TIP FAKÜLTESİ

T.C.

ANKARA YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

SAFRA KESESİ TAŞLARI VE SAFRA KESESİ POLİPLERİ İLE METABOLİK SENDROM İLİŞKİSİ

Dr. Mehmet Levent YÜKSEL

UZMANLIK TEZİ

İÇ HASTALIKLARI

ANKARA-2017

TIP FAKÜLTESİ

ANKARA YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

SAFRA KESESİ TAŞLARI VE SAFRA KESESİ POLİPLERİ İLE METABOLİK SENDROM İLİŞKİSİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Mehmet Levent YÜKSEL

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Osman ERSOY

ANKARA-2017

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım, tezimin hazırlanmasında katkı ve desteğini esirgemeyen sevgili hocam Gastroenteroloji Kliniği İdari ve Eğitim Sorumlusu Prof. Dr. Osman ERSOY'a, yan dal rotasyonlarım süresince deneyimlerinden yararlandığım, eğitimimde çok önemli katkıları bulunan Onkoloji Kliniği İdari ve Eğitim Sorumlusu değerli hocam Prof. Dr. Bülent YALÇIN' a, Hematoloji Kliniği İdari ve Eğitim Sorumlusu Prof. Dr. İmdat DİLEK'e, Romatoloji Kliniği İdari ve Eğitim Sorumlusu Doç. Dr. Şükran ERTEN'e, Endokrinoloji Kliniği Öğretim Görevlisi Doç. Dr. Oya TOPALOĞLU'na, İç Hastalıkları Kliniği'nden Uzm. Dr. Salih BAŞER ve Uzm. Dr. Nuray YILMAZ ÇAKMAK'a,

Tezimin hazırlanmasında katkılarından dolayı Uzm. Dr. Kader ZEYBEK AYDOĞAN'a ve Dr. Samet YAMAN'a,

Rotasyon eğitimimi aldığım kliniklerde, beraber çalıştığım tüm değerli uzmanlarımıza ve asistanlığım süresince birlikte çalışmaktan büyük memnuniyet duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma,

Bugünlere gelmemde hiçbir fedakarlıktan kaçınmayan, üzerimde büyük emeği olan değerli anneme, ablama ve onun oğlu olmaktan daima büyük gurur duyduğum rahmetli babama,

Tanıştığım günden bu yana her zaman yanımda olan, beni hep destekleyen sevgili eşime ve dünyalar güzeli kızıma,

Teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Mehmet Levent YÜKSEL

Ankara

2017

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR ..... **i**
İÇİNDEKİLER ..... **ii**
ÖZET ..... **v**
ABSTRACT ..... **vii**
SİMGELER VE KISALTMALAR ..... **ix**
TABLOLAR DİZİNİ ..... **xi**
ŞEKİLLER DİZİNİ ..... **xii**
1. GİRİŞ VE AMAÇ **1**
2. GENEL BİLGİLER **2**
2.1. Safra Kesesi Taşları 2
2.1.1. Tanım 2
2.1.2. Safra Taşı Morfolojisi ve Bileşimi 2
2.1.3. Etyopatogenez 3
2.1.4. Epidemiyoloji 5
2.1.5. Risk Faktörleri 6
2.1.5.1. Yaş 7
2.1.5.2. Cinsiyet 7
2.1.5.3. Gebelik 7
2.1.5.4. Oral Kontraseptifler ve Östrojen Replasman Tedavisi 8
2.1.5.5. Aile Öyküsü ve Genetik 10
2.1.5.6. Obezite 10
2.1.5.7. Hızlı Kilo Kaybı 11
2.1.5.8. Diyabetes Mellitus 12
2.1.5.9. Serum Lipidleri 13
2.1.5.10. Serum Bilirubin 13
2.1.5.11. Siroz 13
2.1.5.12. Safra Kesesi Stazı 14
2.1.5.13. İlaçlar 14
2.1.5.14. Azalmış Fiziksel Aktivite 15

2.1.5.15. Crohn Hastalığı 16
2.1.5.16. Hemoliz 16
2.1.6. Koruyucu Faktörler 16
2.1.6.1. Statinler 16
2.1.6.2. Askorbik Asit 17
2.1.6.3. Kahve 17
2.1.6.4. Sebze Proteinleri ve Fındık 18
2.2. Safra Kesesi Polipleri 18
2.2.1. Epidemiyoloji 18
2.2.2. Sınıflandırma 20
2.2.2.1. Kolesterolozis ve Kolesterol Polipleri 21
2.2.2.2. Adenomyomatozis 23
2.2.2.3. İnflamatuvar Polipler 25
2.2.2.4. Çeşitli Diğer Polipler 25
2.2.3. Safra Kesesi Polipleri için Risk Faktörleri 25
2.2.4. Klinik Özellikleri 27
2.2.5. Malignite Riski 28
2.2.6. Safra Kesesi Poliplerinin Doğal Seyri 30
2.3. Metabolik Sendrom 32
2.3.1. Tanım 32
2.3.2. Epidemiyoloji 37
2.3.3. Etiyoloji ve Patogenez 39
2.3.3.1. İnsülin Rezistansı 40
2.3.3.2. Yağ Dokusu Disfonksiyonu 42
2.3.3.3. Genetik ve Çevresel Faktörler 45
2.3.4. Risk Faktörleri 45
2.3.5. Klinik Önemi 47
2.3.5.1. Tip 2 Diyabet Riski 48
2.3.5.2. Kardiyovasküler Hastalık Riski 49
2.3.5.3. Metabolik Sendrom İlişkili Diğer Durumlar 50
3. MATERYAL-METOD 52
3.1. İstatistiksel Analiz 53

4. BULGULAR 54
5. TARTIŞMA 63
6. SONUÇ VE ÖNERİLER 71
7. KAYNAKLAR 72
8. ÖZGEÇMİŞ 100
9. EKLER 101
EK-1. ETİK KURUL RAPORU 101

ÖZET

Safra Kesesi Taşları ve Safra Kesesi Polipleri ile Metabolik Sendrom İlişkisi

Amaç: Metabolik sendrom abdominal obezite, yüksek trigliserid, düşük yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) kolesterol, yüksek glukoz ve hipertansiyon belirti ve bulgularını içeren, kardiyovasküler hastalık riskinde artışa neden olan risk faktörleri kompleksidir. Safra kesesi taşları yaşam kalitesini etkilemesinin yanında kolesistit, pankreatit, safra yolları tıkanıklığı ve safra kesesi kanseri geliştirme riskine ve önemli miktarda ekonomik harcamalara neden olan kronik bir hastalıktır. Safra kesesi polipleri hepatobiliyer ultrason görüntüleme sıklığının artması ile tanı koyulma oranı artan, safra kesesi kanseri gelişimi için risk faktörü olan bir durumdur. Ülkemizdeki ekonomik gelişmeler ve endüstrileşme sonucunda geleneksel yeme alışkanlığında değişme ve sedanter yaşamda artış olmuştur. Bu değişiklikler ile birlikte obezite ve metabolik sendrom prevalansında artış meydana gelmiştir. Metabolik sendrom parametrelerinin düzeltilmesi ile önemli ekonomik harcamalara neden olan ve safra kesesi kanseri gelişimi riskini artıran safra kesesi taşları ve safra kesesi poliplerinin prevalansında azalma meydana gelebilir. Biz de bu nedenle safra kesesi taşları ve safra kesesi polipleri ile metabolik sendromun ilişkisini incelemeyi amaçladık.

Materyal ve metod: Çalışmaya Eylül 2016-Ocak 2017 tarihleri arasında Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi Atatürk EAH Dahiliye, Gastroenteroloji ve Genel Cerrahi kliniklerine başvuran kişiler dahil edildi. Çalışma 60'ı safra kesesi taşı (20 erkek, 40 kadın), 16'sı safra kesesi polibi (6 erkek, 10 kadın), 63'ü kontrol grubunda (27 erkek, 36 kadın) olmak üzere toplam 139 katılımcıyla gerçekleştirildi. Katılımcıların boyu, kilosu, bel çevresi, beden kitle indeksi (BKİ), tansiyonları ölçüldü. En az 8 saatlik açlık sonrası alınan venöz kanda glukoz, trigliserid (TG), yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) kolesterol, Hbs Ag analiz edildi. Kolesistektomili, pankreatit, major GİS operasyon öyküsü, safra kesesi duvar kalınlaşması, kronik böbrek hastalığı, gebe olanlar, Hbs Ag durumu bilinmeyenler, alkol, oral kontraseptif kullanımı olanlar ve araştırmaya katılmak istemeyenler çalışmaya dahil edilmedi. Metabolik sendrom tanısı IDF (International Diabetes Federation) 2006 kılavuzunda yayımlanan metabolik sendrom tanı kriterlerine göre koyuldu. Çalışma dizaynı kesitseldi.

Bulgular: Çalışmaya alınan 139 hastanın 53'ü (%38.1) erkek, 86'sı (%61.9) kadındı. Hastaların yaş ortalaması 46.98±13.19 yıl olarak elde edildi. Grupların yaş ve cinsiyet dağılımı bakımından benzer olduğu görüldü ($p>0.05$). Gruplar SKB ve DKB'nin ilk ölçümleri açısından karşılaştırıldığında; safra kesesi taşı olan hastaların SKB düzeyinin kontrol grubundan daha düşük olduğu ($p<0.05$); DKB düzeyinin hem kontrol grubu hem de safra kesesi polip hastalarından daha düşük olduğu görüldü. Hastalar IDF kriterlerine göre incelendiğinde, kontrol grubunun %44.4'ünde (n=28); safra kesesi taşı olan hastaların %40'ında (n=24); safra kesesi polip hastalarının %43.8'inde (n=7) metabolik sendrom olduğu belirlendi. Gruplarda metabolik sendrom varlığına göre bir fark tespit edilmedi ($\chi^2=0.261$; $p=0.878$). Metabolik sendrom gözlenen hastaların %33.9'u (n=20) erkek, %66.1'i kadındı. 50 yaş üstü hastalarda metabolik sendromun görülme oranının daha yüksek olduğu belirlendi ($\chi^2=6.042$; $p=0.014$). BKİ yüksek olan grupta, metabolik sendrom görülme oranının daha yüksek olduğu saptandı ($\chi^2=14.936$; $p<0.001$). Kadınların %91.9'unun (n=79), erkeklerin %67.9'unun (n=36) bel çevresi kriterini karşıladığı ve kadınlarda bel çevresini karşılayanların oranının erkeklere göre daha fazla olduğu belirlendi ($\chi^2=11.529$; $p=0.001$).

Sonuç: Çalışmamızın sonuçlarına göre safra kesesi taşları ve safra kesesi polipleri ile metabolik sendrom arasında ilişki görülmedi. Metabolik sendromun kadınlarda daha fazla olduğu görüldü. Metabolik sendrom görülme oranının yaş ve BKİ artışı ile arttığı tespit edildi.

Anahtar kelimeler: BKİ, metabolik sendrom, safra kesesi taşları, safra kesesi polipleri

ABSTRACT

The Relationship Between Gallstones and Gall Bladder Polyps and Metabolic Syndrome

Aim: Metabolic syndrome is a complex risk factor that increases the risk of cardiovascular disease, including signs and symptoms of abdominal obesity, high triglycerides, low high-density lipoprotein (HDL) cholesterol, high glucose and hypertension. In addition to affecting quality of life, gallstones are a chronic disease that causes cholecystitis, pancreatitis, biliary obstruction, and the risk of developing gall bladder cancer and significant economic expense. Gall bladder polyps are a risk factor for the development of gall bladder cancer, which increases the diagnosis rate by increasing the hepatobiliary ultrasound imaging frequency. As a result of economic developments and industrialization in our country, there has been an increase in the traditional eating habits change and sedantery life. With these changes, the prevalence of obesity and metabolic syndrome has increased. Correction of the metabolic syndrome parameters may lead to a decrease in the prevalence of gallstones and gall bladder polyps which cause significant economic expense and increase the risk of developing gall bladder cancer. For this reason, we aimed to investigate the relationship between gallstones and gall bladder polyps and metabolic syndrome.

Material and method: Between September 2016 and January 2017, the study included those who applied to Ankara Yildirim Beyazit University Medical Faculty Atatürk EAH Internal Medicine, Gastroenterology and General Surgery clinics. The study consisted of 139 participants, 60 of which were gallstones (20 male, 40 female), 16 gall bladder polyps (6 male, 10 female) and 63 control group (27 male, 36 female). Participants' height, weight, waist circumference, body mass index (BMI), blood pressure were measured. Venous blood glucose, triglyceride (TG), high-density lipoprotein (HDL) cholesterol, and Hbs Ag were analyzed after at least 8 hours of fasting. Patients with cholecystectomy, pancreatitis, major GIS operation history, bile duct wall thickening, chronic kidney disease, pregnant women, Hbs Ag status unknown, alcohol, oral contraceptive use and those who did not want to participate in the study were not included in the study. Metabolic syndrome was defined according

to the metabolic syndrome diagnostic criteria published in the 2006 International Diabetes Federation (IDF) guideline. We carried out a cross-sectional study.

Results: As a total of one hundred and thirty-nine individuals were included in our study 53 (%38.1) were male and 86 (%61.9) were female. The mean age of participants was 46.98 ± 13.19 years. The age and gender distribution of the groups were similar ($p > 0.05$). When the groups were compared in terms of initial measurements of SBP and DBP, SBP levels of patients with gallstones were lower than those of the control group ($p < 0.05$); it was seen that DBP levels were lower in gallstone group than both control group and gall bladder polyp patients. When the patients were assessed according to IDF criteria, 44.4% (n = 28) of the control group; 40% of patients with gallstones (n = 24); 43.8% (n = 7) of the gall bladder polyp patients were found to have metabolic syndrome. There was no difference in the groups according to the presence of metabolic syndrome ($\chi 2 = 0.261$, $p = 0.878$). 33.9% (n = 20) of the patients with metabolic syndrome were male and 66.1% were female. The incidence of metabolic syndrome was higher in patients over 50 years of age ($\chi 2 = 6.042$; $p = 0.014$). In the group with high BMI, the incidence of metabolic syndrome was found to be higher ($\chi 2 = 14.936$, $p < 0.001$). It was observed that 91.9% of the women (n = 79) and 67.9% of the men (n = 36) met the waist circumference criteria and the proportion of women who met the waist circumference criteria was higher than that of the males ($\chi 2 = 11.529$; $p = 0.001$).

Conclusion: According to the results of our study, there was no relation between gallstones and gall bladder polyps and metabolic syndrome. Metabolic syndrome was seen more in women. The incidence of metabolic syndrome was found to increase with age and BMI.

Key Words: BMI, gall bladder polyps, gallstones, metabolic syndrome

SİMGELER VE KISALTMALAR

7αOH	7 alfa hidroksilaz
ABC	ATP binding casette (ATP bağlayıcı kaset)
ACAT	Acyl-KoA kolesterol açiltransferaz
ADA	American Diabetes Association (Amerikan Diyabet Derneği)
AHA	American Heart Association (Amerikan Kalp Derneği)
ark	Arkadaşları
ATP	Adult Treatment Panel (Yetişkin Tedavi Paneli)
BKİ	Beden Kitle İndeksi
cAMP	Siklik adenozin monofosfat
CI	Confidence Interval (Güvelik aralığı)
cm	Santimetre
DKB	Diyastolik kan basıncı
dL	Desilitre
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
EAH	Eğitim ve Araştırma Hastanesi
EGIR	European Group for the Study of Insulin Resistance (Avrupa İnsülin Direnci Çalışması Grubu)
EKG	Elektrokardiyografi
FİK	Fosfoamino flippaz
FXR	Farsenoid X Reseptörü
GA	Güven aralığı
GİS	Gastrointestinal sistem
GR	Göreceli risk
Hbs Ag	Hepatitis B surface antigen (Hepatit B yüzey antijeni)
HDL	High Density Lipoprotein (Yüksek dansiteli lipoprotein)
HIV	Human Immunodefficiency Virus (İnsan İmmünyetmezlik Virüsü)
HMG CoA	3-hidroksi-3-metil-glutaril-Koenzim A
HMG CoAR	3-hidroksi-3-metil-glutaril-Koenzim A Redüktaz
HR	Hazard ratio (Tehlike oranı)

IDF	International Diabetes Federation (Uluslararası Diyabet Federasyonu)
IL	İnterlökin
İR	İnsülin Rezistansı
KBH	Kronik Böbrek Hastalığı
kg	Kilogram
KVH	Kardiyovasküler Hastalık
LDL	Low Density Lipoprotein (Düşük dansiteli lipoprotein)
LXR	Liver X receptor (Karaciğer X reseptörü)
m	Metre
MDR	Multidrug Resistans Protein (Çoklu ilaç direnç proteini)
MetS	Metabolik Sendrom
mg	Miligram
mm Hg	Milimetre civa
NAD	Nikotin Adenin Dinükleotid
NCEP	National Cholesterol Education Program (Ulusal Kolesterol Eğitim Programı
NHANES	National Health and Nutrition Examination Survey (Ulusal Sağlık ve Beslenme İnceleme Araştırması)
OR	Odds ratio (olasılık oranı)
PAI	Plasminogen activator inhibitör (Plazminojen aktivatör inhibitörü)
RR	Relative risk (göreceli risk)
SKB	Sistolik kan basıncı
SKPL	Safra kesesi polipoid lezyonu
SYA	Serbest yağ asitleri
TG	Trigliserid
UDCA	Ursodeoksikolik asit
USG	Ultrasonografi
VLDL	Very Low Density Lipoprotein (Çok düşük dansiteli lipoprotein)
WHO	World Health Organization (Dünya Sağlık Örgütü)

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 2.1. Safra taşlarının gelişimi için başlıca risk faktörleri 6
Tablo 2.2. Yetişkinlerde safra kesesinin polipoid lezyonlarının prevelansı 19
Tablo 2.3. Safra kesesi poliplerinin değişik patolojik tiplerinin göreceli sıklığı. .. 20
Tablo 2.4. Safra kesesi polipoid lezyonlu hastalarda maligniteyi öngören faktörler..... 28
Tablo 2.5. Metabolik sendrom tanımları..... 34
Tablo 2.6. Etnik kökene özgü bel çevresi değerleri..... 37
Tablo 2.7. Tanısal kriterlerde yer almayan metabolik sendrom komponentleri 42
Tablo 2.8. Metabolik sendromun tedavisi için terapötik hedefler 47
Tablo 4.1. Çalışmaya katılanların demografik özellikleri..... 54
Tablo 4.2. Katılımcıların metabolik parametrelerinin sonuçları..... 54
Tablo 4.3. Gruplarda demografik özelliklerin karşılaştırılması..... 56
Tablo 4.4. Metabolik parametrelerin gruplarda karşılaştırılması..... 56
Tablo 4.5. Gruplarda metabolik sendrom dağılımı 57
Tablo 4.6. Metabolik sendrom tanısı koymada NCEP ATP3 ve IDF kriterlerinin uyumu 59
Tablo 4.7. Yaş, BKİ, tansiyon, glukoz ve trigliserid değerlerine göre metabolik sendrom görülme sıklığının karşılaştırılması..... 62
Tablo 4.8. Metabolik sendrom kriterlerinin NCEP ATP3'e göre sonuç üzerindeki etkileri 62

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. Hemşire Sağlık Çalışması'nda semptomatik safra taşları (kolesistektomi veya yeni tanı konmuş semptomatik alınmamış safra taşı olarak tanımlanan) insidansı ile BKİ arasındaki ilişki. 11

Şekil 2.2. NHANES III çalışmasında kişiler arasında yaşa göre NCEP ATP III *metabolik sendrom prevalansı* 38

Şekil 4.1. Ek hastalık için ilaç kullanan hastaların ilaç türüne göre dağılımı 55

Şekil 4.2. IDF kriterlerine göre metabolik sendromda cinsiyet dağılımı 57

Şekil 4.3. Metabolik sendrom gözlenen hastaların kriter sayısına göre gruplarda dağılımı 58

Şekil 4.4. Metabolik sendrom gözlenen hastalarda iki kriteri sağlayanlarda gözlenen kriter ikilileri 58

Şekil 4.5. IDF ve NCEP ATP3 kriterlerini gösteren hastaların kriterlere göre dağılımı 59

Şekil 4.6. IDF kriterlerinin sağlayan hastaların gruplara göre dağılımı 60

Şekil 4.7. Hastaların cinsiyete göre IDF'nin bel çevresi kriterini karşılama durumlarının dağılımı 60

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Safra kesesi taşları yaşam kalitesini etkilemesinin yanında kolesistit, pankreatit, safra yolları tıkanıklığı ve safra kesesi kanseri geliştirme riskine ve önemli miktarda ekonomik harcamalara neden olan kronik bir hastalıktır. Sindirim sistemi hastalıkları içinde en sık görülen hastalıklardan biridir. Üçüncü Ulusal Sağlık ve Beslenme İnceleme Araştırması (NHANES III) Amerika Birleşik Devletleri'nde 20-74 yaşları arasında 6.3 milyon erkek ve 14.2 milyon kadının safra kesesi hastalığına sahip olduğunu tahmin etmiştir (1). Yaş, kadın cinsiyet, obezite, diyabetes mellitus, hipertrigliseridemi gibi faktörler safra taşı gelişimi için risk oluşturmaktadır (2).

Safra kesesi polipleri, safra kesesi mukozal duvarının dışarıya büyümesidir. Bunlar genellikle tesadüfen ultrasonografide veya kolesistektomi sonrası bulunur. Ultrasonografide tespit edildiğinde, klinik önemi büyük oranda malign potansiyel ile ilgilidir. Bu lezyonların çoğunluğu neoplastik değildir ancak hiperplastiktir ya da lipid birikimlerini (kolesterolozis) temsil eder.

Metabolik sendrom, patofizyolojisinin temelini insülin direnci, yağ doku disfonksiyonu, genetik ve çevresel faktörlerin oluşturduğu; abdominal obezite, yüksek trigliserid, düşük yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) kolesterol, yüksek glukoz ve hipertansiyon belirti ve bulgularını içeren, kardiyovasküler hastalık riskinde artışa neden olan risk faktörleri kompleksidir.

Ülkemizdeki ekonomik gelişmeler ve endüstrileşme sonucunda geleneksel yeme alışkanlığında değişme ve sedanter yaşamda artış olmuştur. Bu değişiklikler ile birlikte obezite ve metabolik sendrom prevalansında artış meydana gelmiştir ve artış devam etmektedir (3). Metabolik sendrom parameterlerinin düzeltilmesi ile önemli ekonomik harcamalara neden olan ve safra kesesi kanseri gelişimi riskini artıran safra kesesi taşları ve safra kesesi poliplerinin prevalansında azalma meydana gelebilir.

Biz bu çalışmada safra kesesi taşları ve safra kesesi poliplerinin, metabolik sendrom ile ilişkisini incelemeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Safra Kesesi Taşları

2.1.1. Tanım

Safra kesesi taşları tüm sindirim sistemi hastalıkları içinde en sık görülen ve en masraflı olan hastalıklardan bir tanesidir. Üçüncü Ulusal Sağlık ve Beslenme İnceleme Araştırması (NHANES III) Amerika Birleşik Devletleri'nde 20-74 yaşları arasında 6.3 milyon erkek ve 14.2 milyon kadının safra kesesi hastalığına sahip olduğunu tahmin etmiştir (1).

Son 20 yılda safra kesesi taşları epidemiyolojisi ve risk faktörleri hakkında çok şey öğrenildi. Ultrasonografi büyük popülasyonları taramak için risksiz, hızlı bir görüntüleme yöntemi sağlayarak bu gelişimde önemli bir rol almıştır. Ultrasonografiden önce çoğu çalışma oldukça seçici otopsi verilerine ve kısıtlı oral kolesistografiye dayanıyordu (2).

2.1.2. Safra Taşı Morfolojisi ve Bileşimi

Safra taşları kompozisyonlarına göre kolesterol taşları ve pigment taşları olmak üzere ikiye ayrılır. Batı toplumunda safra taşlarının %80'i kolesterol, %15-20'si pigment taşlarıdır (4).

- *Kolesterol Safra Taşları*

Safra kesesi içinde oluşurlar. %60-70 kolesterol ihtiva ederler. Çoğunlukla radyolusendir. Üç tipi vardır:

A. *Saf Kolesterol Taşları:* Tüm kolesterol taşlarının %10'dan azını oluştururlar. Genellikle safra kesesi içinde düzgün yüzeyli, tek, büyük bir taş olarak görülür (4).

B. *Kombinasyon Taşları:* Genellikle tek ve safra kesesi içindedir. Bunların santral kısmı sadece kolesterolden oluşur.

C. *Miks Taşlar*: Kolesterol, safra pigmenti ve kalsiyumdan oluşur. Renk, büyüklük ve sayıları değişkendir. Klinikte en çok miks taşlar görülür (4).

- *Pigment Taşları*

Safra taşlarının %15-20'sini teşkil ederler. Siyah pigment taşları ve kahverengi pigment taşları olarak ikiye ayrılır:

A. *Siyah Pigment Taşları:* Ya tamamen kalsiyum bilirubinattan ya da kalsiyum, bakır ve büyük miktarlarda müsin glikoproteinlerinin oluşturduğu polimer benzeri komplekslerden oluşur. En sık siroz ve kronik hemoliz durumlarında oluşur (5).

B. *Kahverengi Pigment Taşları:* Kalsiyum tuzları ve konjuge olmayan bilirubin ile değişen miktarlarda kolesterol ve proteinden oluşur, sıklıkla enfeksiyonla birliktedir. Biliyer sistemdeki bakteri konjuge bilirubinden glukronik asidi hidrolize eden β-glukronidaz enzimini salgılar ve bu da konjuge olmayan bilirubinin, dekonjuge safra asitlerinin ve doymuş yağ asitlerinin kalsiyum tuzlarının oluşumuna neden olur (6,7).

2.1.3. Etyopatogenez

Kolesterol safra taşı oluşumunda birkaç olay sorumludur. Bunlar:

1- *Kolesterol Süpersaturasyonu:* Safra taşı oluşumu büyük oranda safra kesesinde bulunan 3 temel bileşenin (kolesterol, safra asitleri ve fosfolipit) oranına bağlıdır (8,9). Safradaki kolesterolün artması, safra asitlerinin ve fosfolipitin azalması safra taşı oluşumuna zemin hazırlar. Normalde karaciğerden günde 0.3-0.6 gr safra asiti sentez edilmekte ve feçes ile kaybedilen miktar da 0.3-0.6 gr civarındadır. Enterohepatik sirkülasyonda (günde 5-10 kez), havuzda, 2-3 gr kadar safra asiti bulunmaktadır. LXR (Liver X Receptor) stimülasyonunda safraya artmış kolesterol sekresyonu oluşur. Dolayısıyla, LXR antagonistleri tedavide, belki de ileriki yıllarda kolesterol sekresyonunu azaltması nedeniyle kullanılabilinecektir. FXR (Farsenoid X Receptor) stimülasyonu, safra asiti sentezi azaltmakta, safra tuzu sekresyonunu arttırmakta, intrasellüler safra asit havuzunu azaltmaktadır. Dolayısıyla, FXR

agonistleri, safrada safra asit sekresyonunu arttırmakta ve taş oluşumunu bu nedenle önlemektedir. FXR'lerin son yıllarda önemi daha iyi anlaşılmış olup, arteryosklerozda da rolleri mevcuttur (10).

Hepatositlerden safraya; kolesterol, safra tuzları ve fosfatidil kolin geçişi, hücrenin yüzeyinde bulunan Lith genlerine (ABC transporters, ATPase Binding Casette transporters) bağlıdır. Hepatosit yüzeyinde bulunan taşıyıcı moleküller yani safra tuzunu taşıyan apikal moleküller (ABC: ATP binding casette taşıyıcıları), insandaki en büyük protein grubuna aittir (11-13). Başlıca apikal membran taşıyıcıları; ABCG5, ABAC8, BSEP8 (Bile Salt Export Pump), FİK1 (Fosfoamino Flippaz), MDR-2 (Multidrug Resistans Protein) ve MDR-3'tür. Hepatositin bazolateral membranında bulunan MPR3 ve MPR4, safra asitlerinin ve anyonların alternatif sekrasyon yoludur. Safraya kolesterol geçişi apikal yüzeyde bulunan ABCG5/G8, safra tuzlarının geçişi ABCB11, fosfatidil kolin geçişi ise ABCB4 taşıyıcıları ile kontrol edilmektedir. Bu genlerdeki mutasyonlar sonucunda safrada kolesterol artmakta, safra tuzu ve fosfatidil kolin azalmakta, safra taşı oluşumuna yatkınlık oluşmaktadır.

Safraya kolesterol süpersaturasyonu, artmış kolesterol biyosentezine bağlı oluşabilir. HMG CoA (3-hidroksi-3-metil-glutaril-KoA redüktaz) kolesterol ve benzeri moleküllerin sentezlendiği reaksiyon zincirinin ilk adımının enzimidir. Özellikle obez kişilerde HMG CoA artışına bağlı olarak karaciğerden safraya artmış kolesterol geçişi söz konusudur. Biliyer kolesterol hipersekresyonunda obezite, yaşlılık, ilaç etkisi ve hormonal tedaviler rol alabilir. Azalmış Acyl (açil)-KoA kolesterol açiltransferaz (ACAT) aktivitesi, kolesterol esterifikasyonunu inhibe ederek, safraya artmış serbest kolesterol salgılanmasına yol açar. Safra asitlerinin enterohepatik sirkülasyonundaki geçici bir kesilme de, karaciğerden salgınan veziküllerde daha yüksek bir kolesterol/fosfolipit oranına yol açar. Yani, taş oluşumunda temel olay, safra içindeki kolesterol miktarının artmasıdır. HMG CoAR aktivitesinde artma kolesterol sentezinde artmaya, 7 alfa hidroksilaz aktivitesinde azalma ise safra asitlerinin azalmasına, MDR3 aktivitesinde azalma ise fosfatidil kolin (lesitin) miktarında azalmaya, dolayısıyla taş oluşumuna neden olur.

2- *Kolesterol Kristallerinin Anormal Derecede Artmış Nükleasyonu:* Safra kesesinde bulunan müsin ve benzerleri (müköz glikoproteinler), büyük proteinler (Heat-labil proteinler), taş oluşturmak üzere kolesterol kristal agregatlarını bir arada tutmak için matriks molekülleri olarak davranır. Apolipoproteinler ve lesitin vezikülleri ise nükleasyona engel olurlar. Artmış nükleasyon taş oluşumuna zemin hazırlar (14).

3- *Safra Kesesinde Hipomotilite:* Kristal mikrolitlerin oluşması ve büyümesi, mikrolitlerin birleşip safra taşı oluşturması için zamana ihtiyaç vardır. Safra kesesi stazı buna katkıda bulunur.

4- *İntestinal Hipomotilite:* İntestinal hipomotilite nedeniyle, intestinal mikroorganizmalara (bakteriler) daha uzun süre maruz kalma, daha hidrofobik safra tuzlarına göre, dekonjuge ve dehidroksile safra tuzlarının daha büyük oranda oluşmasını sağlar. Yani bakteriler (7αOH) aracılığı ile, primer safra tuzlarından sekonder safra tuzları oluşması artar. Sekonder safra asiti olan deoksikolatın artmış oranı, safra asiti biyosentezinde hız kısıtlayıcı enzimin etkili bir azaltıcı düzenleyicisidir. Artmış intestinal kolesterol absorbsiyonu nedeniyle de, safraya kolesterol hipersekresyonunu da artırır.

2.1.4. Epidemiyoloji

Avrupa ve Amerika popülasyonunun bir dizi epidemiyolojik verisi mevcuttur. Bu çalışmalarda genel safra taşı prevalansında farklı etnik popülasyonlarda belirgin çeşitlilik olduğu gösterilmiştir. Genel bir kural olarak batı Kafkas, İspanyol kökenliler ve yerli Amerikan popülasyonunda safra taşı görülme oranı yüksek; doğu Avrupa, Afro-Amerikan ve Japon popülasyonunda daha düşük görülmektedir (15-31).

Amerika Birleşik Devletleri'nde, safra kesesi hastalığı yaygınlığı, USG'de safra taşı ya da kolesistektomi ile safra kesesi hastalığı tespit edilen 20-74 yaş arası 14 000'den fazla kişinin oluşturduğu çalışmaya dayanarak tahmin edilmiştir (1). Gözlemlenen yaygınlık oranları:

- İspanyol kökenli olmayan beyaz erkek ve kadınlarda sırasıyla yüzde 8.6 ve yüzde 16.6

- Meksikalı Amerikalı erkek ve kadınlarda sırasıyla yüzde 8.9 ve yüzde 26.7
- İspanyol kökenli olmayan siyah erkek ve kadınlarda sırasıyla yüzde 5.3 ve yüzde 13.9

Ülkemizde yapılan çalışmalarda ise poülasyonun %6-7'sinde görülmüştür (32).

2.1.5. Risk Faktörleri

Son 20 yılda safra kesesi taşları epidemiyolojisi ve risk faktörleri hakkında çok şey öğrenilmiştir (Tablo 2.1).

Tablo 2.1. Safra taşlarının gelişimi için başlıca risk faktörleri (2)

Yaş	
Kadın cinsiyet	
Genetik	Pima Kızılderilileri ve bazı başka Yerli Amerikalılar
	Şilililer
Hamilelik	
Obezite	
Hızlı kilo kaybı	Çok düşük kalorili diyet
	Morbid obezite için cerrahi tedavi
Siroz	
Hemolitik anemiler	
Hipertrigliseridemi	
İlaçlar	Östrojen ve oral kontraseptifler
	Klofibrat
	Seftriakson
	Oktreotid
Terminal ileum rezeksiyonu	
Safra kesesi stazı	Diyabetes mellitus
	Total parenteral nutrisyon
	Postvagatomi
	Oktreotid ya da somatostatinoma
	Spinal kord hasarı
Azalmış fiziksel aktivite (en azından erkeklerde)	

2.1.5.1. Yaş

Yaş, safra taşı için başlıca bir risk faktörüdür. Safra taşları, hemolitik durumlar haricinde çocuklarda oldukça nadir görülür, ek olarak, tüm kolesistektomilerin %5'inden azı çocuklarda yapılır. 40 yaş, göreceli olarak düşük ve yüksek kolesistektomi oranları arasındaki sınırı temsil ediyor gibi görünmektedir. Bu gözlem, 40-69 yaş arasındaki insidansın, genç yaş grubundan dört kat daha fazla bulunduğu Sirmione çalışması ile doğrulanmıştır. Safra taşı olan 135 hasta arasından sadece bir tanesi 18-21 yaş arasında bulunmuştur (27).

2.1.5.2. Cinsiyet

Yukarıda belirtildiği gibi, tüm yaş gruplarındaki kadınlarda safra taşlarının daha yüksek bir prevalansı görülmüştür (20,21,26). Kadınlar ve erkekler arasındaki fark özellikle genç yetişkinlerde çarpıcıdır. GREPCO çalışmasında, 30-39 yaş arası kadın-erkek oranı 2.9 bulunmuş, oran 40-49 yaş arası 1.6'ya, 50-59 yaş arasında 1.2'ye düşmüştür (33). Genç kadınlarda daha yüksek oran neredeyse kesinlikle gebelik ve cinsiyet steroidlerinin bir sonucudur.

2.1.5.3. Gebelik

Gebelik, kolesterol safra taşlarının gelişimi için büyük bir risk faktörüdür. Risk hem gebelik sıklığı hem de sayısı ile ilişkilidir. Örneğin bir raporda, safra taşlarının yaygınlığı, hiç doğum yapmamış kadınlarda yüzde 1.3'ten, birden fazla doğum yapmış kadınlarda yüzde 12.2'ye yükseldiği bulunmuştur (34). Bir başka çalışmada gebeliğin ilk üç ayında 272 kadın çalışmaya alınmıştır (35). Yeni safra çamuru ve safra taşıların insidansı sırasıyla yüzde 31 ve yüzde 2 saptanmıştır.

Cinsiyet hormonları, safra sisteminde, safranın kolesterol ile aşırı doygun hale gelmesine neden olan çeşitli fizyolojik değişiklikler meydana getirir, böylece safra taşı oluşumunu teşvik eder:

- Süpersaturasyon, kolesterol salınımında östrojenle uyarılan bir artış ve safra asit salgılamasında progesteron ile uyarılan bir azalmanın sonucu olarak ortaya çıkar (36).

- Hamilelik, kenodeoksikolat gibi hidrofobik safra asidinin göreceli olarak aşırı üretimiyle karakterize edilen safra asidi sentezinde kalitatif bir değişikliğe neden olur ve böylece safranın kolesterolü çözündürme kabiliyetini azaltır (37).
- Progesteronun indüklediği safra kesesinin boşaltılmasında yavaşlama da safra stazına neden olarak taş oluşumunu teşvik eder.

Bu değişiklikler doğumdan sonra bir ila iki ayda normalleşir. Doğum sonrası dönemde, safra kesesi çamuru vakaların %61'inde düzelir (35) ve 10 mm'den küçük taşların yaklaşık yüzde 30'u, kısmen safra doymamışlığı nedeniyle kaybolur (34,35).

2.1.5.4. Oral Kontraseptifler ve Östrojen Replasman Tedavisi

Birçok çalışma, östrojen tedavisinin yüksek oranda safra taşı ile ilişkili olduğunu göstermiştir (38-42).

- Kadın Sağlığı Girişimi'nden alınan verilerin ikincil analizi (postmenapozal kadınlarda östrojen veya östrojen artı progestin alan sırasıyla histerektomi uygulanan ve uygulanmayanları karşılaştıran iki randomize plasebo kontrollü çalışmadan oluşur), östrojen tedavisi kullanan kadınlarda safra yolları hastalıklarında belirgin olarak artmış bir risk bulmuştur (43). Her iki çalışma da, safra kesesi hastalığının veya cerrahinin, östrojenle randomize edilen grupta daha fazla risk oluşturduğunu göstermiştir [Risk oranları (HR) tek başına östrojen alan ve östrojen artı progestin alan çalışmalarında sırasıyla 1.67 ve 1.59]. Östrojen alan kadınların kolesistit atağı (HR sırasıyla 1.80 ve 1.54) ve kolesistektomi geçirme olasılıkları daha yüksek bulunmuştur (HR sırasıyla 1.93 ve 1.67).

Benzer şekilde, 45 984 postmenopozal kadınla yapılan bir Fransız çalışmasında, hormon tedavisinin kullanımı artmış kolesistektomi riski ile ilişkili bulunmuştur (HR 1.10) (42). Bununla birlikte, bu çalışmada, risk artışı, beklenmedik östrojen alan kadınlarla sınırlı saptanmıştır (HR 1.38).

- 6 102 811 kişi-yıllık takip süresi olan 1 001 391 kadını içeren prospektif bir kohort çalışmasında, 19 889 kadın (yüzde 2) safra kesesi hastalığı için ilk başvuru yapmıştır (44). Safra kesesi hastalığı, safra taşı veya kolesistit

veya kolesistektomi için birincil tanı olarak tanımlanmıştır. Hormon replasman tedavisini hiç kullanmamış kadınlarla karşılaştırıldığında, şimdi ve önceden kullananların safra kesesi hastalığı riskini taşıdığı gözlemlenmiştir (göreceli risk [RR] 1,64). Hormon replasman tedavisinin şu anki kullanıcıları arasında, hiç kullanmayanlara kıyasla, safra kesesi hastalığı riski, transdermal tedavide oral tedaviden daha düşük bulunmuştur (RR 1,68 karşısında 1,17).

- Hemşire Sağlık Çalışmasında postmenopozal 54 845 kadın arasında, şu anda postmenapozal hormon kullananlarda, hiç kullanmayanlarla karşılaştırıldığında artmış bir kolesistektomi riski bulunmuştur (RR 2.1) (39). Mevcut kullanıcılar için, kolesistektomi riski, hormon kullanım süresinin uzaması ve daha yüksek östrojen dozu ile artmıştır. Önceden hormon kullanan, geçmişteki bir ila üç yıl içinde kullanımını bırakmış olan kadınlarda, risk önemli ölçüde azalmıştır (RR 1.6); beş ya da daha fazla yıl önce hormon almayı bırakmış olan kadınlar için küçük ama önemli ölçüde bir riskin devam ettiği görülmüştür (RR 1.3).
- Östrojen tedavisi gören erkekler kontrol grubuna kıyasla artmış safra taşı oranlarına sahip bulunmuştur. Miyokard enfarktüsü geçiren erkeklerde yapılan bir çalışmada östrojen veya klofibrat ile tedavi, safra kesesi hastalığı riskinde plasebo alanlara kıyasla iki kattan fazla artış ile ilişkilendirilmiştir (45). Başka bir raporda prostat kanseri olan erkeklerde, östrojen ile tedavi edilen 28 erkekten 5'inde bir yıl içinde, ultrasonografi ile tespit edilen yeni safra taşı gelişirken; orşiektomi yapılan 26 hastanın hiçbirinde gelişmemiştir (40). Östrojen tedavisi gören erkekler, yaşla eşleşen kontrollerle karşılaştırıldığında, safraya kolestrol atılımında yüzde 40'lık bir artışa sahip bulunmuştur.

Oral kontraseptif kullanımının da safra taşı oluşumu riskinde hafif bir artışa neden olduğu görülmektedir. 40 yaşın altındaki ve yüksek doz östrojen (> 50 mcg) preparatı alan kadınlar en fazla ek risk altındadır (46,47). Oral kontraseptiflerin safra taşı oluşumu üzerinde geçici bir etkisi olduğu öne sürülmüştür. Bu hipotezi destekleyen bir vaka kontrol çalışmasında, oral kontraseptiflerin başlamasından kısa bir süre sonra safra taşı görülme sıklığının biraz daha yüksek olduğu ve bunun 10 yıl

sonra kaybolduğu görülmüştür (48). Benzer bir ilişki, epidemiyolojik araştırmaların bir meta-analizinde de belirtilmiştir (49).

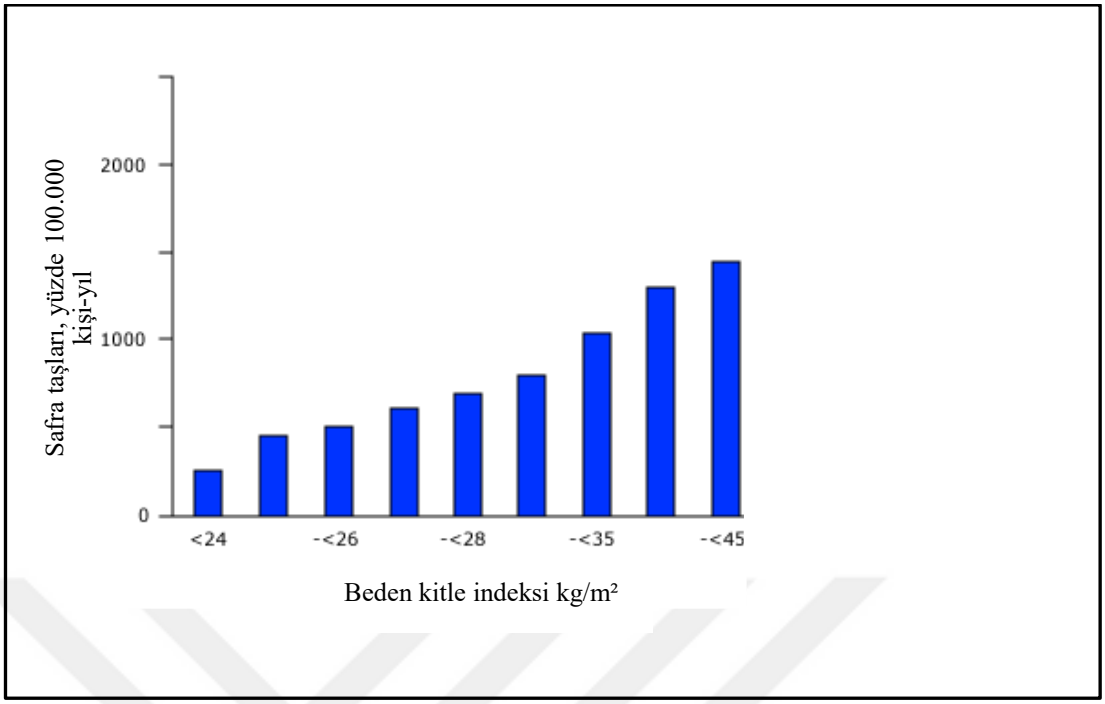
2.1.5.5. Aile Öyküsü ve Genetik

Aile öyküsü çalışmaları, safra taşı gelişiminde genetiğin önemli bir rol oynadığını göstermektedir. Araştırmacılar, safra kesesi taşı olan hastaların 171 birinci dereceden akrabalarında ve yaş uyumlu kontrollerin 200'ünde oral kolesistografi gerçekleştirmişlerdir (50). Safra taşları aile grubunda, yüzde 20.5'e karşılık yüzde 9 olacak şekilde iki kat daha sık meydana gelmiştir. Daha yakın tarihli bir çalışma safra taşı olan 105 hastanın, 330 birinci derece akrabasını ultrasonografi ile değerlendirmiş; safra taşı hastalığı %15.5 iken buna eşleştirilmiş kontrollerin sadece %3.6'sında bulunmuştur (51). Bu çalışmaların her ikisinde de kadın akrabalarda risk daha büyük saptanmıştır.

Yukarıda tanımlanan farklı etnik gruplar arasındaki safra taşı oranlarındaki büyük farklılık, genetiğin yanı sıra diyet ve kültürel alışkanlıklardan kaynaklanabilir. Dramatik bir örnek, son derece yüksek kolesterol safra taşı olan Pima Kızılderililerinde görülür: 25 yaş üstü kadınlarda yüzde 73 (21).

2.1.5.6. Obezite

Obezite (ideal vücut ağırlığının %120'sinden daha ağır olarak tanımlanır) muhtemelen artmış kolestrol sentezi ve salgısı nedeniyle kolestrol safra taşlarının gelişimi için iyi bilinen bir risk faktörüdür (52-55, Şekil 2.1.).



Şekil 2.1. Hemşire Sağlık Çalışması'nda semptomatik safra taşları (kolesistektomi veya yeni tanı konmuş semptomatik alınmamış safra taşı olarak tanımlanan) insidansı ile BKİ arasındaki ilişki (56).

Kadınlarda (33,57,58), morbid obezitesi olanlarda (55,59) ve riskin üç kat arttığı bildirilen genç yaş gruplarında (27) risk özellikle yüksektir.

Morbid obez kişilerde safra kesesi hastalığının görülme sıklığının ultrasonografi veya oral kolesistografiden beklenenden daha yüksek olabileceği de ileri sürülmüştür. Bir raporda, 62 morbid obez hastaya, mide çıkarma prosedürü sırasında profilaktik kolesistektomi uygulanmıştır (59). Normal görüntüleme çalışması yapılan 47 hastanın 40'ında safra kesesinde anormal histolojik bulgular izlenmiştir.

2.1.5.7. Hızlı Kilo Kaybı

Hızlı kilo kaybı aynı zamanda safra taşı oluşumu için bir risk faktörüdür. Yüksek oranda safra taşı oluşumu da çok düşük kalorili diyetlerle ilişkilendirilmiştir (60-62). Hızlı kilo kaybıyla birlikte oluşan safra taşları Kafkasyalılarda ve kadınlarda daha sık gözükmektedir.

Bunun gerçekleştiği mekanizma tam olarak anlaşılamamıştır. Bir rapor, kilo kaybı dönemlerinde safra kesesinde safra değişikliklerini değerlendirmiştir (63). Safra müsin içeriği 18 kat ve safra kalsiyum konsantrasyonu yüzde 40 artmıştır. Bu faktörler, kolesterol çekirdeklenme ve taş oluşumunu teşvik edebilir.

Safra taşlarının büyük çoğunluğunun asemptomatik olduğu genel popülasyonun aksine, kilo kaybına bağlı safra taşı olan kişilerin semptomatik olma ihtimalleri yüksektir. Örneğin, bir seride, hastaların %28'inde mide çıkarma prosedüründen sonra üç ay içinde acil kolesistektomi gerekmiştir (59).

Ursodeoksikolik asit (UDCA) ile profilaksinin, hızlı kilo kaybı sırasında taş oluşma riskini azaltmada etkili olduğu gösterilmiştir. Çok düşük kalorili bir diyetle tedavi edilen 1004 hastada yapılan bir araştırmada başlangıçta, 8. ve 16. haftalarda ultrasonografi yapılmıştır (62). Safra taşı insidansı, %28 olan plasebo grubu ile karşılaştırıldığında, 300, 600 ve 1200 mg/gün UDCA tedavisi alanlarda sırasıyla %8, %3 ve %2 olarak bulunmuştur.

Başka bir kontrollü çalışmada, 68 obez kişi, 520 kcal/gün diyet programına giriş anında UDCA (1200 mg/gün), aspirin veya plasebo alacak şekilde rastgele seçilmiştir (61). Hastalar 16 haftaya kadar tedavi edildi ve tedaviden üç ve dört hafta sonra tekrar değerlendirilmiş; UDCA ile tedavi edilen hastaların hiçbiri plasebo grubunda sırasıyla beş ve altı hastaya kıyasla safra taşı veya kolesterol kristalleri geliştirmemişlerdir ($p < 0.001$). Safra doygunluk endeksinin, plasebo alan grupta %20'lik artışla karşılaştırıldığında UDCA alanlarda yaklaşık %18 oranında düştüğü görülmüştür.

2.1.5.8. Diyabetes Mellitus

Diabetes mellitus, artmış safra taşı riski ile ilişkili görünmektedir. Örnek olarak, bir vaka kontrol çalışması, safra kesesi taşı olan veya kolesistektomi uygulanan 336 hastayı, 336 kontrol ile karşılaştırmıştır (64). Diyabet, safra kesesi hastalığı olanlarda daha sık görülmüştür (%11.6'ya karşı %4.8). Başka bir vaka kontrol çalışmasında, diyabetteki safra taşlarının yaygınlığı sadece kadınlarda gösterilebilmiştir (diyabetik olmayan kadınlarda yüzde 26, diğer tarafta yüzde 42) (65).

Diyabetin safra taşlarına nasıl yatkınlık kazandırdığı iyi anlaşılmamıştır. Hepatik insülin direnci önemli gibi gözükmektedir (66,67). Diğer katkıda bulunan faktörler, safra kesesi hipomotilitesinden ötürü biliyer staz oluşturan hipertrigliseridemi ve otonom nöropati olabilir (68).

2.1.5.9. Serum Lipidleri

Serum lipitlerinin safra taşı oluşumu üzerindeki kesin rolü bilinmemektedir. Safra taşları, apolipoprotein E4 fenotipi ve yüksek serum trigliseritleri ile pozitif ilişkili gibi gözükmektedir (69-71). Buna karşılık, safra taşları ile yüksek yoğunluklu lipoprotein arasında negatif bir ilişki vardır. Yüksek serum kolesterolü ve safra taşlarıyla bağlantılı kesin bir kanıt bulunmamaktadır (72).

2.1.5.10. Serum Bilirubin

Serum bilirubin seviyeleri ayrıca safra taşı gelişme riski ile ilişkili olabilir. Danimarka'da 61 212 kişi içeren bir popülasyon tabanlı çalışmada, en yüksek ondalıktaki ortalama bilirubin düzeyleri olan hastalarda semptomatik safra taşı hastalığı riski, daha düşük ortalama bilirubin düzeyleri olanlara kıyasla artmış bulunmuştur (Tehlike oranı 1.6,% 95 CI 1.3-2.0) (73).

2.1.5.11. Siroz

Safra taşları için siroz önemli bir risk faktörüdür. Artan risk, 1010 siroz hastası bulunan kombine kesitsel ve uzunlamasına bir çalışmada gösterilmiştir (74). Safra taşlarının genel prevalansı %29.5 saptanmıştır. Ortalama 50 aylık izlem sırasında, 618 hastanın 141'inde (yüzde 23) safra taşları gelişmiştir (Genel bir nüfusta beklenenden yaklaşık 10 kat daha yüksektir). Çok değişkenli analiz, Child sınıf B ve C sirozlu hastalarda (nedene bakılmaksızın) ve vücut kitle indeksi yüksek olan hastalarda riskin arttığını göstermiştir. Bu hastalarda artmış safra taşı oluşumu riski, karaciğer sentezinde ve safra tuzları ile konjuge olmayan bilirubin taşınımında azalma, yüksek östrojen seviyeleri ve yemeğe yanıtta bozulmuş safra kesesi kasılması içeren çeşitli faktörlere bağlı olabilir (75-77).

2.1.5.12. Safra Kesesi Stazı

Safra stazı ile sonuçlanan durumlar safra taşlarının daha yüksek prevalansı ile ilişkilidir. Normal durumda, safra kesesi safradan suyu absorbe eder. Eğer safra uzun süre safra kesesi içinde kalırsa, kolesterol ile fazla konsantre hale gelebilir ve böylece taş oluşumunu teşvik edebilir. Bu mekanizmanın yaygın örnekleri arasında omurilik yaralanmaları, uzamış açlık ve total parenteral beslenme (ikisi de safra kesesi aktivitesinin normal enteral stimülasyonunu engeller) ve aşırı somatostatin bulunur (78-83).

Safra taşları, uzun süreli total parenteral beslenmenin sık görülen bir komplikasyonudur (79,80). Bir örnek olarak, total parenteral beslenme ile tedavi edilen şiddetli kısa bağırsak sendromu olan 84 hastada yapılan bir çalışmada, %44'ünde asemptomatik safra taşı bulundu (80). Katkıda bulunduğu düşünülen iki faktör vardır: enteral uyarılma eksikliğinden dolayı biliyer staz ve ileal rezeksiyonlu hastalarda, safra asitlerinin enterohepatik dolaşımının kesilmesi, hepatik safra asidi salınımında bir azalmaya ve hepatik safra bileşiğinin, kolestrol ile ilgili olarak aşırı doymuş hale gelmesine neden olur.

Somatostatin, muhtemelen azaltılmış kolesistokinin salımıyla safra kesesinin boşalmasının güçlü bir inhibitörüdür. Bu nedenle, staz kaynaklı safra taşları somatostatinomalı hastalarda veya akromegali ve diğer bozuklukların tedavisinde somatostatin analoğu oktreotidinin uzun süreli uygulanmasında görülebilir (81-83). Oktreotid ile tedavinin ilk 18 ayı boyunca hastaların yüzde 25'ine kadar asemptomatik kolesterol safra taşı veya çamuru gelişir (82,83).

2.1.5.13. İlaçlar

Östrojen, oral kontraseptifler ve oktreotide ek olarak, iki başka ilaç da safra taşı oluşumunu teşvik edebilir: klofibrat ve seftriakson.

Şimdi nadiren kullanılan kolesterol düşürme ajanı olan klofibrat, safra taşlarıyla güçlü bir şekilde ilişkilidir. Fenofibrat da safra taşı oluşumu ile ilişkilendirilmiştir (84).

Fibratlar, safra asidi sentezinde, kolesterol 7-alfa-hidroksilaz, hız sınırlayıcı enzimini inhibe ederek safra asidi salgısını azaltmaktadır; bu, kolestrol ile aşırı doymuş safraya ve taş çökmesi ile sonuçlanır (85).

Fransa'da 5466 kişiyi içeren bir popülasyon çalışmasında, fibrat (esas olarak fenofibrat) kullanımı, artmış safra taşı oluşumu riski ile ilişkilendirilmiştir (ayarlanmış göreli risk 1.7; %95 GA 1-2.7, p=0.04) (84). Bezafibrat ve ezetimib ile yapılan bir çalışmada, safra taşları 12 aylık tedaviden sonra 659 hastanın 4'ünde (yüzde 0,6) gelişmiştir. Bununla birlikte, çalışma karşılaştırma için bir kontrol grubu içermemektedir (86).

Seftriakson hastanede yatan hastalarda biliyer çamur oluşumunun ana bir nedenidir. Safraya atılım seftriakson eliminasyonunu yüzde 40'a varana kadar kapsar ve safradaki ilaç konsantrasyonları, serumun 200 katına erişebilir (87,88). Aşırı doymuş olduğunda, seftriakson, kalsiyum ile kompleks yapar ve safradan çöker. Bu süreç muhtemelen enteral olarak beslenmeyen safra stazlı yoğun bakım ünitesi hastalarında güçlenmektedir.

2.1.5.14. Azalmış Fiziksel Aktivite

Fiziksel aktivite, semptomatik kolelitiazis riskinde azalma ile ilişkilidir. Bu, 45000'den fazla erkeğin sekiz yıllık takiplerinde 828'inde semptomatik safra taşı geliştirdiği prospektif bir kohort çalışması olan Hekimlerin Sağlık Araştırması'nda gösterilmiştir (89). Fiziksel aktivitenin en düşük beşte birlik kesimindeki erkeklerde, en yüksek beşte birlik grupta olanlar ile karşılaştırıldığında, 40-64 yaş arasında 1.72'lik ve 64 yaş üstünde 1.33'lük bir rölatif riski bulunmuştur. Erkeklerde semptomatik safra taşı vakalarının yüzde 34'ünün haftada beş kez 30 dakikalık dayanıklılık tipi antrenmanla önlenebileceği tahmin edilmiştir.

Hemşirelerin Sağlık Çalışması da, semptomatik safra taşılarının önlenmesi için fiziksel aktivitenin faydasını göstermiştir (90). Çalışmaya, 40-65 yaş arasındaki 60 290 kadın dahil edilmiş; 10 yıllık takipte 3 257 kadına kolesistektomi yapılmış. Çok değişkenli analizde kadınlar için fiziksel aktivitesi en düşük beşte birlik kesimde, en yüksek beşte birlik kısmla kıyaslandığında göreli risk 0.69 bulunmuştur. Bunun aksine, sedenter bir yaşam tarzına sahip kadınlarda kolesistektomi riski yüksek saptanmıştır (göreceli risk 1.42).

2.1.5.15. Crohn Hastalığı

Safra taşlarının yaygınlığı Crohn hastalığı olan hastalarda artar (91-94). Örneğin, İsveç'teki nüfusa dayalı bir çalışmada, Crohn hastalığı olanların yüzde 26'sında safra taşı tespit edilmiş ve bu oran genel popülasyonun yaklaşık iki katı olarak görülmüş (91). Ileal Crohn hastalığı olanlarda (veya ileal rezeksiyonu yapılan hastalarda) safra taşları, belki de bilirubinin değişmiş enterohepatik döngüsünden dolayı safra kesesindeki safrada artmış bilirubin konjügatları, konjüge olmayan bilirubin ve total kalsiyum konsantrasyonunu yansıtacak şekilde sıklıkla pigment esaslı bulunmuştur (92).

2.1.5.16. Hemoliz

Hemoliz ile ilişkili bozukluklar, pigmentli safra taşı riskini artırır.

2.1.6. Koruyucu Faktörler

2.1.6.1. Statinler

Statinlerin kullanımı safra taşı hastalığı riskinde azalma ile ilişkilendirilmiştir. Bir vaka-kontrol çalışmasında kolesistektomi gerektiren safra kesesi hastalığı olan 27 035 hasta, 106 531 eşleştirilmiş kontrol ile karşılaştırılmıştır (95). Uzun süreli statin kullanımı (>20 reçete doldurulmuş), kolesistektomi gerektiren safra taşı hastalığının azalması ile ilişkili bulunmuştur (düzeltilmiş OR 0.64). Statinlerin koruyucu etkisi ise kullanımından yaklaşık 1 ila 1.5 yıl sonra görülmeye başlanmış.

Benzer sonuçlar, Danimarka'dan bir popülasyon çalışmasında, safra taşı hastalığı olan 32 494 hasta ile gözlenmiştir (96). Vakalar 324 925 kontrol ile eşleştirilmiş; en az 20 reçete dolduran şu anki statin kullanıcıları arasında safra taşı hastalığına yakalanma olasılığı oranı, kullanmayanlara kıyasla 0.76 saptanmıştır. En az 20 reçete dolduran önceki kullanıcılarda, olasılık oranı 0.79 bulunmuştur.

2.1.6.2. Askorbik Asit

Askorbik asit eksikliğinin (C vitamini) gine domuzlarında safra taşı oluşumu ile ilişkili olduğu gözlemi, insanlarda askorbik asit seviyeleri ile safra taşları arasındaki ilişkinin araştırılmasını sağlamıştır. Bir çalışmada, 7 042 kadın ve 6 088 erkek, Üçüncü Ulusal Sağlık ve Beslenme İnceleme Araştırması'na alınmış ve bu ankette, klinik veya asemptomatik safra taşı öyküsünün, serum askorbik asit seviyeleri ile korelasyon gösterdiği saptanmıştır (97). Kadınlarda serum askorbik asit düzeylerindeki (27 mikromol/L) her standart sapma artışının, klinik safra kesesi hastalığının yüzde 13 daha düşük prevalansıyla ilişkili olduğu gözlenmiştir. Belirsiz sebeplerden ötürü, ilişki erkeklerde bulunmamıştır. Askorbik asidin faydası, kolesterol katabolizması üzerindeki etkisiyle ilişkilendirilebilir.

2.1.6.3. Kahve

Kahve tüketimi, safra taşı gelişme riskinde azalma ile ilişkilendirilmiştir. 227 749 katılımcıyı içeren bir meta-analizde, prospektif çalışmalar incelendiğinde kahve içen hastalarda safra taşı gelişimi içmeyen hastalara göre daha düşük bulunmuştur (göreceli risk [RR] 0.83; %95 GA 0.76-0.89) (98). En yüksek kahve tüketimi düzeyine sahip hastalar arasında en düşük riskin görüldüğü bir doz-yanıt ilişkisi tespit edilmiştir (günde altı bardak tüketen katılımcılar için RR 0.75; %95 GA 0.64-0.88).

Çalışmalardan birinde, ılımlı kahve tüketimi, 46 000 erkek sağlık çalışanı olan ve 10 yıl kadar süreyle takip edilen bir kohortta, azalmış semptomatik safra taşı hastalığı riski ile ilişkilendirilmiştir (99). Günde iki veya üç bardak düzenli kahve içen kişilerde, takip sırasında semptomatik safra taşı geliştirme olasılığı yaklaşık yüzde 40 daha düşük bulunmuştur. Fayda, günde dört veya daha fazla bardak içenlerde daha fazla görülmüştür (göreceli risk 0.55). Buna karşın, kafeinsiz kahve koruyucu bulunmamıştır. Düzenli kahve tüketiminin benzer bir faydası 81 000 kadını içeren bir kohort çalışmasında kaydedilmiştir (100).

Fayda mekanizması kesin olarak bilinmemektedir. Kahve, kolestrol safra taşı oluşumunda yer alan hepatobiliyer süreçler üzerinde çeşitli etkilere sahiptir.

2.1.6.4. Sebze Proteinleri ve Fındık

Hemşirelerin Sağlık Çalışması, enerji dengeli bir diyet bağlamında artmış sebze proteini tüketimini kolesistektomi için koruyucu bir faktör olarak tespit etmiştir (101). Alımların en yüksek ve en düşük beşte birlik kısmıları karşılaştırıldığında, risk, yaklaşık %20 oranında azalmış (göreceli risk 0.79, %95 GA 0.71 ila 0.88) ve önemli bir doz-yanıt ilişkisi izlenmiştir. Ayrıca günlük fındık tüketimi ile ilişkili erkeklerde azalmış safra taşı hastalığı riski vardır (102).

2.2. Safra Kesesi Polipleri

Safra kesesi polipleri, safra kesesi mukozal duvarının dışarıya büyümesidir. Bunlar genellikle tesadüfen ultrasonografide veya kolesistektomi sonrası bulunur. Ultrasonografide tespit edildiğinde, klinik önemi büyük oranda malign potansiyel ile ilgilidir. Bu lezyonların çoğunluğu neoplastik değildir ancak hiperplastiktir ya da lipid birikimlerini (kolesterolozis) temsil eder. Yalnızca görüntüleme çalışmaları, safra kesesi karsinomu veya premalign adenom olasılığını dışlamak için yeteri kadar spesifik değildir. Ayrıca benign lezyonlar bile safra kesesi taşlarına benzer semptomlara yol açabilir (103).

Ultrasonografinin yaygın kullanımı, safra kesesi polipoid lezyonlarının tanısını gittikçe sıklaştırırken, bu lezyonların değerlendirilmesi için en uygun stratejiler henüz tam olarak belirlenememiştir.

2.2.1. Epidemiyoloji

Rezeksiyon yapılan safra kesesi hastalarının yüzde 0.004 ila 13.8'inde (104), ultrasonografiyle değerlendirilen safra keselerinin yüzde 1.5 ila 4.5'inde (105,106) safra kesesi polipleri gözlenmiştir. Bir raporda polip varlığı ile hastanın yaşı, cinsiyeti, kilosu, gebelik sayısı, ekzojen kadın hormon kullanımı ya da genellikle safra taşlarıyla ilişkili olduğuna inanılan diğer risk faktörleri arasında herhangi bir ilişki gözlenmemiştir (106). Safra kesesi polipleri, çocuklarda, birincil bir hastalık olarak veya metakromatik lökodistrofi, Peutz-Jeghers sendromu ya da pankreatobiliyer

maluniyon da dahil olmak üzere diğer durumlarla birlikte nadiren tanımlanmıştır (107).

Büyük nüfus çalışmalarının birçoğu, genellikle ilişkisiz koşullar için kitle tarama programlarının bir parçası olarak, Asya popülasyonlarında gerçekleştirilmiştir.

3 647 Çinlinin ultrasonografik incelemesinde 701 olguda (%19.2) safra kesesi anormallikleri bildirilmiştir (108). Spesifik olarak bu çalışmada, safra kesesi taşları prevalansına (%7.8) benzer şekilde 247 kişide (%6.7) safra kesesi polipoid lezyonu (SKPL) tespit edilmiştir. Daha önce kolesistektomi uygulanmış, eşzamanlı safra taşı ve polip olan hastalar ile yetersiz sonografik incelemeleri olanların dışlanmasının ardından bu verilerin daha ileri analizi sonucunda genel SKPL sıklığı %6.9 olarak bulunmuştur (108, tablo 2.2.).

Tablo 2.2. Yetişkinlerde safra kesesinin polipoid lezyonlarının prevelansı

Yazar, yıl (referans)	Hasta poülasyonu	Kişi sayısı	Prevalans (%)
Okamoto ve ark., 1999 (109)	Japon	194 767	5.6
Segawa ve ark., 1992 (110)	Japon	21 771	5.6
Moriguchi ve ark., 1996 (111)	Japon	4 343	2.6
Shinchi ve ark., 1994 (112)	Japon (sadece erkekler)	2 739	5.3
Chen ve ark., 1997 (108)	Çinli	3 647	6.9
Heyder ve ark., 1990 (105)	Alman	14 841	1.5
Jorgensen ve ark., 1990 (106)	Danimarkalı	3 608	4.8
Collett ve ark., 1998 (113)	Yeni Zelandalı (diyabetikler ve kontroller)	1 254	6.7
Pandey ve ark., 1996 (114)	Hint	610	0.32

Benzer büyük Japon araştırmalarında, prevelans oranları %2.6 (111) ve %5.6 (110) olarak bildirilmiştir. Safra kesesi polipleri erkeklerde (%6.3) kadınlara göre daha sık bulunmuştur (%3.5, P <0.001). Asemptomatik hastalarda ultrasonografiyi

değerlendiren bugüne kadarki en büyük çalışma, Okamoto ve arkadaşları tarafından bildirilmiştir (109). 194 767 Japon hastasında safra kesesi taşları %4.1, safra kesesi polipleri %5.6 olarak tespit edilmiştir.

Prevalans rakamları, Avrupa popülasyonları üzerinde yapılan çalışmalardan da bildirilmiştir (Tablo 2.2.). Danimarka'da ultrasonla yapılan bir çalışmada, safra kesesi poliplerinin prevalansı Asya popülasyonlarındakine benzer şekilde (erkeklerin %4.6 ve kadınların %4.3'ü) (106) ve Almanya'da yapılan bir çalışmada prevelans %1.5 olarak bildirilmiştir (105). İlginç olarak, Hindistan'da yapılan bir araştırmada yalnızca %0.32'lik bir yaygınlık bildirilmiştir (114). Bu nedenle, safra kesesi poliplerinin görülme sıklığı raporlar arasında çok farklı görünmektedir ve incelenen popülasyonun yanı sıra çalışma tasarımı ile ilişkili görünmektedir (Tablo 2.2.).

2.2.2. Sınıflandırma

Safra kesesi poliplerinin sınıflandırılması ilk kez 180 benign tümörün gözden geçirilmesi üzerine 1970'de önerildi (115). Genel kural olarak, polipoid lezyonlar benign veya malign olarak kategorize edilebilir (116,117, Tablo 2.3.).

Tablo 2.3. Safra kesesi poliplerinin değişik patolojik tiplerinin göreceli sıklığı (116,117).

Tip	**Sıklık (%)**
Benign Polipler	
Kolesterol polipleri	60
Adenomyomalar	25
İnflamatuvar polipler	10
Adenomlar	4
Çeşitli:	1
Leiomyomlar	
Fibromlar	
Lipomlar vb.	
Malign Polipler	
Adenokarsinom	80
Çeşitli:	20
Müsinöz kistadenomlar	
Skuamöz hücreli karsinom	
Adenoakantomlar	

Benign lezyonlar, neoplastik veya non-neoplastik olarak daha da alt bölümlere ayrılmıştır:

- En yaygın benign neoplastik lezyon adenomdur. Leiomyomlar ve lipomlar gibi benign mezodermal tümörler nadirdir.
- En yaygın benign non-neoplastik lezyonlar (psödotümörler), kolesterol polipleridir (varlığı "kolesterolozis" olarak anılır), ardından adenomyomalar (varlığı "adenomyomatozis" olarak anılır) ve inflamatuar polipler gelir (104,115). Kolesterolozis ve adenomyomatozis, safra kesesinin mukozal anomalileridir. Onlar, iltihap özelliklerinden yoksun ancak hiperplazi özellikleri sergilediklerinden dolayı akut kolesistit gibi inflamatuar koşullardan ayırmak için 1960'da tanıtılan bir ifade olan "hiperplastik kolesistozis" olarak anılmaktadırlar (118). Bazı veriler, adenomyomatozisin artmış safra kesesi kanseri riski ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.
- Safra kesesinde en sık görülen malign lezyon adenokarsinomdur. Adenomların adenokarsinomlardan çok daha fazla bulunduğu kolonun aksine, safra kesesi adenokarsinomları safra kesesi adenomlarına göre çok daha yaygındır. Safra kesesinin skuamöz hücreli karsinomları, müsinöz kistadenomları ve adenoakantomları nadirdir.

2.2.2.1. Kolesterolozis ve Kolesterol Polipleri

Kolesterolozis, 1857'den beri, Virchow'un yağ metabolizmasında safra kesesinin rolü üzerine bir raporda tanımlamasıyla bilinmektedir (119). Kolesterolozis, safra kesesi duvarının mukozasında lipid birikimi ile karakterizedir. Genellikle kolesistektomi sırasında veya ultrasonografide tesadüfen teşhisi konan benign bir durumdur. Bununla birlikte, bazı hastalarda safra taşlarının neden olduğu semptomlara ve komplikasyonlara yol açabilir.

- *Kolesterolozis Epidemiyolojisi:* Kolesterolozis sık görülür; cerrahi çalışmalardaki prevalansı %9 ila %26 arasında değişmektedir (119). 1 300 vakadan oluşan büyük bir otopsi serisi prevalansının yüzde 12 olduğunu tespit etmişlerdir (120). Safra taşı ile ilişkili kolesterolozis safra kesesinde

en yaygın patolojik bulgudur (106). Çoğu cerrahi serisi, safra taşı oluşumu ile benzer risk faktörlerini öne sürmektedir. Bununla birlikte, yukarıda belirtildiği gibi, bir ultrason araştırması, safra taşı için bilinen herhangi bir risk faktörü ile herhangi bir ilişki göstermemiştir (106).

Benzer şekilde, safra taşı hastalığının kadınlarda daha yaygın olduğu bilinmekle birlikte, bir otopsi serisinde kolesterolozis yaygınlığının kadınlar ve erkekler arasında eşit olduğu bulunmuştur (120). Bu çelişkili gözlemler, cerrahi serilerdeki gözlemin genellikle semptomatik hastalardaki safra kesesi üzerine odaklanmasıyla açıklanabilir; bu, mutlaka otopside veya ultrasonografik çalışmalarda bulunmayabilir.

- *Kolesterolozis Patolojisi:* Kolesterolozis, safra kesesi mukozasına trigliseridlerin, kolesterol öncüllerinin ve kolesterol esterlerinin anormal depolanmasından kaynaklanır. Lipid birikimi genellikle çıplak gözle görülebilen sarı tortular oluşturur. Sarı renkli tortuların hiperemik mukozanın arka planında görünümü bu bulgunun "çilek safra kesesi" olarak tanımlanmasına yol açtı.

Ana mikroskobik özellik, yağ yüklü makrofajların uzamış villus içinde var olmasıdır. Makrofajların sitoplazmasındaki lipidlerin çoğu, polarize ışık mikroskobunda çift difraksiyonlu sıvı kristaller formundadır ve makrofajlara karakteristik bir köpük görünüm verir.

Hiperplastik villus, bu hücrelerle epitelin altında küçük sarı nodüller oluşturularak doldurulur ve şişirilir. Olguların yaklaşık üçte ikisinde, bu nodüllerin çapı 1 mm'den daha azdır, bu da mukozaya, kolesterolozisin diffüz veya düzlemsel tipinin karakteristik olan kaba ve granüler görünümünü verir. Olguların geri kalan üçte birinde nodüller daha büyük ve polipoid görünümdedir (polipoid form) (120).

Polipoid formda, tortular, çekirdeği lipit dolu makrofajlardan oluşan, kırılgan bir epitel pedikülüyle altta yatan mukozaya tutunmuş, soliter veya multipl kolesterol poliplerine neden olurlar. Bu polipler parçalanabilir, bu da kolik ağrı, pankreatit ve tıkanma sarılığını içeren küçük safra taşlarınınkine benzer komplikasyonlara yol açabilir.

2.2.2.2. Adenomyomatozis

Adenomyomatozis, mukozanın aşırı büyümesi, kas duvarı kalınlaşması ve intramural divertikül ile karakterize safra kesesinin bir anormalliğidir. Adına rağmen, bu durum safra kesesi epitelyumunda herhangi bir adenomatöz değişiklik içermez. Genellikle premalign bir durum olduğu düşünülmese de, kanser nedeniyle rezeke edilen safra keselerinde bazen adenomyomatozise rastlanması bunun premalign bir durum olduğunun öne sürülmesine yol açmıştır (121). Ancak, ilişki ve önemi belirsizliğini koruyor. Bununla birlikte, bir çalışmada, segmental adenomyomatozisli hastaların %89'unda, özellikle segmental tipte, adenomyomatozisle safra taşı arasında net bir ilişki saptanmıştır (122).

- *Adenomyomatozis Epidemiyolojisi*: Safra kesesinin adenomyomatozisi, bazı istisnalar dışında (123), çoğu raporda kolesterolozisten daha az yaygındır (124). Örneğin bir raporda 10 000'in üzerinde kolesistektomide sadece 103 adenomyomatozis vakası (%1) görülmüştür (124). Bu kolesterolozisin çok daha yüksek prevalansı ile karşılaştırılmıştır (yüzde 9 ila 26) (119). Adenomyomatozis kadınlarda daha sıktır.
- *Adenomyomatozis Patolojisi*: Anormallik diffüz, segmental (halka şeklinde) veya safra kesesinin fundusuna lokalize olabilir.

Diffüz adenomyomatozis, mukozal yüzeyin kalınlaşmasına ve düzensizliğine ve kas tabakasında, safra kesesi duvarında kist benzeri yapılara veya safra kesesinin mukozasından uzanan polipoid projeksiyonlara neden olur. Erken evrelerde, epitelin intramural uzantısı, lamina propriada mukoza biriktiren tübüller ve kriptler oluşturur. Sıvı dolu mukozal cepler sonunda muskularis propria arasından safra duvarı duvarına fıtıklaşır ve büyük incelemede safra kesesi duvarındaki safra havuzu olarak görülen kistik yapıları oluştururlar (Rokitansky-Aschoff sinüsleri). Fıtıklaşma noktası, muskularis hipertrofisine bağlı olarak kapalı görünebilir.

Segmental tipte, çevresel bir halka, safra kesesini birbirine bağlı ayrı bölmelere böler.

Lokalize tipte, kistik yapı genellikle fundusta lümende projeksiyon yapan, ultrasonografide polip görünümü veren bir nodül oluşturur (121,123,125,126). Söz konusu bölgedeki kas tabakası genellikle normal kalınlığının üç ila beş katına kadar kalınlaşır (121,125).

- *Adenomyomatozis ve Safra Kesesi Kanseri*: Genel olarak premalign bir durum olarak görülmese de, segmental veya fundal adenomyomatozis alanında ortaya çıkan safra kesesi kanseri ile ilgili birçok rapor mevcuttur, ancak bu ilişki yayınlanmış serilerde tutarlı bir bulgu değildir.

3 197 ardışık, seçilmemiş kolesistektomi serisinde safra kesesi kanseri, segmental adenomyomatozisli hastaların %6.4'ünde, diğer tüm kolesistektomilerin %3.1'inde bulunmuştur (127).

4 560 hastadan oluşan benzer bir retrospektif seride, safra kesesi kanseri, segmental adenomiyomatozis olan hastaların %6.6'sında, olmayanların ise %4.3'ünde (p=0.049) tespit edilmiştir (128).

Diğer taraftan, 4 704 kişilik bir kolesistektomi serisinde, adenomyomatozis oranı %2.4 bulunmuş, ancak bu hastaların rezeke edilen safra keselerinin hiçbirinde kanser saptanmamıştır (129).

Yedi yılda tespit edilen ve bu merkezdeki tüm kolesistektomilerin %3.3'ünü oluşturan safra kesesi adenomyomatozisi olan 30 hastadan olaşan bir çalışmada, bu hastaların hiçbirinde safra kesesi kanseri vakası bulunmamış, ancak safra taşlarıyla ilişkisi gösterilmiştir (130).

Kolesistektomi uygulanan 1099 hastadan oluşan bir seride, safra taşları ile güçlü bir ilişki içinde olan ancak herhangi bir kanser teşhisi konulmayan adenomiyomatozis %14.2 oranında bulunmuştur (122).

Bir seri, adenomyomatozisli hastalarda safra kesesi kanserinin daha ileri kanserle ilişkili olabileceğini öne sürmüştür; safra kesesi kanseri olan 97 hastadan oluşan bir seride hastaların yüzde 25'inde adenomyomatozis pozitif saptanmış ve bu hastalarda daha ileri bir T evresi, lenf nodu ve uzak metastaz için artmış bir risk bulunmuştur. Yazarlar, adenomyomatozis varlığının safra kesesi kanserinin erken tespitini önleyebileceğini öne sürmektedir (131).

Şu anda adenomyomatozis varlığının safra kesesi kanseri riskini arttırdığına dair kesin bir kanıt bulunmamaktadır. Eğer risk artarsa, artan risk büyüklüğü muhtemelen küçük gibi gözükmektedir (muhtemelen ortalama riskin iki katından fazla değildir). Son olarak, adenomyomatozis varlığının, muhtemelen görüntüleme çalışmalarında kanserin erken teşhisini engellediğinden, daha ileri evre safra kesesi kanseri ile ilişkili olduğuna dair kanıtlar vardır.

2.2.2.3. İnflamatuvar Polipler

İnflamatuvar polipler neoplastik olmayan poliplerin en az rastlanan türüdür. Ultrasonografik muayenede saplı veya pedünküle olarak görünürler ve plazma hücreleri ve lenfositleri olan fibröz doku ve granülasyondan oluşurlar. Poliplerin çapı genelde 5-10 mm arasındadır, ancak 1 cm'den büyük inflamatuvar polipler de tarif edilmiştir. Bu büyük polipler safra kesesi karsinomuyla karışabilir (132).

2.2.2.4. Çeşitli Diğer Polipler

Safra kesesinin diğer benign neoplazmları, örneğin fibromlar, lipomlar ve leiomyomlar çok nadirdir. Bu poliplerin doğal gidişatı iyi tanımlanmamıştır, ancak muhtemelen gastrointestinal sistemin diğer bölgelerindeki muadilleriyle benzerdir.

2.2.3. Safra Kesesi Polipleri için Risk Faktörleri

Birçok çalışma, hastaları SKPL oluşumuna yatkınlık yaratan bireysel risk faktörlerini belirlemeye çalışmıştır. Hastanın yaşı ve cinsiyeti gibi demografik faktörlerin etkisi değişkendir. Çoğu rapor, yaşamın 3. ila 5. dekadlarında safra kesesi poliplerinin en yüksek prevalansını belgelemiş olsa da, hasta yaşı ile tutarlı ilişkiler bildirilmemiştir (106, 108, 110). Örneğin, çok değişkenli analiz kullanılarak Chen ve arkadaşları (108), Çinli kişilerde SKPL gelişimine yaşın etkisini gösterememiştir. Diğer araştırmacılar da benzer bulgular bulmuşlardır (106). Öte yandan Segawa ve arkadaşları, Japon erkeklerinde ve 70 yaşın altındaki kadınlarda SKPL'nin önemli bir yaşa bağlı prevalansını bildirmişlerdir (110); en yüksek prevalans 40-50 yaş arası erkeklerde görülmüştür (110). Cinsiyetin SKPL oluşumu üzerindeki etkisi de çalışmalar arasında uyumsuz olmuştur. Bazı raporlar, safra kesesi poliplerinin erkeklerde daha sık olduğunu (105,108,110,113), diğerleri kadınlarda artmış bir sıklık olduğunu (133-135) veya cinsiyetler arasında fark olmadığını belirtmektedir (106,111). Genel olarak, safra taşı hastalığının aksine, SKPL erkeklerde baskın görünüyor. Okamoto ve arkadaşları 194 767 Japon katılımcının katıldığı bugüne kadarki en geniş tarama çalışmasında erkeklerin %6.9'unda, kadınların %4.5'inde SKPL'yi bildirmişlerdir (109).

Diğer demografik değişkenlerin SKPL prevalansı üzerine belirgin etkileri belirlenmemiştir. Obezite bazen SKPL gelişimiyle ilişkili olmasına rağmen (110), fiziksel aktivite, parite, ekzojen kadın hormonlarının kullanımı ve alkol tüketimi gibi diğer demografik faktörler daha az önemli görünmektedir. Jorgensen ve Jensen (106), sigaranın sadece erkeklerde koruyucu bir etkiye sahip olduğunu bildirmiş ancak diğer araştırmacılar bu bulgularını gösterememiştir (112).

Benzer şekilde SKPL ile plazma lipid profili (108), hepatit B virüs taşıyıcılığı (108) ve karaciğer fonksiyonu (108) gibi biyokimyasal parametreler arasında bir ilişki olduğuna dair bir kanıt bulunmamaktadır. Chen ve arkadaşları (108) aşikar diyabetes mellitusun değil ama glikoz intoleransının safra kesesi poliplerinin gelişimi için bir risk faktörü olduğunu bulmuşlardır. Hiperglisemiye bağlı safra kesesi bozulmuş motilitesinin, glukoza dirençli hastaları safra kesesi poliplerinin oluşumuna yatkın hale getirebileceğini önermişlerdir. Bununla birlikte, aşikar diyabetli hastalarda, kendi çalışmalarında ve diğer prevalans çalışmalarında benzer bir bulgunun olmaması nedeniyle (106,112,113), bu ilişkinin geçerliliği sorgulanmaktadır.

Yukarıdaki tartışmalardan da anlaşılacağı üzere SKPL ile yaş, cinsiyet, vücut kütle indeksi ve diyabetes mellitus arasında tutarlı bir ilişki olmaması safra taşlarının risk faktörü profiline benzememektedir (136). Safra kesesi polipleri ile taşlar arasındaki ilişkiyi araştıran literatür çelişkilidir. Wolpers (137) ultrasonografi ile SKPL tanısı alan ve safra taşı bulunmayan 181 hastayı ortalama 9.5 yıl izlemiş. SKPL olan hastalarda, polip bulunmayan insanlardan oluşan kontrol grubuna kıyasla taş gelişme oranında herhangi bir artış olmamıştır. Benzer şekilde, Danimarka'da 3608 asemptomatik bireyin sonografik çalışmasında Jorgensen ve Jensen (106) hem taş hem de polip içeren yalnızca üç safra kesesi bulmuşlardır. Yazarlar, safra kesesi taşları ile SKPL arasındaki negatif ilişkinin, hareketli taşların safra kesesi polipleri üzerine yıkıcı bir mekanik etkisinden veya safra taşlarının varlığında sonografik olarak SKPL'nin saptanmasındaki zorluklardan kaynaklanabileceğini önermişlerdir (106). Diğerleri ise, safra kesesi polipleri ile taşlar arasında pozitif bir ilişki bulmuşlardır (138).

Safra kesesi polipleri, Peutz-Jeghers sendromu (139,140) ve Gardner sendromu (141,142) dahil bağırsaktaki polip oluşumu ile ilişkili konjenital gastrointestinal sendromlu hastalarda da ortaya çıkar. Safra kesesi poliplerinin sıklığı HIV enfeksiyonu olan hastalarda da artabilir. Kolestatik karaciğer enzimlerinin ya da karın ağrısı

araştırılması için endoskopik retrograd kolanjiyopankreatografi yapılan 83 HIV pozitif hastayı içeren bir çalışmada, kuşkusuz seçilmiş bir popülasyonda, 15 hastada (%18.1) intraluminal polip bulunmuştur (143).

2.2.4. Klinik Özellikleri

Safra kesesi polipleri tipik olarak karın radyolojik görüntülemesi sırasında tesadüfen saptanır. Bunların önemi malignite potansiyeli ile ilgilidir.

Safra kesesi polipleri, tiplerine veya etyolojilerine bakılmaksızın, biliyer ağrı ile ilişkili olabilir. İleri sürülen ağrı mekanizmalarından biri polipin Hartmann poşu içine prolapsusunu içerir; safra kesesi ejeksiyonu sırasında ortaya çıkarsa, spontan redüksiyonla birlikte azalan biliyer tip ağrıya neden olabilir (144). Bir diğer muhtemel mekanizma, safra kesesi lümeninde serbestçe bulunan bir polipin serbest kısmının, safra taşı ile aynı şekilde sistik kanalı tıkayarak biliyer kolik veya kolesistite yol açabilmesidir (145). Ayrılan kısım ortak safra kanalını tıkayarak tıkanma sarılığı (146) ve pankreatit de (147) oluşturabilir.

3797 kolesistektomi incelemesinde safra taşı saptanmayan 55 safra kesesi kolesterolozis olgusu tespit edildi. Bu hastalardan 27'si kolesistektomi sonrası kaybolan tekrarlayan akut pankreatit atakları ile başvurdu. Safra keselerinde polipoid görünümlü açık kolesterolozis vardı. Yazarlar, serbest kolesterol poliplerinin Oddi sfinkterinde geçici olarak etkisi olduğunu ve pankreatit oluşturduğunu ileri sürdüler (147).

Biliyer ağrıya ek olarak, kolesterolozis ve adenomyomatozis kronik dispeptik karın ağrısı ile de ilişkilendirilmiştir. Kolesistektomi yapılan ve kolesterolozis saptanan 269 hastayı içeren bir çalışmada hastaların yüzde 96'sında şiddetli olarak tanımlanan karın ağrısı olmuş ve çoğunluğunda ağrı iki yıldan uzun süre devam etmişti. Aynı çalışmada bildirilen diğer belirtiler bulantı, kusma (yüzde 61) ve dispepsi (yüzde 60) idi. Bu semptomların çoğu, kolesistektomiden sonra gerilemiştir (148). Başka bir çalışmada, kronik karın ağrısı olan 55 hastanın 35'ine kolesistektomi yapılmış; 20 hastada kolesterolozis tespit edilmiş, bunlardanda 19’unun semptomlarında düzelme olmuş (149).

Poliplerin, kolesterolozisin ve adenomyomatozisin dispeptik semptomlardan sorumlu olabilen zayıf safra kesesi boşalmasına ve bölümlendirilmesine yol

açabileceği öne sürülmüştür. Bununla birlikte, bu bulguların mekanizması belirsizliğini korumaktadır çünkü bu gözlemler diğer çalışmalarda doğrulanmamıştır ve cerrahinin sonuçları değişkendir. Bu nedenle, bu lezyonların kronik dispeptik ağrıya yol açıp açmayacağı tartışmalıdır.

2.2.5. Malignite Riski

Safra kesesi polipleri ile ilgili en büyük endişelerden biri benign ve malign kitlelerin ayrımıdır. SKPL'nin çoğunluğu iyi huylu olmasına rağmen (seriye bağlı olarak yaklaşık %75), malign lezyonlardan ayrımı zor olabilir. Çünkü safra kesesi karsinoması genellikle geç ortaya çıkar ve kötü bir prognoz gösterir, prognozu etkilemek için lezyonlar hâlâ mukozayla sınırlıyken, erken tespit edilmelidir. Sonuç olarak, SKPL'de malignite olasılığını artıran özellikleri tanımlamak için bir literatür zenginliği ortaya çıkmıştır (150, Tablo 2.4.).

Tablo 2.4. Safra kesesi polipoid lezyonlu hastalarda maligniteyi öngören faktörler (149).

Risk Faktörü	Referans(lar)
Lezyon >10 mm	135, 151-158
Soliter lezyon	153, 154, 159
Yaş >50-60	151, 152, 154, 155, 159
Polip büyümesi	156
Eş zamanlı safra taşları	152, 154, 160
Adenomatöz polipler	155, 161-164
Sapsız lezyonlar	156, 157, 165
Safra kesesi duvar kalınlaşması	157

Polip(ler)in boyutu, sayısı, şekli ve hastanın yaşı da dahil olmak üzere birçok özellik önemli ayırt edici özellik olarak ortaya çıkmıştır.

Örneğin, safra kesesi rezeke edilen ve küçük polipleri (çap 2.0 cm'den küçük) olan 74 hastayı kapsayan bir çalışmada, 44 vakada kolesterol polipleri (%59), beş vakada adenom (%7), altı vakada kanser (%8) ve 19 vakada hiperplastik polipler ve

adenomyomatozis dahil olmak üzere diğer vakalar (%26) saptanmıştır (153). Kolesterol polipleri ve adenomlarının ortalama çapları sırasıyla 3.7 mm ve 6.0 mm iken, karsinomların ortalama çapı 10.8 mm izlenmiş. Kolestrol poliplerinin neredeyse tamamının (%97) çapı 10 mm'den az ve %82'sinin 5 mm'den küçük bulunmuş. Aksine, adenom veya karsinomların sadece %6'sının çapı 5 mm'den küçük görülmüş (153). Önemlisi, her gruptaki lezyonların sayısının da farklı olmasıdır.

Neoplastik lezyonların yaklaşık %80'i soliter (ortalama adenom sayısı 1.40, ortalama karsinom sayısı 1.16) iken, kolesterol polipleri çoğunlukla (%50, ortalama 3.09) multipl izlenmiş. Bu seride dört veya daha fazla polipe ait tüm vakalar kolestrol polipleri olarak bulunmuş. 10 mm'yi aşan poliplerin %50'sinden fazlası ise neoplastikmiş. Üçten az polip (çap 5-10 mm) olanlarda neoplazm sıklığı %37 tespit edilmiş (153). Diğer araştırmacılar, polip sayısının ayırdedici bir özellik olarak önemini teyit etmiştir (153-155). Örneğin, Yang ve ark. (154) histolojik olarak onaylanmış SKPL'si olan 172 hastanın analizinde, 13 malign SKPL'nin tümünün yalnız olduğunu bildirmişken, multipl SKPL'li 86 hastanın hiçbirinde malignite saptamamıştır.

Malign lezyonlardan benign lezyonların ayrımında polip boyutunun önemini destekleyen birkaç başka rapor bulunmaktadır (152,155,156). Koga ve arkadaşları (152), kolesistektomi uygulanan 411 hastanın retrospektif çalışmasında; 32 hastada benign polip, 8 hastada malignite olduğunu bildirmişlerdir. Bu çalışmada benign SKPL'nin %94'ünün çapı 10 mm'den az iken, kanserlerin %88'i bu çapı aşmıştır. Benzer şekilde, SKPL için rezeksiyon cerrahisi uygulanan 72 hastada, Kubota ve arkadaşları (156) benign lezyonların %61'inin, kanserlerin ise yalnızca %12'sinin çaplarının 10 mm'den az olduğunu rapor etmişlerdir. Karsinomatöz SKPL'nin boyutu da tümör invazyonunun derecesi ile ilişkili görünmektedir (151,152,155,156).

Yaş, başka bir risk faktörüdür. Çeşitli çalışmalar, 50 ila 60 yaş arasındaki yaşın malign polip için daha yüksek bir risk ile ilişkili olduğunu ortaya koymuştur (166). Koga ve arkadaşlarının (152) yaptığı çalışmada, benign lezyonu olanların %69'u 60 yaş altında iken, malignitesi olanların %75'i 60 yaşın üzerinde bulunmuş. Benzer şekilde Terzi ve arkadaşları (151), benign SKPL'li hastaların sadece %27'sine karşın malign SKPL'li hastaların %73'ünün 60 yaşın üzerinde olduğunu bildirmiştir. Yang ve ark. (154) daha düşük bir yaş sınırlaması kullanarak, 50 yaşın üstündeki 56 hastanın

%21'inde malign SKPL bildirirken, benign lezyonlar 50 yaşın altındaki 116 hastanın 115'inde (%99) bulunmuştur. Diğerleri, SKPL'de sapsız (156,165), duvar kalınlaşması (157), hızlı büyümesi (156) ve/veya safra taşlarıyla ilişkili (152,154,160) olanların artmış malignite riskine sahip olduğunu bildirmişlerdir.

2.2.6. Safra Kesesi Poliplerinin Doğal Seyri

Safra kesesi polipleri ve kanser arasındaki ilişki tartışmalı olmasına rağmen, SKPL'li hastanın tedavisinde büyük bir endişe malignite dönüşüm olasılığıdır. Aldridge ve Bismuth (167) ve diğerleri, kolorektal karsinom patogenezinde olduğu gibi bir polip-kanser sekansı bulunduğunu ileri sürmüşlerdir. Adenomatöz poliplerin malign transformasyon riskinin en yüksek olduğu görülmektedir. Kolesistektomide rastgele seçilen 300 safra kesesinde yapılan bir çalışmada %5'inin sapsız adenomları taşıdığı tespit edilmiştir (161). Dahası, bu olguların %19'unda orta derecede hücresel atipi odağı bulunmuş ve bu olguların %31'inde karsinoembriyonik antijen pozitif saptanmıştır (161). Kozuka ve arkadaşları (162), 1 605 rezeke safra kesesinin histolojisini gözden geçirmişler ve 11 benign adenom, 7 malign değişiklik gösteren adenom ve 79 invaziv karsinom bulmuşlardır. Bu çalışmanın bir adenom adenokarsinom dizisi için destekleyici kanıtlar, hem kolorektal karsinomda tanımlanan, lezyonun boyutu ile malign değişiklik arasındaki korelasyonu hem de in situ karsinomların tümünde ve invaziv karsinomların %19'unda adenomatöz komponentin bulunmasını içermektedir (162). Safra kesesi poliplerinden safra kesesi kanseri gelişen ve karsinoma in situ içeren adenömatöz poliplerle ilgili birkaç vaka sunumu da vardır (155,161,163,164). Ayrıca gastrointestinal polip sendromlu hastalarda safra kesesi polipleri ve adenokarsinomu geliştiği bildirilmiştir (139,140,168). Safra kesesi adenomları en yüksek malign potansiyele sahip gibi gözükse de görünüşte masum lezyonların malign dönüşüme uğradığı bildirilmiştir. Örneğin, mukozanın, kalınlaşmış bir kas duvarı içine ve arasından uzandığı safra kesesinin adenomyomatozisi, tarihsel olarak zararsız bir lezyon olarak düşünülmüştür. Ancak, adenomyomatozis alanlarında çeşitli safra kesesi kanseri vakaları tarif edilmiştir (169,170). Benzer şekilde, karsinoma in situ kolestrol polipleri olan hastalarda görülmüştür (171,172).

Rezeke edimeyen safra kesesi poliplerinin doğal seyri prospektif olarak az sayıda çalışmada araştırılmıştır. Eelkema ve ark. (173), kolesistografi ile SKPL tanısı konduktan sonra 15 yıl izlenen 113 hastada safra kesesi kanseri vakası bildirmemiştir. Bununla birlikte, bu çalışma, kolesistografinin, SKPL'yi saptamadaki zayıf duyarlılığı ve daha da önemlisi, başlangıçta araştırılan hastaların yarısının takip edilememesi nedeniyle sınırlıydı. Moriguchi ve arkadaşları (111), benzer şekilde safra kesesi poliplerinin benign progresyonunu bildirmişlerdir. Bu çalışmada, SKPL'si olan 109 hasta, 6 ila 12 ayda bir en az beş yıl boyunca seri ultrason ile takip edilmiştir. Safra kesesi kanseri yalnızca bir hastada, ancak yeri mevcut polipinkinden farklı olarak bulunmuş. Lezyonların çoğunun (%84.5) boyutu gözlem periyodu boyunca değişmemiş. En büyük lezyonların (orijinal ultrasonda çapı 10 mm'den büyük olanlar) yalnızca %16.7'si büyümüş (111). Shinkai ve meslektaşları (153) ayrıca sonografik olarak ortalama 22 ay takip edilen 60 hastada kolesterol poliplerinin sayısında veya genel ortalama büyüklüğünde önemli bir değişiklik olmadığını bildirmişlerdir. İzlem periyodu sırasında dokuz hastaya kolesistektomi yapılmış; yedi hastada histolojik olarak kolesterol polipi, bir tanesinde adenom, diğerinde ise 2 mm çapında soliter displastik lezyon tespit edilmiş. Hiçbir hastada safra kesesi adenokarsinomu gelişmemiş (153). 14 841 hastada safra kesesinin üç yıllık periyotta ultrasonografik incelenmesi ile yapılan prospektif bir Alman çalışmasında, 224 hastada (%1.5) polipoid değişiklikler olduğu bildirilmiştir (105). Bunların %95'inin kolesterol polipleri olduğu düşünülmüş ve geri kalan kısmı belirsiz etyolojide benign lezyonlar olarak sınıflandırılmıştır. Dokuz aylık kısa bir gözlem süresi boyunca kolesterol polipleri olan hastaların sadece %6.5'inde poliplerin çapında en az 5 mm'lik bir artış olmuş (105). Bu süre boyunca kolestrol polipi şüphesi bulunan toplam 21 hasta ameliyat edilmiş. Tanı 17 hastada doğrulanmış; ikisinde kronik kolesistit, diğerlerinde benign nonpolipoid lezyonlar saptanmış. Orijinal ultrasonografide belirsiz etyolojide benign polipoid lezyonları olan 12 hastanın 6'sında takip periyodunda kolesistektomi yapılmış. Cerrahi örneklerde iki hastada adenom, birinde safra kesesi karsinomu, birinde metastatik melanom, birinde adenomyomatozis ve birinde doku heterotopisi tespit edilmiş (105).

Bununla birlikte, görünüşte benign SKPL'lerin tümü, böyle yavaş bir büyüme sergilemedi. Örneğin, Ukai ve arkadaşları (174), 10 aylık bir süre boyunca çapında

%40 artış gösteren bir kolestrol polip vakası bildirmiştir. Böyle hızlı bir büyüme, malign transformasyon endişesi nedeniyle safra kesesi polipleri olan hastalarda ameliyat için endikasyon olarak önerilmiştir.

2.3. Metabolik Sendrom

2.3.1. Tanım

Obezite, özellikle de abdominal obezite, insülinin periferik glukoz ve yağ asidi kullanımına olan direnci ile ilişkilidir ve sıklıkla tip 2 diyabetes mellitusa neden olur. İnsülin direnci, ilişkili hiperinsülinemi, hiperglisemi ve adiposit sitokinleri (adipokinler) aynı zamanda aterosklerotik kardiyovasküler hastalıkların (KVH) gelişimini teşvik eden vasküler endotel disfonksiyonu, anormal lipid profili, hipertansiyon ve vasküler inflamasyona yol açabilir (175-178). Benzer bir profil, abdominal obezitesi olan ve toplam vücut ağırlığının fazla olmadığı bireylerde görülebilir (179-182).

Metabolik risk faktörlerinin hem tip 2 diyabet hem de KVH'de (abdominal obezite, hiperglisemi, dislipidemi ve hipertansiyon) birlikte görülmesi bir "metabolik sendrom" un varlığını önermiştir (175,183-185). Bu bulgular topluluğuna verilen diğer isimler, sendrom X, insülin direnci sendromu, ölümcül dörtlü veya obezite dislipidemi sendromunu içermektedir (186). Genetik yatkınlık, egzersiz eksikliği ve vücut yağı dağılımı, belirli obez bir kişinin aşırı derecede diyabetik hale gelme veya KVH gelişme ihtimalini etkiliyor.

Şu an için tanımlanan metabolik sendromun kendisine bir "sendrom" olarak zikredilen herhangi bir eşsiz patofizyolojiyi yakalayıp yakalamadığı ve metabolik sendromun bireysel bileşenlerin ötesinde risk oluşturup oluşturmadığı sorularına dikkat çekmek gerekir. Bu sorular bireysel hastalarda metabolik sendrom tanısı koymanın değeri ile ilgili belirsizliği artırmaktadır (187,188). Metabolik sendromun eşsiz bir oluşum olarak değerlendirilip değerlendirilmediğine bakılmaksızın, diyabet ve KVH ile ilişkili morbidite ve mortaliteyi azaltmak için bireysel bileşenlerini tanımlama ve yönetme ihtiyacı tartışmasızdır (189,190).

Metabolik sendrom için çeşitli tanımlar vardır, bu da farklı ölçütleri kullanan çalışmalardan elde edilen verileri karşılaştırmada bazı zorluklara neden olur (191-197, tablo 2.5.). Ulusal Kolesterol Eğitim Programı (NCEP) Yetişkin Tedavi Paneli III (ATP III) en yaygın kullanılanıdır (198).

Tablo 2.5. Metabolik sendrom tanımları (198,199,200)

Parametreler	NCEP ATP3 2005	IDF 2006	EGIR 1999	WHO 1999	AACE 2003
Gerekenler		Bel ≥94 cm (erkek) veya ≥80 cm (kadın)¶	İnsülin direnci veya açlık hiperinsülinemisi	İnsülin direnci$^{\Delta}$,aşikar diyabet, BGT (en az biri)	Yüksek insülin direnci riski $^{\lozenge}$ veya BKİ≥25 kg/m^2 veya bel ≥102 cm (erkek) veya ≥88 cm (kadın)
Anormallik sayısı	≥3 tanesi	ve ≥2 tanesi	ve ≥2 tanesi	ve ≥2 tanesi	ve ≥2 tanesi
Glukoz	≥ 100 mg/dL veya yüksek kan şekeri için ilaç tedavisi	≥ 100 mg/dL veya tanı konmuş diyabet	110-125 mg/dL		≥110 mg/dL; 2. saat glukoz ≥140 mg/dL
HDL kolesterol	< 40 mg/dL (erkekler); < 50 mg/dL (kadınlar) veya düşük HDL-C için ilaç tedavisi§	< 40 mg/dL (erkekler); < 50 mg/dL (kadınlar) veya düşük HDL-C için ilaç tedavisi	< 40 mg/dL	< 35 mg/dL (erkekler); < 40 mg/dL (kadınlar)	< 40 mg/dL (erkekler); < 50 mg/dL (kadınlar)
Trigliserid	≥150 mg/dL veya yüksek trigliserit için ilaç tedavisi§	≥ 150 mg/dL veya yüksek trigliserit için ilaç tedavisi	veya ≥ 180 mg/dL veya dislipidemi için ilaç tedavisi	veya ≥150 mg/dL	≥ 150 mg/dL
Obezite	Bel ≥102 cm (erkekler) veya ≥88 cm (kadınlar) ¥		Bel ≥94 cm (erkek) veya ≥80 cm (kadın)	Bel/kalça oranı >0.9 (erkekler) veya >0.85 (kadınlar) veya VKİ ≥30 kg/m^2	
Hipertansiyon	≥130/85 mmHg veya hipertansiyon için ilaç tedavisi	≥130/85 mmHg veya hipertansiyon için ilaç tedavisi	≥140/90 mmHg veya hipertansiyon için ilaç tedavisi	≥140/90 mmHg	≥130/85 mmHg

NCEP: National Cholesterol Education Program (Ulusal Kolesterol Eğitim Programı);
IDF: International Diabetes Federation (Uluslararası Diyabet Federasyonu); EGIR: European Group for the Study of Insulin Resistance (İnsülin Direnci Çalışması Grubu); WHO: World Health Organization (Dünya Sağlık Örgütü); AACE: American Association of Clinical Endocrinologists (Amerikan Klinik Endokrinologlar Derneği); HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein, BKİ: Vücut kitle indeksi;
$^{\Delta}$ İnsülin direnci, insülin kıskacı kullanılarak ölçülmüştür.
¶ Güney Asya ve Çinli hastalar için bel ≥90 cm (erkek) veya ≥80 cm (kadın); Japon hastalar için bel ≥90 cm (erkek) veya ≥80 cm (kadın).
$^{\lozenge}$ Yüksek insülin direncine sahip olma riski, takip eden maddelerden en az birinin varlığı ile endikedir: KVH tanısı, hipertansiyon, polikistik over sendromu, non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı veya akantozis nigrikans tanısı, tip 2 diyabete yönelik aile öyküsü, KVH'nin hipertansiyonu, gestasyonel diyabet öyküsü veya glukoz intoleransı, beyaz olmayan etnik köken, sedanter yaşam tarzı, BKİ 25 kg/m^2 veya bel çevresi erkekler için 94 cm, kadınlar için 80 cm, 40 yaş.
§ Bir veya daha fazla fibrat veya niasin ile tedavi.
¥ Asyalı hastalarda bel ≥90 cm (erkek) veya ≥80 cm (kadın).

Metabolik sendrom özellikleri birlikte görüldüğünden, bir veya sadece birkaç özellik ile tanımlanan hastaların, diğer özelliklere ve insülin direncine sahip olma olasılığı yüksektir (201). Sendromun daha kolay ölçülebilen özelliklerine ek olarak insülin direncini değerlendirmenin değerli olup olmadığı belirsizdir. Ek olarak, metabolik sendromun resmi tanımlamaları arasında glikolize hemoglobin (A1C) bulunmamasına rağmen anormal A1C (%5.7 ila %6.4) metabolik sendromlu hastalarda bozulmuş glisemiyi tanımlamak için giderek daha fazla kabul görmekte ve kullanılmaktadır.

2001 NCEP Yetişkin Tedavi Paneli III (ATP III) tarafından geliştirilen rehberler, KVH riskini açıkça vurgulamış, anormal glisemi kriterlerden biri olmasına rağmen, insülin veya glukoz anormalliklerinin kanıtını gerektirmemiştir (194). ATP III metabolik sendrom kriterleri Amerikan Kalp Derneği (AHA) / Ulusal Kalp, Akciğer ve Kan Enstitüsü (NHLBI) tarafından yapılan bir bildiride 2005 yılında güncellenmiştir (195,196). Güncellemeler şunları içerir:

- Anormal açlık glikozu eşiğinin Amerikan Diyabet Derneği'nin (ADA) bozulmuş açlık glikozuna ilişkin kriterine karşılık gelecek şekilde 100 mg/dL'ye düşürülmesini
- Hiperglisemi özelliği tanımında diyabetin açıkça eklenmesini
- Dislipidemi ve hipertansiyon özelliklerinin tanımlamalarında sırasıyla lipid kontrolü veya kan basıncı kontrolü için ilaçların kullanımının açıkça eklenmesi.

Şu anki ATP III kriterleri metabolik sendromu şu beş özellikten herhangi üçünün varlığı olarak tanımlamaktadır:

- Abdominal obezite, bel çevresinin erkeklerde ≥102 cm (40 inç) ve kadınlarda ≥88 cm (35 inç) olması ile tanımlanır
- Serum trigliserit ≥150 mg/dL (1,7 mmol/L) veya yükselmiş trigliseritler için ilaç tedavisi
- Erkeklerde yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) kolesterol <40 mg/dL (1 mmol/L) ve kadınlarda <50 mg/dL (1.3 mmol/L) veya düşük HDL kolesterol için ilaç tedavisi
- Kan basıncı ≥130/85 mmHg veya yüksek tansiyon için ilaç tedavisi

- Açlık plazma glukozu (APG) ≥100 mg/dL (5.6 mmol/L) veya yüksek kan şekeri için ilaç tedavisi

Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF), metabolik sendrom kriterlerini 2006'da güncellemiştir (202). Santral obezite, farklı ırk/etnik gruplar için belirlenen farklı bel çevresi eşikleri ile bu tanımın önemli bir unsurudur:

- Bel çevresinde artış, etnik kökene spesifik bel çevresi kesim noktaları ile (Tablo 2.6.)

Ve aşağıdakilerden herhengi iki tanesi:

- Serum trigliserit ≥150 mg/dL (1,7 mmol/L) veya yükselmiş trigliseritler için ilaç tedavisi
- Erkeklerde yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) kolesterol <40 mg/dL (1 mmol/L) ve kadınlarda <50 mg/dL (1.3 mmol/L) veya düşük HDL kolesterol için ilaç tedavisi
- Sistolik kan basıncı ≥130 mmHg, diastolik kan basıncı ≥85 mmHg veya hipertansiyon tedavisi
- APG ≥100 mg/dL (5.6 mmol/L) veya önceden tanı konmuş tip 2 diyabet; açlık plazma glukozu yüksek olan hastalar için oral glukoz tolerans testi önerilir, ancak gerekli değildir.

Tablo 2.6. Etnik kökene özgü bel çevresi değerleri (197, 200)

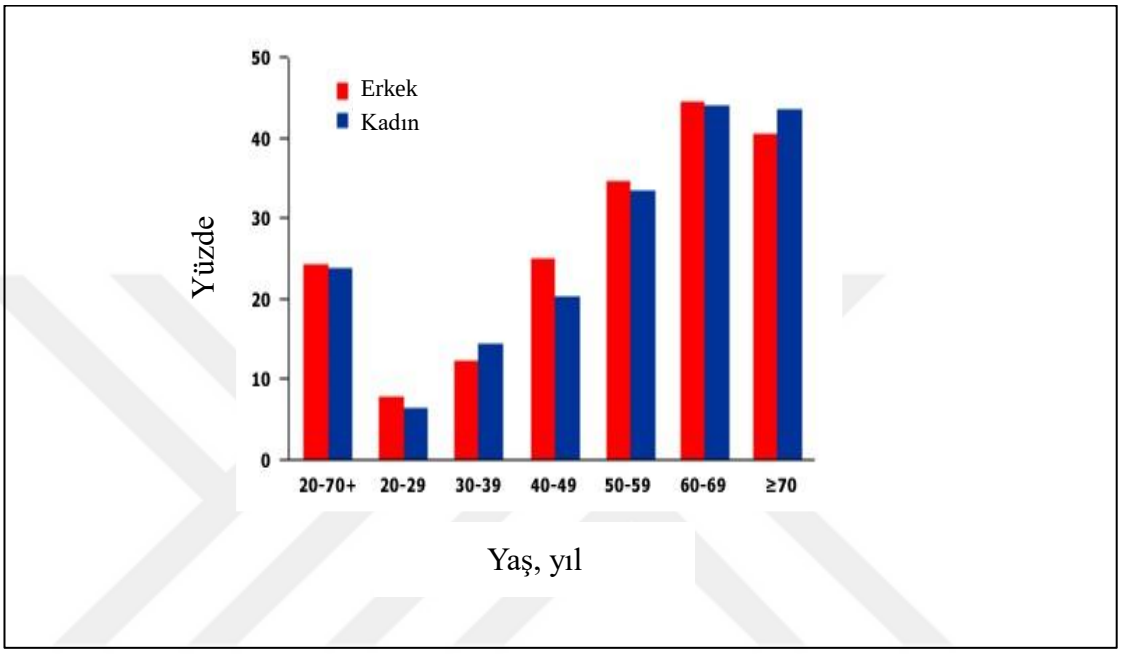
Etnik grup	Bel çevresi (santral obezite ölçütü olarak)
Avrupalılar*	
Erkekler	≥94 cm
Kadınlar	≥80 cm
Güney Asyalılar	
Erkekler	≥90 cm
Kadınlar	≥80 cm
Çinliler	
Erkekler	≥90 cm
Kadınlar	≥80 cm
Japonlar	
Erkekler	≥90 cm
Kadınlar	≥80 cm
Etnik Güney ve Orta Amerikalılar	Daha spesifik veriler elde edilinceye kadar Güney Asyalı önerilerini kullanın
Sahra altı Afrikalılar	Daha spesifik veriler elde edilene kadar Avrupalı verilerini kullanın
Doğu Akdeniz ve Ortadoğu (Arap) popülasyonu	Daha spesifik veriler elde edilene kadar Avrupalı verilerini kullanın

* ABD'de, Erişkin Tedavi Paneli III değerleri (102 cm erkek, 88 cm kadın) klinik amaçlarla kullanılmaya devam edecek gibi görünmektedir. Gelecekte Avrupa kökenli popülasyonların (Avrupa kökenli beyaz nüfus, dünyada nerede yaşıyor olursa olsun) epidemiyolojik araştırmalarında, daha iyi karşılaştırmalara izin vermek için Avrupalı ve Kuzey Amerikalıların limitleri ile birlikte prevalansı verilmelidir.

2.3.2. Epidemiyoloji

2001 Yetişkin Tedavi Paneli III (ATP III) kriterleriyle tanımlanan metabolik sendrom prevalansı, Amerika'da 8 814 yetişkinin Üçüncü Ulusal Sağlık ve Beslenme İnceleme Araştırması'na (NHANES III, 1988-1994) katılımıyla değerlendirilmiş (203) ve genel prevalans yaşa bağlı bir artış ile yüzde 22 olarak bulunmuştur (sırasıyla 20 ila 29, 60 ila 69 ve >70 yaş için 6.7, 43.5 ve 42.0) (Şekil 2.2.). Meksikalı Amerikalılar,

yaşa göre düzeltilmiş en yüksek prevalansa (%31.9) sahip bulunmuşlardır. Afrikalı Amerikalılar ve Meksikalı Amerikalılar arasında prevalans kadınlarda erkeklerden daha yüksek izlenmiştir. (sırasıyla %57 ve %26). NHANES 1999 ile 2000 arasındaki veriler, prevalansın özellikle kadınlarda artmaya devam ettiğini göstermektedir (204).



Şekil 2.2. NHANES III çalışmasında kişiler arasında yaşa göre NCEP ATP III *metabolik sendrom prevalansı (200,203)*

Metabolik sendrom giderek yaygınlaşmaktadır. NHANES 1999-2002 veri tabanındaki verilere göre, katılımcıların %34.5'i metabolik sendrom için ATP III kriterlerini karşılarken, NHANES III'te (1988-1994) %22'si karşılamaktadır (203,205). Buna ek olarak, 2005 revize edilmiş ATP III kriterleriyle tanımlanan metabolik sendrom, 1990 yılları başında başlangıç muayenesinde diyabet veya kardiyovasküler hastalık (KVH) bulunmayan, 22-81 yaşları arasındaki 3323 Framingham Kalp Çalışması katılımcısında değerlendirilmiştir (206). Başlangıçta, metabolik sendrom prevalansı erkeklerde yüzde 26.8, kadınlarda yüzde 16.6 saptanmıştır. Sekiz yıllık takipten sonra, erkekler arasında prevelansta yüzde 56'lık bir artış ve kadınlarda yüzde 47'lik bir artış olmuştur.

Ülkemizde, 2004 yılı METSAR (Türkiye Metabolik Sendrom Araştırması) sonuçlarına göre 20 yaş ve üzeri erişkinlerde metabolik sendrom sıklığı %35 olup, kadınlarda metabolik sendrom erkeklere göre daha fazladır (Kadınlarda %41,1, erkeklerde %28.8) (207). Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri (TEKHARF) çalışmasında, ülkemizdeki erişkinlerde metabolik sendrom, erkeklerin %31'inde ve kadınların %43'ünde görülmüştür. NCEP-ATP III kriterlerine göre metabolik sendrom sıklığı, TEKHARF çalışmasında 1990 yılında %24.4 iken, 10 yıl sonra %36.2'ye yükselmiştir (3). TURDEP (Türkiye Diyabet Epidemiyolojisi) çalışmasında erişkinlerin %7.2'sinde diyabet, %6.8'inde glukoz tolerans bozukluğu, %22'sinde obezite saptanmıştır (208).

İsveç, İspanya, Hollanda, İtalya, Fransa, İngiltere ve Danimarka'nın dahil edildiği 20 yaş üstü 17 563 kişi üzerinde yapılan Avrupa kohort çalışmasında tanımlama olarak WHO ve EGIR kriterleri ayrı ayrı kullanılmış ve yaş gruplarına göre sıklık araştırılmıştır. WHO ile değerlendirildiğinde metabolik sendrom oranı; <40 yaş erkeklerde %14, kadınlarda %4, 40-55 yaş arası erkeklerde %23, kadınlarda %13, >55 yaş erkeklerde %41, kadınlarda %26 görülmüştür. Prevelans hangi yaş grubunda olursa olsun; erkeklerde daha sık bulunmuştur. EGIR tanımlamasına göre metabolik sendrom, WHO tanımlamasına göre daha az sıklıkta saptanmıştır (209).

Avrupa'da, DECODE çalışma grubunun 30- 89 yaş arası diyabeti olmayan toplam 9 140 kişi üzerinde yaptığı çalışmada WHO, EGIR, NCEP kriterleri kullanılmıştır. Her üç kriteri de dolduran %31 erkek, %34 kadın bulunmuştur. Bu kriterlerden herhangi birini karşılayan olarak bakıldığında oran; erkeklerde %37, kadınlarda %39 olarak saptanmıştır (210).

2.3.3. Etiyoloji ve Patogenez

Metabolik sendrom bileşenlerinin temeldeki bağlantılarının sebebi henüz tam açık değildir. Metabolik sendrom patofizyolojisini anlamaya odaklanmanın önemi; daha etkin terapötik yaklaşımlar sağlayabilmek ve varolan kriterlerin yerine tercihen tek parametreli ölçüme dayalı daha kesin tanımlama yapabilmek içindir. Mevcut verilere göre; olası 3 etiyoloji üzerinde durulur.

2.3.3.1. İnsülin Rezistansı

İnsülin rezistansının (İR) tüm prevelansı %10-25'tir (211). İR; hedef hücrelerin insülinin sirküle olan olağan düzeylerine cevabındaki başarısızlıkla karakterize sık görülen patolojik bir durumdur. Bu durum, insülinin normal glukoz ve lipid homeostazisini sağlayabilmesinde yetersizliğe neden olur. Sonuçta, hiperglisemi ve dolaşımda serbest yağ asidi (SYA) artışı gelişir. Gerek glukoz, gerekse SYA'ları; pankreastan insülin salınımının uyarıcılarıdır. Bu uyarılar sonucu artmış β- hücre sekresyonuna bağlı gelişen kompansatuar hiperinsülinemi, bu nedenle İR'ye zorunlu eşlik eder. Ancak, yüksek SYA konsantrasyonlarına uzun süre maruz kalmak birkaç potansiyel farklı mekanizma aracılığıyla "lipotoksisiteye" neden olur. Uzamış hiperfonksiyon ve lipotoksisite sonucu 'β-hücre yorgunluğu' gelişir. Metabolik ihtiyaçlar ile rezerv kapasitesi aşıldığında, insülin sekresyonu yetersiz kalır. Daha sonra kan şeker düzeyleri yükselmeye başlar (212).

İnsülin normal kilolu insanlara intravenöz verildiğinde vazodilatatör etki gösterir, böbreklerde sodyum reabsorbsiyonunu uyarır (213). İnsülin direnci geliştiğinde; insülinin vazodilatatör etkisi kaybolur ve vazokonstriksiyon gelişir, ama sodyum reabsorbsiyonu üzerine olan renal etkisi korunur (185). Ancak bu durum da genetik varyasyon gösterir. Örneğin, metabolik sendromlu beyazlarda sodyum reabsorbsiyonunun arttığı, ancak Afrika'lılarda ve Asya'lılarda artmadığı lehine deliller vardır (214). İnsülin ayrıca sempatik sinir sisteminin aktivitesini arttırır, bu etkisi de direnç gelişse bile korunur (214,215). Ayrıca, insülin direnci varlığında ona zorunlu eşlik eden hiperinsülinemi durumunda, insülinin arteriyel duvar kalınlığını arttırıcı etkisi de artar (212). Ancak, insülin direncinin metabolik sendromdaki hipertansiyon gelişimine katkısı zayıf veya orta düzeydedir. Halbuki metabolik sendromun diğer komponentlerinin gelişimiyle ilişkisi kuvvetlidir (214).

Fizyolojik koşullarda; insülin apo-B yıkımı yolu ile VLDL oluşumuna karşı inhibisyon etkisi gösterir ve dolaşımdaki lipoproteinleri hidrolize eden lipoprotein lipaz enzimini aktifler. Subkütan adipoz dokuya oranla viseral adipoz doku insülin etkisine normal şartlarda da daha dirençlidir (212). İnsülin direnci geliştiğinde ise; lipolizin artması ile viseral adipoz dokudan karaciğere SYA akışı artar, apo-B yıkımı azalır ve lipoprotein lipaz enzimi konsantrasyonu azalır (kastan çok yağ dokusunda). Bütün bunların sonucunda; dolaşımda trigiseritten zengin VLDL artar (212,214).

Metabolik sendromda hipertrigliseridemi gelişimine; insülin direnci ve/veya artmış SYA nedeni ile lipoprotein lipazda gelişen bu değişiklik, VLDL'nin fazladan üretiminden daha çok neden oluyor görünmektedir (185,214). Hipertrigliseridemi, insülin direnci durumunun mükemmel bir yansımasıdır ve metabolik sendrom tanısının önemli kriterlerinden biridir. Ayrıca SYA'larının lipolizini de sağlayan lipoprotein lipaz enzimi üzerindeki bu inhibisyon, dolaşımdan SYA'larının temizlenmesini de imkansızlaştırır (212). Bir kısırdöngü devam eder.

Metabolik sendromun diğer önemli major lipoprotein bozukluğu olan HDL kolesterol düşüklüğü; HDL kompozisyon ve metabolizmasındaki değişikliğin bir sonucudur. HDL lipoproteininin kompozisyonundaki bu değişiklik; HDL'nin klirensinin artmasıyla sonuçlanır. İnsülin direnci ile HDL arasındaki bu ilişki muhtemelen indirekttir. HDL'ye ilave olarak, LDL'nin kompozisyonu da benzer yolla modifiye olmaktadır. Nitekim, açlık serum trigliseridi >2.0 mmol/L olan hemen bütün hastaların küçük yoğun LDL üstünlüğü vardır (216,217). Küçük yoğun LDL, yüzen LDL'ye oranla daha fazla aterojeniktir, çünkü endotelyuma daha toksiktir, endotelyal basal membranı daha kolay geçebilir, glikozaminoglikanlara daha iyi yapışır, oksidasyona yatkınlığı artmıştır ve/veya monosit kökenli makrofajlar üzerindeki çöpçü reseptörlere daha selektif bağlanır (185). Bazı çalışmalarda, LDL kompozisyonundaki bu değişiklik kardiyovasküler hastalık için bağımsız bir risk faktörü olarak değerlendirilmiştir (218).

İnsülin direnci; hiperglisemi, dislipidemi, hipertansiyon gibi metabolik sendrom ana kriterlerinin gelişimine neden olmakla beraber, metabolik sendrom tanımlamasında yer almayan ancak hastalığa sıklıkla eşlik eden komponentlerin de oluşumunda yer alır. Bu komponentlerin çoğu insülin direncine bağlı gelişirken, bazıları da insülin direncine zorunlu eşlik eden hiperinsülinemiye bağlı gelişir (214, Tablo 2.7.).

Tablo 2.7. Tanısal kriterlerde yer almayan metabolik sendrom komponentleri (214)

Apo B ve C-III artışı
Ürik asit artışı (hiperinsülinemide ürik asit sekresyonu azalır) (219)
Protrombotik faktörlerin artışı (fibrinojen, plazminojen aktivatör inhibitör 1)
Serum viskozite artışı
Asimetrik dimetilarjinin artışı (NO sentazın endojen inhibitörü)
Homosistein artışı
Lökosit artışı
Pro-inflamatuvar sitokinlerin artışı
Alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı
Mikroalbuminüri varlığı
Obstruktif uyku-apne sendromu
Polikistik over hastalığı
Akantozis nigrikans (220)

NO: Nitrik oksit

2.3.3.2. Yağ Dokusu Disfonksiyonu

Normal ağırlıkta bir insanın toplam vücut ağırlığının %10-15'ini yağ oluşturur. Bu yaklaşık 40 günlük enerji deposudur. Yağ dokusu vücutta depolanmış enerjinin en büyük kaynağıdır ve bu depolanmış enerjinin dolaşıma geçişi; hormonal ve sinirsel sinyallerle kontrol edilir. Yağ hücresine etki eden hormonlar; insülin, adrenalin, noradrenalin ve kortizondur. Otonom sinir sistemi; sempatik ve parasempatik alt parçaları ile adipoz dokuyu direkt etkiler. Sempatik sinir sistemi, β adrenerjik stimülasyon ile hormon sensitif lipaz enzimini aktive ederek lipoliz gibi katabolik etkileri ilerletir. Parasempatik sinir sistemi, insülin üretimini ve hücrelerin glukoz ve yağ asidi alımını artırarak anabolik etkileri organize eder.

Vücutta beyaz ve kahverengi yağ dokusu olmak üzere başlıca 2 tip adipoz doku vardır. Bu yağ dokuları; evrimlerinde, hücre boyutlarında, mitokondri sayılarında, yerleşim yerlerinde ve fonksiyonlarında farklılıklar gösterirler (221,222).

Adipoz doku; postprandial dönemde trigliseritten zengin lipoproteinlerden gelen yoğun SYA drenajının kabulü ve açlık döneminde bunların yavaşça

salıverilmesi gibi iki durum arasında anahtar işlevi görmektedir. Bir durumu diğerine çevirmek; substrat ve hormon düzeyleri, ayrıca adipoz dokunun fonksiyonel durumu gibi multifaktöriyel bir sistem ile regüle edilmektedir. Bu regulasyon ve normal insülin sensitivitesi için; belirli bir oranda yağ dokusu ve bu belirli orandaki yağ dokusunun da fonksiyon yeterliliği göstermesi gerekmektedir (222). Ayrıca, adipoz doku metabolik sendromdaki metabolik değişikliklere aracılık eden; leptin, adiponektin, rezistin, IL-6, TNF-α, adipsin, anjiotensinojen gibi çeşitli molekülleri incelikle işleyen aktif sekretuar bir organdır (214,221,222,223,224).

Adipoz doku fonksiyon yetersizliği tanımı klasik diğer organ yetersizliği tanımları gibidir. Yani; organizmanın ihtiyaçlarını karşılamada yetersiz kalmasıdır. Bu durum; ihtiyaç fazlalığına, tamponlama ve depolama kapasitesinin bozulmasına bağlı olabilir (222). Karın bölgesinde hem subkütan adipoz doku, hem de viseral adipoz doku bulunmaktadır. Oysa vücudun alt bölgesinde sadece subkütan adipoz doku bulunmaktadır (221). Subkütan adipoz dokunun salgıladığı ürünler periferik sirkülasyona olmaktadır. Viseral yağ dokusundan SYA ve diğer ürünlerin sekresyonları ise direkt portal kan akımı yoluyla karaciğere olmaktadır. Dolayısıyla vücudun diğer bölümleri SYA'larına maruziyetten korunur (225). Bu nedenle karaciğerin metabolik fonksiyonları üzerinde; viseral yağ dokusu ve buradan salınan maddeler, subkutan yağ dokusundan ve buradan salınanlardan daha etkindir (212). Enerji fazlalığında masif enerji depolanması; subkutan adipoz dokudan başlar. Dolayısıyla viseral adipoz dokunun tamponlama kapasitesi başlangıçta korunur. Ama ilkinin depolama kapasitesi tükendiğinde, viseral alan bu fazla enerjiyi devralmaya zorlanır ve tamponlama kapasitesi daha sonra aşılır ve yetersizliğe sürüklenir. Tamponlama ve depolama kapasitesi bozulan fazlalık abdominal doku, SYA'ları ve adipokinleri dengesiz artmış miktarda salar (222). Subkutan yağ kapasitesinin üzerindeki bireysel ve cinsiyet farklılıkları; enerjinin viseral yağda hangi an depolanmaya başlayacağını belirler (226). Son olarak fazla yağ için, yağ depolamaya göre ayarlanmamış karaciğer ve daha az bir dereceye kadar iskelet kası gibi yeni vekil yağ depoları kullanılır. Buna "taşma hipotezi" denir ve neticede bu dokularda insülin direnci gelişir (214). Adipoz doku fonksiyon yetersizliğine; sadece enerji fazlalığı sebep olmaz, aynı zamanda da lipodistrofi gibi yağ dokusunun normalden fazla kayıpları da nedenler arasında yer alır (222,227,228). Her iki durumda da adipoz doku

disfonksiyonu; adipoz dokuda makrofaj infiltrasyonları ve düşük dereceli inflamasyona neden olan artmış sitokin üretimi sonucu gelişir. Adipoz doku disfonksiyonu geliştikten sonra bu inflamasyon daha hızlanır. Adipoz doku disfonksiyonunun ana klinik prezantasyonu MetS dislipidemi olarak adlandırılır (222). Adiposit kütlesindeki artış; adipoz dokuda artmış anjiotensinojen üretimine neden olur, bu da hem direk etkisi ile hem de leptin üretimini arttırma yoluyla dolaylı olarak kan basıncı yüksekliği için potansiyel ayrı bir mekanizma sağlar (224,229).

Adipoz dokunun bu disfonksiyonu neticesinde; SYA'larının, insülin direncinin oluşumunu ve sürmesini direkt etkileyen leptin ve adiponektin gibi adipokinlerin, proinflamatuvar ajanların düzensiz salınımları; metabolik sendromun temel bileşenlerinin gelişimine neden olur ve/veya ilave katkıda bulunur (212,222,230). Sonradan da, ateroskloroz ve KVH gelişir.

İR'de ve adipoz doku yetersizliğinde fazladan salınan SYA'larının; birincisi, adipoz doku trigliserid depolarından cAMP bağımlı enzim "hormon sensitif lipaz" aracılığı ile salınanlar ve ikincisi, dolaşımdaki trigliseritten zengin lipoproteinlerden "lipoprotein lipaz" enzimi aracılığı ile salınanlar olmak üzere dolaşımda iki kaynağı vardır (231). Dolaşımda SYA'larının artışı ve dokuların SYA'larına aşırı maruziyeti; metabolik sendrom kriterlerinin gelişiminde sürükleyici sebep ve gücü oluşturur (212).

İnsülin direncini, glukoz ve lipid metabolizmasını etkilediği bildirilen adipoz dokular; viseral yağ, intramyosellüler yağ ve intrahepatik yağ dokularıdır (232,233,234). Aşırı SYA'ları bu dokularda trigliserid olarak birikir. Bu anormal trigliserid birikimi; insüline karşı bu dokularda direnç oluşumuna neden olur (212,214).

Kas dokusu, kan glukozunun başlıca kullanıcısıdır (%80-90). Bu dokunun glukoz alımının azalması hiperglisemi gelişimi için en büyük nedendir. Yüksek SYA konsantrasyonlarının β-oksidasyonu, dokuların glukoz alımını ve oksidasyonunu azaltır. Ancak, bu β-oksidasyon, özellikle fiziksel aktivitenin yokluğunda sirkülasyondan SYA'larının etkili temizlenmesinde yeterli değildir. Salınan SYA'ları "lipid sağlama hipotezi (Randle hipotezi)" ne göre ara metabolizmada baskın substrat gibi hareket eder. Artmış NADH/NAD+ ve asetil-KoA/KoA oranları İR anlamına gelen azalmış glukoz alımı için bir sebep oluşturur.

Viseral dokudan portal sirkülayon ve karaciğere geçen aşırı SYA'ları; hepatik insülin klirensini azaltarak, hiperinsülinemiye ayrıca katkıda bulunur. Karaciğerde; bir yandan trigliserid ve VLDL sentezi, glukoneogenez için bol substrat sağlarken, bir yandan da fibrinojen ve PAI-1 sentezini tetikler.

SYA'ları kültürde arteriyel duvar hücreleri tarafından anjiotensinojen üretimini artırır durmaktadır. SYA'ları endotelyal hücrelerde anjiotensin tarafından genişletilen bir etki ile oksidatif stresi ilerletebilir, bu da arteriel duvar kalınlığında artma ve aterosklerozla sonuçlanabilir. Ayrıca serbest yağ asitlerinin kendisi rölatif vazokonstriksiyona aracılık eder. Bu da metabolik sendromda gelişen hipertansiyona ayrıca katkıda bulunur (214).

Albumin üzerinde taşınan SYA'larının proksimal tübül epitel hücreleri üzerinde toksik etkileri vardır ve tübülointerstisyumdaki patolojik değişikliklere katkıda bulunurlar. Bunun sonucunda böbrek yetmezliğine kadar ilerleyebilen proteinüri gelişir (235).

2.3.3.3. Genetik ve Çevresel Faktörler

Her obez olanda insülin direnci görülmediği ve insülin direnci olanlarda da metabolik sendrom prezantasyonunun değişik fenotipleri olduğu görülünce; genetik mirasın etkisi araştırılmaya başlanmıştır. Örneğin; obezite ve insülin direncinin sık görüldüğü Pima yerlilerinde Tip 2 DM sıklığı artmışken, metabolik sendromu oluşturan diğer komponentlerden olan hiperlipidemi ya da hipertansiyon prevalansının yüksek olmadığı görülmüştür (234).

Çevresel faktörler arasında ise; yiyecek alım durumu, fiziksel aktivite azalması, yaşlanma, sigara içimi, tiazid diüretikleri, β-adrenerjik reseptör antagonistleri, glukokortikoidler gibi İR'ye sebep olabilen veya katılabilen ilaçların kullanımı yer almaktadır (236).

2.3.4. Risk Faktörleri

Artan vücut ağırlığı, metabolik sendrom için önemli bir risk faktörüdür. NHANES III'te metabolik sendrom, normal kilolu olanların yüzde 5'inde, kilo fazlalığı olanların yüzde 22'sinde ve obez olanların yüzde 60'ında mevcut bulunmuştur (237).

Framingham Kalp Çalışması kohortunda 16 yılı aşkın sürede 2.25 kg veya daha fazla kilo artışı, metabolik sendrom geliştirme riskinde %21-45 artış ile ilişkilendirilmiştir (238). Geniş bir bel çevresi, beş yıl içinde metabolik sendrom geliştirecek bireylerin yüzde 46'sına tekabül etmektedir (239).

Amerika Birleşik Devletleri'ndeki yetişkinler arasında hızla artan obezite prevalansı, yakın gelecekte metabolik sendromun daha da yüksek oranlara ulaşmasına yol açarak (240) obezitenin önlenmesinin ve fiziksel aktivite düzeylerinin arttırılmasının önemini ortaya koymaktadır (241,242).

Bazı normal kilolu bireylerde hipertansiyon, KVH ve diyabet riski artar (237,243). Bu bireylerin metabolik sendromun ayrı bir alt fenotipini (örn. "Normal ağırlık, metabolik olarak obez") temsil edip etmediği bilinmemektedir. İnsülin direnci (artmış açlık insülin konsantrasyonları ile tanımlanan) ile ilişkili 19 yaygın genetik varyantı değerlendiren genom yaygınlık çalışmasında, genel popülasyonda genetik olarak yaygın, ince bir lipodistrofi formuyla uyumlu bir metabolik profil tespit edilmiştir (244). Bu 11 genetik varyant metabolik risk özellikleri, karaciğer belirteçleri, tip 2 diyabet, koroner arter hastalığı düzeylerinde artış ancak BKİ'de azalma ve viseral/subkutan yağ dokusu oranında artış ile ilişkili bulunmuştur. Bu veriler azalmış subkutan yağlanmanın metabolik sendromun bileşenlerini birbirine bağlayan bir mekanizma olduğunu düşündürmektedir.

Yaş, ırk ve kiloya ek olarak NHANES'te artmış metabolik sendrom riskiyle ilişkili diğer faktörler arasında postmenopozal durum, sigara, düşük hanehalkı geliri, yüksek karbonhidrat diyeti, alkol tüketiminin olmaması ve fiziksel hareketsizlik sayılabilir (237,245). Framingham Kalp Çalışmasında, alkolsüz içecek ve şekerle tatlandırılmış içecek tüketimi de, zıt metabolik özellikler ve metabolik sendrom geliştirme riski ile ilişkilendirilmiştir (246,247). Atipik antipsikotik ilaçların, özellikle de klozapinin kullanılması, metabolik sendrom riskini önemli ölçüde artırır (248). Buna ek olarak, zayıf kardiyorespiratuvar kapasite, hem kadınlarda hem de erkeklerde metabolik sendromun bağımsız ve güçlü bir öngörücüsüdür (249).

Metabolik sendrom aile öyküsü riski artırır ve genetik faktörler, çocuklarda metabolik sendrom özelliklerinin seviyesindeki varyasyonun yüzde 50'sini oluşturabilir (250-253).

2.3.5. Klinik Önemi

Metabolik sendrom, tip 2 diyabet ve/veya KVH gelişiminde önemli bir risk faktörüdür. Dolayısıyla, metabolik sendromun teşhisinin temel klinik önemi, kilo vermeye ve artmış fiziksel aktiviteye odaklanan agresif bir yaşam tarzı modifikasyonuna ihtiyaç duyan bir hastanın tanımlanmasıdır (185,241,254, Tablo 2.8.)

Tablo 2.8. Metabolik sendromun tedavisi için terapötik hedefler (196)

	Amaçlar
Yaşam tarzı risk faktörleri	
Abdominal obezite	1. Yıl: Vücut ağırlığını %7-10 azaltmak
	Bundan sonra nihai hedef VKİ<25 kg/m^2 ile kilo vermeye devam
Fiziksel inaktivite	Sürekli veya aralıklı orta yoğunlukta egzersiz en az 30 dakika (tercihen≥60 dakika) 5 gün/hafta, ancak tercihen günlük
Aterojenik diyet	Azalmış doymuş yağ, trans yağ, kolesterol alımı
Metabolik risk faktörleri	
Dislipidemi	
Birincil hedef yükselmiş LDL-C	Yüksek risk*: <100 mg/dL; isteğe bağlı <70 mg/dL
	Orta risk: <130 mg/dL
	Düşük risk: <160 mg/dL
İkincil hedef yükselmiş non-HDL-C	Yüksek risk *: <130 mg/dL; çok yüksek riskte isteğe bağlı <100 mg/dL
	Orta risk: <160 mg/dL
	Düşük risk: <190 mg/dL
Üçüncül hedef azalmış HDL-C	Kilo verme ve egzersizi mümkün olduğunca artırma
Artmış kan basıncı	En az <140/90 mmHg (diyabetikse <130/80)
Yükselmiş glukoz	BAG için kilo verme ve egzersiz
	Tip 2 DM için hedef A1C<%7
Protrombotik durum	Yüksek riskli hastalara düşük doz aspirin
Proinflamatuvar durum	Yaşam tarzı değişiklikleri, spesifik müdahale yok

DM: Diyabetes Mellitus, BAG: Bozulmuş açlık glukozu
* Yüksek risk: diyabet, bilinen koroner arter hastalığı.

Sağlık hizmeti sunucuları, rutin klinik ziyaretlerde bireyleri metabolik risk açısından değerlendirmelidir. Endokrin Derneği klinik kılavuzları, bir veya daha fazla risk faktörü olan bireylerde üç yıllık aralıklarla değerlendirmeyi önermektedir (255). Değerlendirme kan basıncının, bel çevresinin, açlık lipid profilinin ve açlık glukozunun ölçülmesini içermelidir.

Metabolik sendroma sahip olarak tanımlanan hastalarda (Tablo 2.5.), tip 2 diyabet ve KVH risklerini azaltmak için agresif yaşam tarzı müdahalesi (kilo verme, fiziksel aktivite) gereklidir. Framingham Risk Skoru veya Sistematik Koroner Risk Değerlendirmesi (SCORE) gibi bir risk değerlendirme algoritması kullanarak 10 yıllık KVH riskinin değerlendirilmesi, bireylerin daha düşük kan basıncı ve kolesterol düzeylerine tıbbi müdahale hedeflemede yararlıdır.

2.3.5.1. Tip 2 Diyabet Riski

Prospektif gözlemsel çalışmalar, metabolik sendrom ile takip eden tip 2 diyabet gelişim riski arasında kuvvetli bir ilişki olduğunu ortaya koymaktadır (256-260). 16 tane çok etnikli kohort çalışmalarının bir meta-analizinde, gelişmekte olan diyabetin göreceli riski (RR), metabolik sendromun tanımına ve incelenen popülasyona bağlı olarak 3.53-5.17 arasında bulunmuştur (261). Bir örnek olarak, 890 diyabetik olmayan Pima Kızılderilisinin analizinde, 4 yılı aşkın takipte 144'ünde diyabet gelişmiştir (256). Metabolik sendorm diyabet insidansı için göreceli riski Erişkin Tedavi Paneli III (ATP III) tanımıyla 2.1 kat ve Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tanımıyla 3.6 kat arttırmıştır. Bu fark, tip 2 diyabet patogenezinde insülin direncinin (DSÖ tanımının gerekli bir özelliği) önemini vurgulamaktadır.

Birkaç kohortta metabolik sendromun bileşenlerinin sayısı arttıkça diyabet riski artmıştır (206,254,258). Metabolik sendrom diyabet riskinin arttığını öngörürken, bunun ek önemli bilgiler ekleyip eklemediği açık değildir (261,262). 5 842 Avustralyalı erişkinin prospektif kohort çalışmasında metabolik sendrom [DSÖ, ATP III, İnsülin Direnci Çalışması için Avrupa Topluluğu (EGIR) veya Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) tarafından tanımlanan], diyabet gelişen bireyleri tanımlamada açlık plazma glukozuna ya da yayımlanmış diyabet tahmin modeline [yaş, cinsiyet, etnik köken, açlık plazma glukozu, sistolik kan basıncı, HDL kolesterol, beden kitle indeksi (BKİ) ve aile öyküsünü içeren] üstün bulunmamıştır (263).

2.3.5.2. Kardiyovasküler Hastalık Riski

Birçoğu aynı çalışmaları içeren üç meta-analizde, metabolik sendromun kardiyovasküler hastalık (KVH) riskini (1.53 ila 2.18 arasında değişen RR) ve tüm nedenlere bağlı mortalite (RR 1.27-1.60) riskini arttırdığı bulunmuştur (264-266).

Artan risk, sadece obezite yerine metabolik sendrom ile ilişkili risk faktörü kümelenmesi veya insülin direnci ile ilişkili görünmektedir. Bu, aşağıdaki çalışmalarla gösterilmiştir:

- Framingham popülasyonunda yapılan bir çalışmada, metabolik sendromu olmayan obez insanlarda diyabet veya KVH riski önemli ölçüde artmadığı tespit edilmiştir (243). Metabolik sendromu olan obez insanlar, metabolik sendrom bulunmayan normal kilolu insanlara göre 10 kat artmış diyabet, 2 kat artmış KVH riskine sahip olduğu bulnumuştur. Metabolik sendrom için revize edilmiş 2005 ATP III kriterlerine karşılayan normal kilolu kişiler diyabet için 4 kat, KVH için 3 kat artmış riske sahip bulunmuştur.
- 211 orta derecede obez (BKİ 30 ila 35) erkek ve kadında yapılan bir çalışmada, insülin duyarlılığı altı katına çıkmıştır ve en yüksek insülin direncine sahip olanlar, eşit seviyelerde obeziteye rağmen, en yüksek kan basıncı, trigliserid konsantrasyonları, açlık ve ikinci saat tokluk kan şekeri oranları ve en düşük HDL konsantrasyonlarına sahip bulunmuştur (267).

Bu nedenle, orta derecede obez bireylerin hepsinin KVH veya diyabet gelişimi için aynı riski yoktur; riskler insülin duyarlılığının bir fonksiyonu olarak insüline dirençli, obez bireylerin en yüksek riski ile farklılık gösterir.

Risk, aynı zamanda metabolik sendromlu bireylerde altta yatan klinik KVH [EKG, ekokardiyografi, karotis ultrasonu ve ayak bileği-brakiyal kan basıncıyla ölçülen] ile ilişkili olabilir (268). Framingham Offspring çalışmasında metabolik sendromlu 581 katılımcının yüzde 51'i subklinik KVH'ye sahip bulunmuş ve bu bireylerde belirgin KVH riski, subklinik KVH bulunmayan metabolik sendromlu bireylerden daha yüksek saptanmıştır [tehlike oranı (HR) 2.67'ye karşı 1.59]. Subklinik KVH, metabolik sendrom bulunmayan olgularda belirgin KVH'yi öngörmektedir (HR 1.93, %95 GA 1.15-3.24).

Metabolik sendrom, KVH için riskin arttığını öngörürken, bunun ek önemli bilgiler ekleyip eklemediği açık değildir (262,264,269). Örnek olarak:

- Anjiyografik olarak koroner arter hastalığı saptanan bir hasta popülasyonunun prospektif bir çalışmasında, yüksek trigliserit ve düşük HDL kolesterol düzeyleri, metabolik sendrom varlığı kadar (ATP III kriterlerine göre) vasküler olayların belirleyicisi olarak güçlü bulunmuştur (270).
- Framingham Risk Skorunun, 20 yıl takip edilen, 40-59 yaş arasındaki 5128 İngiliz erkeğinde yapılan prospektif bir çalışmada, metabolik sendroma (bel çevresi yerine yüksek BKİ ile tanımlanan obezite ile ATP III kriterleri) kıyasla KVH ve inme için daha iyi bir ön belirteç olduğu bulunmuştur (271).
- Aynı kohorttan 2 737 erkeğin prospektif bir çalışmasında, düşük HDL kolesterol ve yüksek kan basıncı, metabolik sendromdan KVH için daha iyi bir belirteç olarak bulunmuştur (260).

2.3.5.3. Metabolik Sendrom İlişkili Diğer Durumlar

- Steatoz, fibrozis ve sirozlu yağlı karaciğer hastalığı (272-274).
- Hepatoselüler ve intrahepatik kolanjiokarsinom.
- Kronik böbrek hastalığı (KBH, 60 mL/dakika/1.73 m^2'den daha düşük bir glomerüler filtrasyon hızı olarak tanımlanan) ve mikroalbuminüri (275,276). Ulusal Sağlık ve Beslenme İnceleme Çalışması (NHANES) III'ün bir raporunda, çok değişkenli analizde metabolik sendromun, hem KBH hem de mikroalbuminüri riskini belirgin olarak arttırdığı belirtilmiştir [düzeltilmiş olasılık oranı (OR) sırasıyla 2.6 ve 1.9] (275). Her iki komplikasyon riski metabolik sendromun bileşen sayısı ile artmış bulunmuştur. Prospektif bir kohort çalışmasında, başlangıçta metabolik sendromu olan bireylerin yüzde 10'unda; buna karşın metabolik sendrom olmayan kişilerin yüzde 6'sında daha sonra KBH geliştiği izlenmiştir (277).
- Polikistik over sendromu (278).
- Obstrüktif uyku apnesi dahil, uyku düzensizliği nefes darlığı (279,280).
- Hiperürisemi ve gut (281,282).

Hiperlipidemi, hipertansiyon ve diyabet de dahil olmak üzere metabolik sendromun çeşitli bileşenleri, bilişsel fonksiyonlarda azalma ve bunama riski ile ilişkilendirilmiştir. Metabolik sendrom (yüksek düzeyde inflamasyon ile bağlantılı olduğunda), yaşlı erişkinlerde bilişsel düşüş ile ilişkili olabilir.

3. MATERYAL-METOD

Çalışmaya Eylül 2016-Ocak 2017 tarihleri arasında Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi Atatürk EAH Dahiliye, Gastroenteroloji ve Genel Cerrahi kliniklerine başvuran kişiler dahil edildi. 60'ı safra kesesi taşı (20 erkek, 40 kadın), 16'sı safra kesesi polibi (6 erkek, 10 kadın), 63'ü kontrol grubunda (27 erkek, 36 kadın) olmak üzere toplam 139 katılımcıyla gerçekleştirildi. Polip tanısı USG'de akustik gölgelenme ve postür değişikliği ile hareket olmadan safra kesesi duvarından herhangi bir boyutta hiperekoik kitle projeksiyonu görülerek; safra kesesi taşı tanısı, yer çekimi bağımlı akustik gölgelenme ve ekojen görünüm ile koyuldu. Kontrol grubu, hepatobiliyer veya abdomen USG'de safra kesesinde taş ve polip olmayan kişilerden seçildi. Hastaların kilosu, kilogram (kg) olarak, üzerinde hafif kıyafetler bulunurken tartıldı. Boyu, metre (m) olarak, çıplak ayak üzerinde, dik durur vaziyetteyken ölçüldü. Beden kitle indeksi kilogramın, boyun karesine bölünmesi ile kg/m² olarak hesaplandı. Bel çevresi, santimetre olarak, göğüs kafesi en alt kısmı ile iliak krest en üst kısmının ortasından, dik pozisyonda ve soluk vermiş halde ölçüldü. Tansiyon sfingomanometre ile brakiyal arterden, oturur pozisyonda, en az 10 dk. dinlenmiş halde ölçüldü. Eğer tansiyon normal değilse ek 10 dk. dinlenme sonrası tekrar ölçüm yapıldı. En az 8 saatlik açlık sonrası venöz kan alındı ve glukoz (mg/dL olarak), trigliserid (TG) (mg/dL olarak), yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) kolesterol (mg/dL olarak), Hbs Ag analiz edildi. Katılımcılara kronik hastalıklar (diyabetes mellitus, hipertansiyon, kronik böbrek hastalığı, kronik karaciğer hastalığı), gastrointestinal sistem (GİS) operasyon öyküsü (vagotomi, gastrektomi, ileal rezeksiyon), oral kontraseptif, alkol kullanımı, gebelik durumu soruldu. Kolesistektomi, pankreatit, major GİS operasyon öyküsü, safra kesesi duvar kalınlaşması, kronik böbrek hastalığı, gebe olanlar, Hbs Ag durumu bilinmeyenler, alkol, oral kontraseptif kullanımı olanlar çalışmaya dahil edilmedi. Araştırmaya katılmak istemeyenler çalışmadan çıkarıldı. Metabolik Sendrom tanısı IDF (International Diabetes Federation) 2006 kılavuzunda yayımlanan metabolik sendrom tanı kriterlerine göre koyuldu. Buna göre erkeklerde bel çevresi ≥ 94 cm, kadınlarda bel çevresi ≥ 80 cm olarak tanımlanan santral obeziteye ek olarak aşağıdaki 4 faktörden 2 tanesinin olması ile metabolik sendrom tanısı koyuldu:

1. Artmış trigliserid düzeyi: ≥150 mg/dL veya bu lipid anormalliğine yönelik tedavi alıyor olmak,
2. Azalmış HDL kolesterol düzeyi: erkeklerde <40 mg/dL ve kadınlarda <50 mg/dl veya bu lipid anormalliğine yönelik tedavi alıyor olmak,
3. Artmış kan basıncı: sistolik kan basıncı ≥130 mm Hg ve/veya diyastolik kan basıncı ≥85 mm Hg ya da daha önce koyulan hipertansiyon tanısına yönelik tedavi alıyor olmak,
4. Yükselmiş açlık plazma glukozu: ≥100 mg/dl ya da daha önceden Tip 2 Diyabetes Mellitus tanısı olmak

Çalışma için Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi Atatürk EAH Etik Komitesi'nden onay alındı.

3.1. İstatistiksel Analiz

Çalışmada yer alan yaş, sistolik kan basıncı (SKB), diyastolik kan basıncı (DKB) vb. sürekli değişkenlerin dağılımı Shapiro-Wilk testi ve normallik grafikleri ile incelenmiştir. Tüm sürekli değişkenler ortalama ± standart sapma (ort±s) ve ortanca (min-maks) ile ifade edilmiştir. Cinsiyet, ilaç kullanımı gibi kategorik değişkenler sayı (%) ile gösterilmiştir.

Kontrol, safra kesesi taşı ve safra kesesi polibi gruplarının sürekli değişkenlere göre karşılaştırılmasında, grupların dengesiz olması nedeniyle Kruskal-Wallis testi kullanılmıştır. Hasta gruplarda cinsiyet, metabolik sendrom varlığının karşılaştırılmasında ve bazı özelliklere göre metabolik sendrom varlığının incelenmesinde kikare testlerinden faydalanılmıştır. IDF ile NCEP ATP3 kriterlerinin metabolik sendrom tanısı koymadaki uyumu Cohen'in kappa katsayısı ile değerlendirilmiştir. NCEP ATP3 kriterlerinin metabolik sendrom tanısı üzerindeki etkilerini incelemek üzere tek değişkenli lojistik regresyon analizi uygulanmıştır.

İstatistiksel analizler ve hesaplamalar için IBM SPSS Statistics 21.0 (IBM Corp. Released 2012. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21.0. Armonk, NY: IBM Corp.) programı, grafik çizimi için Microsoft Office Excel 2013 kullanılmıştır.

4. BULGULAR

Çalışmaya katılan hastaların yaş ortancası 49 yıl (min-maks:19-79), beden kitle indeksi (BKİ) ortalaması 29.92±6.35 kg/m^2 olarak hesaplanmıştır (Tablo 4.1.). Hastaların %61.9'u (n=86) kadındır.

Tablo 4.1. Çalışmaya katılanların demografik özellikleri (n=139)

	Ort±S	**Ortanca (Min-Maks)**
	n	**%**
Yaş (yıl)	46.98±13.19	49 (19-73)
Cinsiyet (E/K)	53/86	38.1/61.9
BKİ (kg/m^2)	29.92±6.35	28.73 (19.10-49.19)
Bel çevresi (cm)	99.94±13.34	100 (67-140)

BKİ: Beden kitle indeksi

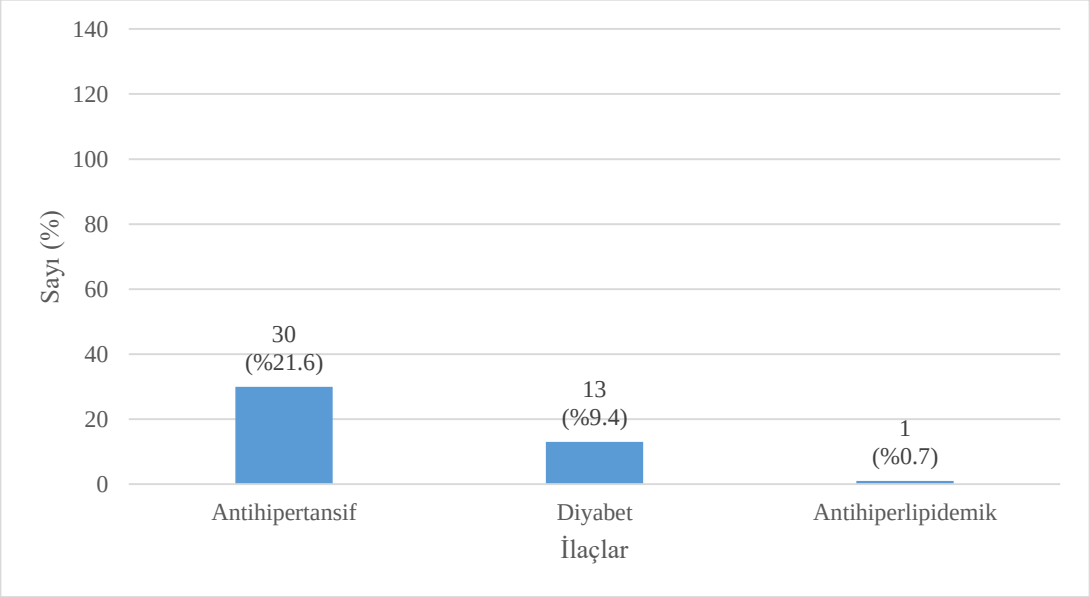
Hastaların SKB ve DKB ilk ölçümleri için ortanca sırasıyla 118 mmHg (min-maks:82-215) ve 78 mmHg (min-maks:50-111) olarak elde edilmiştir (Tablo 4.2.). İlk ölçümde SKB veya DKB değeri yüksek çıkan 37 hastanın ikinci ölçümlerinin ortancası sırasıyla 138 mmHg (min-maks:95-190) ve 85 mmHg (min-maks:64-105)'dır.

Tablo 4.2. Katılımcıların metabolik parametrelerinin sonuçları (n=139)

	Ort±S	**Ortanca (Min-Maks)**
SKB (mmHg) ilk ölçüm	120.50±21.30	118 (82-215)
İkinci ölçüm*	139.46±19.99	138 (95-190)
DKB (mmHg) ilk ölçüm	75.35±12.31	78 (50-111)
İkinci ölçüm*	85.73±10.72	85 (64-105)
Glukoz (mg/dl)	97.38±34.42	88 (62-410)
Trigliserid (mg/dl)	135.04±84.13	112 (28-709)
HDL (mg/dl)	46.70±15.29	45.9 (4.5-102.5)

*n=37, SKB:Sistolik kan basıncı, DKB: Diyastolik kan basıncı, HDL: High Density Lipoprotein

Hipertansiyon, diyabet ve dislipidemi için ilaç kullanan hastaların dağılımı Şekil 4.1.'de verilmiştir.



Şekil 4.1. Ek hastalık için ilaç kullanan hastaların ilaç türüne göre dağılımı

Hastaların demografik bilgilerinin gruplara göre dağılımı Tablo 4.3.'te verilmiştir. Buna göre yaş ortancası kontrol grubunda 49 yıl (min-maks:19-72), safra kesesi taşı olan hastalarda 50 yıl (min-maks:20-73) ve safra kesesi polibi olan hastalarda 50 yıl (min-maks:35-69) olarak elde edilmiştir. Kontrol grubunun %42.9'u (n=27), safra kesesi taşı olan hastaların %33.3'ü (n=20) ve safra kesesi polip hastalarının %37.5'i (n=6) erkektir. Grupların yaş ve cinsiyet dağılımı bakımından benzer olduğu görülmüştür ($p>0.05$). Ayrıca, BKİ ve bel çevresi bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark elde edilmemiştir ($p>0.05$).

Gruplar SKB ve DKB'nin ilk ölçümleri açısından karşılaştırıldığında (Tablo 4.4.); safra kesesi taşı olan hastaların SKB düzeyinin kontrol grubundan daha düşük olduğu ($p<0.05$); DKB düzeyinin hem kontrol grubu hem de safra kesesi polip hastalarından daha düşük olduğu görülmüştür. Glukoz, trigliserid ve HDL düzeyleri bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark elde edilmemiştir.

Tablo 4.3. Gruplarda demografik özelliklerin karşılaştırılması

	Kontrol (n=63)	**Safra kesesi taşı (n=60)**	**Safra kesesi polibi (n=16)**	**Test istatistiği**	**p**
Yaş (yıl) [ort±s]	45.52±13.42	48.15±13.72	48.31±10.05	1.102	0.576
Ortanca (min-maks)	49 (19-72)	50 (20-73)	50 (35-69)		
Cinsiyet (E) [n (%)]	27 (42.9)	20 (33.3)	6 (37.5)	1.185	0.553
BKİ (kg/m^2) [ort±s]	29.59±6.41	29.98±6.21	31.02±6.94	0.491	0.782
Ortanca (min-maks)	27.78 (19.10-46.31)	29.54 (19.48-49.14)	30.56 (21.01-46.23)		
Bel çevresi (cm) [ort±s]	98.59±14.92	100.59±10.77	102.86±15.55	2.486	0.289
Ortanca (min-maks)	98 (73-140)	100.5 (77-138)	103 (67-122)		

BKİ: Beden kitle indeksi

Tablo 4.4. Metabolik parametrelerin gruplarda karşılaştırılması

	Kontrol (n=63)	**Safra kesesi taşı (n=60)**	**Safra kesesi polibi (n=16)**	**Test istatistiği**	**p**
SKB (mmHg) [ort±s]	127.32±22.14	113.17±14.55	121.12±30.11	20.069	**<0.001**
Ortanca (min-maks)	124 (82-193)[1]	110 (90-170)[1]	114 (90-215)		
DKB (mmHg) [ort±s]	81.81±11.30	69.95±10.70	78.87±10.92	30.180	**<0.001**
Ortanca (min-maks)	81 (51-111)[1]	70 (50-100)[1,2]	77 (60-100)[2]		
Glukoz (mg/dl) [ort±s]	100.22±50.69	96.50±26.64	89.50±8.21	0.159	0.924
Ortanca (min-maks)	87 (62-410)	90.5 (70-218)	88.5 (74-107)		
Trigliserid (mg/dl) [ort±s]	139.37±72.40	137.3±101.70	109.56±44.57	1.762	0.414
Ortanca (min-maks)	113 (52-418)	111.45 (28-709)	105 (53-202)		
HDL (mg/dl) [ort±s]	49.63±14.74	43.24±15.50	48.09±14.83	3.556	0.169
Ortanca (min-maks)	48.9 (27.2-102.5)	44 (4.5-78.6)	43.1 (30-75)		

[1,2]$p<0.05$ SKB: Sistolik kan basıncı, DKB: Diyastolik kan basıncı, HDL: High Density Lipoprotein

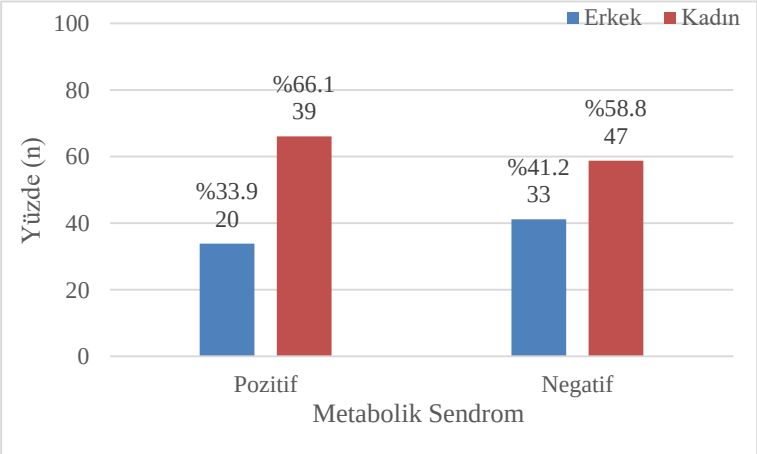
Hastalar IDF kriterlerine göre incelendiğinde, kontrol grubunun %44.4'ünde (n=28); safra kesesi taşı olan hastaların %40'ında (n=24); safra kesesi polip hastalarının %43.8'inde (n=7) metabolik sendrom olduğu belirlenmiştir (Tablo 4.5.). Gruplarda metabolik sendrom varlığına göre bir fark tespit edilmemiştir (χ^2=0.261; p=0.878). Safra kesesi taşı olan hastalarda metabolik sendrom gözlenenlerin 9'u (%37.5) erkektir. Safra kesesi taşı olan erkek ve kadın hastalar metabolik sendrom varlığı bakımından erkek ve kadın kontrollerle ayrı ayrı karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı bir fark elde edilmemiştir (erkeklerde p=0.610, kadınlarda p=0.269).

Tablo 4.5. Gruplarda metabolik sendrom dağılımı

	Kontrol n (%)	**Safra kesesi taşı** n (%)	**Safra kesesi polibi** n (%)	**Toplam** n (%)
Metabolik Sendrom				
Negatif	35 (55.6)	36 (60.0)	9 (56.2)	80 (57.6)
Pozitif	28 (44.4)	24 (40.0)	7 (43.8)	59 (42.4)

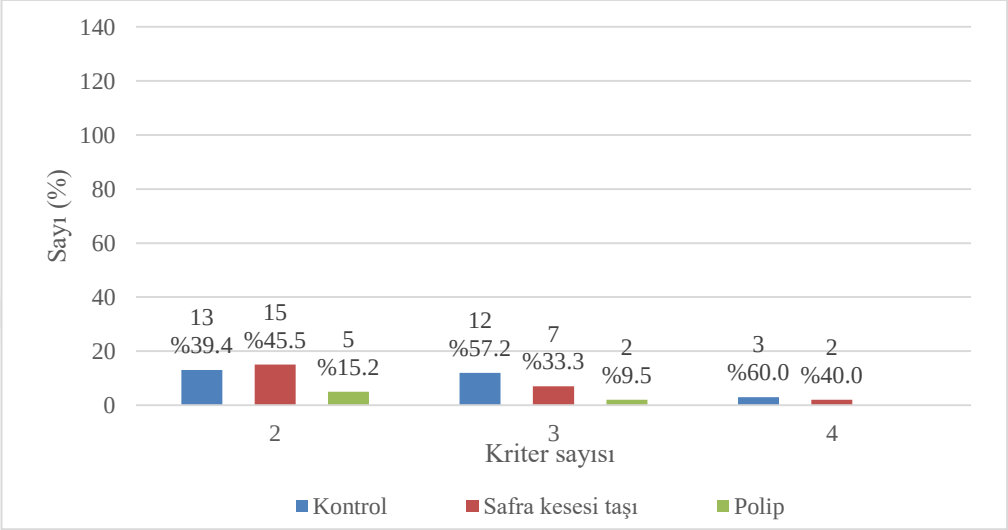
χ^2=0.261; p=0.878

IDF kriterlerine göre metabolik sendrom gözlenen hastaların %33.9'u (n=20) erkektir (Şekil 4.2.).



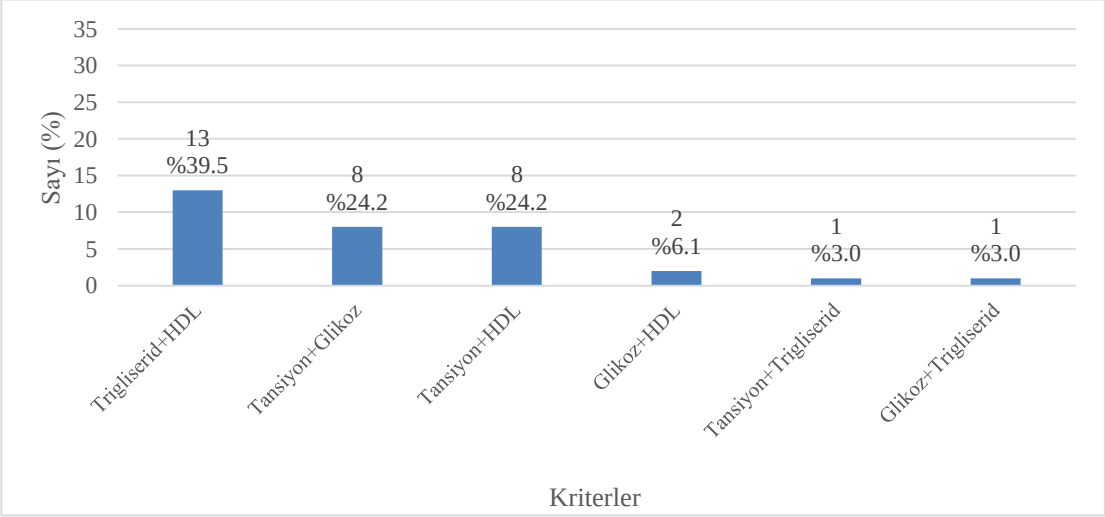
Şekil 4.2. IDF kriterlerine göre metabolik sendromda cinsiyet dağılımı

Metabolik sendrom gözlenen hastaların, sağlanan kriter sayısına göre gruplarda dağılımı Şekil 4.3.'de verilmiştir. Buna göre iki kriteri sağlayan hastaların %45.5'i (n=15); üç kriteri sağlayan hastaların %33.3'ü (n=7) ve tüm kriterleri sağlayan hastaların 2'sinde safra kesesi taşı bulunmaktadır.



Şekil 4.3. Metabolik sendrom gözlenen hastaların kriter sayısına göre gruplarda dağılımı

İki kriteri sağladığı belirlenen metabolik sendrom hastalarında en fazla trigliserid ve HDL'nin beraber gözlendiği görülmüştür (Şekil 4.4.).



Şekil 4.4. Metabolik sendrom gözlenen hastalarda iki kriteri sağlayanlarda gözlenen kriter ikilileri

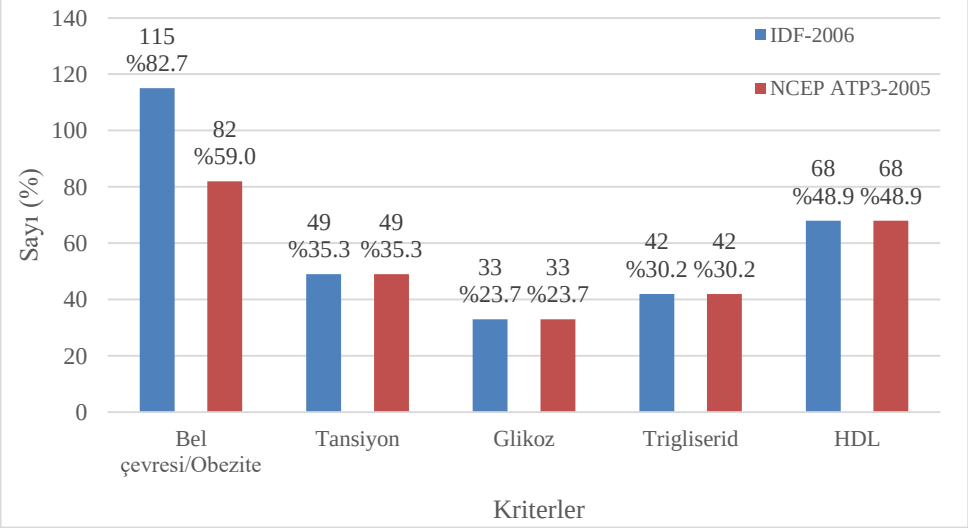
NCEP ATP3 ile IDF kriterlerinin metabolik sendrom tanısı koymadaki uyum düzeyi incelendiğinde; NCEP ATP3'e göre negatif tanı alan 6 hastanın IDF'ye göre pozitif tanı aldığı; IDF'ye göre negatif tanısı alan 1 hastanın NCEP ATP3'e göre pozitif tanı aldığı görülmüştür (Tablo 4.6.). Genel olarak iki kriter arasındaki uyum katsayısı 0.896±0.038 olarak elde edilmiştir ($p<0.001$). Buna göre iki kriter arasında yüksek derece uyum vardır.

Tablo 4.6. Metabolik sendrom tanısı koymada NCEP ATP3 ve IDF kriterlerinin uyumu

		NCEP ATP3		**Toplam**
IDF		Negatif	Pozitif	
	Negatif	79	1	80
	Pozitif	6	53	59
Toplam		85	54	139

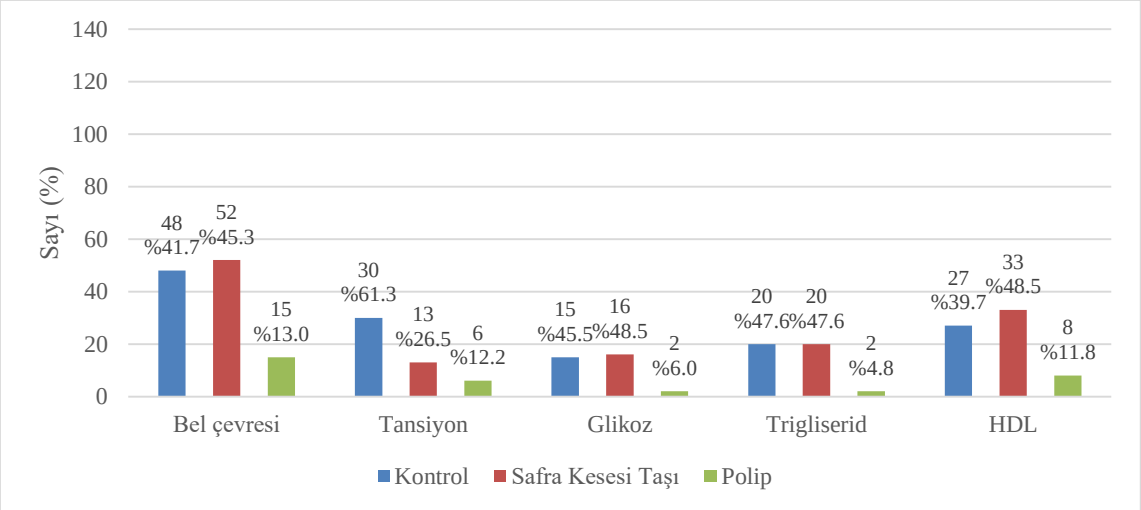
Kappa=0.896;std hata=0.038; p<0.001

Hastaların IDF ve NCEP ATP3 kriterlerini sağlama durumları Şekil 4.5.'te verilmiştir. IDF'nin bel çevresi kriterini 115 hasta (%82.7); NCEP ATP3'nin obezite (bel çevresi) kriterini 82 hasta (%59.0) karşılaşmıştır. Diğer dört kriterin aynı olması nedeniyle bu kriterleri sağlayan hasta sayıları eşittir.



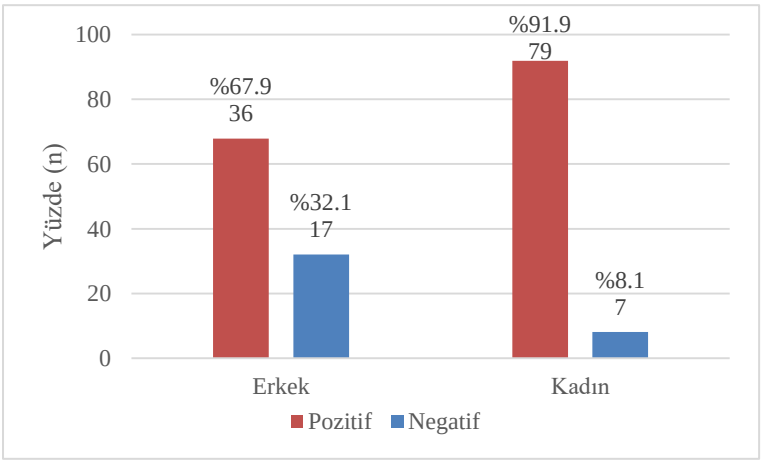
Şekil 4.5. IDF ve NCEP ATP3 kriterlerini gösteren hastaların kriterlere göre dağılımı

IDF'nin bel çevresi kriterini sağlayan hastaların %45.3'ünde (n=52) safra kesesi taşı olduğu görülmüştür (Şekil 4.6.). Tansiyon kriterini sağlayan hastaların % 61.3'ü (n=30) ve glukoz kriterini sağlayan hastaların % 45.5'i (n=15) kontrol grubundadır.



Şekil 4.6. IDF kriterlerini sağlayan hastaların gruplara göre dağılımı

Kadınların %91.9'unun (n=79), erkeklerin %67.9'unun (n=36) IDF'nin bel çevresi kriterini karşıladığı belirlenmiştir (Şekil 4.7.). Kadınlarda bel çevresini karşılayanların oranının erkeklere göre daha fazla olduğu belirlenmiştir (χ^2=11.529; p=0.001).



Şekil 4.7. Hastaların cinsiyete göre IDF'nin bel çevresi kriterini karşılama durumlarının dağılımı

Metabolik sendromun, 50 yaş ve altı hastalarda %33.3 (n=26) oranında, 50 yaş üstü hastalarda %54.1 (n=33) oranında görüldüğü belirlenmiştir (Tablo 4.7.). 50 yaş üstü hastalarda metabolik sendromun görülme oranının daha yüksek olduğu belirlenmiştir (χ^2=6.042; p=0.014).

BKİ 25 kg/m^2'nin altında olan hastaların %10.0'ında (n=3); 25 kg/m^2 ve üstünde olan hastaların %51.4'ünde (n=56) metabolik sendrom olduğu tespit edilmiştir. BKİ yüksek olan grupta metabolik sendrom görülme oranının daha yüksek olduğu belirlenmiştir (χ^2=14.936; p<0.001).

SKB düzeyi 130 mmHg'nın ve/veya DKB düzeyi 85 mmHg'nin altında olan hastaların %21.1'inde (n=19); SKB ve/veya DKB düzeyi yüksek olan hastaların %81.6'sında (n=40) metabolik sendrom belirlenmiştir. SKB ve/veya DKB düzeyi yüksek hastalarda metabolik sendrom gözlenme oranı daha fazladır (χ^2=45.125; p<0.001). Benzer şekilde trigliserid, glukoz düzeyi yüksek, HDL düzeyleri düşük hastalarda metabolik sendrom daha yüksek oranda gözlenmiştir (p<0.001) (Bu kısım şaşırtıcı değil çünkü metabolik sendrom tanısı glukoz, trigliserid, skb, dkb yüksekliğini, HDL düşüklüğünü içeriyor.).

Tablo 4.7. Yaş, BKİ, tansiyon, glukoz ve trigliserid değerlerine göre metabolik sendrom görülme sıklığının karşılaştırılması

	Metabolik Sendrom		Test	
	Pozitif n (%)	**Negatif** n (%)	**İstatistiği**	**p**
Yaş grubu			6.042	**0.014**
50 yaş ve altı	26 (33.3)	52 (66.7)		
50 yaş üstü	33 (54.1)	28 (45.9)		
BKİ			14.936	**<0.001**
25 kg/m^2'nin altı	3 (10.0)	27 (90.0)		
25 kg/m^2 ve üstü	56 (51.4)	53 (48.6)		
Tansiyon			45.125	**<0.001**
130-85 mmHg'nin altı	19 (21.1)	71 (78.9)		
130-85 mmHg ve üstü	40 (81.6)	9 (18.4)		
Glukoz			19.806	**<0.001**
100 mg/dl'nin altı	34 (31.8)	73 (68.2)		
100 mg/dl ve üstü	25 (78.1)	7 (31.9)		
Trigliserid			46.378	**<0.001**
150 mg/dl'nin altı	23 (23.5)	75 (76.5)		
150 mg/dl ve üstü	36 (87.8)	5 (12.2)		
HDL			34.609	**<0.001**
Düşük	46 (67.6)	22 (32.4)		
Normal	13 (18.3)	58 (81.7)		

BKİ: Beden kitle indeksi, HDL: High Density Lipoprotein

Her bir kriterin NCEP ATP3 sonucu üzerindeki etkisi birbirinden bağımsız olarak incelendiğinde, en etkili kriterin trigliserid düzeyi olduğu (OR=20.526) belirlenmiştir (Tablo 4.8.).

Tablo 4.8. Metabolik sendrom kriterlerinin NCEP ATP3'e göre sonuç üzerindeki etkileri

	OR	**%95 GA**		**Wald İstatistiği**	**p**
Bel çevresi	12.000	4.626	31.128	26.107	**<0.001**
Tansiyon	13.240	5.726	30.613	36.489	**<0.001**
Glukoz	8.297	3.362	20.479	21.072	**<0.001**
Trigliserid	20.526	7.907	53.284	38.546	**<0.001**
HDL	9.382	4.173	21.091	29.339	**<0.001**

HDL: High Density Lipoprotein

5. TARTIŞMA

Metabolik sendrom abdominal obezite, yüksek trigliserid, düşük yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) kolesterol, yüksek glukoz ve hipertansiyon belirti ve bulgularını içeren, kardiyovasküler hastalık riskinde artışa neden olan risk faktörleri kompleksidir. Safra kesesi taşları birçok ekonomik harcamaya neden olan, yaşam kalitesini etkilemesinin yanında kolesistit, pankreatit, safra yolları tıkanıklığı ve safra kesesi kanseri geliştirme riskine neden olan kronik bir hastalıktır. Safra kesesi polipleri hepatobiliyer ultrason görüntüleme sıklığının artması ile tanı koyulma oranı artan, safra kesesi kanseri gelişimi için risk faktörü olan bir durumdur. Ülkemizdeki ekonomik gelişmeler ve endüstrileşme sonucunda geleneksel yeme alışkanlığında değişme ve sedanter yaşamda artış olmuştur. Bu değişiklikler ile birlikte obezite ve metabolik sendrom prevalansında artış meydana gelmiştir.

Bu çalışmada safra kesesi taşları ve safra kesesi poliplerinin metabolik sendrom ile ilişkisi olup olmadığını inceledik. Bu ilişkininin incelenebilmesi açısından kontrol grubu ile safra kesesi taşı ve safra kesesi polibi gruplarındaki kişileri yaş ve cinsiyet bakımından birbirine yakın olarak seçtik. Hastalar IDF kriterlerine göre incelendiğinde, kontrol grubunun %44.4'ünde (n=28); safra kesesi taşı olan hastaların %40.0'ında (n=24); safra kesesi polip hastalarının %43.8'inde (n=7) olmak üzere toplamda % 42.4 (n=59) oranında metabolik sendrom olduğu belirlenmiştir. Gruplarda metabolik sendrom varlığına göre bir fark tespit edilmemiştir (χ^2=0.261; p=0.878). Ayrıca NCEP ATP3 kriterlerine göre %38.8 (n=54) oranında metabolik sendrom saptanmıştır. Bu oranlara yakın olacak şekilde ülkemizde, 2004 yılı METSAR (Türkiye Metabolik Sendrom Araştırması) sonuçlarına göre 20 yaş ve üzeri erişkinlerde metabolik sendrom sıklığı %35 olarak bulunmuştur (207). NCEP-ATP III kriterlerine göre metabolik sendrom sıklığı, Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri (TEKHARF) çalışmasında 1990 yılında %24.4 iken, 10 yıl sonra %36.2'ye yükselmiştir (3). Amacımız her ne kadar sağlıklı popülasyonda metabolik sendrom prevalansını tespit etmek olmasada, ülkemizde yapılan bu çalışmalarla karşılaştırıldığında bizim çalışmamızda metabolik sendrom sıklığında bir artış söz konusudur. Bu bulgu, batı tipi beslenme, sedanter yaşam tarzında artış vb. nedenlerle metabolik sendrom sıklığında önceden gösterilen artış eğiliminin devam ettiğini

göstermektedir. Bunu destekleyen başka bir veri de 2001 Yetişkin Tedavi Paneli III (ATP III) kriterleriyle tanımlanan metabolik sendrom prevalansı, Amerika'da Üçüncü Ulusal Sağlık ve Beslenme İnceleme Araştırması'nda (NHANES III, 1988-1994) yüzde 22 olarak bulunmuş iken (203), NHANES 1999-2002 veri tabanındaki verilere göre, katılımcıların %34.5'i metabolik sendrom için ATP III kriterlerini karşılamış olmasıdır. Tayvan'da Lin ve arkadaşlarının 12 050 katılımcıyla 2011-2012 yılları arasında yaptığı çalışmada ise metabolik sendrom prevalansı %27.2 olarak bulunmuştur (283).

Bu çalışmada kadınların %45.3'ünde (n=39), erkeklerin %37.7'sinde (n=20) IDF kriterlerine göre metabolik sendrom görülmüştür. Cinsiyete göre metabolik sendrom sıklığına bakıldığında çalışmalar arasında farklı sonuçlar olduğu görülmektedir. 2004 yılı METSAR (Türkiye Metabolik Sendrom Araştırması) sonuçlarına göre kadınlarda metabolik sendrom erkeklere göre daha fazladır (Kadınlarda %41.1, erkeklerde %28.8) (207). Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri (TEKHARF) çalışmasında erişkinlerde metabolik sendrom, erkeklerin %31'inde ve kadınların %43'ünde görülmüştür. İsveç, İspanya, Hollanda, İtalya, Fransa, İngiltere ve Danimarka'nın dahil edildiği 20 yaş üstü 17 563 kişi üzerinde yapılan Avrupa kohort çalışmasında tanımlama olarak WHO ve EGIR kriterleri ayrı ayrı kullanılmış ve yaş gruplarına göre sıklık araştırılmıştır. WHO ile değerlendirildiğinde metabolik sendrom oranı; <40 yaş erkeklerde %14, kadınlarda %4, 40-55 yaş arası erkeklerde %23, kadınlarda %13, >55 yaş erkeklerde %41, kadınlarda %26 görülmüştür. Prevelans hangi yaş grubunda olursa olsun; erkeklerde daha sık bulunmuştur. Lin ve arkadaşlarının yaptığı kesitsel çalışmada metabolik sendrom prevalansı erkeklerde %28.6, kadınlarda %18.8 olacak şekilde erkeklerde daha fazla bulunmuştur (283).

NHANES III'te metabolik sendrom prevalansında yaşa bağlı artış gösterilmiştir (203). Benzer şekilde bizim çalışmamızda metabolik sendrom 50 yaş üstü hastalarda %54.1 (n=33) oranında görülmüş ve 50 yaş üstü hastalarda metabolik sendromun görülme oranının daha yüksek olduğu belirlenmiştir (χ^2=6.042; p=0.014).

Bu çalışmada safra kesesi taşı olan hastaların SKB düzeyinin kontrol grubundan daha düşük olduğu (p<0.05); DKB düzeyinin hem kontrol grubu hem de safra kesesi polip hastalarından daha düşük olduğu görülmüştür. Literatürde benzer

çalışmalarda farklı sonuçlar olduğu görülmektedir. Méndez-Sánchez ve ark. (284) metabolik sendrom varlığı ve safra kesesi taşı gelişimi arasındaki ilişki üzerine yaptığı kesitsel çalışmada özellikle sistolik kan basıncının safra kesesi taşı olan hastalarda daha yüksek olduğunu göstermiştir. Chen ve ark. Çin'de yapılan bir çalışmada hem sistolik hem de diyastolik kan basıncının safra kesesi taşı olan hastalarda kontrol grubuna göre daha yüksek olduğunu bulmuştur (285). Zhu ve ark. kolesistektomi veya safra kesesi taşı öyküsü olmayan 18 291 katılımcıyı 6 yıl takip etmiş ve takip sonunda 873 kişide safra kesesi taşı oluştuğunu saptamıştır (286). Safra kesesi taşı ve metabolik sendrom ilişkisini inceleyen bu uzunlamasına kohort çalışmasında, Tayvan'da yapılan çalışmaya (283) uyumlu olacak şekilde yüksek kan basıncı ve safra kesesi taşı arasında pozitif bir ilişki bulmuştur. Ülkemizde Ankara Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde 439 hasta ile yapılan bir çalışmada ise safra kesesi taşı olanlar ile kontrol grubu arasında sistolik ve diyastolik tansiyon açısından anlamlı fark saptanmamıştır (287). Araştırmacılar gruplar arasında tansiyon düzeyleri açısından anlamlı bir fark olmamasını kontrol grubunun üroloji kliniğinde renal taşı olanlardan seçilmiş olması ve renal taş hastalığından dolayı kontrol grubunda tansiyonların yüksek çıkmış olmasına bağlamışlardır.

Çalışmamızda IDF'nin bel çevresi kriterini karşılayan 115 katılımcının %45.3'ü (n=52) safra kesesi taşı, %41.7'si (n=48) kontrol, %13'ü (n=15) polip grubundaydı. Başka bir ifadeyle safra kesesi taşı olanların %86.6'sının (n=52), kontrol grubunun %76.1'inin (n=48) IDF'nin bel çevresi kriterini karşıladığı görüldü ancak gruplar arasında anlamlı fark izlenmedi. Birçok çalışmada ise artmış bel çevresi ölçümü safra kesesi taşları ile ilişkili bulunmuştur. Méndez-Sánchez ve ark. 245 katılımcının olduğu çalışmada NCEP ATP3 kriterlerine göre bakılan bel çevresi ölçümünde safra kesesi taşı olanların %52.3'ünün, kontrol grubunun ise %22.2'sinin kriterleri karşıladığını göstermiştir ($p<0.0001$) (284). Aynı şekilde Lin ve ark. da Tayvan Ulusal Sağlık Departmanı'nın metabolik sendrom kriterlerine göre yaptığı bel çevresi ölçümlerinde, ki kriterler NCEP ATP3'ün Asyalı'lar için belirlediği kriterlerle aynı, bu ilişkiyi saptamışlardır (283). Ülkemizde Sökülmez Kaya ve Demirbağ'ın çalışmasında hem IDF hem de NCEP ATP3 krtilerine göre yüksek bel çevresi ölçümlerini istatiksel anlamlı olarak safra kesesi taşıyla ilişkili bulmuşlardır (287).

Çalışmamızda BKİ yüksek olan grupta (25 kg/m^2 ve üstü) metabolik sendrom görülme oranının daha yüksek olduğu belirlenmiştir (χ^2=14.936; p<0.001). Artan vücut ağırlığı, metabolik sendrom için önemli bir risk faktörüdür. NHANES III'te metabolik sendrom, normal kilolu olanların yüzde beşinde, kilo fazlalığı olanların yüzde 22'sinde ve obez olanların yüzde 60'ında mevcut bulunmuştur (237). Obezite insülin direnci ve adipoz doku disfonksiyonuna yol açar. İR, insülinin normal glukoz ve lipid homeostazisini sağlayabilmesinde yetersizliğe neden olur. Sonuçta, hiperglisemi ve dolaşımda serbest yağ asidi (SYA) artışı gelişir. Gerek glukoz, gerekse SYA'ları; pankreastan insülin salınımının uyarıcılarıdır. Bu uyarılar sonucu artmış β-hücre sekresyonuna bağlı gelişen kompansatuar hiperinsülinemi, bu nedenle İR'ye zorunlu eşlik eder (212). Adipoz doku; postprandial dönemde trigliseritten zengin lipoproteinlerden gelen yoğun SYA drenajının kabulü ve açlık döneminde bunların yavaşça salıverilmesi gibi iki durum arasında anahtar işlevi görmektedir. Bu regulasyon ve normal insülin sensitivitesi için; belirli bir oranda yağ dokusu ve bu belirli orandaki yağ dokusunun da fonksiyon yeterliliği göstermesi gerekmektedir (222). Ayrıca, adipoz doku metabolik sendromdaki metabolik değişikliklere aracılık eden; leptin, adiponektin, rezistin, IL-6, TNF-α, adipsin, anjiotensinojen gibi çeşitli molekülleri incelikle işleyen aktif sekretuar bir organdır (214,221-224). İR'de ve adipoz doku yetersizliğinde fazladan salınan SYA'larının; birincisi, adipoz doku trigliserid depolarından cAMP bağımlı enzim "hormon sensitif lipaz" aracılığı ile salınanlar ve ikincisi, dolaşımdaki trigliseritten zengin lipoproteinlerden "lipoprotein lipaz" enzimi aracılığı ile salınanlar olmak üzere dolaşımda iki kaynağı vardır (231). Dolaşımda SYA'larının artışı ve dokuların SYA'larına aşırı maruziyeti; metabolik sendrom kriterlerinin gelişiminde sürükleyici sebep ve gücü oluşturur (212). Bu bilgiler ışığında çalışmamıza benzer şekilde birçok çalışmada BKİ'de artışla metabolik sendrom ilişkisi gösterilmiştir. Bunlardan biri olan Kore Cumhuriyet'nde yapılan bir çalışmada 428 hasta; safra kesesi taşı ve metabolik sendromu olanlar, safra kesesi taşı olmayıp metabolik sendromu olanlar, ne safra kesesi taşı ne de metabolik sendromu olanlar olmak üzere 3 gruba ayrılmıştır (288). Çalışma sonunda hem erkek hem de kadınlarda artmış BKİ ve bel çevresi NCEP ATP3 kriterlerine göre bakılan metabolik sendrom ile ilişkili bulunmuştur.

Fizyolojik koşullarda; insülin apo-B yıkımı yolu ile VLDL oluşumuna karşı inhibisyon etkisi gösterir ve dolaşımdaki lipoproteinleri hidrolize eden lipoprotein lipaz enzimini aktifler. Subkütan adipoz dokuya oranla viseral adipoz doku insülin etkisine normal şartlarda da daha dirençlidir (212). İnsülin direnci geliştiğinde ise; lipolizin artması ile viseral adipoz dokudan karaciğere SYA akışı artar, apo-B yıkımı azalır ve lipoprotein lipaz enzimi konsantrasyonu azalır (kastan çok yağ dokusunda). Bütün bunların sonucunda; dolaşımda trigiseritten zengin VLDL artar (212,214). Metabolik sendromda hipertrigliseridemi gelişimine; insülin direnci ve/veya artmış SYA nedeni ile lipoprotein lipazda gelişen bu değişiklik, VLDL'nin fazladan üretiminden daha çok neden oluyor görünmektedir (185,214). Hipertrigliseridemi, insülin direnci durumunun mükemmel bir yansımasıdır ve metabolik sendrom tanısının önemli kriterlerinden biridir. Metabolik sendromun diğer önemli major lipoprotein bozukluğu olan HDL kolesterol düşüklüğü; HDL kompozisyon ve metabolizmasındaki değişikliğin bir sonucudur. HDL lipoproteininin kompozisyonundaki bu değişiklik; HDL'nin klirensinin artmasıyla sonuçlanır. İnsülin direnci ile HDL arasındaki bu ilişki muhtemelen indirekttir. Adipoz doku disfonksiyonu; adipoz dokuda makrofaj infiltrasyonları ve düşük dereceli inflamasyona neden olan artmış sitokin üretimi sonucu gelişir. Adipoz doku disfonksiyonu geliştikten sonra bu inflamasyon daha hızlanır. Adipoz doku disfonksiyonunun ana klinik prezantasyonu MetS dislipidemi olarak adlandırılır (222). Bu çalışmada da muhtemel İR ve adipoz doku disfonksiyonunun sonucu olarak, IDF'nin bel çevresi dışındaki dört kriter arasında iki kriteri sağladığı belirlenen metabolik sendrom hastalarında en fazla trigliserid ve HDL'nin beraber gözlendiği görülmüştür. Yine bununla ilgili olarak her bir kriterin NCEP ATP3 sonucu üzerindeki etkisi birbirinden bağımsız olarak incelendiğinde, en etkili kriterin trigliserit düzeyi olduğu (OR=20.526) belirlenmiştir.

Çalışmamızın amacı safra kesesi taşları ve safra kesesi polipleri ile metabolik sendrom ilişkisini incelemekti. Çalışma sonucunda gruplar arasında anlamlı fark izlenmedi. Literatürde bu konuyla ilgili yapılmış birçok çalışma bulunmaktadır ve bu çalışmaların çoğunluğu Asya ülkelerinde yapılmıştır (283-289). Chen ve ark. Çin'in Hangzhou şehrinde, 918'i safra kesesi taşı, 6 652'si sağlıklı kontrol olmak üzere toplam 7 570 katılımcı ile yaptığı kesitsel dizaynlı çalışmada, safra kesesi taşı ve ATP

III kriterlerine göre metabolik sendrom arasında pozitif ilişki saptamıştır (285). Lin ve ark. (283) 12 050 katılmcıyla yaptığı kesitsel çalışmada Tayvan Ulusal Sağlık Departmanı kriterlerine göre, ki kriterler NCEP ATP III kriterleriyle aynı, metabolik sendrom ile safra kesesi taşı ilişkisini Kore Cumhuriyeti'nden Sang ve ark. (288) gibi göstermiştir. Bilindiği üzere Asya popülasyonunun BKİ ve bel çevresi ölçümleri batı poülasyonuna göre daha düşüktür (290). Bu nedenle NCEP ATP III metabolik sendrom kriterlerinde batı popülasyonunda erkekler için 102 cm, kadınlar için 88 cm. olan bel çevresi sınırı Asya popülasyonu için erkeklerde 90 cm.'ye, kadınlarda 80 cm.ye çekilmiş, IDF 2006 kriterlerinde batı popülasyonunda erkekler için 94 cm, kadınlar için 80 cm. olan bel çevresi sınırı Asyalı erkeklerde 90 cm.'ye çekilmiş, kadınlarda ise değiştirilmemiştir (194,202). Bu fark, Asya'da yapılan çalışmalarda ilişki saptanırken bizim çalışmamızda neden ilişki kurulamadığının cevabı olabilir. Şöyle açıklayacak olursak; normalde batı toplumuna göre daha düşük bel çevresi ölçümlerine sahip Asyalılarda, batılı bir insan ile santimetre olarak aynı düzeyde olan değişiklik, aslında yüzdesel olarak bakıldığında batılılara göre daha yüksek bir değişiklik yaratacaktır. Dolayısıyla daha yüksek bu yüzdesel değişikliğin etkisi daha düşük BKİ'de daha fazla olacaktır. Metabolik sendrom patofizyolojisinin temelini oluşturan viseral obezite (291) oluşumunda bu oransal fark, viseral adipoz dokudan salgılanan adipokinler ve sitokinlerin etkisi ile aslında safra kesesi taşı oluşumuna katkıda bulunacak veya yol açacaktır. Bu durumda akla, IDF kriterlerine göre bel çevresi sınırı Asyalı erkeklerde geri çekilip, kadınlarda ise aynı bırakılmasından dolayı, bizim çalışmamızda neden en azından kadınlarda bu ilişkinin saptanamadığı sorusu akla gelecektir. Bununla ilgili iki tane görüşümüz var. Birincisini Zhu ve ark.nın Çin'in Shandong eyaletinde yaptığı çalışmayla açıklayabiliriz (286). Zhu ve ark. safra kesesi taşı ve metabolik sendrom ilişkisini incelemek amacıyla kolesistektomi veya safra kesesi taşı öyküsü olmayan 18 291 katılımcıyı 6 yıl takip etmiştir. Bu süre sonunda 873 kişide safra kesesi taşı oluştuğunu saptamıştır. Bu uzunlamasına kohort çalışmasının sonucunda erkeklerde metabolik sendrom ve safra kesesi taşı ilişkisi saptanırken (RR=1.33, P=0.0020), kadınlarda istatiksel anlamlı ilişki saptanamamıştır (RR=1.15, P=0.4962). Bu noktada devreye cinsiyet steroidlerinin girdiğini düşünüyoruz. Elbers ve ark. transseksüellerde cinsiyet steroidlerinin insülin rezistans sendromu bileşenleri üzerine etkisini araştırdığı

çalışmada; etinil östradiol+siproteron asetat verilenlerde subkutan yağ alanında, viseral yağ alanına göre daha fazla artış ve viseral/subkutan abdominal yağ alanı oranında %29 azalma; testosteron verilenlerde subkutan yağ alanında azalma, viseral yağ alanında artma ve viseral/subkutan abdominal yağ alanı oranında %49 artma olduğunu raporlamıştır (292). Bu durumda daha önce bahsettiğimiz viseral yağ dokuda yüzdesel olarak daha büyük değişikliğin aslında safra kesesi taşı oluşumuna yol açtığı hipotezini destekliyor ve kadın ile erkekler arasındaki farkı ortaya koyuyor. İkinci görüşümüz ise toplumumuzdaki kadınların normal bel çevresi ölçümlerinin ortalamalarının Asyalı kadınlardan daha yüksek olabileceğidir. Asyalılarla değil belki ama Türk ve Almanların vücut yağ ölçütleri, dislipidemi, kan basıncı ve sigaranın etkisi açısından karşılaştırıldıkları bir çalışmada Türk kadınları, Alman kadınlarına kıyasla anlamlı biçimde daha yüksek abdominal obezite ölçütlerine sahipken, bel çevresi erkeklerde benzer izlenmiştir (293). Bu durumda toplumumuzdaki kadınlarda bel çevresi değişiklik oranı Asyalı kadınlara göre daha az olmuş olacaktır.

Çalışmamızda metabolik sendrom ve safra kesesi taşı ilişkisi gösterilmezken Asya'da yapılan çalışmalarda gösterilmesinde başka bir patofizyolojik mekanizma da etkili olmuş olabilir. İnsülin normal kilolu insanlara intravenöz verildiğinde vazodilatatör etki gösterir, böbreklerde sodyum reabsorbsiyonunu uyarır (213). İnsülin direnci geliştiğinde; insülinin vazodilatatör etkisi kaybolur ve vazokonstriksiyon gelişir, ama sodyum reabsorbsiyonu üzerine olan renal etkisi korunur (185). Ancak bu durum da genetik varyasyon gösterir. Örneğin, metabolik sendromlu beyazlarda sodyum reabsorbsiyonunun arttığı, ancak Afrika'lılarda ve Asya'lılarda artmadığı lehine deliller vardır (214). Bu genetik farklılıktan hareketle bizim popülasyonda artmış sodyum ile birlikte su tutulumunun kolesterol kristallerinin nükleasyonunu azaltarak safra taşı oluşumunu azaltmış olabilir. Bunu destekleyen veride çalışmamızda safra taşı grubunda hem sistolik hem de diyastolik kan basınçlarının istatiksel olarak anlamlı şekilde kontrol grubundan daha düşük çıkmasıdır.

Çalışmamızın en büyük kısıtlılığı, analiz kısmında kuşkuya yol açması nedeniyle katılımcı sayısının az olmasıdır. Diğer bir kısıtlılık, kontrol grubu polikliniklere tarama amacıyla başvuran kişilerden seçilmiştir. Bu da Hawthorne Etkisi gibi seçim önyargısına neden olmuş olabilir. Çalışmamızın kesitsel dizaynda

olması ise diğer bir handikaptı. Yaşamın tek bir noktasında bakılan parametreler safra kesesi taşı ve metabolik sendrom arasındaki ilişkiyi net göstermeyecektir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada safra kesesi taşları ile metabolik sendrom arasında ilişki gösterilememiştir. 50 yaş üstü hastalarda metabolik sendromun görülme oranının daha yüksek olduğu belirlenmiştir. BKİ yüksek olanlarda metabolik sendrom görülme oranının daha yüksek olduğu saptanmıştır. Çoğu Asya ülkelerinde yapılmış olmak üzere safra kesesi taşları ve metabolik sendrom arasında ilişki gösteren birçok çalışmanın da bulunması ırklar arasında bu duruma yatkınlık yaratacak genetik farklılığın araştırılması gerekliliğini ortaya koyuyor. Safra kesesi taşları ve metabolik sendromdaki muhtemel bir ilişki varsa bunun metabolik sendromun patofizyolojisinin temelini oluşturan viseral yağ dokusu miktarındaki artıştan kaynaklanması daha olası görünmektedir. Belki de sağlıklı bireylerde abdomen BT gibi görüntüleme yöntemleriyle viseral ve subkutan yağ doku miktarlarının ölçümü ve takibi ile safra kesesi taşı oluşturma, dahası tip 2 diyabetes mellitus, kardiyovasküler hastalık geliştirme riski tahmin edebilir. Viseral ve subkutan yağ doku miktarını tespit edebilecek mevcut görüntüleme yöntemlerinden daha pratik, daha az maliyetli, radyasyon içermeyen bir teknik geliştirilmesi bu açıdan çok önem arz etmektedir. Ayrıca karaciğer, böbrek disfonksiyonunu gösteren belirteçler gibi yağ doku disfonksiyonunu gösterecek belirteçlerin bulunması ve bunların klinik kullanıma sunulması araştırmacıların işini çok kolaylaştıracaktır.

Şu an ülkemizde, IDF 2006 metabolik sendrom kriterlerinden bel çevresi kriterinde Avrupalılara göre alınan ölçümler kabul edilmektedir. Çalışmaların daha doğru sonuçlar verebilmesi için kendi popülasyonumuza ait normal bel çevresi sınırlarının tespit edilmesi gerekmektedir, bunun için daha iyi karşılaştırmalara izin vermesi bakımından da limitleri ile birlikte prevalansı da verecek epidemiyolojik çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Everhart JE, Khare M, Hill M, Maurer KR. "Prevalence and ethnic differences in gallbladder disease in the United States." *Gastroenterology* 117.3 (1999): 632-639.
2. Afdhal NH, Chopra S, Travis AC. "Epidemiology of and risk factors for gallstones." *http://www. uptodate. com. Assessed Date* 3 (2010): 15.
3. Sansoy, V. Dünyada. "Türkiye'de metabolik sendrom. 1. metabolik sendrom sempozyumu." (2004): 13-15.
4. Karayalçın K. "Ekstrahhepatik biliyer sistem, Schwartz's Cerrahinin ilkeleri (Geçim E.), 8." *Baskı, Ankara, Tarlan Ltd. Şti* (2009): 1231-1264.
5. Gastrointestinal and Liver Disease. Sleisenger and Fordtran's. 6th ed. WB Saunders Comp, 1998; 631-44.
6. Skar V, Skar AG, Bratlie J, et al. Beta-glukuronidase activity in the bile of gallstone patients both with and without duodenal divertikula. Scand J Gastroenterol 1989; 24:205.
7. Carey MC. Pathogenesis of gallstones. Am J Surg 1993; 165:410.
8. Di Ciaula Wang DQ, Bınfrate L, Portincasa P. Current views on genetics and epigenetics of cholesterol gallstone disease. Cholesterol 2013:298421.
9. Salmanzade Ş, Yönem Ö, Bayraktar Y. "Safra taşı hastalığı." *Hacettepe Tıp Dergisi* 37 (2006): 65-71.
10. Goral V. "Gallstone Etiopathogenesis, Lith and Mucin Genes and New Treatment Approaches." *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention* 17.2 (2016): 467-471.
11. Wang HH, Portincasa P, Afdhal NH, Wang DQ. "Lith genes and genetic analysis of cholesterol gallstone formation." *Gastroenterology Clinics of North America* 39.2 (2010): 185-207.

12. Lyons MA, Wittenburg H. "Cholesterol gallstone susceptibility loci: a mouse map, candidate gene evaluation, and guide to human LITH genes." *Gastroenterology* 131.6 (2006): 1943-1970.

13. Buch S, Schafmayer C, Völzke H, et al. "Loci from a genome-wide analysis of bilirubin levels are associated with gallstone risk and composition." *Gastroenterology* 139.6 (2010): 1942-1951.

14. Venneman NG, van Erpecum KJ. "Pathogenesis of gallstones." *Gastroenterology Clinics of North America* 39.2 (2010): 171-183.

15. Torvik A, Hoivik B. "Gallstones in an autopsy series. Incidence, complications, and correlations with carcinoma of the gallbladder." *Acta chirurgica Scandinavica* 120 (1960): 168-174.

16. Zahor A, Sternbay NH, Kagan A, et al. "Frequency of cholelithiasis in Prague and Malmö. An autopsy study." *Scandinavian journal of gastroenterology* 9.1 (1974): 3.

17. Brett M, Barker DJP. "The world distribution of gallstones." *International journal of epidemiology* 5.4 (1976): 335-341.

18. Lindström CG. "Frequency of gallstone disease in a well-defined Swedish population: a prospective necropsy study in Malmö." *Scandinavian journal of gastroenterology* 12.3 (1977): 341-346.

19. Heaton KW, Braddon FE, Mountford RA, et al. Symptomatic and silent gall stones in the community. Gut 1991; 32:316.

20. Maurer KR, Everhart JE, Ezzati TM, et al. "Prevalence of gallstone disease in Hispanic populations in the United States." *Gastroenterology* 96.2 (1989): 487-492.

21. Sampliner RE, Benneth PH, Comess LJ, et al. "Gallbladder disease in Pima Indians: demonstration of high prevalence and early onset by cholecystography." *New England Journal of Medicine* 283.25 (1970): 1358-1364.

22. Thistle JL, Eckhart Jr KL, Nensel RE, et al. "Prevalence of gallbladder disease among Chippewa Indians." *Mayo Clinic Proceedings*. Vol. 46. No. 9. 1971.

23. Williams CN, Johnston JL, Weldon KL. "Prevalence of gallstones and gallbladder disease in Canadian Micmac Indian women." *Canadian Medical Association Journal* 117.7 (1977): 758.

24. Wilbur RS, Bolt RJ. "Incidence of gall bladder disease in normal men." *Gastroenterology* 36.2 (1959): 251.

25. Williams CN, Johnston JL. "Prevalence of gallstones and risk factors in Caucasian women in a rural Canadian community." *Canadian Medical Association Journal* 122.6 (1980): 664.

26. Attili AF, Carulli N, Roda E, et al. "Epidemiology of gallstone disease in Italy: prevalence data of the Multicenter Italian Study on Cholelithiasis (MI COL.)." *American journal of epidemiology* 141.2 (1995): 158-165.

27. Barbara L, Sama C, Morselli-Labate AM, et al. "A ten year incidence of gallstone disease: The Sirmione study." *J Hepatol* 18.Suppl 1 (1993): S43.

28. Cunningham JA, Hardenbergh FE. "Comparative incidence of cholelithiasis in the negro and white races: A study of 6185 autopsies." *AMA archives of internal medicine* 97.1 (1956): 68-72.

29. Newman HF, Northup JD. "The autopsy incidence of gallstones." *Surgery, gynecology & obstetrics* 109.1 (1959): 1.

30. Sıchıerl R, Everhart JE, Roth HP. "Low incidence of hospitalization with gallbladder disease among blacks in the United States." *American journal of epidemiology* 131.5 (1990): 826-835.

31. Nomura H, Kashiwagi S, Hayashi J, et al. "Prevalence of gallstone disease in a general population of Okinawa, Japan." *American journal of epidemiology* 128.3 (1988): 598-605.

32. Karayalçın K. "Asemptomatik Kolelitiazis Olgularında Ne Yapmalı?." *Turkiye Klinikleri Journal of Surgical Medical Sciences* 2.26 (2006): 1-3.

33. Capocaccia L, Giunchi G, Pocchiari F, et al. "The epidemiology of gallstone disease in Rome, Italy. Part I. Prevalence data in men." *Hepatology* 8.4 (1988): 904-906.

34. Valdivieso V, Covarrubias C, Siegel F, et al. "Pregnancy and cholelithiasis: pathogenesis and natural course of gallstones diagnosed in early puerperium." *Hepatology* 17.1 (1993): 1-4.

35. Maringhini A, Ciambra M, Baccelliere P, et al. "Biliary sludge and gallstones in pregnancy: incidence, risk factors, and natural history." *Annals of internal medicine* 119.2 (1993): 116-120.

36. Everson GT. "Pregnancy and gallstones." *Hepatology* 17.1 (1993): 159-161.

37. Kern Jr F, Everson GT, DeMark B, et al. "Biliary lipids, bile acids, and gallbladder function in the human female. Effects of pregnancy and the ovulatory cycle." *Journal of Clinical Investigation* 68.5 (1981): 1229.

38. Honore LH. "Increased incidence of symptomatic cholesterol cholelithiasis in perimenopausal women receiving estrogen replacement therapy: a retrospective study." *Journal of Reproductive Medicine* 25.4 (1980): 187-90.

39. Grodstein F, Colditz GA, Stampfer MJ. "Postmenopausal hormone use and cholecystectomy in a large prospective study." *Obstetrics & Gynecology* 83.1 (1994): 5-11.

40. Henriksson P, Einarsson K, Eriksson A, et al. "Estrogen-induced gallstone formation in males. Relation to changes in serum and biliary lipids during hormonal treatment of prostatic carcinoma." *Journal of Clinical Investigation* 84.3 (1989): 811.

41. Hulley S, Grady D, Bush T, et al. "Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women." *Jama* 280.7 (1998): 605-613.

42. Racine A, Bijon A, Fournier A, et al. "Menopausal hormone therapy and risk of cholecystectomy: a prospective study based on the French E3N cohort." *Canadian Medical Association Journal* 185.7 (2013): 555-561.

43. Cirillo DJ, Wallace RB, Rodabough RJ, et al. "Effect of estrogen therapy on gallbladder disease." *Jama* 293.3 (2005): 330-339.

44. Liu B, Beral V, Balkwill A, et al. "Gallbladder disease and use of transdermal versus oral hormone replacement therapy in postmenopausal women: prospective cohort study." *Bmj* 337 (2008): a386.

45. Coronary Drug Project Research Group. "Gallbladder Disease as a Side Effect of Drugs Influencing Lipid Metabolism Experience in the Coronary Drug Project." *N Engl J Med* 1977.296 (1977): 1185-1190.

46. Strom BL, Tamragouri RN, Morse ML, et al. "Oral contraceptives and other risk factors for gallbladder disease." *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 39.3 (1986): 335-341.

47. Scragg RK, McMichael AJ, Seamark RF. "Oral contraceptives, pregnancy, and endogenous oestrogen in gall stone disease--a case-control study." *Br Med J (Clin Res Ed)* 288.6433 (1984): 1795-1799.

48. Thijs C, Leffers P, Knipschild P. "Oral contraceptive use and the occurrence of gallstone disease-a case-control study." *Preventive medicine* 22.1 (1993): 122-131.

49. Thijs C, Knipschild P. "Oral contraceptives and the risk of gallbladder disease: a meta-analysis." *American journal of public health* 83.8 (1993): 1113-1120.

50. Gilat T, Feldman C, Halpern Z, et al. "An increased familial frequency of gallstones." *Gastroenterology* 84.2 (1983): 242-246.

51. Sarin SK, Negi VS, Dewan R, et al. "High familial prevalence of gallstones in the first-degree relatives of gallstone patients." *Hepatology* 22.1 (1995): 138-141.

52. Willett WC, Dietz WH, Colditz GA. "Guidelines for healthy weight." *New England Journal of Medicine* 341.6 (1999): 427-434.

53. Friedman GD, Kannel WB, Dawber TR. "The epidemiology of gallbladder disease: observations in the Framingham study." *Journal of chronic diseases* 19.3 (1966): 273-292.

54. Mabee TM, Meyer P, DenBesten L, Mason EE. "The mechanism of increased gallstone formation in obese human subjects." *Surgery* 79.4 (1976): 460-468.

55. Stampfer MJ, Maclure KM, Colditz GA, et al. "Risk of symptomatic gallstones in women with severe obesity." *The American journal of clinical nutrition* 55.3 (1992): 652-658.

56. Klein S, Wadden T, Sugerman HJ. "AGA technical review on obesity." *Gastroenterology* 123.3 (2002): 882-932.

57. Scragg RK, McMichael AJ, Baghurst PA. "Diet, alcohol, and relative weight in gall stone disease: a case-control study." *Br Med J (Clin Res Ed)* 288.6424 (1984): 1113-1119.

58. Jorgensen T. "Prevalence of gallstones in a Danish population." *American journal of epidemiology* 126.5 (1987): 912-921.

59. Amaral JF, Thompson WR. "Gallbladder disease in the morbidly obese." *The American journal of surgery* 149.4 (1985): 551-557.

60. Liddle RA, Goldstein RB, Saxton J. "Gallstone formation during weight-reduction dieting." *Archives of internal medicine* 149.8 (1989): 1750-1753.

61. Broomfield PH, Chopra R, Sheinbaum RC, et al. "Effects of ursodeoxycholic acid and aspirin on the formation of lithogenic bile and gallstones during loss of weight." *New England Journal of Medicine* 319.24 (1988): 1567-1572.

62. Shiffman ML, Kaplan GD, Brinkman-Kaplan V, et al. "Prophylaxis against gallstone formation with ursodeoxycholic acid in patients participating in a very-low-calorie diet program." *Annals of internal medicine* 122.12 (1995): 899-905.

63. Shiffman ML, Sugerman HJ, Kellum JM, Moore EW. "Changes in gallbladder bile composition following gallstone formation and weight reduction." *Gastroenterology* 103.1 (1992): 214-221.

64. De Santis A, Attili AF, Corradini SG, et al. "Gallstones and diabetes: A case-control study in a free-living population sample." *Hepatology* 25.4 (1997): 787-790.

65. Chapman BA, Wilson IR, Frampton CM, et al. "Prevalence of gallbladder disease in diabetes mellitus." *Digestive diseases and sciences* 41.11 (1996): 2222-2228.

66. Ruhl CE, Everhart JE. "Association of diabetes, serum insulin, and c-peptide with gallbladder disease." *Hepatology* 31.2 (2000): 299-303.

67. Biddinger SB, Haas JT, Bian BY, et al. "Hepatic insulin resistance directly promotes formation of cholesterol gallstones." *Nature medicine* 14.7 (2008): 778-782.

68. Hahm JS, Park JY, Park KG, et al. "Gallbladder motility in diabetes mellitus using real time ultrasonography." *American Journal of Gastroenterology* 91.11 (1996).

69. Thijs C, Knipschild P, Brombacher P. "Serum lipids and gallstones: a case-control study." *Gastroenterology* 99.3 (1990): 843-849.

70. Scragg RK, Calvert GD, Oliver JR. "Plasma lipids and insulin in gall stone disease: a case-control study." *Br Med J (Clin Res Ed)* 289.6444 (1984): 521-525.

71. Halldestam I, Eric K, Borch K. "Incidence of and potential risk factors for gallstone disease in a general population sample." *British journal of surgery* 96.11 (2009): 1315-1322.

72. Marks JW, Cleary PA, Albers JJ. "Lack of correlation between serum lipoproteins and biliary cholesterol saturation in patients with gallstones." *Digestive diseases and sciences* 29.12 (1984): 1118-1122.

73. Stender S, Frikke-Schmidt R, Nordestgaard BG, et al. "Extreme bilirubin levels as a causal risk factor for symptomatic gallstone disease." *JAMA internal medicine* 173.13 (2013): 1222-1228.

74. Conte D, Fraquelli M, Fornari F, et al. "Close relation between cirrhosis and gallstones: cross-sectional and longitudinal survey." *Archives of internal medicine* 159.1 (1999): 49-52.

75. Alvaro D, Angelico M, Gandin C, et al. "Physico-chemical factors predisposing to pigment gallstone formation in liver cirrhosis." *Journal of hepatology* 10.2 (1990): 228-234.

76. Stauber RE, Rosenblum E, Eagon PK, et al. "The effect of portal-systemic shunting on hepatic sex hormone receptors in male rats." *Gastroenterology* 100.1 (1991): 168-174.

77. Acalovschi M, Dumitraşcu DL, Csakany I. "Gastric and gall bladder emptying of a mixed meal are not coordinated in liver cirrhosis--a simultaneous sonographic study." *Gut* 40.3 (1997): 412-417.

78. Apstein MD, Dalecki-Chipperfield K. "Spinal cord injury is a risk factor for gallstone disease." *Gastroenterology* 92.4 (1987): 966-968.

79. Quigley EM, Marsh MN, Shaffer JL, Markin RS. "Hepatobiliary complications of total parenteral nutrition." *Gastroenterology* 104.1 (1993): 286-301.

80. Nightingale JM, Lennard-Jones JE, Gertner DJ, et al. "Colonic preservation reduces need for parenteral therapy, increases incidence of renal stones, but does not change high prevalence of gall stones in patients with a short bowel." *Gut* 33.11 (1992): 1493-1497.

81. Hussaini SH, Murphy GM, Kennedy C, et al. "The role of bile composition and physical chemistry in the pathogenesis of octreotide-associated gallbladder stones." *Gastroenterology* 107.5 (1994): 1503-1513.

82. Ezzat S, Snyder PJ, Young WF, et al. "Octreotide Treatment of AcromegalyA Randomized, Multicenter Study." *Annals of Internal Medicine* 117.9 (1992): 711-718.

83. Newman CB, Melmed SHLOMO, Snyder PJ, et al. "Safety and efficacy of long-term octreotide therapy of acromegaly: results of a multicenter trial in 103 patients--a clinical research center study." *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 80.9 (1995): 2768-2775.

84. Caroli-Bosc FX, Le Gall P, Pugliese P, et al. "Role of fibrates and HMG-CoA reductase inhibitors in gallstone formation." *Digestive diseases and sciences* 46.3 (2001): 540-544.

85. Stahlberg D, Reihner E, Rudling M, et al. "Influence of bezafibrate on hepatic cholesterol metabolism in gallstone patients: reduced activity of cholesterol 7α-hydroxylase." *Hepatology* 21.4 (1995): 1025-1030.

86. Teramoto T, Abe K, Taneyama T. "Safety and efficacy of long-term combination therapy with bezafibrate and ezetimibe in patients with dyslipidemia in the prospective, observational J-COMPATIBLE study." *Cardiovascular diabetology* 12.1 (2013): 163.

87. Arvidsson A, Alván G, Angelin B, et al. "Ceftriaxone: renal and biliary excretion and effect on the colon microflora." *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 10.3 (1982): 207-215.

88. Shiffman ML, Keith FB, Moore EW. "Pathogenesis of ceftriaxone-associated biliary sludge. In vitro studies of calcium-ceftriaxone binding and solubility." *Gastroenterology* 99.6 (1990): 1772-1778.

89. Leitzmann MF, Giovannucci EL, Rimm EB, et al. "The relation of physical activity to risk for symptomatic gallstone disease in men." *Annals of Internal Medicine* 128.6 (1998): 417-425.

90. Leitzmann MF, Rimm EB, Willet WC, et al. "Recreational physical activity and the risk of cholecystectomy in women." *New England Journal of Medicine* 341.11 (1999): 777-784.

91. Lapidus A, Bangstad M, Aström M, Muhrbeck O. "The prevalence of gallstone disease in a defined cohort of patients with Crohn's disease." *The American journal of gastroenterology* 94.5 (1999): 1261-1266.

92. Brink MA, Slors JFM, Keulemans YC, et al. "Enterohepatic cycling of bilirubin: a putative mechanism for pigment gallstone formation in ileal Crohn's disease." *Gastroenterology* 116.6 (1999): 1420-1427.

93. Fraquelli M, Losco A, Visentin S, et al. "Gallstone disease and related risk factors in patients with Crohn disease: analysis of 330 consecutive cases." *Archives of internal medicine* 161.18 (2001): 2201-2204.

94. Parente F, Pastore L, Bargiggia S, et al. "Incidence and risk factors for gallstones in patients with inflammatory bowel disease: a large case-control study." *Hepatology* 45.5 (2007): 1267-1274.

95. Bodmer M, Brauchli YB, Krähenbühl S, et al. "Statin use and risk of gallstone disease followed by cholecystectomy." *Jama* 302.18 (2009): 2001-2007.

96. Erichsen R, Frøslev T, Lash TL, et al. "Long-term statin use and the risk of gallstone disease: a population-based case-control study." *American journal of epidemiology* 173.2 (2011): 162-170.

97. Simon JA, Hudes ES. "Serum ascorbic acid and gallbladder disease prevalence among US adults: the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III)." *Archives of internal medicine* 160.7 (2000): 931-936.

98. Zhang YP, Li WQ, Sun YL, et al. "Systematic review with meta-analysis: coffee consumption and the risk of gallstone disease." *Alimentary pharmacology & therapeutics* 42.6 (2015): 637-648.

99. Leitzmann MF, Willet WC, Rimm EB, et al. "A prospective study of coffee consumption and the risk of symptomatic gallstone disease in men." *Jama* 281.22 (1999): 2106-2112.

100. Leitzmann MF, Stampfer MJ, Willett WC, et al. "Coffee intake is associated with lower risk of symptomatic gallstone disease in women." *Gastroenterology* 123.6 (2002): 1823-1830.

101. Tsai CJ, Leitzmann MF, Willett WC, Giovannucci EL. "Fruit and vegetable consumption and risk of cholecystectomy in women." *The American journal of medicine* 119.9 (2006): 760-767.

102. Tsai C-J, Leitzmann MF, Hu FB, et al. "A prospective cohort study of nut consumption and the risk of gallstone disease in men." *American Journal of epidemiology* 160.10 (2004): 961-968.

103. Zakko WF, Zakko SF. "Gallbladder polyps and cholesterolosis." *Monografía en Internet] UpToDate.[Consultado en Diciembre 2014]. Disponible en* (2013).

104. Yang HL, Sun YG, Wang Z. "Polypoid lesions of the gallbladder: diagnosis and indications for surgery." *British journal of surgery* 79.3 (1992): 227-229.

105. Heyder N, Günter E, Giedl J, et al. "Polypoide Läsionen der Gallenblase." *DMW-Deutsche Medizinische Wochenschrift* 115.07 (1990): 243-247.

106. Jørgensen T, Jensen KH. "Polyps in the gallbladder. A prevalence study." *Scandinavian journal of gastroenterology* 25.3 (1990): 281-286.

107. Stringer MD, Ceylan H, Ward K, Wyatt JI. "Gallbladder polyps in children—classification and management." *Journal of pediatric surgery* 38.11 (2003): 1680-1684.

108. Chen CY, Lu CL, Chang FY, Lee SD. "Risk factors for gallbladder polyps in the Chinese population." *American Journal of Gastroenterology* 92.11 (1997).

109. Okamoto M, Okamoto H, Kitahara F, et al. "Ultrasonographic evidence of association of polyps and stones with gallbladder cancer." *The American journal of gastroenterology* 94.2 (1999): 446-450.

110. Segawa K, Arisawa T, Niwa Y, et al. "Prevalence of gallbladder polyps among apparently healthy Japanese: ultrasonographic study." *American Journal of Gastroenterology* 87.5 (1992).

111. Moriguchi H, Tazawa J, Hayashi Y, et al. "Natural history of polypoid lesions in the gall bladder." *Gut* 39.6 (1996): 860-862.

112. Shinchi K, Kono S, Honjo S, et al. "Epidemiology of gallbladder polyps: an ultrasonographic study of male self-defense officials in Japan." *Scandinavian journal of gastroenterology* 29.1 (1994): 7-10.

113. Collett JA, Allan RB, Chisholm RJ, et al. "Gallbladder polyps: prospective study." *Journal of ultrasound in medicine* 17.4 (1998): 207-211.

114. Pandey M, Khatri AK, Sood BP, et al. "Cholecystosonographic evaluation of the prevalence of gallbladder diseases a university hospital experience." *Clinical imaging* 20.4 (1996): 269-272.

115. Christensen AH, Ishak KG. "Benign tumors and pseudotumors of the gallbladder. Report of 180 cases." *Archives of pathology* 90.5 (1970): 423.

116. Weedon D. "Benign mucosal polyps." *pathology of the gallbladder. New York: Mason* (1984): 195-9.

117. Laitio M. "Histogenesis of epithelial neoplasms of human gallbladder II: classification of carcinoma on the basis of morphological features." *Pathology-Research and Practice* 178.1 (1983): 57-66.

118. Jutras JA. "Hyperplastic cholecystoses; Hickey lecture, 1960." *The American journal of roentgenology, radium therapy, and nuclear medicine* 83 (1960): 795.

119. Salmenkivi K. "Cholesterosis of the gall-bladder. A clinical study based on 269 cholecystectomies." *Acta chirurgica Scandinavica. Supplementum* 105 (1964): SUPPL-324.

120. Feldman M. "Cholesterosis of the gallbladder; an autopsy study of 165 cases." *Gastroenterology* 27.5 (1954): 641-648.

121. Maccarty WC. "IV. The Pathology of the Gall-bladder and some Associated Lesions: A Study of Specimens from 365 Cholecystectomies." *Annals of surgery* 51.5 (1910): 651.

122. Nishimura A, Shirai Y, Hatakeyama K. "Segmental adenomyomatosis of the gallbladder predisposes to cholecystolithiasis." *Journal of hepato-biliary-pancreatic surgery* 11.5 (2004): 342-347.

123. Jutras JA. "Adenomyoma and adenomyomatosis of gallbladder. Radiologic and pathologic correlations." *Radiol Clin North Am* 4 (1966): 483-500.

124. Shepard VD, Walters W, Dockerty MB. "Benign neoplasms of the gallbladder." *Archives of Surgery* 45.1 (1942): 1-18.

125. Bean BC, Berens DL, Culver GJ. "The relationship of stenosis to Rokitansky Aschoff sinuses of the gallbladder." *The American journal of roentgenology, radium therapy, and nuclear medicine* 77.1 (1957): 47-54.

126. King ES, McCallum P. “Cholecystitis glandularis Proliferans.” *British journal of surgery* 19 (1931): 310-323.

127. Ootani T, Shirai Y, Tsukada K, Muto T. "Relationship between gallbladder carcinoma and the segmental type of adenomyomatosis of the gallbladder." *Cancer* 69.11 (1992): 2647-2652.

128. Nabatame N, Shirai, Y, Nishimura A, et al. "High risk of gallbladder carcinoma in elderly patients with segmental adenomyomatosis of the gallbladder." *Journal of experimental & clinical cancer research: CR* 23.4 (2004): 593-598.

129. Kim JH, Jeong IH, Han JH, et al. "Clinical/pathological analysis of gallbladder adenomyomatosis; type and pathogenesis." *Hepato-gastroenterology* 57.99-100 (2009): 420-425.

130. Kasahara Y, Sonobe N, Tomiyoshi H, et al. "Adenomyomatosis of the gallbladder: a clinical survey of 30 surgically treated patients." *Nihon geka hokan. Archiv fur japanische Chirurgie* 61.2 (1992): 190-198.

131. Kai K, Ide T, Masuda M, et al. "Clinicopathologic features of advanced gallbladder cancer associated with adenomyomatosis." *Virchows Archiv* 459.6 (2011): 573-580.

132. Maeyama R, Yamaguchi K, Noshiro H, et al. "A large inflammatory polyp of the gallbladder masquerading as gallbladder carcinoma." *Journal of gastroenterology* 33.5 (1998): 770-774.

133. Majeski JA. "Polyps of the gallbladder." *Journal of surgical oncology* 32.1 (1986): 16-18.

134. Diaz Plasencia J, Vilela DC, Rebaza IH, et al. "Lesiones polipoideas de la vesícula biliar." *Rev. gastroenterol. Perú* 14.1 (1994): 22-6.

135. Farinon AM, Pacella A, Cetta F, Sianesi M. "“Adenomatous polyps of the gallbladder” adenomas of the gallbladder." *HPB Surgery* 3.4 (1991): 251-258.

136. Jørgensen T. "Prevalence of gallstones in a Danish population." *American journal of epidemiology* 126.5 (1987): 912-921.

137. Wolpers C. "Gallbladder polyps and gallbladder stones." *Deutsche medizinische Wochenschrift (1946)* 114.49 (1989): 1905-1912.

138. Jensen KH, Jørgensen T. "Incidence of gallstones in a Danish population." *Gastroenterology* 100.3 (1991): 790-794.

139. Wada K, Tanaka M, Yamaguchi K. "Carcinoma and polyps of the gallbladder associated with Peutz-Jeghers syndrome." *Digestive diseases and sciences* 32.8 (1987): 943-946.

140. Vogel T, Schumacher V, Saleh A, et al. "Extraintestinal polyps in Peutz-Jeghers syndrome: presentation of four cases and review of the literature." *International journal of colorectal disease* 15.2 (2000): 118-123.

141. Komorowski RA, Tresp MG, Wilson SD. "Pancreaticobiliary involvement in familial polyposis coli/Gardner's syndrome." *Diseases of the Colon & Rectum* 29.1 (1986): 55-58.

142. Tantachamrun T, Borvonsombat S, Theetranont C. "Gardner's syndrome associated with adenomatous polyp of gall bladder: report of a case." *Journal of the Medical Association of Thailand= Chotmaihet Thangphaet* 62.8 (1979): 441-447.

143. Teare JP, Daly CA, Rodgers C, et al. "Pancreatic abnormalities and AIDS related sclerosing cholangitis." *Genitourinary medicine* 73.4 (1997): 271-273.

144. McGregor JC, Cordiner JW. "Papilloma of the gallbladder." *British Journal of Surgery* 61.5 (1974): 356-358.

145. Kane CF, Brown CH, Hoerr SO. "Papilloma of the gallbladder: report of eight cases." *The American Journal of Surgery* 83.2 (1952): 161-164.

146. Takii Y, Shirai Y, Kanehara H, Hatakeyama K. "Obstructive jaundice caused by a cholesterol polyp of the gallbladder: report of a case." *Surgery today* 24.12 (1994): 1104-1106.

147. Paricio PP, Olmo DG, Franco EP, et al. "Gallbladder cholesterolosis: an aetiological factor in acute pancreatitis of uncertain origin." *British Journal of Surgery* 77.7 (1990): 735-736.

148. Mitty WF, Rousselot LM. "Cholesterosis of the gall bladder." *Gastroenterology* 32.5 (1957): 910-916.

149. Kmiot WA, Perry EP, Donovan IA, et al. "Cholesterolosis in patients with chronic acalculous biliary pain." *British journal of surgery* 81.1 (1994): 112-115.

150. Myers RP, Shaffer EA, Beck PL. "Gallbladder polyps: epidemiology, natural history and management." *Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology* 16.3 (2002): 187-194.

151. Terzi C, Sökmen S, Seçkin S, et al. "Polypoid lesions of the gallbladder: report of 100 cases with special reference to operative indications." *Surgery* 127.6 (2000): 622-627.

152. Koga A, Watanabe K, Fukuyama T, et al. "Diagnosis and operative indications for polypoid lesions of the gallbladder." *Archives of Surgery* 123.1 (1988): 26-29.

153. Shinkai H, Kimura W, Muto T. "Surgical indications for small polypoid lesions of the gallbladder." *The American journal of surgery* 175.2 (1998): 114-117.

154. Yang HL, Sun YG, Wang Z. "Polypoid lesions of the gallbladder: diagnosis and indications for surgery." *British journal of surgery* 79.3 (1992): 227-229.

155. Chijiiwa K, Tanaka M. "Polypoid lesion of the gallbladder: indications of carcinoma and outcome after surgery for malignant polypoid lesion." *International surgery* 79.2 (1993): 106-109.

156. Kubota K, Bandai Y, Noie T, et al. "How should polypoid lesions of the gallbladder be treated in the era of laparoscopic cholecystectomy?." *Surgery* 117.5 (1995): 481-487.

157. Reck T, Köckerling F, Heyder N, Gall FP. "Polypoid lesions of the gallbladder--preventive cholecystectomy?." *Der Chirurg; Zeitschrift fur alle Gebiete der operativen Medizen* 63.6 (1992): 506-510.

158. Toda K, Souda S, Yoshikawa Y, et al. "Significance of laparoscopic excisional biopsy for polypoid lesions of the gallbladder." *Surgical Laparoscopy Endoscopy & Percutaneous Techniques* 5.4 (1995): 267-271.

159. Chijiiwa K, Tanaka M. "Carcinoma of the gallbladder: an appraisal of surgical resection." *Surgery* 115.6 (1994): 751-756.

160. Boulton RA, Adams DH. "Gallbladder polyps: when to wait and when to act." *The Lancet* 349.9055 (1997): 817.

161. Sato H, Mizushima M, Ito J. "Sessile adenoma of the gallbladder. Reappraisal of its importance as a precancerous lesion." *Archives of pathology & laboratory medicine* 109.1 (1985): 65-69.

162. Kozuka S, Tsubone M, Yasui A, Hachisuka K. "Relation of adenoma to carcinoma in the gallbladder." *Cancer* 50.10 (1982): 2226-2234.

163. Harbison J, Reynolds JV, Sheahan K, et al. "Evidence for the polyp-cancer sequence in gallbladder cancer." *Irish medical journal* 90.3 (1996): 98-98.

164. Yamamoto M, Nakajo S, Tahara E. "Histological classification of epithelial polypoid lesions of the gallbladder." *Pathology International* 38.2 (1988): 181-192.

165. Ishikawa O, Ohhigashi H, Imaoka S, et al. "The difference in malignancy between pedunculated and sessile polypoid lesions of the gallbladder." *American Journal of Gastroenterology* 84.11 (1989).

166. Sarkut P, Kılıçturgay S, Özer A, et al. "Gallbladder polyps: factors affecting surgical decision." *World Journal of Gastroenterology: WJG* 19.28 (2013): 4526.

167. Aldridge MC, Bismuth H. "Gallbladder cancer: The polyp-cancer sequence." *British Journal of Surgery* 77.4 (1990): 363-364.

168. Walsh N, Qizilbash A, Banerjee R, Waugh GA. "Biliary neoplasia in Gardner's syndrome." *Archives of pathology & laboratory medicine* 111.1 (1987): 76-77.

169. Katoh T, Nakai T, Hayashi S, Satake T. "Noninvasive carcinoma of the gallbladder arising in localized type adenomyomatosis." *American Journal of Gastroenterology* 83.6 (1988).

170. Aldridge MC, Gruffaz F, Castaing D, Bismuth H. "Adenomyomatosis of the gallbladder. A premalignant lesion?." *Surgery* 109.1 (1991): 107-110.

171. Akiyama T, Sahara H, Seto K, et al. "Gallbladder cancer associated with cholesterosis." *Journal of gastroenterology* 31.3 (1996): 470-474.

172. Shimada K, Yamamoto J, Kosuge T, et al. "Adenocarcinoma confined to a cholesterol polyp of the gallbladder." *The American journal of gastroenterology* 94.9 (1999): 2568-2569.

173. Harrison H, Hodgson R. "Fifteen-year follow-up of polypoid lesions of the gall bladder diagnosed by cholecystography." (1962).

174. Ukai K, Akita Y, Mizuno S, et al. "Cholesterol polyp of the gallbladder showing rapid growth and atypical changes--a case report." *Hepato-gastroenterology* 39.4 (1992): 371-373.

175. Reaven GM. "Role of insulin resistance in human disease." *Diabetes* 37.12 (1988): 1595-1607.

176. DeFronzo RA, Ferrannini E. "Insulin resistance: a multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease." *Diabetes care* 14.3 (1991): 173-194.

177. Lindsay RS, Howard BV. "Cardiovascular risk associated with the metabolic syndrome." *Current diabetes reports* 4.1 (2004): 63-68.

178. Koh KK, Han SH, Quon MJ. "Inflammatory markers and the metabolic syndrome." *Journal of the American College of Cardiology* 46.11 (2005): 1978-1985.

179. Richelsen B, Pedersen SB. "Associations between different anthropometric measurements of fatness and metabolic risk parameters in non-obese, healthy, middle-aged men." *International journal of obesity and related metabolic disorders: journal of the International Association for the Study of Obesity* 19.3 (1995): 169-174.

180. Ruderman N, Chisholm D, Pi-Sunyer X, Schneider S. "The metabolically obese, normal-weight individual revisited." *Diabetes* 47.5 (1998): 699-713.

181. Conus F, Allison DB, Rabasa-Lhoret R, et al. "Metabolic and behavioral characteristics of metabolically obese but normal-weight women." *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 89.10 (2004): 5013-5020.

182. St-Onge MP, Janssen I, Heymsfield SB. "Metabolic syndrome in normal-weight Americans." *Diabetes care* 27.9 (2004): 2222-2228.

183. Ferrannini E, Haffner SM, Mitchell BD, Stern MP. "Hyperinsulinaemia: the key feature of a cardiovascular and metabolic syndrome." *Diabetologia* 34.6 (1991): 416-422.

184. Haffner SM, Valdez RA, Hazuda HP, et al. "Prospective analysis of the insulin-resistance syndrome (syndrome X)." *Diabetes* 41.6 (1992): 715-722.

185. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. "The metabolic syndrome." *The lancet* 365.9468 (2005): 1415-1428.

186. Grundy SM, Brewer HB, Cleeman JI, et al. "Definition of metabolic syndrome." *Circulation* 109.3 (2004): 433-438.

187. Kahn R, Buse J, Ferrannini E, Stern M. "The metabolic syndrome: time for a critical appraisal." *Diabetes care* 28.9 (2005): 2289-2304.

188. Ferrannini E. "Metabolic syndrome: a solution in search of a problem." *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 92.2 (2007): 396-398.

189. Eckel RH, Kahn R, Robertson RM, Rizza RA. "Preventing cardiovascular disease and diabetes." *Circulation* 113.25 (2006): 2943-2946.

190. Grundy SM. "Metabolic syndrome: a multiplex cardiovascular risk factor." *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 92.2 (2007): 399-404.

191. Alberti KG, Zimmet PZ. "Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus. Provisional report of a WHO consultation." *Diabetic medicine* 15.7 (1998): 539-553.

192. Balkau B, Charles M. "Comment on the provisional report from the WHO consultation." *Diabetic medicine* 16.5 (1999): 442-443.

193. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, et al. "Homeostasis model assessment: insulin resistance and β-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man." *Diabetologia* 28.7 (1985): 412-419.

194. Expert Panel on Detection, Evaluation. "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* 285.19 (2001): 2486.

195. Genuth, S, Alberti KG, Bennett P, et al. "Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus2, the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus." *Diabetes Care* 26 (2003): 3160-3167.

196. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, et al. "Diagnosis and management of the metabolic syndrome." *Circulation* 112.17 (2005): 2735-2752.

197. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. "The metabolic syndrome-a new worldwide definition." *The Lancet* 366.9491 (2005): 1059.

198. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, et al. "Harmonizing the metabolic syndrome." *Circulation* 120.16 (2009): 1640-1645.

199. Meigs JB. "Metabolic syndrome and risk for type 2 diabetes." *Expert Review of Endocrinology & Metabolism* 1.1 (2006): 57-66.

200. Meigs JB, Nathan DM, Wolfsdorf JI, Mulder JE. "The metabolic syndrome (insulin resistance syndrome or syndrome X)." *UpToDate online medical text. UpToDate. com Accessed* 8.13 (2009): 08.

201. Meigs JB. "Invited commentary: insulin resistance syndrome? Syndrome X? Multiple metabolic syndrome? A syndrome at all? Factor analysis reveals patterns in the fabric of correlated metabolic risk factors." *American Journal of Epidemiology* 152.10 (2000): 908-911.

202. International Diabetes Federation. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome, 2006. http://www.idf.org/webdata/docs/MetS_def_update2006.pdf (Accessed on September 30, 2011).

203. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. "Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey." *Jama* 287.3 (2002): 356-359.

204. Ford ES, Giles WH, Mokdad AH. "Increasing prevalence of the metabolic syndrome among US adults." *Diabetes care* 27.10 (2004): 2444-2449.

205. Ford ES. "Prevalence of the metabolic syndrome defined by the International Diabetes Federation among adults in the US." *Diabetes care* 28.11 (2005): 2745-2749.

206. Wilson PW, D'Agostino RB, Parise H, et al. "Metabolic syndrome as a precursor of cardiovascular disease and type 2 diabetes mellitus." *Circulation* 112.20 (2005): 3066-3072.

207. Metabolik Sendrom Araştırma Grubu. "METSAR sonuçları." *XX. Ulusal Kardiyoloji Kongresi. Antalya* (2004).

208. Satman I, Yılmaz T, Sengül A, et al. "Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey." *Diabetes care* 25.9 (2002): 1551-1556.

209. Balkau B, Charles MA, Drivsholm T, et al. "Frequency of the WHO metabolic syndrome in European cohorts, and an alternative definition of an insulin resistance syndrome." *Diabetes & metabolism* 28.5 (2002): 364-376.

210. Qiao Qiao. "Comparison of three different definitions for the metabolic syndrome in non-diabetic Europeans." *The British Journal of Diabetes & Vascular Disease* 5.3 (2005): 161-168.

211. Ferrannini E, Natali A, Bell P, et al. "Insulin resistance and hypersecretion in obesity. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR)." *Journal of Clinical Investigation* 100.5 (1997): 1166.

212. Mlinar B, Marc J, Janež A, Pfeifer M. "Molecular mechanisms of insulin resistance and associated diseases." *Clinica Chimica Acta* 375.1 (2007): 20-35.

213. Abdu TA, Elhadd T, Pfeifer M, Clayton RN. "Endothelial dysfunction in endocrine disease." *Trends in endocrinology & metabolism* 12.6 (2001): 257-265.

214. Iannucci CV, Capoccia D, Calabria M, Leonetti F. "Metabolic syndrome and adipose tissue: new clinical aspects and therapeutic targets." *Current pharmaceutical design* 13.21 (2007): 2148-2168.

215. Anderson EA, Hoffman RP, Balon TW, et al. "Hyperinsulinemia produces both sympathetic neural activation and vasodilation in normal humans." *Journal of Clinical Investigation* 87.6 (1991): 2246.

216. de Graaf J, Hendriks JC, Demacker PN, Stalenhoef AF. "Identification of multiple dense LDL subfractions with enhanced susceptibility to in vitro oxidation among hypertriglyceridemic subjects. Normalization after clofibrate treatment." *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 13.5 (1993): 712-719.

217. Manzato E, Zambon S, Zambon A, et al. "Levels and physicochemical properties of lipoprotein subclasses in moderate hypertriglyceridemia." *Clinica chimica acta* 219.1-2 (1993): 57-65.

218. Zambon A, Hokanson JE, Brown BG, Brunzell JD. "Evidence for a new pathophysiological mechanism for coronary artery disease regression." *Circulation* 99.15 (1999): 1959-1964.

219. Reaven G. "syndrome X." *Current treatment options in cardiovascular medicine* 3.4 (2001): 323-332.

220. Doi SA, Towers PA, Scott CJ, Al-Shoumer KA. "PCOS: an ovarian disorder that leads to dysregulation in the hypothalamic–pituitary–adrenal axis?." *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 118.1 (2005): 4-16.

221. Ergün A. "Yağ Dokusu ve Yağ Hücresi." *Turkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences* 25.3 (2005): 412-420.

222. Laclaustra M, Corella D, Ordovas JM. "Metabolic syndrome pathophysiology: the role of adipose tissue." *Nutrition, metabolism and cardiovascular diseases* 17.2 (2007): 125-139.

223. Wisse BE. "The inflammatory syndrome: the role of adipose tissue cytokines in metabolic disorders linked to obesity." *Journal of the American Society of Nephrology* 15.11 (2004): 2792-2800.

224. Ailhaud G. "Adipose tissue as a secretory organ: from adipogenesis to the metabolic syndrome." *Comptes rendus biologies* 329.8 (2006): 570-577.

225. Kabir M, Catalano KJ, Ananthnarayan S, et al. "Molecular evidence supporting the portal theory: a causative link between visceral adiposity and hepatic insulin resistance." *American Journal of Physiology-Endocrinology And Metabolism* 288.2 (2005): E454-E461.

226. Romanski SA, Nelson RM, Jensen MD. "Meal fatty acid uptake in adipose tissue: gender effects in nonobese humans." *American Journal of Physiology-Endocrinology And Metabolism* 279.2 (2000): E455-E462.

227. Hegyi K, Fülöp K, Kovács K, et al. "Leptin-induced signal transduction pathways." *Cell biology international* 28.3 (2004): 159-169.

228. Simha V, Garg A. "Lipodystrophy: lessons in lipid and energy metabolism." *Current opinion in lipidology* 17.2 (2006): 162-169.

229. Skurk T, van Harmelen M, Blum WF, et al. "Angiotensin II Promotes Leptin Production in Cultured Human Fat Cells by an ERK1/2-dependent Pathway." *Obesity research* 13.6 (2005): 969-973.

230. Emral R. "Adiponektin ve Diğer Sitokinler." *Turkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences* 26.4 (2006): 409-420.

231. Eckel RH. "Lipoprotein lipase." *New England Journal of Medicine* 320.16 (1989): 1060-1068.

232. Misra A, Vikram NK. "Clinical and pathophysiological consequences of abdominal adiposity and abdominal adipose tissue depots." *Nutrition* 19.5 (2003): 457-466.

233. Rodriguez A, Catalán V, Gómez-Ambrosi J, et al. "Visceral and subcutaneous adiposity: are both potential therapeutic targets for tackling the metabolic syndrome?." *Current pharmaceutical design* 13.21 (2007): 2169-2175.

234. Howard BV, Lee ET, Yeh TL, et al. "hypertension in adult American Indians." *Hypertension* 28.2 (1996): 256-264.

235. Rasouli N, Molavi B, Elbein SC, et al. "Ectopic fat accumulation and metabolic syndrome." *Diabetes, Obesity and Metabolism* 9.1 (2007): 1-10.

236. Wilding JPH. "Pathophysiology and aetiology of obesity." *Medicine* 34.12 (2006): 501-505.

237. Park YW, Zhu S, Palaniappan L, et al. "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* 163.4 (2003): 427-436.

238. Wilson PWF, Kannel WB, Silbershatz H, D'Agostino RB. "Clustering of metabolic factors and coronary heart disease." *Archives of internal medicine* 159.10 (1999): 1104-1109.

239. Palaniappan L, Carnethon MR, Wang Y, et al. "Predictors of the incident metabolic syndrome in adults." *Diabetes Care* 27.3 (2004): 788-793.

240. Mokdad AH, Serdula MK, Dietz WH, et al. "The spread of the obesity epidemic in the United States, 1991-1998." *Jama* 282.16 (1999): 1519-1522.

241. Manson JE, Skerrett PJ, Greenland P, Vanltallie TB. "The escalating pandemics of obesity and sedentary lifestyle: a call to action for clinicians." *Archives of internal medicine* 164.3 (2004): 249-258.

242. Ferreira I, Twisk JW, van Mechelen W, et al. "Development of fatness, fitness, and lifestyle from adolescence to the age of 36 years: determinants of the metabolic syndrome in young adults: the Amsterdam growth and health longitudinal study." *Archives of internal medicine* 165.1 (2005): 42-48.

243. Meigs JB, Wilson PW, Fox CS, et al. "Body mass index, metabolic syndrome, and risk of type 2 diabetes or cardiovascular disease." *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 91.8 (2006): 2906-2912.

244. Yaghootkar H, Scott RA, White CC et al. "Genetic evidence for a normal-weight "metabolically obese" phenotype linking insulin resistance, hypertension, coronary artery disease and type 2 diabetes." *Diabetes* (2014): DB_140318.

245. Gennuso KP, Gangnon RE, Thraen-Borowski KM, Colbert LH. "Dose–response relationships between sedentary behaviour and the metabolic syndrome and its components." *Diabetologia* 58.3 (2015): 485-492.

246. Dhingra R, Sullivan L, Jacques PF, et al. "Soft drink consumption and risk of developing cardiometabolic risk factors and the metabolic syndrome in middle-aged adults in the community." *Circulation* 116.5 (2007): 480-488.

247. Green AK, Jacques PF, Rogers G, et al. "Sugar-sweetened beverages and prevalence of the metabolically abnormal phenotype in the Framingham Heart Study." *Obesity* 22.5 (2014): E157-E163.

248. Lamberti JS, Olson D, Crilly JF, et al. "Prevalence of the metabolic syndrome among patients receiving clozapine." *American Journal of Psychiatry* 163.7 (2006): 1273-1276.

249. LaMonte MJ, Barlow CE, Jurca R, et al. "Cardiorespiratory fitness is inversely associated with the incidence of metabolic syndrome." *Circulation* 112.4 (2005): 505-512.

250. Pankow JS, Jacobs DR Jr, Steinberger J, et al. "Insulin resistance and cardiovascular disease risk factors in children of parents with the insulin resistance (metabolic) syndrome." *Diabetes Care* 27.3 (2004): 775-780.

251. Mills GW, Avery PJ, McCarthy Ml, et al. "Heritability estimates for beta cell function and features of the insulin resistance syndrome in UK families with an increased susceptibility to type 2 diabetes." *Diabetologia* 47.4 (2004): 732-738.

252. Meigs JB, Panhuysen CI, Myers RH, et al. "A genome-wide scan for loci linked to plasma levels of glucose and HbA1c in a community-based sample of Caucasian pedigrees." *Diabetes* 51.3 (2002): 833-840.

253. Panhuysen CI, Cupples LA, Wilson PW, et al. "A genome scan for loci linked to quantitative insulin traits in persons without diabetes: the Framingham Offspring Study." *Diabetologia* 46.4 (2003): 579-587.

254. Grundy SM, Hansen B, Smith SC Jr, et al. "American Diabetes Association: Clinical management of metabolic syndrome: report of the American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute/American Diabetes Association conference on scientific issues related to management." *Circulation* 109.4 (2004): 551-556.

255. Rosenzweig JL, Ferrannini E, Grundy SM, et al. "Primary prevention of cardiovascular disease and type 2 diabetes in patients at metabolic risk: an endocrine society clinical practice guideline." *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 93.10 (2008): 3671-3689.

256. Hanson RL, Imperatore G, Benneth PH, Knowler WC. "Components of the "metabolic syndrome" and incidence of type 2 diabetes." *Diabetes* 51.10 (2002): 3120-3127.

257. Resnick HE, Jones K, Ruotolo G, et al. "Insulin resistance, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular disease in nondiabetic American Indians." *Diabetes care* 26.3 (2003): 861-867.

258. Klein BE, Klein R, Lee K. "Components of the metabolic syndrome and risk of cardiovascular disease and diabetes in Beaver Dam." *Diabetes care* 25.10 (2002): 1790-1794.

259. Sattar N, Gaw A, Scherbakova O, et al. "Metabolic syndrome with and without C-reactive protein as a predictor of coronary heart disease and diabetes in the West of Scotland Coronary Prevention Study." *Circulation* 108.4 (2003): 414-419.

260. Sattar N, McConnachie A, Shaper AG, et al. "Can metabolic syndrome usefully predict cardiovascular disease and diabetes? Outcome data from two prospective studies." *The Lancet* 371.9628 (2008): 1927-1935.

261. Ford ES, Li C, Sattar N. "Metabolic syndrome and incident diabetes." *Diabetes care* 31.9 (2008): 1898-1904.

262. Stern MP, Williams K, González-Villalpando C, et al. "Does the metabolic syndrome improve identification of individuals at risk of type 2 diabetes and/or cardiovascular disease?." *Diabetes care* 27.11 (2004): 2676-2681.

263. Cameron AJ, Magliano DJ, Zimmet PZ, et al. "The metabolic syndrome as a tool for predicting future diabetes: the AusDiab study." *Journal of internal medicine* 264.2 (2008): 177-186.

264. Ford ES. "Risks for all-cause mortality, cardiovascular disease, and diabetes associated with the metabolic syndrome." *Diabetes care* 28.7 (2005): 1769-1778.

265. Galassi A, Reynolds K, He J. "Metabolic syndrome and risk of cardiovascular disease: a meta-analysis." *The American journal of medicine* 119.10 (2006): 812-819.

266. Gami AS, Witt BJ, Howard DE, et al. "Metabolic syndrome and risk of incident cardiovascular events and death: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies." *Journal of the American College of Cardiology* 49.4 (2007): 403-414.

267. McLaughlin T, Abbasi F, Lamendola C, Reaven G. "Heterogeneity in the prevalence of risk factors for cardiovascular disease and type 2 diabetes mellitus in obese individuals: effect of differences in insulin sensitivity." *Archives of internal medicine* 167.7 (2007): 642-648.

268. Ingelsson E, Sullivan LM, Murabito JM, et al. "Prevalence and prognostic impact of subclinical cardiovascular disease in individuals with the metabolic syndrome and diabetes." *Diabetes* 56.6 (2007): 1718-1726.

269. Kohli P, Greenland P. "Role of the metabolic syndrome in risk assessment for coronary heart disease." *Jama* 295.7 (2006): 819-821.

270. Saely CH, Koch L, Schmid F, et al. "Adult Treatment Panel III 2001 but not International Diabetes Federation 2005 criteria of the metabolic syndrome predict clinical cardiovascular events in subjects who underwent coronary angiography." *Diabetes care* 29.4 (2006): 901-907.

271. Wannamethee SG, Shaper AG, Lennon L, Morris RW. "Metabolic syndrome vs Framingham Risk Score for prediction of coronary heart disease, stroke, and type 2 diabetes mellitus." *Archives of internal medicine* 165.22 (2005): 2644-2650.

272. Marceau P, Biron S, Hould FS, et al. "Liver pathology and the metabolic syndrome X in severe obesity." *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 84.5 (1999): 1513-1517.

273. Hamaguchi M, Kojima T, Takeda N, et al. "The metabolic syndrome as a predictor of nonalcoholic fatty liver disease." *Annals of internal medicine* 143.10 (2005): 722-728.

274. Hanley AJ, Williams K, Festa A, et al. "Liver markers and development of the metabolic syndrome." *Diabetes* 54.11 (2005): 3140-3147.

275. Chen J, Muntner P, Hamm LL, et al. "The metabolic syndrome and chronic kidney disease in US adults." *Annals of internal medicine* 140.3 (2004): 167-174.

276. Zhang L, Zuo L, Wang F, et al. "Metabolic syndrome and chronic kidney disease in a Chinese population aged 40 years and older." *Mayo Clinic Proceedings*. Vol. 82. No. 7. Elsevier, 2007.

277. Kurella M, Lo JC, Chertow GM. "Metabolic syndrome and the risk for chronic kidney disease among nondiabetic adults." *Journal of the American Society of Nephrology* 16.7 (2005): 2134-2140.

278. Pasquali R, Gambineri A, Anconetani B, et al. "The natural history of the metabolic syndrome in young women with the polycystic ovary syndrome and the effect of long-term oestrogen–progestagen treatment." *Clinical endocrinology* 50.4 (1999): 517-527.

279. Vgontzas AN, Papanicolaou DA, Bixler EO, et al. "Sleep apnea and daytime sleepiness and fatigue: relation to visceral obesity, insulin resistance, and hypercytokinemia." *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 85.3 (2000): 1151-1158.

280. Ip MS, Lam BING, Ng MM, et al. "Obstructive sleep apnea is independently associated with insulin resistance." *American journal of respiratory and critical care medicine* 165.5 (2002): 670-676.

281. Choi HK, Ford ES. "Prevalence of the metabolic syndrome in individuals with hyperuricemia." *The American journal of medicine* 120.5 (2007): 442-447.

282. Choi HK, Ford ES, Li C, Curhan G. "Prevalence of the metabolic syndrome in patients with gout: the Third National Health and Nutrition Examination Survey." *Arthritis Care & Research* 57.1 (2007): 109-115.

283. Lin IC, Yang YW, Wu MF, et al. "The association of metabolic syndrome and its factors with gallstone disease." *BMC family practice* 15.1 (2014): 138.

284. Méndez-Sánchez N, Chavez-Tapia NC, Motola-Kuba D, et al. "Metabolic syndrome as a risk factor for gallstone disease." *World J Gastroenterol* 11.11 (2005): 1653-1657.

285. Chen LY, Qiao QH, Zhang SC, et al. "Metabolic syndrome and gallstone disease." *World J Gastroenterol* 18.31 (2012): 4215-4220.

286. Zhu Q, Sun X, Ji X, et al. "The association between gallstones and metabolic syndrome in urban Han Chinese: a longitudinal cohort study." *Scientific Reports* 6 (2016).

287. Kaya PS, Demirbağ AE. "Prevalence of Metabolic Syndrome in Patients with Symptomatic Gallstones Disease and Concordance between the NCEP-ATP III and IDF Diagnosis Criteria."

288. Sang JH, Ki NK, Cho JH, et al. "Correlations between metabolic syndrome, serologic factors, and gallstones." *Journal of Physical Therapy Science* 28.8 (2016): 2337-2341.

289. Nervi F, Miquel JF, Alvarez M, et al. "Gallbladder disease is associated with insulin resistance in a high risk Hispanic population." *Journal of hepatology* 45.2 (2006): 299-305.

290. World Health Organization. "The Asia-Pacific perspective: redefining obesity and its treatment." (2000).

291. Després JP. "Is visceral obesity the cause of the metabolic syndrome?." *Annals of medicine* 38.1 (2006): 52-63.

292. Elbers JM, Giltay EJ, Teerlink T, et al. "Effects of sex steroids on components of the insulin resistance syndrome in transsexual subjects." *Clinical endocrinology* 58.5 (2003): 562-571.

293. Can G, Schwandt P, Onat A, et al. "Body fat, dyslipidemia, blood pressure and the effects of smoking in Germans and Turks." *Turkish Journal of Medical Sciences* 39.4 (2009): 579-589.