Ürik asit değerleri bakımından gruplar arası anlamlılık pozitif çıkmıştır ($p<0,002$). Ürik asit ortalama değerleri grup 1a ve grup 3a arasında, grup 1a ve grup 4a arasında anlamlılık pozitif çıkmıştır ($p<0,05$). Kreatinin değerleri bakımından gruplar arası anlamlılık saptanmadı ($p<0,722$). AST değerleri bakımından gruplar arası anlamlı farklılık saptandı ($p<0,002$). Grup 1a ve grup3a arasında ve grup 1a ile grup 4a arasında anlamlılık pozitif çıkmıştır ($p<0,05$). ALT değerleri bakımından gruplar arası anlamlılık pozitif çıkmıştır ($p<0,003$). Grup 1a ve grup3a arasında ve grup 1a ile grup 4a arasında anlamlılık pozitif çıkmıştır ($p<0,05$). TK, HDL-K, LDL-K,TG VE TSH değerleri bakımından gruplar arası anlamlılık saptanmadı. Fakat TSH değerleri grup 1a'dan grup 4a'ya doğru artış göstermektedir.

Ferritin, demir, TIBC değerleri bakımından gruplar arası anlamlılık tespit edilemedi. Ferritin değerlerinde anlamlı olmasa bile grup 1a'dan grup 4a'ya doğru artış göstermektedir. TIBC değerleri grup 1a'dan grup 4a'ya doğru azalma göstermiştir.

Tablo 20: Erkeklerde ferritin ve demirin gruplara göre ortalama ve standart sapma değerleri ile anlamlılık düzeyleri

	Grup1a (n=22)	Grup2a (n=49)	Grup3a (n=37)	Grup4a (n=21)	P	Toplam (n=129)
Ferritin	70,04±44,94	91,16±76,52	98,33±73,46	125,06±98,02	0,120	95,13±76,22
Demir	96,52±38,23	90,73±39,70	92,36±26,82	95,05±40,24	0,925	92,88±35,96

129 erkekten 3 erkekte anemi saptanmıştır. Anemik erkekler çıkartıldıktan sonra 126 erkekte ferritin değerleri ile vki ve metabolik parametreler arasındaki korelasyon analizi Tablo-21 'de gösterilmiştir. Ferritin ile vki ($r=0,164$, $p=0,066$) arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Ferritin ile hb ($r=0,255$, $p<0,05$) arasında anlamlı pozitif ilişki saptanmıştır. Ferritin ile WBC ($r=0,002$, $p=0,985$), nötrofil ($r=-0,058$, $p=0,519$), lenfosit ($r=0,152$, $p=0,089$), APG ($r=0,161$, $p=0,072$), insülin ($r=0,110$, $p=0,222$), HOMA-IR ($r=0,119$, $p=0,183$), ürik asit ($r=0,066$,

p=0,469), kreatinin (r=0,015, p=0,871), AST (r=0,156, p=0,081), TK (r=-0,003, p=0,975), HDL-K (r=0,003, p=0,974), LDL-K (r=0,021, p=0,818), TG (r=-0,061, p=0,494), TSH (r=0,051, p=0,573) arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Ferritin ile ALT (r=0,210, p<0,05) arasında anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır.

Tablo 21: Anemik olmayan erkeklerde ferritin ile vki ve metabolik parametrelerin korelasyon ilişkisi

	Ferritin	
	r	p
Vki	0,164	0,066
Hb	0,255	0,004
WBC	0,002	0,985
Nötrofil	-0,058	0,519
Lenfosit	0,152	0,089
APG	0,161	0,072
İnsülin	0,110	0,222
HOMA-IR	0,119	0,183
Ürik asit	0,066	0,469
Kreatinin	0,015	0,871
AST	0,156	0,081
ALT	0,210	0,018
TK	-0,115	0,975
HDL-K	0,003	0,974
LDL-K	0,021	0,818
TG	-0,061	0,494
TSH	0,051	0,573

Kadınlarda gruplar arasında yaş ortalamaları bakımından anlamlılık saptandı (p<0,001). Grup 1b ile diğer gruplardan her biri ile arasında, grup 2b ile grup 4b arasında, grup 3b ile grup 4b arasında yaş ortalamaları bakımından anlamlı fark saptandı (p<0,05).

Tablo 22: Kadınlarda yaş ve vki'nin gruplara göre ortalama ve standart sapma değerleri ile anlamlılık düzeyleri

Parametre	Grup 1b (n=137)	Grup 2b (n=238)	Grup 3b (n=238)	Grup 4b (n=193)	P	Toplam
Yaş (yıl)	36,95±12,51	40,35±10,36	42,03±11,59	45,06±11,50	<0,001 ^{b,c,d,f,g}	41,39±11,67
VKİ (kg/m ²)	27,71±1,36	32,44±1,44	37,09±1,38	44,14±3,73	<0,001 ^a	35,81±6,04

(grup1b: kadın preobez, grup 2b: kadın evre 1 obez, grup 3b: kadın evre 2 obez, grup 4b: kadın evre 3 obez)
(a:tüm gruplar arası, b:grup 1 ile 2 arası, c: grup 1 ile 3 arası, d: grup 1 ile 4 arası, e:grup 2 ile 3 arası, f:grup 2 ile 4 arası, g:grup 3 ile 4 arası fark)
± standart sapma

Tablo 23: Kadınlarda biyokimyasal parametrelerin gruplara göre ortalama ve standart sapma değerleri ile anlamlılık düzeyleri

Parametre	Grup 1b (n=137)	Grup 2b (n=238)	Grup 3b (n=238)	Grup 4b (n=193)	P	Toplam (n=806)
Hb	12,71±1,10	12,85±1,15	12,83±1,17	12,70±1,16	0,454	12,78±1,15
WBC	6,99±1,48	7,33±1,72	7,68±1,83	7,85±1,96	<0,001 ^{c,d,f}	7,50±1,80
Nötrofil	3,93±1,11	4,22±1,39	4,44±1,40	4,61±1,42	<0,001 ^{c,d,f}	4,33±1,38
Lenfosit	2,30±0,59	2,37±0,64	2,47±0,62	2,46±0,71	<0,038 ^{c,d}	2,46±0,71
N/L oranı	1,78±0,58	1,92±0,97	1,89±0,81	1,99±0,77	0,150	1,90±0,82
APG	96,06±9,36	96,56±9,24	100,62±13,15	101,63±16,42	<0,001 ^{c,d,e,f}	98,89±12,68
İnsülin	11,46±5,81	12,06±7,64	15,70±10,21	16,26±12,41	<0,001 ^{c,d,e,f}	14,03±9,72
HOMA-IR	2,71±1,35	2,91±2,01	3,95±2,81	4,17±3,61	<0,001 ^{c,d,e,f}	3,49±2,70
Ürik Asit	4,21±0,89	4,58±1,03	4,99±1,16	5,19±1,18	<0,001 ^{b,c,d,e,f}	4,78±1,14
Kreatinin	0,66±0,10	0,64±0,11	0,64±0,12	0,65±0,17	0,313	0,65±0,13
AST	20,08±7,14	20,84±7,32	23,61±12,29	21,86±9,42	0,001 ^{c,e}	21,77±9,58
ALT	18,07±10,50	19,98±12,18	23,09±14,72	21,41±11,68	0,001 ^{c,d}	20,92±12,72
TK	184,97±36,93	198,07±41,03	199,95±41,28	197,74±37,20	0,003 ^{b,c,d}	196,32±39,81
HDL-K	57,35±14,04	53,64±12,02	50,61±10,84	50,51±11,49	<0,001 ^{b,c,d}	52,63±12,18
LDL-K	106,00±31,40	119,11±34,13	121,60±34,31	117,38±33,60	<0,001 ^{b,c,d}	117,20±33,97
TG	109,12±58,83	123,62±60,74	140,95±76,02	148,88±67,44	<0,001 ^{c,d,f}	132,32±68,26
TSH	1,99±1,11	2,18±1,54	2,37±1,62	2,21±1,52	0,122	2,21±1,50
Ferritin	29,35±25,94	30,03±26,78	33,65±31,66	38,29±33,94	0,015 ^{d,f}	32,96±30,11
Demir	69,07±32,59	70,25±30,97	66,45±30,14	61,34±26,81	0,017 ^f	66,80±30,21
TIBC	374,71±57,76	375,08±57,18	377,90±57,93	377,06±57,52	0,943	376,31±57,47

(a:tüm gruplar arası, b:grup 1 ile 2 arası, c: grup 1 ile 3 arası, d: grup 1 ile 4 arası, e:grup 2 ile 3 arası, f:grup 2 ile 4 arası, g:grup 3 ile 4 arası fark)
± standart sapma

Kadınlarda gruplar arası biyokimyasal parametrelerin ortalama ve standart sapma değerleri ve anlamlılık seviyeleri tablo 23'de gösterilmiştir. Hb (p=0,454) değerleri gruplar

arasında anlamlılık oluşturmadi. WBC ($p<0,001$), nötrofil ($p<0,001$), lenfosit ($p<0,001$) değerleri bakımından gruplar arası anlamlı farklılık oluşmuştur. WBC ve nötrofil değerlerinde grup 1b ile grup 3b ve 4b arasında, grup 2b ve grup 4b arasında anlamlılık pozitif çıkmıştır ($p<0,05$). Lenfosit değerlerinde grup 1b ve grup 3b arasında anlamlı fark saptandı.

APG ($p<0,001$), insülin ($p<0,001$), HOMA-IR ($p<0,001$) değerleri bakımından gruplar arasında anlamlı fark izlendi. APG, insülin, HOMA-IR değerlerinde grup 1b ile grup 3b ve 4b arasında, grup 2b ile grup 3b ve grup 4b arasında anlamlılık pozitif çıkmıştır ($p<0,05$). Ürik asit ($p<0,001$) değeri bakımından gruplar arasında anlamlı fark izlendi. Ürik asit değerlerinde grup 1b ile diğer gruplar arasında, grup 2b ile grup 3b ve grup 4b arasında anlamlılık pozitif çıkmıştır ($p<0,05$). Kreatinin ($p=0,313$) değerleri gruplar arasında anlamlılık oluşturmadi.

Tablo 24: Kadınlarda toplamda, premenopozal, postmenopozal dönemde ferritin ve demirin gruplara göre ortalama ve standart sapma değerleri ile anlamlılık düzeyleri

Ferritin	Grup1b	Grup2b	Grup3b	Grup4b	P	Toplam
Toplam	29,35±25,94 (n=137)	30,03±26,78 (n=238)	33,65±31,66 (n=238)	38,29±33,94 (n=193)	0,015^{d,f}	32,96±30,11 (n=806)
Premenopozal dönem	25,39±24,43 (n=111)	23,56±20,68 (n=189)	25,64±23,93 (n=177)	26,55±20,95 (n=127)	0,674	25,13±22,41 (n=604)
Postmenopozal dönem	46,26±25,84 (n=26)	54,98±32,67 (n=49)	56,89±39,27 (n=61)	60,88±42,00 (n=66)	0,400	56,36±37,27 (n=202)
Demir	69,07±32,59	70,25±30,97	66,45±30,14	61,34±26,81	0,017^f	66,80±30,21

(a:tüm gruplar arası, b:grup 1 ile 2 arası, c: grup 1 ile 3 arası, d: grup 1 ile 4 arası, e:grup 2 ile 3 arası, f:grup 2 ile 4 arası, g:grup 3 ile 4 arası fark)

Kadınlarda AST ($p=0,001$) ve ALT ($p=0,001$) değerleri bakımından gruplar arası anlamlılık pozitif çıkmıştır. AST değerleri grup 1b ve grup 3b, grup 2b ve grup 3b arasında anlamlı pozitif çıkmıştır ($p<0,05$). ALT değerleri grup 1b ile grup 2b ve grup 3b arasında anlamlı pozitif çıkmıştır ($p<0,05$).

Kadınlarda TK ($p=0,003$), HDL-K ($p<0,001$), LDL-K ($p<0,001$) ve TG ($p<0,001$) değerleri bakımından gruplar arası anlamlılık pozitif çıkmıştır. TK, HDL-K ve LDL-K değerlerinde grup 1b ile diğer gruplar arasında anlamlılık saptanmıştır ($p<0,05$). TG değerlerinde grup 1b ile grup 3b ve 4b arasında, grup 2b ile grup 4b arasında anlamlılık saptanmıştır. TSH ($p=0,122$) değerleri gruplar arasında anlamlılık oluşturmadi.

Ferritin ($p=0,015$), demir ($p<0,017$) değerleri bakımından gruplar arasında anlamlı fark izlendi. TIBC ($p=0,943$) değerlerinde gruplar arası anlamlılık saptanmadı. Ferritin değerlerinde grup 1b ile grup 4b, grup 2b ile grup 4b arasında anlamlılık pozitif saptandı ($p<0,05$). Demir değerlerinde grup 2b ile grup 4b arasından anlamlılık saptandı. Kadınlarda toplamda, premenopozal-postmenopozal dönemde ferritin gruplar arası ortalama ve standart sapma değerleri tablo 24’de gösterilmiştir. Premenopozal ($p=0,674$) ve postmenopozal ($p=0,400$) dönemde gruplar arası anlamlı farklılık izlenmedi. Fakat postmenopozal dönemde grup 1b’den grup 4b’ye doğru artış izlenmektedir. Postmenopozal dönemde ortalama ferritin değeri, premenopozal dönem ferritin değerinden yüksek çıkmıştır.

Tablo 25: Kadınlarda anemi varlığının gruplara göre dağılımı

	Grup1b	Grup2b	Grup3b	Grup4b	P	Toplam
Anemik hasta sayısı	32(count) %23,4(within grup) (n=137)	41 %17,2 (n=238)	49 %20,6 (n=238)	46 %23,8 (n=193)	0,325	168 %20,8 (n=806)

Kadınlarda anemi olanların sayısı 168 olup toplam kadınların %20,8’ini oluşturmaktadır. Anemi sayısı bakımından gruplar arası anlamlılık saptanmamıştır. Tablo 25’de anemi olanların gruplara göre dağılımı ve anlamlılık değeri gösterilmiştir.

806 kadından 168 kadında (%20,8) anemi saptanmıştır. Anemik kadınlar çıkartıldıktan sonra 638 kadında ferritin değerleri ile vki ve metabolik parametreler arasındaki korelasyon analizi Tablo 26 ‘da gösterilmiştir. Ferritin ile vki ($r=0,085$ $p=0,032$) arasında anlamlılık pozitif çıkmıştır. Vücut kitle indeksi arttıkça ferritin değerinde anlamlı artış olmaktadır. Ferritin ile Hb ($r=0,0268$ $p<0,001$) arasında anlamlı pozitiflik çıkmıştır. WBC ($r=-0,006$ $p=0,877$), nötrofil ($r=-0,052$ $p=0,186$), lenfosit ($r=0,037$ $p=0,355$) ile anlamlılık saptanmamıştır. Ferritin ile APG ($r=0,154$ $p<0,001$) arasında anlamlılık pozitif çıkmıştır. İnsülin ($r=0,073$ $p=0,066$) ve HOMA-IR ($r=0,076$ $p=0,055$) ile arasında anlamlılık saptanmamıştır. Ürik asit ($r=0,194$ $p<0,001$), kreatinin ($r=0,097$ $p=0,014$), ALT ($r=0,093$ $p=0,014$) ile arasında anlamlılık pozitif saptanmıştır. AST ($r=0,075$ $p=0,058$), TSH ($r=-0,047$ $p=0,239$) ile arasında anlamlılık saptanmamıştır. TK ($r=0,115$ $p=0,004$), LDL-K ($r=0,094$ $p=0,018$), TG ($r=0,092$ $p=0,020$) ile

arasında anlamlılık pozitif çıkmıştır. HDL-K ($r=-0,002$ $p=0,950$) ile arasında anlamlılık saptanmamıştır.

Tablo 26: Anemik olmayan kadınlarda ferritin ile vki ve metabolik parametrelerin korelasyon ilişkisi

	Ferritin	
	r	p
Vki	0,085	0,032
Hb	0,268	<0,001
WBC	-0,006	0,877
Nötrofil	-0,052	0,186
Lenfosit	0,037	0,355
APG	0,154	<0,001
İnsülin	0,073	0,066
HOMA-IR	0,076	0,055
Ürik asit	0,194	<0,001
Kreatinin	0,097	0,014
AST	0,075	0,058
ALT	0,093	0,019
TK	0,115	0,004
HDL-K	-0,002	0,950
LDL-K	0,094	0,018
TG	0,092	0,020
TSH	-0,047	0,239

5. TARTIŞMA

Obez hastalarda serum ferritin düzeyi ile metabolik parametreleri değerlendirmek üzere polikliniğimize Ağustos 2016-Mayıs 2018 tarihleri arasında obezite polikliniğine başvuran, dahil edilme kriterlerine uyan ve dışlanma kriterleri dışında kalan toplamda 935 bireyin arşiv kayıtları üzerinden veriler elde edilerek çalışma yapılmıştır. Hastalar VKİ'ne göre gruplandırılmış olup VKİ 25,0-29,9 arası pre-obez = grup 1, VKİ 30-34,9 arası evre 1 obez = grup 2, VKİ 35-39,9 arası evre 2 obez = grup 3 ve VKİ ≥ 40 olanlar evre 3 obez = grup 4 olarak alınmıştır. Erkekler ve kadınlar ayrı ayrı kendi aralarında gruplara ayrılmıştır. Yapılan obezite gruplandırmasında gruplara göre yaş, vki ve metabolik parametreler değerlendirilmiştir. Ferritin ile vki, metabolik parametreler değerlendirilirken anemisi olan kadın ve erkekler çıkartılmıştır, sadece anemisi olmayanlar arasında değerlendirme yapılmıştır.

Çalışmaya katılan 935 bireyin 129'unu erkekler, 806'nı kadınlar oluşturmaktaydı. Oran olarak baktığımızda %86,2'ini kadınlar, %13,8'ini erkekler oluşturmaktadır. Hancı ve ark.'nın, Akman ve ark.'nın, Nazik ve ark.'nın, Kaya Erdoğan ve ark.'nın yaptığı çalışmada da kadın katılımcı sayısı erkeklerden fazlaydı (210-213). Çalışmamızda kadın katılımcıların erkeklerden fazla olmasının sebeplerinden biri kadınlarda obezite oranının erkeklerden fazla olması düşünülebilir. Örnek olarak ülkemizde yapılan TURDEP II çalışmasında da kadınlardaki obezite prevalansı (%44,2) erkeklerden (%27,3) fazla bulunmuştur (47). Ayrıca Avrupa Birliği'nde yapılan çalışmada da kadınlardaki obezite oranı erkeklerden fazla bulunmuştur (4). Kadınlarda obezitenin fazla olması nedenleri arasında yaş (ergenlik ve menopoza öncesi dönem), gebelik, doğum sayısı, emzirme süresi, gibi kadına özgü nedenler olarak sayılabilir (214-216). Ergenlik döneminde hormonların (östrojen vb.) etkisi ile vücut yağ dokusunda kas kütlesine nazaran artış olmaktadır. Gebelik ve menopoza döneminde de değişik sebeplerden dolayı kilo artışı olmaktadır (216). Çalışmamızda kadın katılımcı sayısının literatüre göre daha fazla olmasının nedenlerinden, saha çalışması olmaması ve erkek hastaların hastaneye başvurularının daha az olması olarak söyleyebiliriz.

Sigara içenlerin oranı erkeklerde, kadınlara göre daha fazlaydı. Erkeklerin %14,7'si, kadınların ise %13,5'i sigara içiyordu. Altın ve ark.'nın çalışmasında sigara kullanım oranı erkeklerde kadınlardan fazla bulunmuştur (217). Küresel Yetişkin Tütün Araştırması 2008 raporuna göre erkeklerde sigara kullanımı %47,9, kadınlarda %15,2 olarak bulunmuştur (218). Çalışmada sigara kullananlar çalışma dışı bırakılmadı. Çünkü yapılan bazı çalışmalarda sigara

kullanımı ferritini azaltırken, bazı çalışma sonuçlarına göre da artırmaktadır. Şekeroğlu ve ark.'nın çalışmasında sigara kullanımı ile ferritin arasında pozitif korelasyon bulunmuştur (219). İnal ve ark.'nın yaptığı çalışmada sigara kullananlarda kullanmayanlara göre ferritin düzeyi düşük bulunmuştur (220). Bununla ilgili net veriler elde etmek için daha fazla çalışma yapılması gerekmektedir.

Çalışmada kadınların yaş ortalaması 41 olup obezite grupları arasında anlamlı farklılık oluşmuştur. Grup 1b'den grup 4b'e doğru anlamlı şekilde artış göstermektedir. Erkeklerin yaş ortalaması 39 olup gruplar arası anlamlılık saptanmamıştır. Anlamlılık olmamasına rağmen grup 1a'dan grup 4a'ya doğru yaşla artış izlenmektedir. Erkeklerde anlamlılık saptanmamasının nedenlerinden olarak gruplarındaki sayının az olması söylenebilir. TURDEP II çalışmasının verilerine göre de obezite yaşla birlikte artış göstermektedir. Özellikle 45-65 yaş arası en yüksek düzeye ulaşmaktadır (47). Yaşla birlikte artış olmasının sebeplerinden bazal metabolizmada azalma, fiziksel aktivitede azalma ve buna bağlı olarak enerjinin az harcanması söylenebilir (221). Ek olarak, yaşlanma abdominal beyaz adipoz dokusunda bir artış (222, 223) ve iskelet kasında yağ birikimi ile ilişkilidir (224) ve bu durum insülin duyarlılığını önemli ölçüde etkiler. Yaşlıların yaşam tarzlarındaki değişiklikler, emekli olduklarında, kronik pozitif enerji dengesi durumuna neden olabilir, bu da yaşla ilgili hastalıkların gelişimini hızlandıran bir durum olan aşırı yağ birikimine neden olabilir (225). Fleming ve ark.'nın çalışmasında ferritin yaş ile artış göstermektedir (226).

Anemi, 129 preobez ve obez erkeklerden 3 (%2,3) kişide görülmüştür. 806 kadından 168 kadında (%20,8) anemi saptanmıştır. Anemi sıklığı erkeklerde kadınlardan daha az sıklıkla rastlanmaktadır. Kadın grupları arasında anemi sayısı bakımından anlamlılık izlenmemiştir. Fakat oran olarak en yüksek grup 4b ve sonra onu grup 1b izlemektedir. Anemi sebeplerinden dünyada en sık görüleni demir eksikliğidir (227). DSÖ 2008 anemi raporuna göre anemi prevalansı toplam popülasyonda %24,8 oranındadır, dünya kadınlarının ise %21-80'i anemiktir (228). Gelişmiş ülkelerde postmenopozal kadınlarda ve yetişkin erkeklerde demir eksikliği anemisi (DEA) sıklığı %2-5 iken, 15-59 yaş aralığında kadınlarda %10 oranında bildirilmiştir (229).

Çalışmamızda kadınlarda demir seviyeleri ile vki arasında anlamlı negatif korelasyon izlenmiştir ($p<0,001$) Kadın grupları arası anlamlılık bulunmuştur. Erkeklerde demir seviyeleri ve vki arasında anlamlılık saptanmamıştır. Erişkin obezite ve düşük demir depoları veya anemi arasındaki ilişki, son zamanlarda yapılan bir meta-analizde değerlendirilmiştir. Demir eksikliği, şiddetli obezitede tipik bir bulgu olarak görülmesine rağmen, derleme, çoğu çalışmada obez bireylerde normal kilolu yetişkinlere göre daha yüksek hemoglobin ve ferritin

konsantrasyonları gösterdiği sonucuna varmıştır (230). Bazı hipotezlere göre inflamasyon ve malignitede görülen nispi demir eksikliğinin serum demirinin tümör hücrelerinin kullanımını kısıtlamak için bir savunma mekanizması olarak geliştiği düşünülmektedir (231, 232). Bizim çalışmamızda da anemi oranı en yüksek ve demir düzeyi en düşük grup 4b ($VKI > 40$) olarak tespit edilmiştir. Khan ve ark.'nın çalışmasında demir ile vki arasında negatif korelasyon saptanmıştır ($p < 0,001$) (219). Aşırı kilolu ve obez bireylerdeki düşük demir seviyeleri, büyük olasılıkla sitokinler ve benzerleri gibi farklı inflamatuvar mediatörleri serbest bırakarak retikülo-endotelyal sistemdeki demiri tutan inflamatuvar mekanizmalardan kaynaklanmaktadır (233, 234). Ferritin bir akut faz reaktanıdır ve herhangi bir enfektif veya inflamatuvar süreçte potansiyel olarak daha yüksektir ve bu gibi durumlarda dikkatli bir şekilde yorumlanmasını gerektirir. Ferritin, aşırı kilolu ve obez kişilerde demir durumundan ziyade inflamasyon belirticidir. Akut faz reaktanı olarak aşırı kilolu ve obez kişilerde subklinik inflamasyona sekonder yüksek ferritin seviyesi, altta yatan demir eksikliğini maskeleyebilir. Bu nedenle, aşırı kilolu veya obez kişilerde serum ferritininin bir demir eksikliği veya demir eksikliği anemisi belirtici olarak kullanılması tartışmalıdır (235, 236).

Çalışmamızda ferritin değerleri açısından obez gruplar arasında kadınlarda anlamlı pozitif ilişki saptanmıştır ($p < 0,05$). Erkeklerde anlamlı ilişki saptanmamış olmasına rağmen grup 1a'dan grup 4a'ya doğru belirgin yükselme saptanmıştır. Erkek sayısı az olduğu için istatistiki olarak anlamlılık olmamış olabilir. ABD'de yetişkinlerde yapılan geniş katılımcıya sahip çalışmalarda obez bireylerde serum ferritin değerlerinin yüksek olduğu gözlemlenmiştir (15, 237). Kutlutürk ve ark.'nın çalışmasında ferritin ile vki arasında pozitif anlamlılık saptanmıştır ($p < 0,05$) (238). Khan ve ark.'nın çalışmasında da ferritin ile vki arasında anlamlılık saptanmıştır ($p < 0,001$) (239). Kara ve ark.'nın, Altunoğlu ve ark.'nın yaptığı çalışmada bizim çalışmamızın aksine ferritin ile vki arasında negatif korelasyon saptanmıştır ($p < 0,05$) (240, 241). Obezite kronik düşük dereceli inflamasyonla ilişkilidir (17). Yüksek ferritin seviyeleri, artan demir depolarının bir sonucu olmasının yanı sıra, kronik inflamasyon reaksiyonlarının da bir sonucudur (17, 242). Serum ferritin seviyesinin, aşırı kilolu ve obez kişilerde, kronik düşük dereceli inflamasyon durumu nedeniyle daha yüksek olduğu düşünülmektedir (235, 236, 243). Çalışmamızda ferritin değerleri ortalaması erkeklerde (E:95,13 K:32,96) kadınlardan yüksek bulunmuştur. Dilek ve ark.'nın çalışmasında sağlıklı bireylerde ferritin düzeyi erkeklerde (E:169,5 K:85) kadınlardan yüksek bulunmuştur (244). Kadınlarda ferritin düzeyi düşüklüğü menstruasyon kanamaları, gebelik, doğumda meydana gelen kan kayıpları nedenleriyle açıklanabilir. Çalışmamızda kadınlarda postmenopozal ferritin değerleri, premenopozal ferritin değerlerinden yüksek bulunmuştur (Tablo 24). Karabudak ve

ark.'nın çalışmasında bizim çalışmamızda çıkan verileri destekleyecek şekilde postmenopozal dönemde ferritin düzeyi premenopozal döneme göre istatistiki olarak anlamlı yüksek bulunmuştur ($p<0,05$) (245). Postmenopozal dönemde menstruasyon kanamaları sonlandığı için ferritin düzeylerinde artış olmaktadır. Ayrıca kadınlarda ferritinin yaşla pozitif korele olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (246).

Çalışmamızda ferritin ve metabolik parametrelerin karşılaştırmasını yaparken anemisi olan bireyleri karıştırıcı faktör olarak etki edebilmesi nedeni ile grup dışı bıraktık. Yine karşılaştırmaları kadın ve erkek ayrı ayrı değerlendirmeye aldık. Jeon ve ark.'nın, Jehn ve ark.'nın çalışmasında kadın ve erkek değerleri ayrı alınarak ferritin ve biyokimyasal parametre incelenmesi yapılmıştır (237, 247). Ulaş ve ark.'nın ferritin ve metabolik sendrom parametreleri karşılaştırmasında kadın ve erkek değerleri ayrı incelenmiştir (248).

Son zamanlarda yapılan çalışmalar, anormal sitokin üretimi, artmış akut faz reaktanları ve inflamatuvar sinyal yollarının aktivasyonu ile karakterize edilen doğal immün sistemin kronik aktivasyonundan kaynaklanan obezite ve düşük dereceli kronik inflamasyon arasında bir ilişki olduğunu göstermiştir (249, 250). Serum ferritin, çeşitli epidemiyolojik çalışmalarda yaygın olarak kullanılan bir klinik biyobelirteçdir (251). Ferritin yalnızca sağlıklı bireylerde vücut demir depolarını yansıtmaz, aynı zamanda bir akut faz reaktanıdır ve sistemik inflamasyon varlığında yükselmeler olabilir (233). Vücut demiri, birkaç hücrel reaksiyonun serbest radikallerinin oluşumunu katalize ederek oksidatif doku hasarına neden olan güçlü bir oksidandır (252-254). Oksidatif stresin ferritin mRNA'sını, protein seviyesini ve salgılanmasını düzenlediği belirtilmiştir (255). Aşırı serum ferritin birikimi karaciğerde (256), dolaşımda (257) ve kas-iskelet sisteminde (258) patolojik değişikliklere yol açabilir. İnflamatuvar reaksiyonlar, insülin direnci, adipozite, ateroskleroz ve diyabet gibi metabolik bozukluklarda önemli bir rol oynar (13). Önceki çalışmalar erişkinlerde artmış serum ferritin obezite (13, 15, 16), metabolik sendrom (237, 259-262), esansiyel hipertansiyon (263), dislipidemi (14), insülin direnci (13, 264, 265), alkolsüz yağlı karaciğer hastalığı (266) ve diyabetes mellitus (267) ile ilişkili olduğunu bildirmiştir. Biz de çalışmamızda bu hastalıkların tanısında kullanılan metabolik parametreler ile ferritin arasındaki ilişkiyi inceledik.

Oksidatif stres durumunda demir, H₂O₂ ile reaksiyona girdiğinde, bir Fenton tipi reaksiyonla hidroksil radikalleri üretilir. Hidroksil radikali, birkaç reaktif oksijen radikali arasında en güçlü oksitleyici türdür ve nükleik asitler, lipidler ve proteinler dahil olmak üzere çoğu makromolekülü oksitleyebilmektedir. Demir ferritine bağlı olduğu sürece sitotoksik reaksiyonların oluşması beklenmez. Bununla birlikte, demir, çeşitli eksojen (268, 269) ve endojen maddeler (süperoksit anyonu) ile ferritinden salınabilir. Demir ferritinden salındığında,

düşük moleküler demir kompleksleri redoks reaksiyonlarına maruz kalabilir, bu nedenle makromoleküller üzerine sitotoksik hasar verir (253, 270). Demir iyonları, membran lipidlerinin peroksidasyonu için güçlü katalizörlerdir ve membran hasarına yol açar (271-273). Düşük yoğunluklu lipoproteine verilen bu tip peroksidatif hasarın, ateroskleroz etiyolojisinde önemli bir rol oynadığı giderek daha belirgin hale gelmiştir (274). Artmış demir depoları ateroskleroza eğilimi arttırmaktadır. Aterosklerozun patogeneğinde rol oynadığı öne sürülen “demir hipotezi”; demirin serbest radikal oluşumunu, oksidan stresi ve lipid peroksidasyonu arttırarak endotel hasarı ve vasküler hücre proliferasyonunu uyarmasıdır (275). Demir depolarının azaltılması ile periferik kanda LDL’ nin oksidasyona eğiliminin azaldığının, hatta oksidasyona dirençli hale geldiğinin gösterilmesi, bu hipoteze en önemli kanıtı sağlamaktadır (276). Bazı çalışmalarda proinflamatuvar ve proaterojenik özellikleri nedeniyle, okside LDL kolesterolün artmasının, kardiyovasküler hastalık için majör bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir (277-279). Khalili ve ark.’nın çalışmasında KAH hastalarında ve kontrol grubunda Ferritin düzeylerinin sırasıyla 337 ± 280.3 ve 120.6 ± 100.2 olduğunu gösterdi ($P < 0.01$). Bu sonuca bakarak, artan ferritin seviyeleri, ateroskleroz plak oluşumu ve daha sonra KAH gelişimi için ek bir risk faktörü oluşturduğu düşünülebilir. Khalili ve ark.’nın bu çalışmasının sonucuna göre çalışma grubu olan KAH hastalarında okside LDL-kolesterol ve Ferritin düzeyleri arasında doğrudan bir doğrusal korelasyon vardı ($r = 0.24$, $p = 0.001$) (280). Wolff ve ark.’nın çalışmasında sağlıklı bireylerde serum ferritin düzeyleri ile karotis arter aterosklerozu arasında ilişki olduğu görülmüştür. Bu çalışmada ferritin ile total ve LDL kolesterol arasında korelasyon izlenmiştir (281). Choi ve ark.’nın postmenopozal kadınlarda yaptığı çalışmada lipid değerleri ile ferritin arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (251). Valentine ve ark.’nın non-alkolik karaciğer yağlanması olan bireylerde yaptığı çalışmasında, okside LDL-kolesterol ile ferritin arasında anlamlı ilişki saptanmadı (282). Bizim çalışmamızda literatür ile uyumlu sonuçlar olmuştur. Kadınlarda ferritin ile LDL-kolesterol arasında anlamlı pozitif ilişki saptanmıştır ($p=0,018$). Erkeklerde ise anlamlılık saptanmamıştır.

Artan kanıtlar, artmış serum ferritininin metabolik sendromla ilişkili olduğunu göstermiştir (283). Abril Ulloa ve ark. tarafından yapılan bir meta-analiz çalışmasında, ferritin düzeyi yüksek olan katılımcılar arasında metabolik sendrom prevalansının daha yüksek olduğu gözlemlendi (284). Tang ve ark.’nın çalışmasında ferritin ve metabolik sendrom kriterleri arasında ilişki incelenmiş olup ferritin ile HDL-kolesterol arasında anlamlı negatif, TG ve plazma glukozu ile pozitif korelasyon saptanmıştır ($p < 0,001$) (285). Jehn ve ark.’nın ferritin ve metabolik sendrom risk değerlendirmesini yaptığı çalışmada yüksek tansiyon, yüksek plazma glukozu, yüksek trigliseritler ve abdominal adipozite prevalansı, erkeklerde ve menopoz sonrası

kadınlarda artan serum ferritini ile belirgin şekilde artmıştır. Premenopozal kadınlarda, artmış trigliseritlerin ve abdominal adipozitenin prevalansı da serum ferritin artmasıyla artmıştır. Her üç grup için, mevcut metabolik sendrom bileşenlerinin sayısı arttıkça serum ferritin düzeyi de artar (237). Ulaş ve ark.'nın çalışmasında metabolik sendromlu ve metabolik sendromu olmayan bireylerde ferritin karşılaştırmasında, ferritin metabolik sendromu olan hastalarda anlamlı yüksek çıkmıştır (248). Çalışmamızda kadınlarda HDL-kolesterol ile ferritin arasında anlamlılık saptanmamıştır. Kadınlarda TG ile ferritin arasında anlamlı pozitif korelasyon izlenmiştir ($p=0,020$). Erkeklerde HDL- kolesterol, TG ile ferritin arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Kadınlarda AKG ile ferritin arasında anlamlı pozitif korelasyon izlenmiştir ($p<0,001$). Erkeklerde AKG ile ferritin arasında anlamlılık saptanmamıştır.

Vücut demir depoları ile dislipidemi, obezite ve ateroskleroz arasında yapılan çeşitli çalışmalarda ilişkinin saptanması, insülin direncinin patogeneğinde ferritinin yer alıp almadığının araştırılmasına sebep olmuştur. NHANES çalışmasında, 5959 diabetik olmayan sağlıklı bireylerde yapılan bir araştırmada HOMA ile ölçüm sonrası insülin direnci tespit edilen bireylerde ferritin, CRP, ürik asit ve WBC düzeyleri anlamlı yüksek bulunmuştur (286). Bulgular inflamasyon ve ilişkili mekanizmaların insülin direncinin patogeneğinde yer aldığını desteklemektedir. Demir, karaciğerde insülinin glukoz yapımını inhibe edici etkisini azaltır. Artmış demir depoları ile birlikte insülinin metabolizması karaciğerde azalır. Bunun sonucu olarak periferik hiperinsülinemi ortaya çıkar. Demir fazlalığının ilk ve en çok gözlenen olumsuz etkisi karaciğerde insülin rezistansı meydana getirmesidir. Birçok çalışma, yüksek vücut demir depoları ile serum insülini (287) ve glukoz (288) arasında olası bir bağlantı olduğunu öne sürdü. Han ve ark.'nın çalışmasında ferritin ve metabolik hastalıklar arasındaki ilişkilerde cinsiyet farklılıkları incelenmiş olup, erkeklerde, yüksek ferritin konsantrasyonlarının yüksek metabolik sendrom riski ($p < 0,001$), obezite ($p = 0,010$), fazla kilo ($p < 0,001$), yüksek TG ($p < 0,001$), yüksek glukoz ($p < 0,001$) ve düşük HDL-kolesterol ($p < 0,001$) ile ilişkisi saptanmıştır. Bununla birlikte, kadınlarda, artmış ferritin seviyesi sadece yüksek TG riskinin artmasıyla ilişkiliydi (289). Sheu ve ark.'nın çalışması, kadınlarda, serum ferritin konsantrasyonlarının açlık plazma glukozu ve insülin konsantrasyonları ve HOMA-IR ile anlamlı şekilde korele olduğunu göstermiştir. Bu çalışmada yukarıdaki metabolik değişkenlerin hiçbiri erkeklerde serum ferritin düzeyleriyle ilişkili değildi (287). Çalışmamızda bireylerin açlık kan şekeri, açlık serum insülini ve HOMA-IR düzeylerine bakılarak ortalama ferritin düzeyleri ile olan ilişkileri incelendi. Kadınlarda APG, ferritin ile anlamlı ilişki göstermiş olup HOMA-IR ve insülin anlamlılık göstermemiştir. Erkeklerde bu üç parametre de ferritin ile anlamlılık göstermemiştir.

Yapılan çalışmalarda serum ferritin ve vücut demir depolarının nonalkolik steatohepatit (NASH) hastalarında sıklıkla arttığı gözlenmiştir (290-293). NASH patogenezinde iki basamaklı hasar hipotezi vardır. İlk basamakta karaciğer yağlanmasına neden olan insülin direnci vardır (294). İkinci basamakta ise inflamasyon ve fibroze neden olan oksidatif stres, mitokondrial fonksiyon bozuklukları, tümör nekrozis faktör (TNF)- α gibi sitokinler ve adiponektin, leptin gibi hormonlar sorumludur (295, 296). En sık rastlanılan bulgu transaminaz yüksekliğidir. ALT düzeyi, AST düzeyinden daha fazladır. İnflamasyon ve obezite ile artan hepsidin ekspresyonunun/aktivasyonunun serbest bırakılması NASH'lı hastalarda demir depolarını yükselmesine katkıda bulunur (297, 298). Yapılan bazı çalışmalarda gösterilmiştir ki karaciğer hücrelerinde demir iyonu fazlalığı, oksidatif stres artışına yol açarak hepatik fibrozisi indüklemektedir (299, 300). Daha dikkat çekici olan bulgu, demir azaltıcı (flebotomi ve demirden fakir diyet) tedavi sonrası karaciğerdeki serbest radikal düzeylerinin belirgin olarak azalması ve buna ALT düzeylerinde azalmanın eşlik etmesidir (301). Demir ve ark.'nın çalışmasında ferritin ile AST/ALT oranı arasında negatif korelasyon, GGT/PLT oranı ve S-İndex arasında anlamlı pozitif korelasyon saptanması yüksek demir depolarının fazlalığını gösteren serum ferritin düzeyinin hepatik fibrozis patogenezinde rol oynayabileceğini düşündürmektedir (302). Buna benzer şekilde yapılan başka bir çalışmada NASH'lı olan hastalarda serum ferritin düzeyinin yağlanmanın histolojik ciddiyeti ve hepatik fibrozisin bağımsız prediktörü olduğu gösterilmiştir (303). Ryoo ve ark.'nın çalışmasında ferritin ile ALT ve AST arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (304). Bu çalışmaların aksine Valenti ve ark.'nın çalışmasında ferritin ve karaciğer enzimleri (AST, ALT, GGT) arasında anlamlı ilişki bulunmadı ($p > 0.5$) (282). Çalışmamızda kadın ve erkeklerde ferritin ile ALT arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Her iki cinsiyette ferritin ile AST arasında korelasyon izlenmemiştir.

Ürik asitteki yükselmeler, klinisyenlerin aşırı demir yüklenmesinin varlığından şüphelenmeleri ve araştırmaları için işaret veren yararlı bir belirteç olabilir. Yüksek ürik asit ve aşırı demir yükü arasındaki bu ilişkiyi araştıran kanıtlar sınırlıdır, ancak yapılan bazı çalışmalarda ferritin arttıkça ürik asit düzeylerinin de arttığına dair bulgular ortaya koyulmuştur (305). Yüksek ürik asit sonucunu yüksek ferritine bağlayan fizyolojik bir mekanizma açısından, yol şu anda belirsizdir. Ürik asit, inflamasyonla ilişkilidir, ancak aynı zamanda güçlü bir endojen antioksidan olarak da işlev görür. Daha muhtemel olan, serum ürik asitteki artışın, koruyucu olmak yerine, artan oksidatif strese karşı koymak için bir telafi edici mekanizmayı yansıtabileceğidir (306). Gut veya yüksek ürik asit, fizyolojik bir yoldan ziyade aşırı demir yüklenmesinden ve hedef taramasından şüphelenmek için bir risk faktörü ve işaret olarak görülebilir. Yüksek ferritin ürik asit üretimini teşvik edip etmediği, ürik asit veya ferritini

azaltma stratejilerinin diğeriini etkileyip etkilemediğı açık değildir. Ghio ve ark.'nın çalışmasında serum ferritin konsantrasyonları sağlıklı bireylerde ürik asit düzeyleri ile pozitif korelasyon gösterdi ($p<0,001$) (305). Mainous ve ark.'nın çalışmasında ferritin ve ürik asit arasında anlamlı ilişki gözlemlenmiştir ($p<0,001$) (307). Yapılan çalışmalarla uyumlu olarak çalışmamızda kadınlarda ferritin ile ürik asit arasında anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır ($p<0,001$). Çalışmamızda erkeklerde anlamlılık saptanmamıştır.

Çalışmamızda kadınlarda kreatinin ile ferritin arasında anlamlı ilişki saptanmıştır ($p=0,014$). Ryoo ve ark.'nın çalışmasında bizim sonuçlarımızla uyumlu olarak ferritin ile kreatinin anlamlı pozitif korelasyon göstermiştir (304).



6. SONUÇ

Küresel bir sorun haline gelen obezitenin serum ferritin düzeyi artışı ile ilişkisi olduğu son zamanlarda yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Ayrıca yüksek ferritin düzeyi ile tip 2 dm, insülin direnci, metabolik sendrom, dislipidemi, non-alkolik karaciğer hastalığı arasında da ilişkiler gözlemlenmiştir. Bununla birlikte demir azaltıcı tedavilerle bu hastalıklarda ve metabolik parametrelerde gerileme olduğunu gösteren yayınlar mevcuttur.

Çalışmamızda preobez ve obez hastalarda, gruplar arasında serum ferritin düzeyi açısından fark olup olmadığını, ayrıca obez bireylerde ferritinin metabolik parametreler üzerine etkisini değerlendirmek amacıyla incelemelerde bulunduk.

Çalışmamızda kadınlarda obezite oranı erkeklere göre daha yüksek bulunmaktaydı. Kadınlar belirli sebeplerden dolayı (hormonlar, gebelik vb.) obeziteye daha yatkın oldukları için obezite açısından daha dikkatli olmalı, yüksek enerjili yiyeceklerden uzak durmalı, yeterli düzeyde egzersiz yapmalıdırlar.

Çalışmamızda anemi oranı, kadınlarda erkeklerden daha sık olarak gözlenmiştir. Ayrıca kadınlarda premenapoz dönemde, postmenapoz döneme göre daha sık oranda anemi görülmüştür. Birinci basamakta özellikle premenapoz dönemde kadınlar anemi açısından değerlendirilmeli, öykü ve fizik muayene sonrası, anemi semptom ve bulgular saptandığında anemi tetkikleri istenmelidir.

Çalışmamızda anemi oranı en yüksek grup 4b'de görülmüştür. Obezite derecesi arttıkça anemi oranı da artmaktadır. Bu yüzden özellikle yüksek dereceli obezlerde anemi açısından hasta değerlendirilmelidir. Çalışmamızda bireylerde obezite derecesi arttıkça, serum ferritin düzeyleri de yükselmektedir. Bu yüzden hastalarda sadece ferritin düzeyine bakılıp anemi dışlanmamalı, demir, TIBC değerleri ile birlikte incelenmelidir.

Çalışmamızda obez hastalarda ferritin artışı ile APG arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Obezite, glukoz metabolizması için bir risk teşkil etmektedir. Yapılan son çalışmalarda yüksek serum ferritin de glukoz metabolizması bozukluğu ile arasında ilişki saptanmıştır. Birinci basamakta obez ve ferritin yüksekliği olan hastalar glukoz metabolizması açısından daha yakından takip edilmeli, beslenme alışkanlıkları konusunda bilgilendirilmelidir.

Çalışmamızda obez hastalarda ferritin artışı ile lipitler arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Yüksek serum ferritin düzeyi ile dislipidemi, ateroskleroz arasında ilişki son

yapılan çalışmalarda gösterilmiş olup KAH için bir risk oluşturabileceği düşünülmüştür. Birinci basamakta obez hastalarda KVH risk faktörleri sorgulanmalı, KVH risk skorlaması yapılmalı ve değiştirilebilir risk faktörleri en aza indirgenmeye çalışılmalıdır.

Çalışmamızda obez hastalarda ferritin artışı ile ALT arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. ALT, AST'ye göre non-alkolik steatohepatitte daha fazla artış göstermektedir. Hastaların ALT düzeyleri takip edilmeli ve anormal yükselişte gerekirse tanı için USG yapılmak üzere hastanın sevki istenmelidir.

Bulgularda, preobez ve obez hastalarda, serum ferritin düzeyinin obezite derecesi ile ilişkisi olduğu desteklenmektedir. Ayrıca obezite ile artan ferritin, obezite sonucu meydana gelen komorbiditelerde açığa çıkan metabolik parametrelerle de ilişkisi olduğu gösterilmiştir. Ancak çalışmanın kesitsel, retrospektif olması gibi belirli sınırlamaları mevcuttur. Obezite ve yüksek serum ferritin düzeyi ile bunun sonucunda oluşan inflamasyon, oksidatif hasar ile meydana gelebilecek metabolik olaylar arasındaki ilişkiyi tespit etmek için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. İleri zamanlarda yapılan çalışmalar sonucu net veriler elde edildiğinde belki metabolik sendrom kriterleri gibi ferritin için de cut off değerler belirlenebilir. Birinci basamakta sık karşılaştığımız obez hastalarda sadece ferritin düzeyine bakarak anemi dışlanmamalı, yardımcı tetkikler istenmeli ve yüksek ferritin düzeyi olanlarda obezite sonucu oluşacak komorbiditeler hatırlanmalı ve hastalar o yönde değerlendirilip gereklirlerde bulunulmalıdır. Bütün obez hastalar kilo verilme yönünde teşvik edilmeli, obezite sonucu oluşabilecek morbiditeler hakkında bilgilendirme yapılmalı, hastaların beslenme alışkanlıkları düzenlenmeli ve kilo verme yönünde teşvik edilip takipleri yapılmalıdır.

7. KAYNAKLAR

1. Flegal KM, Carroll MD, Ogden CL, Johnson CL. Prevalence and trends in obesity among US adults, 1999-2000. *Jama*. 2002;288(14):1723-7.
2. Dehghan M, Akhtar-Danesh N, Merchant AT. Childhood obesity, prevalence and prevention. *Nutrition journal*. 2005;4(1):24.
3. Konstandinidis T, MariaBougoulia CT, Colak R. Self-reported prevalence of obesity among 20,329 adults from large territories of Greece, Serbia and Turkey. *Hormones*. 2003;2(1):49-54.
4. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, Obezite Tanı ve Tedavi Kılavuzu 2018, Ankara.
5. Media centre, obesity and overweight,WHO,<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/> (erişim tarihi: 21.01.2019)
6. Koroner Kalp Hastalığı Korunma ve Tedavi Kılavuzu. İstanbul: Türk Kardiyoloji Derneği; 2002.
7. Chan JM, Rimm EB, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC. Obesity, fat distribution, and weight gain as risk factors for clinical diabetes in men. *Diabetes care*. 1994;17(9):961-9.
8. Brown CD, Higgins M, Donato KA, Rohde FC, Garrison R, Obarzanek E, et al. Body mass index and the prevalence of hypertension and dyslipidemia. *Obesity research*. 2000;8(9):605-19.
9. Guh DP, Zhang W, Bansback N, Amarsi Z, Birmingham CL, Anis AH. The incidence of co-morbidities related to obesity and overweight: a systematic review and meta-analysis. *BMC public health*. 2009;9(1):88.
10. Visscher T, Seidell J, Molarius A, van der Kuip D, Hofman A, Witteman J. A comparison of body mass index, waist-hip ratio and waist circumference as predictors of all-cause mortality among the elderly: the Rotterdam study. *International journal of obesity*. 2001;25(11):1730.
11. Toplumun Beslenmede Bilinçlendirilmesi Saha Personeli İçin Toplum Beslenmesi Programı Eğitim Materyali, Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü, Hacettepe Üniversitesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Ankara, 2002.
12. Park SK, Ryoo J-H, Kim M-G, Shin J-Y. Association of serum ferritin and the development of metabolic syndrome in middle-aged Korean men: a 5-year follow-up study. *Diabetes Care*. 2012;DC_120543.
13. González AS, Guerrero DB, Soto MB, Díaz SP, Martinez-Olmos M, Vidal O. Metabolic syndrome, insulin resistance and the inflammation markers C-reactive protein and ferritin. *European journal of clinical nutrition*. 2006;60(6):802.
14. Williams MJ, Poulton R, Williams S. Relationship of serum ferritin with cardiovascular risk factors and inflammation in young men and women. *Atherosclerosis*. 2002;165(1):179-84.
15. Gillum R. Association of serum ferritin and indices of body fat distribution and obesity in Mexican American men—the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *International journal of obesity*. 2001;25(5):639.
16. Iwasaki T, Nakajima A, Yoneda M, Yamada Y, Mukasa K, Fujita K, et al. Serum ferritin is associated with visceral fat area and subcutaneous fat area. *Diabetes care*. 2005;28(10):2486-91.
17. Zafon C, Lecube A, Simo R. Iron in obesity. An ancient micronutrient for a modern disease. *Obesity reviews*. 2010;11(4):322-8.
18. Zhang Z-y, Wang M-w. Obesity, a health burden of a global nature. *Nature Publishing Group*; 2012.
19. Pollin IS, Kral BG, Shattuck T, Sadler MD, Boyle JR, McKillop L, et al. High prevalence of cardiometabolic risk factors in women considered low risk by traditional risk assessment. *Journal of Women's Health*. 2008;17(6):947-53.
20. Serter R. Obezite Atlası. Ankara: Karakter Color Basımevi; 2004.
21. Francis P, Lyons M, Piasecki M, Mc Phee J, Hind K, Jakeman P. Measurement of muscle health in aging. *Biogerontology*. 2017;18(6):901-11.
22. Peterson SJ, Braunschweig CA. Prevalence of sarcopenia and associated outcomes in the clinical setting. *Nutrition in Clinical Practice*. 2016;31(1):40-8.

23. Lemos T, Gallagher D. Current body composition measurement techniques. Current opinion in endocrinology, diabetes, and obesity. 2017;24(5):310-4.
24. Organization WH. Physical status: The use of and interpretation of anthropometry, Report of a WHO Expert Committee. 1995.
25. Tagliaferri M, Berselli ME, Calo G, Minocci A, Savia G, Petroni ML, et al. Subclinical hypothyroidism in obese patients: relation to resting energy expenditure, serum leptin, body composition, and lipid profile. Obesity research. 2001;9(3):196-201.
26. Dunitz, M., and P. G. Kopelman. "Obezite ve ilişkili Hastalıkların Tedavisi (1. bs.)." NA Dursun, Çev.). İstanbul: Format Yayınevi (2003). .
27. Moloney F, Yeow T-P, Mullen A, Nolan JJ, Roche HM. Conjugated linoleic acid supplementation, insulin sensitivity, and lipoprotein metabolism in patients with type 2 diabetes mellitus. The American journal of clinical nutrition. 2004;80(4):887-95.
28. Loria P, Lonardo A, Carulli L, Verrone A, Ricchi M, Lombardini S, et al. the metabolic syndrome and non-alcoholic fatty liver disease. Alimentary pharmacology & therapeutics. 2005;22:31-6.
29. Ardern CI, Katzmarzyk PT, Janssen I, Ross R. Discrimination of health risk by combined body mass index and waist circumference. Obesity research. 2003;11(1):135-42.
30. Janssen I, Katzmarzyk PT, Ross R. Waist circumference and not body mass index explains obesity-related health risk. The American journal of clinical nutrition. 2004;79(3):379-84.
31. Janssen I, Katzmarzyk PT, Ross R. Body mass index, waist circumference, and health risk: evidence in support of current National Institutes of Health guidelines. Archives of internal medicine. 2002;162(18):2074-9.
32. Folsom AR, Kushi LH, Anderson KE, Mink PJ, Olson JE, Hong C-P, et al. Associations of general and abdominal obesity with multiple health outcomes in older women: the Iowa Women's Health Study. Archives of internal medicine. 2000;160(14):2117-28.
33. Rexrode KM, Carey VJ, Hennekens CH, Walters EE, Colditz GA, Stampfer MJ, et al. Abdominal adiposity and coronary heart disease in women. Jama. 1998;280(21):1843-8.
34. Rexrode K, Buring J, Manson J. Abdominal and total adiposity and risk of coronary heart disease in men. International journal of obesity. 2001;25(7):1047.
35. Iwao S, Iwao N, Muller DC, Elahi D, Shimokata H, Andres R. Does waist circumference add to the predictive power of the body mass index for coronary risk? Obesity Research. 2001;9(11):685-95.
36. Zhu S, Wang Z, Heshka S, Heo M, Faith MS, Heymsfield SB. Waist circumference and obesity-associated risk factors among whites in the third National Health and Nutrition Examination Survey: clinical action thresholds. The American journal of clinical nutrition. 2002;76(4):743-9.
37. Jaffrin MY, Morel H. Body fluid volumes measurements by impedance: A review of bioimpedance spectroscopy (BIS) and bioimpedance analysis (BIA) methods. Medical engineering & physics. 2008;30(10):1257-69.
38. Gonzalez MC, Heymsfield SB. Bioelectrical impedance analysis for diagnosing sarcopenia and cachexia: what are we really estimating? Journal of cachexia, sarcopenia and muscle. 2017;8(2):187-9.
39. Widen E, Gallagher D. Body composition changes in pregnancy: measurement, predictors and outcomes. European journal of clinical nutrition. 2014;68(6):643.
40. Jebb SA. Vücut Bileşiminin Ölçülmesi: Laboratuardan Kliniğe. Kopelman PG, Stock MJ, editörler. Klinik Obezite. 1. Baskı. İstanbul: AND Yayıncılık; 2000. s.18-49.
41. Köksal E. Küçükerdönmez Ö. Şişmanlığı saptamada güncel yaklaşımlar (Ed Baysal A ve Baş M) Yetişkinlerde Ağırlık Yönetimi, Türkiye Diyetisyenler Derneği Yayını. 2008:35-70.
42. Norgan N. Laboratory and field measurements of body composition. Public health nutrition. 2005;8(7a):1108-22.
43. World Health Organization, 2016. Obesity and Overweight, <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/> (30.01.2019).

44. Ng M, Fleming T, Robinson M, Thomson B, Graetz N, Margono C, et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *The lancet*. 2014;384(9945):766-81.
45. Ogden CL, Carroll MD, Kit BK, Flegal KM. Prevalence of childhood and adult obesity in the United States, 2011-2012. *Jama*. 2014;311(8):806-14.
46. Ogden CL, Carroll MD. Prevalence of overweight, obesity, and extreme obesity among adults: United States, trends 1976–1980 through 2007–2008. *National Center for Health Statistics*. 2010:01-6.
47. 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(2):169-80.
48. TÜİK, Türkiye Sağlık Araştırması, 2016, <http://www.tuik.gov.tr/PreHaberBultenleri.do?id=24573>
49. Nalan A, Kayıhan P, İRGİL E, AYDIN N, Hürol A. Bursa İli Orhangazi İlçesi 6 Merkez İlköğretim Okulunda 6-14 Yaş Grubu Öğrencilerde Kilo Fazlalığı ve Obezite. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*. 2003;29(3):17-20.
50. Skelton JA, Irby MB, Grzywacz JG, Miller G. Etiologies of obesity in children: nature and nurture. *Pediatric Clinics*. 2011;58(6):1333-54.
51. McAllister EJ, Dhurandhar NV, Keith SW, Aronne LJ, Barger J, Baskin M, et al. Ten putative contributors to the obesity epidemic. *Critical reviews in food science and nutrition*. 2009;49(10):868-913.
52. Trasande L, Cronk C, Durkin M, Weiss M, Schoeller DA, Gall EA, et al. Environment and obesity in the National Children's Study. *Environmental health perspectives*. 2008;117(2):159-66.
53. Dobbins M, Decorby K, Choi B. The association between obesity and cancer risk: a meta-analysis of observational studies from 1985 to 2011. *ISRN preventive medicine*. 2013;2013.
54. Dulloo AG, Jacquet J, Solinas G, Montani J-P, Schutz Y. Body composition phenotypes in pathways to obesity and the metabolic syndrome. *International journal of obesity*. 2010;34(S2):S4.
55. Sánchez-Muñoz F, García-Macedo R, Alarcón-Aguilar F, Cruz M. Adipocinas, tejido adiposo y su relación con células del sistema inmune. *Gaceta médica de México*. 2005;141(6):505-12.
56. Deng Y, Scherer PE. Adipokines as novel biomarkers and regulators of the metabolic syndrome. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2010;1212(1):E1-E19.
57. Sikaris KA. The clinical biochemistry of obesity. *The Clinical Biochemist Reviews*. 2004;25(3):165.
58. Fonseca-Alaniz MH, Takada J, Alonso-Vale MIC, Lima FB. Adipose tissue as an endocrine organ: from theory to practice. *Jornal de pediatria*. 2007;83(5):S192-S203.
59. Ozata M, Mergen M, Oktenli C, Aydin A, Sanisoglu SY, Bolu E, et al. Increased oxidative stress and hypozincemia in male obesity. *Clinical biochemistry*. 2002;35(8):627-31.
60. Hk V, Ag T. Biomarkers And Potential Mechanism Of Obesity Induced Oxidant Stress In Human. *International Journal Of Obesity*. 2006;30:400-18.
61. Aronson D, Rayfield EJ. How hyperglycemia promotes atherosclerosis: molecular mechanisms. *Cardiovascular diabetology*. 2002;1(1):1.
62. Beltowski J, Wojcicka G, Gorny D, Marciniak A. The effect of dietary-induced obesity on lipid peroxidation, antioxidant enzymes and total plasma antioxidant capacity. *Journal of Physiology and Pharmacology*. 2000;51(4, 2).
63. Ortega RM, Rodríguez-Rodríguez E, Aparicio A, Jiménez-Ortega AI, Palermos C, Perea JM, et al. Young children with excess of weight show an impaired selenium status. *International Journal for Vitamin and Nutrition Research*. 2012;82(2):121.
64. Strauss RS. Comparison of serum concentrations of α -tocopherol and β -carotene in a cross-sectional sample of obese and nonobese children (NHANES III). *The Journal of pediatrics*. 1999;134(2):160-5.

65. Fernández-Sánchez A, Madrigal-Santillán E, Bautista M, Esquivel-Soto J, Morales-González Á, Esquivel-Chirino C, et al. Inflammation, oxidative stress, and obesity. *International journal of molecular sciences*. 2011;12(5):3117-32.
66. Bouloumié A, Marumo T, Lafontan M, Busse R. Leptin induces oxidative stress in human endothelial cells. *The FASEB Journal*. 1999;13(10):1231-8.
67. Salvadori A, Fanari P, Fontana M, Buontempi L, Saezza A, Baudo S, et al. Oxygen uptake and cardiac performance in obese and normal subjects during exercise. *Respiration*. 1999;66(1):25-33.
68. Wheatcroft S, Williams I, Shah A, Kearney M. Pathophysiological implications of insulin resistance on vascular endothelial function. *Diabetic Medicine*. 2003;20(4):255-68.
69. Martinez J. Mitochondrial oxidative stress and inflammation: an slalom to obesity and insulin resistance. *Journal of physiology and biochemistry*. 2006;62(4):303-6.
70. Khan N, Naz L, Yasmeen G. Obesity: an independent risk factor for systemic oxidative stress. *Pakistan journal of pharmaceutical sciences*. 2006;19(1):62-5.
71. Manna P, Jain SK. Obesity, oxidative stress, adipose tissue dysfunction, and the associated health risks: causes and therapeutic strategies. *Metabolic Syndrome and Related Disorders*. 2015;13(10):423-44.
72. Esposito, K.; Ciotola, M.; Giugliano, D. Oxidative stress in the Metabolic Syndrome. *J. Endocrinol. Invest.* 2006, 29, 791–795.
73. Martin-Rodriguez E, Guillen-Grima F, Martí A, Brugos-Larumbe A. Comorbidity associated with obesity in a large population: The APNA study. *Obesity research & clinical practice*. 2015;9(5):435-47.
74. King H, Aubert RE, Herman WH. Global burden of diabetes, 1995–2025: prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes care*. 1998;21(9):1414-31.
75. KARABAYRAKTAR T, SARGIN M. Obezite ve Diyabet. *Türkiye Klinikleri Journal of Family Medicine Special Topics*. 2015;6(3):29-32.
76. Who.int, Obesity and Overweight, <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/> (Erişim Tarihi 01.02.2019).
77. Ahmad J, Ahmed F, Siddiqui MA, Hameed B, Ahmad I. Inflammation, insulin resistance and carotid IMT in first degree relatives of north Indian type 2 diabetic subjects. *Diabetes research and clinical practice*. 2006;73(2):205-10.
78. Ye J. Mechanisms of insulin resistance in obesity. *Frontiers of medicine*. 2013;7(1):14-24.
79. Zhang S, Wang B, Shi J, Li J. Network-based association study of obesity and type 2 diabetes with gene expression profiles. *BioMed Research International*. 2015;2015.
80. Karadoğan AH. Obezite ve TIP 2 diyabet hastalıklarının patogeneğinde yer alan insülin direncinin gelişiminde PIK3R1 (fosfatidilinositol 3 kinaz p85 alfa düzenleyici alt ünite 1) gen polimorfizmlerinin rolü: Selçuk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü; 2016.
81. TOPAL K, SAATÇI E. Obezite ve Dislipidemi. *Türkiye Klinikleri Journal of Family Medicine Special Topics*. 2015;6(3):33-8.
82. Franssen R, Monajemi H, Stroes ES, Kastelein JJ. Obesity and dyslipidemia. *Medical Clinics of North America*. 2011;95(5):893-902.
83. Wang H, Peng D-Q. New insights into the mechanism of low high-density lipoprotein cholesterol in obesity. *Lipids in health and disease*. 2011;10(1):176.
84. Grundy SM. Pathogenesis of Atherogenic dyslipidemia. *Drug Benefit Trends*. 2000;12:22-7.
85. Kültürsay H, Yavuzgil O. Obezite ve Kardiyovasküler Risk. *Türk Kardiyoloji Seminerleri* 2003; 3: 129-35.
86. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, Dislipidemi Tanı ve Tedavi Kılavuzu 2018, Ankara
87. Miller TQ, Smith TW, Turner CW, Guijarro ML, Hallet AJ. Meta-analytic review of research on hostility and physical health. *Psychological bulletin*. 1996;119(2):322.
88. Onat A. Türkiye'de obezitenin kardiyovasküler hastalıklara etkisi. *Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi*. 2003;31(5):279-89.

89. Bogers RP, Bemelmans WJ, Hoogenveen RT, Boshuizen HC, Woodward M, Knekt P, et al. Association of overweight with increased risk of coronary heart disease partly independent of blood pressure and cholesterol levels: a meta-analysis of 21 cohort studies including more than 300 000 persons. *Archives of internal medicine*. 2007;167(16):1720-8.
90. Dincer D. Obez ve preobez hastalarda kardiyovasküler risk faktörlerinin antropometrik ve metabolik parametrelerle ilişkisi. Tıpta uzmanlık tezi, Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi, Aile Hekimliği Anabilim Dalı, 2018, Düzce. .
91. Pahor M, Psaty BM, Alderman MH, Applegate WB, Williamson JD, Cavazzini C, et al. Health outcomes associated with calcium antagonists compared with other first-line antihypertensive therapies: a meta-analysis of randomised controlled trials. *The Lancet*. 2000;356(9246):1949-54.
92. Kaya A. Obezite ve hipertansiyon. *Turkish Journal of Endocrinology and Metabolism*. 2003;2:13-21.
93. Field AE, Coakley EH, Must A, Spadano JL, Laird N, Dietz WH, et al. Impact of overweight on the risk of developing common chronic diseases during a 10-year period. *Archives of internal medicine*. 2001;161(13):1581-6.
94. Expert Panel on Detection E. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *Jama*. 2001;285(19):2486.
95. Zimmet P, Magliano D, Matsuzawa Y, Alberti G, Shaw J. The metabolic syndrome: a global public health problem and a new definition. *Journal of atherosclerosis and thrombosis*. 2005;12(6):295-300.
96. Martin KA, Mani MV, Mani A. New targets to treat obesity and the metabolic syndrome. *European journal of pharmacology*. 2015;763:64-74.
97. Carr DB, Utzschneider KM, Hull RL, Kodama K, Retzlaff BM, Brunzell JD, et al. Intra-abdominal fat is a major determinant of the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III criteria for the metabolic syndrome. *Diabetes*. 2004;53(8):2087-94.
98. Lemieux I, Poirier P, Bergeron J, Alméras N, Lamarche B, Cantin B, et al. Hypertriglyceridemic waist: a useful screening phenotype in preventive cardiology? *The Canadian journal of cardiology*. 2007;23(Suppl B):23B.
99. Park Y-W, Zhu S, Palaniappan L, Heshka S, Carnethon MR, Heymsfield SB. The metabolic syndrome: prevalence and associated risk factor findings in the US population from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Archives of internal medicine*. 2003;163(4):427-36.
100. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute scientific statement. *Circulation*. 2005;112(17):2735-52.
101. Alberti KGMM, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome—a new world-wide definition. A consensus statement from the international diabetes federation. *Diabetic medicine*. 2006;23(5):469-80.
102. Genuth S, Alberti K, Bennett P, Buse J, DeFronzo R, Kahn R, et al. Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes care*. 2003;26(11):3160-8.
103. Shaw JE, Zimmet PZ, Alberti KGM. Point: impaired fasting glucose: the case for the new American Diabetes Association criterion. *Diabetes Care*. 2006;29(5):1170-2.
104. Huang PL. A comprehensive definition for metabolic syndrome. *Disease models & mechanisms*. 2009;2(5-6):231-7.
105. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *The lancet*. 2005;365(9468):1415-28.
106. Cornier M-A, Dabelea D, Hernandez TL, Lindstrom RC, Steig AJ, Stob NR, et al. The metabolic syndrome. *Endocrine reviews*. 2008;29(7):777-822.
107. Hotamisligil GS. Inflammation and metabolic disorders. *Nature*. 2006;444(7121):860.
108. Monteiro R, Azevedo I. Chronic inflammation in obesity and the metabolic syndrome. *Mediators of inflammation*. 2010;2010.

109. Després JP. Is visceral obesity the cause of the metabolic syndrome? *Annals of medicine*. 2006;38(1):52-63.
110. Ervin RB. Prevalence of metabolic syndrome among adults 20 years of age and over, by sex, age, race and ethnicity, and body mass index: United States. *National health statistics reports*. 2009;13:1-8.
111. Aguilar M, Bhuket T, Torres S, Liu B, Wong RJ. Prevalence of the metabolic syndrome in the United States, 2003-2012. *Jama*. 2015;313(19):1973-4.
112. Sue DY. Obesity and pulmonary function: more or less? *Chest*. 1997;111(4):844.
113. Rasslan Z, Stirbulov R, Lima CdC, Saad Júnior R. Função pulmonar e obesidade. *Rev Bras Clin Med*. 2009;7(1):36-9.
114. Melo LC, Silva MAMd, Calles ACdN. Obesity and lung function: a systematic review. *Einstein (Sao Paulo)*. 2014;12(1):120-5.
115. Kaw R. Obesity and Pulmonary Hypertension. What's the Link? *Obesity and Pulmonary Hypertension. What's the Link? BJMP*. 2009;2(2).
116. Warricker F, Islam Z, Shah BN. Lesson of the month 1: Obesity hypoventilation (Pickwickian) syndrome: a reversible cause of severe pulmonary hypertension. *Clinical Medicine*. 2017;17(6):578-81.
117. Camilleri M, Malhi H, Acosta A. Gastrointestinal complications of obesity. *Gastroenterology*. 2017;152(7):1656-70.
118. Pasquali R, Pelusi C, Genghini S, Cacciari M, Gambineri A. Obesity and reproductive disorders in women. *Human reproduction update*. 2003;9(4):359-72.
119. Wearing SC, Hennig EM, Byrne NM, Steele JR, Hills AP. Musculoskeletal disorders associated with obesity: a biomechanical perspective. *Obesity reviews*. 2006;7(3):239-50.
120. Millennium WSGotBoMCatSotN, Organization WH. The burden of musculoskeletal conditions at the start of the new millennium: report of a WHO Scientific Group: World Health Organization; 2003.
121. Hooper MM. Tending to the musculoskeletal problems of obesity. *Cleveland Clinic journal of medicine*. 2006;73(9):839-45.
122. Woolf A, Breedveld F, Kvien T. Controlling the obesity epidemic is important for maintaining musculoskeletal health. *BMJ Publishing Group Ltd*; 2006.
123. Tukker A, Visscher T, Picavet H. Overweight and health problems of the lower extremities: osteoarthritis, pain and disability. *Public health nutrition*. 2009;12(3):359-68.
124. Grotle M, Hagen KB, Natvig B, Dahl FA, Kvien TK. Obesity and osteoarthritis in knee, hip and/or hand: an epidemiological study in the general population with 10 years follow-up. *BMC musculoskeletal disorders*. 2008;9(1):132.
125. van Dijk L, Otters HB, Schuit AJ. Moderately overweight and obese patients in general practice: a population based survey. *BMC family practice*. 2006;7(1):43.
126. Schouten J, Van den Ouweland F, Valkenburg H. A 12 year follow up study in the general population on prognostic factors of cartilage loss in osteoarthritis of the knee. *Annals of the rheumatic diseases*. 1992;51(8):932.
127. Becker J, Nora DB, Gomes I, Stringari FF, Seitensus R, Panosso JS, et al. An evaluation of gender, obesity, age and diabetes mellitus as risk factors for carpal tunnel syndrome. *Clinical Neurophysiology*. 2002;113(9):1429-34.
128. Geoghegan J, Clark D, Bainbridge L, Smith C, Hubbard R. Risk factors in carpal tunnel syndrome. *Journal of Hand Surgery*. 2004;29(4):315-20.
129. Stallings SP, Kasdan ML, Soergel TM, Corwin HM. A case-control study of obesity as a risk factor for carpal tunnel syndrome in a population of 600 patients presenting for independent medical examination. *Journal of Hand Surgery*. 1997;22(2):211-5.
130. Vismara L, Menegoni F, Zaina F, Galli M, Negrini S, Capodaglio P. Effect of obesity and low back pain on spinal mobility: a cross sectional study in women. *Journal of neuroengineering and rehabilitation*. 2010;7(1):3.

131. Balcıoğlu İ, Başer SZ. Obezitenin psikiyatrik yönü. İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Sempozyum Dizisi. 2008;62(1):341-8.
132. Ballard-Barbash R, Berrigan D, Potischman N, Dowling E. Obesity and cancer epidemiology. Cancer and energy balance, epidemiology and overview: Springer; 2010. p. 1-44.
133. Nock NL, Berger NA. Obesity and cancer: overview of mechanisms. Cancer and Energy Balance, Epidemiology and Overview: Springer; 2010. p. 129-79.
134. Nock NL. Obesity and gastrointestinal cancers: epidemiology. Energy Balance and Gastrointestinal Cancer: Springer; 2012. p. 1-22.
135. Handelsman Y, LeRoith D, Bloomgarden Z, Dagogo-Jack S, Einhorn D, Garber A, et al. Diabetes and cancer—an AACE/ACE consensus statement. Endocrine practice. 2013;19(4):675-93.
136. Ma Y, Yang Y, Wang F, Zhang P, Shi C, Zou Y, et al. Obesity and risk of colorectal cancer: a systematic review of prospective studies. PloS one. 2013;8(1):e53916.
137. Teras LR, Patel AV. The epidemiology of obesity and hematologic malignancies. Energy Balance and Hematologic Malignancies: Springer; 2012. p. 1-30.
138. Renehan AG, Tyson M, Egger M, Heller RF, Zwahlen M. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. The Lancet. 2008;371(9612):569-78.
139. Campbell PT, Cotterchio M, Dicks E, Parfrey P, Gallinger S, McLaughlin JR. Excess body weight and colorectal cancer risk in Canada: associations in subgroups of clinically defined familial risk of cancer. Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers. 2007;16(9):1735-44.
140. Hosono S, Matsuo K, Hirose K, Ito H, Suzuki T, Kawase T, et al. Weight gain during adulthood and body weight at age 20 are associated with the risk of endometrial cancer in Japanese women. Journal of epidemiology. 2011;21(6):466-73.
141. Harvie M, Hooper L, Howell A. Central obesity and breast cancer risk: a systematic review. Obesity reviews. 2003;4(3):157-73.
142. De González AB, Spencer EA, Bueno-de-Mesquita HB, Roddam A, Stolzenberg-Solomon R, Halkjær J, et al. Anthropometry, physical activity, and the risk of pancreatic cancer in the European prospective investigation into cancer and nutrition. Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers. 2006;15(5):879-85.
143. Friedenreich C, Cust A, Lahmann PH, Steindorf K, Boutron-Ruault M-C, Clavel-Chapelon F, et al. Anthropometric factors and risk of endometrial cancer: the European prospective investigation into cancer and nutrition. Cancer Causes & Control. 2007;18(4):399-413.
144. Dai Z, Xu Y-C, Niu L. Obesity and colorectal cancer risk: a meta-analysis of cohort studies. World journal of gastroenterology: WJG. 2007;13(31):4199.
145. Moghaddam AA, Woodward M, Huxley R. Obesity and risk of colorectal cancer: a meta-analysis of 31 studies with 70,000 events. Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers. 2007;16(12):2533-47.
146. Steffen A, Schulze MB, Pischon T, Dietrich T, Molina E, Chirlaque M-D, et al. Anthropometry and esophageal cancer risk in the European prospective investigation into cancer and nutrition. Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers. 2009;18(7):2079-89.
147. Spindler SR. Rapid and reversible induction of the longevity, anticancer and genomic effects of caloric restriction. Mechanisms of ageing and development. 2005;126(9):960-6.
148. McMillan DC, Sattar N, Lean M, McArdle CS. Obesity and cancer. Bmj. 2006;333(7578):1109-11.
149. Fine EJ, Segal-Isaacson C, Feinman RD, Herszkopf S, Romano MC, Tomuta N, et al. Targeting insulin inhibition as a metabolic therapy in advanced cancer: a pilot safety and feasibility dietary trial in 10 patients. Nutrition. 2012;28(10):1028-35.
150. Lagunova Z, Porojnicu AC, Grant WB, Bruland Ø, Moan JE. Obesity and increased risk of cancer: Does decrease of serum 25-hydroxyvitamin D level with increasing body mass index explain some of the association? Molecular nutrition & food research. 2010;54(8):1127-33.
151. McTiernan A. Mechanisms linking physical activity with cancer. Nature Reviews Cancer. 2008;8(3):205.

152. Pallavi R, Giorgio M, Pelicci PG. Insights into the beneficial effect of caloric/dietary restriction for a healthy and prolonged life. *Frontiers in physiology*. 2012;3:318.
153. Tsugane S, Inoue M. Insulin resistance and cancer: epidemiological evidence. *Cancer Science*. 2010;101(5):1073-9.
154. Gunter MJ, Hoover DR, Yu H, Wassertheil-Smoller S, Rohan TE, Manson JE, et al. Insulin, insulin-like growth factor-I, endogenous estradiol, and risk of colorectal cancer in postmenopausal women. *Cancer research*. 2008;68(1):329-37.
155. Gunter MJ, Hoover DR, Yu H, Wassertheil-Smoller S, Rohan TE, Manson JE, et al. Insulin, insulin-like growth factor-I, and risk of breast cancer in postmenopausal women. *Journal of the National Cancer Institute*. 2009;101(1):48-60.
156. Kabat GC, Kim M, Caan BJ, Chlebowski RT, Gunter MJ, Ho GY, et al. Repeated measures of serum glucose and insulin in relation to postmenopausal breast cancer. *International journal of cancer*. 2009;125(11):2704-10.
157. Gunter MJ, Hoover DR, Yu H, Wassertheil-Smoller S, Manson JE, Li J, et al. A prospective evaluation of insulin and insulin-like growth factor-I as risk factors for endometrial cancer. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*. 2008;17(4):921-9.
158. Frasca F, Pandini G, Sciacca L, Pezzino V, Squatrito S, Belfiore A, et al. The role of insulin receptors and IGF-I receptors in cancer and other diseases. *Archives of physiology and biochemistry*. 2008;114(1):23-37.
159. Cox ME, Gleave ME, Zakikhani M, Bell RH, Piura E, Vickers E, et al. Insulin receptor expression by human prostate cancers. *The Prostate*. 2009;69(1):33-40.
160. Kaaks R, Rinaldi S, Key T, Berrino F, Peeters P, Biessy C, et al. Postmenopausal serum androgens, oestrogens and breast cancer risk: the European prospective investigation into cancer and nutrition. *Endocrine-related cancer*. 2005;12(4):1071-82.
161. Brown KA, Simpson ER. Obesity and breast cancer: progress to understanding the relationship. *Cancer research*. 2010;70(1):4-7.
162. Kaaks R, Berrino F, Key T, Rinaldi S, Dossus L, Biessy C, et al. Serum sex steroids in premenopausal women and breast cancer risk within the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Journal of the National Cancer Institute*. 2005;97(10):755-65.
163. Allen NE, Key TJ, Dossus L, Rinaldi S, Cust A, Lukanova A, et al. Endogenous sex hormones and endometrial cancer risk in women in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Endocrine-related cancer*. 2008;15(2):485-97.
164. Travis RC, Key TJ. Oestrogen exposure and breast cancer risk. *Breast Cancer Research*. 2003;5(5):239.
165. Kaaks R, Lukanova A, Kurzer MS. Obesity, endogenous hormones, and endometrial cancer risk: a synthetic review. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*. 2002;11(12):1531-43.
166. Ye J, Keller JN. Regulation of energy metabolism by inflammation: a feedback response in obesity and calorie restriction. *Aging (Albany NY)*. 2010;2(6):361.
167. Slattery ML, Curtin K, Poole EM, Duggan DJ, Samowitz WS, Peters U, et al. Genetic variation in C-reactive protein in relation to colon and rectal cancer risk and survival. *International journal of cancer*. 2011;128(11):2726-34.
168. Dossus L, Rinaldi S, Becker S, Lukanova A, Tjonneland A, Olsen A, et al. Obesity, inflammatory markers, and endometrial cancer risk: a prospective case-control study. *Endocrine-related cancer*. 2010;17(4):1007-19.
169. Mantovani A, Allavena P, Sica A, Balkwill F. Cancer-related inflammation. *Nature*. 2008;454(7203):436.
170. Van Kruijsdijk RC, Van Der Wall E, Visseren FL. Obesity and cancer: the role of dysfunctional adipose tissue. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*. 2009;18(10):2569-78.
171. Mayi TH, Daoudi M, Derudas B, Gross B, Bories G, Wouters K, et al. Human adipose tissue macrophages display activation of cancer-related pathways. *Journal of Biological Chemistry*. 2012;287(11):31520.

172. Vona-Davis L, Rose DP. Adipokines as endocrine, paracrine, and autocrine factors in breast cancer risk and progression. *Endocrine-related cancer*. 2007;14(2):189-206.
173. Catalano S, Marsico S, Giordano C, Mauro L, Rizza P, Panno ML, et al. Leptin enhances, via AP-1, expression of aromatase in the MCF-7 cell line. *Journal of Biological Chemistry*. 2003;278(31):28668-76.
174. Hu X, Juneja SC, Maihle NJ, Cleary MP. Leptin—a growth factor in normal and malignant breast cells and for normal mammary gland development. *Journal of the National Cancer Institute*. 2002;94(22):1704-11.
175. Cleary MP, Phillips FC, Getzin SC, Jacobson TL, Jacobson MK, Christensen TA, et al. Genetically obese MMTV-TGF- α /Lep ob Lep ob female mice do not develop mammary tumors. *Breast cancer research and treatment*. 2003;77(3):205-15.
176. Stefanou N, Papanikolaou V, Furukawa Y, Nakamura Y, Tsezou A. Leptin as a critical regulator of hepatocellular carcinoma development through modulation of human telomerase reverse transcriptase. *BMC cancer*. 2010;10(1):442.
177. Dieudonne M-N, Machinal-Quelin F, Serazin-Leroy V, Leneuve M-C, Pecquery R, Giudicelli Y. Leptin mediates a proliferative response in human MCF7 breast cancer cells. *Biochemical and biophysical research communications*. 2002;293(1):622-8.
178. Barone I, Catalano S, Gelsomino L, Marsico S, Giordano C, Panza S, et al. Leptin mediates tumor-stromal interactions that promote the invasive growth of breast cancer cells. *Cancer research*. 2012;canres. 2558.011.
179. Cnop M, Havel P, Utzschneider K, Carr D, Sinha M, Boyko E, et al. Relationship of adiponectin to body fat distribution, insulin sensitivity and plasma lipoproteins: evidence for independent roles of age and sex. *Diabetologia*. 2003;46(4):459-69.
180. Dieudonne M-N, Bussiere M, Dos Santos E, Leneuve M-C, Giudicelli Y, Pecquery R. Adiponectin mediates antiproliferative and apoptotic responses in human MCF7 breast cancer cells. *Biochemical and biophysical research communications*. 2006;345(1):271-9.
181. Bråkenhielm E, Veitonmäki N, Cao R, Kihara S, Matsuzawa Y, Zhivotovsky B, et al. Adiponectin-induced antiangiogenesis and antitumor activity involve caspase-mediated endothelial cell apoptosis. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2004;101(8):2476-81.
182. Byrne GJ, Ghellal A, Iddon J, Blann AD, Venizelos V, Kumar S, et al. Serum soluble vascular cell adhesion molecule-1: role as a surrogate marker of angiogenesis. *Journal of the National Cancer Institute*. 2000;92(16):1329-36.
183. Wang Y, Lam KS, Xu A. Adiponectin as a negative regulator in obesity-related mammary carcinogenesis. *Cell research*. 2007;17(4):280.
184. Miyoshi Y, Funahashi T, Kihara S, Taguchi T, Tamaki Y, Matsuzawa Y, et al. Association of serum adiponectin levels with breast cancer risk. *Clinical cancer research*. 2003;9(15):5699-704.
185. Mantzoros C, Petridou E, Dessypris N, Chavelas C, Dalamaga M, Alexe DM, et al. Adiponectin and breast cancer risk. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2004;89(3):1102-7.
186. Tworoger SS, Eliassen AH, Kelesidis T, Colditz GA, Willett WC, Mantzoros CS, et al. Plasma adiponectin concentrations and risk of incident breast cancer. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2007;92(4):1510-6.
187. Dal Maso L, Augustin LS, Karalis A, Talamini R, Franceschi S, Trichopoulos D, et al. Circulating adiponectin and endometrial cancer risk. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2004;89(3):1160-3.
188. Cust AE, Kaaks R, Friedenreich C, Bonnet F, Laville M, Lukanova A, et al. Plasma adiponectin levels and endometrial cancer risk in pre-and postmenopausal women. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2007;92(1):255-63.
189. Wei EK, Giovannucci E, Fuchs CS, Willett WC, Mantzoros CS. Low plasma adiponectin levels and risk of colorectal cancer in men: a prospective study. *Journal of the National Cancer Institute*. 2005;97(22):1688-94.

190. Amling CL, Riffenburgh RH, Sun L, Moul JW, Lance RS, Kusuda L, et al. Pathologic variables and recurrence rates as related to obesity and race in men with prostate cancer undergoing radical prostatectomy. *Journal of Clinical Oncology*. 2004;22(3):439-45.
191. Tenesa A, Campbell H, Theodoratou E, Dunlop L, Cetnarskyj R, Farrington S, et al. Common genetic variants at the MC4R locus are associated with obesity, but not with dietary energy intake or colorectal cancer in the Scottish population. *International Journal of Obesity*. 2009;33(2):284.
192. Crujeiras A, Díaz-Lagares A, Carreira M, Amil M, Casanueva F. Oxidative stress associated to dysfunctional adipose tissue: a potential link between obesity, type 2 diabetes mellitus and breast cancer. *Free radical research*. 2013;47(4):243-56.
193. Legler J, Hamers T, van Eck van der Sluijs-van de Bor M, Schoeters G, van der Ven L, Eggesbo M, et al. The OBELIX project: early life exposure to endocrine disruptors and obesity-. *The American journal of clinical nutrition*. 2011;94(suppl_6):1933S-8S.
194. Moulin CM, Rizzo LV, Halpern A. Effect of surgery-induced weight loss on immune function. *Expert review of gastroenterology & hepatology*. 2008;2(5):617-9.
195. Lynch L, O'Shea D, Winter DC, Geoghegan J, Doherty DG, O'Farrelly C. Invariant NKT cells and CD1d+ cells amass in human omentum and are depleted in patients with cancer and obesity. *European journal of immunology*. 2009;39(7):1893-901.
196. Galtier-Dereure F, Montpeyroux F, Boulot P, Bringer J, Jaffiol C. Weight excess before pregnancy: complications and cost. *International journal of obesity and related metabolic disorders: journal of the International Association for the Study of Obesity*. 1995;19(7):443-8.
197. Apay SE, Kılıç M, Pasinlioğlu T. Obez Gebelerde Doğum Eylemi ve Doğum Sonu Dönem. *TAF Preventive Medicine Bulletin*. 2010;9(2).
198. Hentze MW, Muckenthaler MU, Andrews NC. Balancing acts: molecular control of mammalian iron metabolism. *cell*. 2004;117(3):285-97.
199. Pantopoulos K, Porwal SK, Tartakoff A, Devireddy L. Mechanisms of mammalian iron homeostasis. *Biochemistry*. 2012;51(29):5705-24.
200. Anderson GJ, Frazer DM. Current understanding of iron homeostasis. *The American journal of clinical nutrition*. 2017;106(suppl_6):1559S-66S.
201. Laufberger V. Sur la cristallisation de la ferritine. *Soc Chim Biol*. 1937;19:1575-82.
202. Addison G, Beamish M, Hales C, Hodgkins M, Jacobs A, Llewellyn P. An immunoradiometric assay for ferritin in the serum of normal subjects and patients with iron deficiency and iron overload. *Journal of Clinical Pathology*. 1972;25(4):326-9.
203. Jacobs A, Worwood M. Clinical and biochemical implications. Ferritin in serum. *N Engl J Med*. 1975;292:951-6.
204. Levi S, Arosio P. Mitochondrial ferritin. *The international journal of biochemistry & cell biology*. 2004;36(10):1887-9.
205. Surguladze N, Patton S, Cozzi A, Fried MG, Connor JR. Characterization of nuclear ferritin and mechanism of translocation. *Biochemical Journal*. 2005;388(3):731-40.
206. Orino K, Watanabe K. Molecular, physiological and clinical aspects of the iron storage protein ferritin. *The Veterinary Journal*. 2008;178(2):191-201.
207. Weinberg ED. Iron loading and disease surveillance. *Emerging infectious diseases*. 1999;5(3):346.
208. Emerit J, Beaumont C, Trivin F. Iron metabolism, free radicals, and oxidative injury. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2001;55(6):333-9.
209. Halliwell B. Free radicals, antioxidants, and human disease: curiosity, cause, or consequence? *The lancet*. 1994;344(8924):721-4.
210. Hancı T, Türkön H, Aydoğdu A, Yıldız Ö, Karademirci İ, Çoker İ. Yüksek duyarlıklı c-reaktif protein (hs-crP) ve obezite ilişkisi. *Journal of turkish clinical biochemistry*. 2012;10:1-7.
211. Akman M, Budak Ş, Kendir M. Genel dahiliye polikliniğine başvuran hastalarda obezite sıklığı ve ilişkili sağlık problemleri. 2004.
212. Nazik H, Kökçam İ, Demir B, Çoban Gül F. Aşırı kilolu ve obezlerde deri bulguları. *TÜRKDERM-Deri Hastalıkları ve Frengi Arşivi*. 2016;50(2):59-64.

213. Kaya Erdoğan H, Gökdemir G, Purisa S, Kıvanç Altunay İ. Dermatoloji polikliniğine başvuran erişkin obez hastalarda görülen deri bulgularının değerlendirilmesi. TÜRKDERM-Deri Hastalıkları ve Frengi Arşivi. 2011;45(4):184-7.
214. Belahsen R, Rguibi M. Population health and Mediterranean diet in southern Mediterranean countries. Public health nutrition. 2006;9(8A):1130-5.
215. Gavin AR, Simon GE, Ludman EJ. The association between obesity, depression, and educational attainment in women: the mediating role of body image dissatisfaction. Journal of psychosomatic research. 2010;69(6):573-81.
216. Cordero A, León M, Andrés E, Ordoñez B, Laclaustra M, Grima A, et al. Gender differences in obesity related cardiovascular risk factors in Spain. Preventive medicine. 2009;48(2):134-9.
217. ALTIN R, Levent K, Ünalacak M, Dutkun Y, Örnek T. Tıp fakültesi hastanesinde çalışanlarda sigara içme prevalansı ve sigaraya karşı tutumlarının değerlendirilmesi. Kocatepe Tıp Dergisi. 2004;5(2).
218. T.C. Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü. Küresel Yetişkin Tütün Araştırması Türkiye Raporu 2010. Anıl Matbacılık YN, 2010: 3775. .
219. ŞEKEROĞLU MR, ASLAN R, TARAKÇIOĞLU M, ÖZBAY B, KÖYLÜ H, ALGÜN E. SİGARA, FERRİTİN, OKSİDATİF STRES.
220. Inal B, Hacıbekiroğlu T, Cavus B, Musaoglu Z, Demir H, Karadag B. Effects of smoking on healthy young men's hematologic parameters. Northern clinics of Istanbul. 2014;1(1):19.
221. Bosy-Westphal A, Eichhorn C, Kutzner D, Illner K, Heller M, Müller MJ. The age-related decline in resting energy expenditure in humans is due to the loss of fat-free mass and to alterations in its metabolically active components. The Journal of nutrition. 2003;133(7):2356-62.
222. Barzilai N, Huffman DM, Muzumdar RH, Bartke A. The critical role of metabolic pathways in aging. Diabetes. 2012;61(6):1315-22.
223. Miard S, Picard F. Obesity and aging have divergent genomic fingerprints. International journal of obesity. 2008;32(12):1873.
224. Slawik M, Vidal-Puig AJ. Lipotoxicity, overnutrition and energy metabolism in aging. Ageing research reviews. 2006;5(2):144-64.
225. Tchkonja T, Morbeck DE, Von Zglinicki T, Van Deursen J, Lustgarten J, Scrbale H, et al. Fat tissue, aging, and cellular senescence. Aging cell. 2010;9(5):667-84.
226. Fleming DJ, Jacques PF, Tucker KL, Massaro JM, D'Agostino Sr RB, Wilson PW, et al. Iron status of the free-living, elderly Framingham Heart Study cohort: an iron-replete population with a high prevalence of elevated iron stores. The American journal of clinical nutrition. 2001;73(3):638-46.
227. Altıparmak MR HV, Sonsuz A, Yazıcı H. (2012). Cerrahpaşa İç Hastalıkları. 2. Baskı. İstanbul Tıp Kitabevi. s.187-320. .
228. World Health Organization. Worldwide Prevalence of Anaemia 1993-2005. WHO Global Database on Anaemia. Geneva, WHO, 2008. .
229. Goddard AF JM, Mc Intyr AS, Scott BB. Guidelines for the management of iron deficiency anemia. Gut. 2011;60(10):1309-16. .
230. Cheng H.L. BC, Cook R., O'Connor H., Rooney K., Steinbeck K. The relationship between obesity and hypoferraemia in adults: A systematic review. Obes. Rev. 2012;13:150-161. .
231. Ganz T, Nemeth E, editors. Iron sequestration and anemia of inflammation. Seminars in hematology; 2009: Elsevier.
232. Weinberg ED, Miklossy J. Iron withholding: a defense against disease. Journal of Alzheimer's Disease. 2008;13(4):451-63.
233. Lecube A, Hernandez C, Pelegri D, Simo R. Factors accounting for high ferritin levels in obesity. International journal of obesity. 2008;32(11):1665.
234. Chen S-B, Lee Y-C, Ser K-H, Chen J-C, Chen SC, Hsieh H-F, et al. Serum C-reactive protein and white blood cell count in morbidly obese surgical patients. Obesity Surgery. 2009;19(4):461-6.
235. Kim J-W, Do Hoon Kim YKR, Ju SY, Nam H-Y, Nam G-E, Kim D-W, et al. Serum ferritin levels are positively associated with metabolically obese normal weight: a nationwide population-based study. Medicine. 2015;94(52).

236. Huang Y-F, Tok T-S, Lu C-L, Ko H-C, Chen M-Y, Chen SC-C. Relationship between being overweight and iron deficiency in adolescents. *Pediatrics & Neonatology*. 2015;56(6):386-92.
237. Jehn M, Clark JM, Guallar E. Serum ferritin and risk of the metabolic syndrome in US adults. *Diabetes care*. 2004;27(10):2422-8.
238. KUTLUTÜRK F, SERTKAYA AÇ, AZEZLİ A. Obez kadınlarda serum ferritin düzeyleri ve kardiyovasküler risk göstergeleri arasındaki ilişki. *Journal of Contemporary Medicine*. 2012;2(2):82-6.
239. Khan A, Khan WM, Ayub M, Humayun M, Haroon M. Ferritin is a marker of inflammation rather than iron deficiency in overweight and obese people. *Journal of obesity*. 2016;2016.
240. Kara İ. Üreme çağındaki obez kadınlarda hematolojik ve biyokimyasal parametrelerin incelenmesi. *Konuralp Tıp Dergisi*. 2012;2012(1):1-7.
241. Altunoğlu E, Müderrisoğlu C, Erdenen F, Ülgen E, Ar MC. The impact of obesity and insulin resistance on iron and red blood cell parameters: a single center, cross-sectional study. *Turkish Journal of Hematology*. 2014;31(1):61.
242. Esser N, Legrand-Poels S, Piette J, Paquot N, Scheen A. NLRP3 inflammasome and visceral adipose tissue. *Revue medicale de Liege*. 2014;69:57-61.
243. H.T.O'Brien, R. Blanchet, D. Gagné, J. Lauzière, and C. Vézina, "Using soluble transferrin receptor and taking inflammation into account when defining serum ferritin cut offs improved the diagnosis of iron deficiency in a group of Canadian preschool Inuit children from Nunavik," *Anemia*, vol. 2016, Article ID 6430214, 10 pages, 2016. .
244. Dilek İ, Erkoç R, Sayarlıoğlu M, İlhan M, Alıcı S, Türkdogan K, et al. Van ili merkez ve kırsal kesimde yaşayan sağlıklı erişkin bireylerde hemogram ve ferritin düzeyleri. *Van Tıp Dergisi*. 2002;9(2):52-5.
245. Karabudak E, Yücecan S, Sancak B. Premenopoz ve Postmenopoz Dönemdeki Kadınların Serum Ferritin Düzeyleri ve Besin Tüketimlerinin Lipid Peroksidasyonu Üzerine Etkisi. *Beslenme ve Diyet Dergisi*. 1998;27(2):24-32.
246. Shim YS, Kang MJ, Oh YJ, Baek JW, Yang S, Hwang IT. Association of serum ferritin with insulin resistance, abdominal obesity, and metabolic syndrome in Korean adolescent and adults: The Korean National Health and Nutrition Examination Survey, 2008 to 2011. *Medicine*. 2017;96(8).
247. Jeon YJ, Jung IA, Kim SH, Cho W-K, Jeong SH, Cho KS, et al. Serum ferritin level is higher in male adolescents with obesity: results from the Korean National Health and Nutrition Examination Survey 2010. *Annals of pediatric endocrinology & metabolism*. 2013;18(3):141.
248. Bes FB. Comparison of serum ferritin levels between newly diagnosed and clinical follow-up patients with metabolic syndrome.
249. Weiss R, Caprio S. The metabolic consequences of childhood obesity. *Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism*. 2005;19(3):405-19.
250. Bastard J-P, Maachi M, Lagathu C, Kim MJ, Caron M, Vidal H, et al. Recent advances in the relationship between obesity, inflammation, and insulin resistance. *European cytokine network*. 2006;17(1):4-12.
251. Choi K, Lee K, Kim H, Seo J, Kim S, Kim N, et al. Association among serum ferritin, alanine aminotransferase levels, and metabolic syndrome in Korean postmenopausal women. *Metabolism*. 2005;54(11):1510-4.
252. Cooksey RC, Jouihan HA, Ajioka RS, Hazel MW, Jones DL, Kushner JP, et al. Oxidative stress, β -cell apoptosis, and decreased insulin secretory capacity in mouse models of hemochromatosis. *Endocrinology*. 2004;145(11):5305-12.
253. Puntarulo S. Iron, oxidative stress and human health. *Molecular aspects of medicine*. 2005;26(4-5):299-312.
254. Rajpathak SN, Crandall JP, Wylie-Rosett J, Kabat GC, Rohan TE, Hu FB. The role of iron in type 2 diabetes in humans. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects*. 2009;1790(7):671-81.
255. Wolff S. Diabetes mellitus and free radicals: free radicals, transition metals and oxidative stress in the aetiology of diabetes mellitus and complications. *British medical bulletin*. 1993;49(3):642-52.

256. Sengsuk C, Tangvarasittichai O, Chantanaskulwong P, Pimanprom A, Wantaneeyawong S, Choowet A, et al. Association of iron overload with oxidative stress, hepatic damage and dyslipidemia in transfusion-dependent β -thalassemia/HbE patients. *Indian Journal of Clinical Biochemistry*. 2014;29(3):298-305.
257. Kim MK, Baek KH, Song K-H, Kang MI, Choi JH, Bae JC, et al. Increased serum ferritin predicts the development of hypertension among middle-aged men. *American journal of hypertension*. 2012;25(4):492-7.
258. Zwart SR, Morgan JL, Smith SM. Iron status and its relations with oxidative damage and bone loss during long-duration space flight on the International Space Station. *The American journal of clinical nutrition*. 2013;98(1):217-23.
259. Kang H-T, Linton JA, Shim J-Y. Serum ferritin level is associated with the prevalence of metabolic syndrome in Korean adults: the 2007–2008 Korean National Health and Nutrition Examination Survey. *Clinica chimica acta*. 2012;413(5-6):636-41.
260. Lee B-K, Kim Y, Kim Y-I. Association of serum ferritin with metabolic syndrome and diabetes mellitus in the South Korean general population according to the Korean National Health and Nutrition Examination Survey 2008. *Metabolism*. 2011;60(10):1416-24.
261. Yoo KD, Ko SH, Park JE, Ahn YB, Yim HW, Lee WC, et al. High serum ferritin levels are associated with metabolic risk factors in non-obese Korean young adults: Korean National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES) IV. *Clinical endocrinology*. 2012;77(2):233-40.
262. Kadioğlu L, Çetinkaya F, Palanduz A, Memioğlu N, Telhan L. Metabolik sendromlu çocukların klinik ve laboratuvar bulguları yönünden değerlendirilmesi. 2008.
263. Piperno A, Trombini P, Gelosa M, Mauri V, Pecci V, Vergani A, et al. Increased serum ferritin is common in men with essential hypertension. *Journal of hypertension*. 2002;20(8):1513-8.
264. Kim C-H, Kim H-K, Bae SJ, Park J-Y, Lee K-U. Association of elevated serum ferritin concentration with insulin resistance and impaired glucose metabolism in Korean men and women. *Metabolism*. 2011;60(3):414-20.
265. Pham NM, Nanri A, Yi S, Kurotani K, Akter S, Foo LH, et al. Serum ferritin is associated with markers of insulin resistance in Japanese men but not in women. *Metabolism*. 2013;62(4):561-7.
266. Kim C-W, Chang Y, Sung E, Shin H, Ryu S. Serum ferritin levels predict incident non-alcoholic fatty liver disease in healthy Korean men. *Metabolism*. 2012;61(8):1182-8.
267. Ford ES, Cogswell ME. Diabetes and serum ferritin concentration among US adults. *Diabetes care*. 1999;22(12):1978-83.
268. Dutra F, Araki D, Bechara EJ. Aminoacetone induces loss of ferritin ferroxidase and iron uptake activities. *Free radical research*. 2003;37(10):1113-21.
269. Pamplona R. Membrane phospholipids, lipoxidative damage and molecular integrity: a causal role in aging and longevity. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Bioenergetics*. 2008;1777(10):1249-62.
270. Halliwell B, Gutteridge JM. *Free radicals in biology and medicine*: Oxford University Press, USA; 2015.
271. Valko M, Morris H, Cronin M. Metals, toxicity and oxidative stress. *Current medicinal chemistry*. 2005;12(10):1161-208.
272. Ganguli A, Kohli HS, Khullar M, Lal Gupta K, Jha V, Sakhuja V. Lipid peroxidation products formation with various intravenous iron preparations in chronic kidney disease. *Renal failure*. 2009;31(2):106-10.
273. Yoon H-H, Lee M-S, Kang J-H. Reaction of ferritin with hydrogen peroxide induces lipid peroxidation. *BMB reports*. 2010;43(3):219-24.
274. Schwartz C, Valente A, Sprague EA, Kelley J, Nerem R. The pathogenesis of atherosclerosis: an overview. *Clinical cardiology*. 1991;14(S1):1-16.
275. Klipstein-Grobusch K, Koster JF, Grobbee DE, Lindemans J, Boeing H, Hofman A, et al. Serum ferritin and risk of myocardial infarction in the elderly: the Rotterdam Study. *The American journal of clinical nutrition*. 1999;69(6):1231-6.

276. Salonen J, Korpela H, Nyyssönen K, Porkkala E, Tuomainen TP, Belcher J, et al. Lowering of body iron stores by blood letting and oxidation resistance of serum lipoproteins: a randomized cross-over trial in male smokers. *Journal of internal medicine*. 1995;237(2):161-8.
277. Gounopoulos P, Merki E, Hansen L, Choi S, Tsimikas S. Antibodies to oxidized low density lipoprotein: epidemiological studies and potential clinical applications in cardiovascular disease. *Minerva cardioangiologica*. 2007;55(6):821-37.
278. Xavier HT, Abdalla DSP, Martinez TLdR, Ramires JAF, Gagliardi ARdT. Effects of oxidized LDL on in vitro proliferation and spontaneous motility of human coronary artery endothelial cells. *Arquivos brasileiros de cardiologia*. 2004;83(6):488-92.
279. Steinberg D. Atherogenesis in perspective: hypercholesterolemia and inflammation as partners in crime. *Nature medicine*. 2002;8(11):1211.
280. Khalili A, Ghorbanihaghjo A, Rashtchizadeh N, Gaffari S. Association between serum ferritin and circulating oxidized low-density lipoprotein levels in patients with coronary artery disease. *Journal of cardiovascular and thoracic research*. 2012;4(1):1.
281. Wolff B, Völzke H, Lüdemann J, Robinson D, Vogelgesang D, Staudt A, et al. Association between high serum ferritin levels and carotid atherosclerosis in the study of health in Pomerania (SHIP). *Stroke*. 2004;35(2):453-7.
282. Valenti L, Swinkels D, Burdick L, Dongiovanni P, Tjalsma H, Motta B, et al. Serum ferritin levels are associated with vascular damage in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. 2011;21(8):568-75.
283. Vari IS, Balkau B, Kettaneh A, André P, Tichet J, Fumeron F, et al. Ferritin and transferrin are associated with metabolic syndrome abnormalities and their change over time in a general population: Data from an Epidemiological Study on the Insulin Resistance Syndrome (DESIR). *Diabetes Care*. 2007;30(7):1795-801.
284. Abril-Ulloa V, Flores-Mateo G, Solà-Alberich R, Manuel-y-Keenoy B, Arijia V. Ferritin levels and risk of metabolic syndrome: meta-analysis of observational studies. *BMC public health*. 2014;14(1):483.
285. Tang Q, Liu Z, Tang Y, Tan A, Gao Y, Lu Z, et al. High serum ferritin level is an independent risk factor for metabolic syndrome in a Chinese male cohort population. *Diabetology & metabolic syndrome*. 2015;7(1):11.
286. Chen J, Wildman RP, Hamm LL, Muntner P, Reynolds K, Whelton PK, et al. Association between inflammation and insulin resistance in US nondiabetic adults: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Diabetes care*. 2004;27(12):2960-5.
287. Sheu WHH, Chen YT, Lee WJ, Wang CW, Lin LY. A relationship between serum ferritin and the insulin resistance syndrome is present in non-diabetic women but not in non-diabetic men. *Clinical endocrinology*. 2003;58(3):380-5.
288. Tuomainen T-P, Nyyssönen K, Salonen R, Tervahauta A, Korpela H, Lakka T, et al. Body iron stores are associated with serum insulin and blood glucose concentrations: population study in 1,013 eastern Finnish men. *Diabetes care*. 1997;20(3):426-8.
289. Han LI, Wang Yx, Li J, Zhang XI, Bian C, Wang H, et al. Gender differences in associations of serum ferritin and diabetes, metabolic syndrome, and obesity in the China Health and Nutrition Survey. *Molecular nutrition & food research*. 2014;58(11):2189-95.
290. Valenti L, Fracanzani AL, Dongiovanni P, Bugianesi E, Marchesini G, Manzini P, et al. Iron depletion by phlebotomy improves insulin resistance in patients with nonalcoholic fatty liver disease and hyperferritinemia: evidence from a case-control study. *The American journal of gastroenterology*. 2007;102(6):1251.
291. Valenti L, Dongiovanni P, Fracanzani A, Santorelli G, Fatta E, Bertelli C, et al. Increased susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease in heterozygotes for the mutation responsible for hereditary hemochromatosis. *Digestive and liver disease*. 2003;35(3):172-8.
292. Bayrakçı B, Günfiar F. Nonalkolik Steatohepatit. *Güncel Gastroenteroloji* 2005;9(2):167-76
293. GÖREN B, FEN T. Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı. *Türkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences*. 2005;25(6):841-50.

294. Abdelmalek MF, Diehl AM. Nonalcoholic fatty liver disease as a complication of insulin resistance. *Medical Clinics of North America*. 2007;91(6):1125-49.
295. Day C, Saksena S. Non-alcoholic steatohepatitis: definitions and pathogenesis. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2002;17:S377-S84.
296. Ma X, Li Z. Pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis (NASH). *Chinese journal of digestive diseases*. 2006;7(1):7-11.
297. Barisani D, Pelucchi S, Mariani R, Galimberti S, Trombini P, Fumagalli D, et al. Hepcidin and iron-related gene expression in subjects with Dysmetabolic Hepatic Iron Overload. *Journal of hepatology*. 2008;49(1):123-33.
298. Bekri S, Gual P, Anty R, Luciani N, Dahman M, Ramesh B, et al. Increased adipose tissue expression of hepcidin in severe obesity is independent from diabetes and NASH. *Gastroenterology*. 2006;131(3):788-96.
299. Mehta KJ, Coombes JD, Briones-Orta M, Manka PP, Williams R, Patel VB, et al. Iron Enhances Hepatic Fibrogenesis and Activates Transforming Growth Factor- β Signaling in Murine Hepatic Stellate Cells. *The American journal of the medical sciences*. 2018;355(2):183-90.
300. Liu D, He H, Yin D, Que A, Tang L, Liao Z, et al. Mechanism of chronic dietary iron overload-induced liver damage in mice. *Molecular medicine reports*. 2013;7(4):1173-9.
301. Fujita N, Miyachi H, Tanaka H, Takeo M, Nakagawa N, Kobayashi Y, et al. Iron overload is associated with hepatic oxidative damage to DNA in nonalcoholic steatohepatitis. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*. 2009;18(2):424-32.
302. Demir E. Tip 2 Diyabet Mellitus Hastalarında Hepatik Fibrozis Skorları ile Serum Ferritin Düzeyi Arasındaki İlişki. *Journal of Anatolian Medical Research*. 3(2):69-81.
303. Kowdley KV, Belt P, Wilson LA, Yeh MM, Neuschwander-Tetri BA, Chalasani N, et al. Serum ferritin is an independent predictor of histologic severity and advanced fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2012;55(1):77-85.
304. Ryoo JH, Kim MG, Lee DW, Shin JY. The relationship between serum ferritin and metabolic syndrome in healthy Korean men. *Diabetes/metabolism research and reviews*. 2011;27(6):597-603.
305. Ghio AJ, Ford ES, Kennedy TP, Hoidal JR. The association between serum ferritin and uric acid in humans. *Free radical research*. 2005;39(3):337-42.
306. Nieto FJ, Iribarren C, Gross MD, Comstock GW, Cutler RG. Uric acid and serum antioxidant capacity: a reaction to atherosclerosis? *Atherosclerosis*. 2000;148(1):131-9.
307. Mainous AG, Knoll ME, Everett CJ, Matheson EM, Hulihan MM, Grant AM. Uric acid as a potential cue to screen for iron overload. *The Journal of the American Board of Family Medicine*. 2011;24(4):415-21.

DÜZCE ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSSEL OLMAYAN SAĞLIK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		Obez Hastalarda Vücut Demir Depolarının Metabolik Parametreler Üzerine Etkisinin Değerlendirilmesi							
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU									
	OLGU RAPOR FORMU				Türkçe ☐	İngilizce ☐	Diğer ☐		
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ				Türkçe ☐	İngilizce ☐	Diğer ☐		
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama							
	SIGORTA	☐							
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐							
	BIYOLOJİK MATERİYEL TRANSFER FORMU	☐							
	İLAN	☐							
	YILLIK BİLDİRİM	☐							
	SONUÇ RAPORU	☐							
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐							
	DİĞER:	☐							
KARAR BİLGİLERİ	Karar No:2018/199	Tarih: 19.11.2018							
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.								
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU									
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI		İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu							
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:		Doç.Dr.Gülbin SEZEN							
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *	İmza	
Prof. Dr. Hüseyin YÜCE	Tıbbi Genetik	Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof.Dr.Atilla Senih MAYDA	Halk Sağlığı	Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç.Dr.Ege GÜLEÇ BALBAY	Göğüs Hastalıkları	Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç.Dr.Muhammet Ali KAYIKÇI	Üroloji	Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç.Dr.Birgül ÖNEÇ	İç Hastalıkları	Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç.Dr.Mehmet GAMSIZKAN	Patoloji	Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Dr.Öğr.Üyesi Nuri Cenk COŞKUN	Farmakoloji	Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Dr.Öğr.Üyesi Filiz SÜZER ÖZKAN	Hemşirelik Bölümü	Düzce Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Dr.Öğr.Üyesi Önder KILIÇASLAN	Çocuk Sağlığı	Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Dr.Öğr.Üyesi Abdullah BELADA	KBB	Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Dr.Öğr.Üyesi Zerrin GAMSIZKAN	Tıp Eğitimi ve Bilişimi	Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Mustafa Salih EROL	Biyomedikal Uzmanı	Düzce Üniversitesi Sağlık Uyg.ve Araş.Merkezi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Kenan VAROL	Sivil Üye	Varoller Demir Çelik Ürünleri San.ve Tic.İ.td.Şti.	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Metin POLAT	Avukat	Düzce Üniversitesi Hukuk Müşavirliği	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	

*:Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Doç.Dr.Gülbin SEZEN
İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

