

**T.C.  
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

**OBEZLERDE GÖRÜLEN HİPERTANSİYONUN BEYİN  
NATRIÜRETİK PEPTİT VE İNSÜLİN DİRENCİ İLE  
İLİŞKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Selda TEKEŞ SERBEST  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI  
Yrd. Doç. Dr. Ayşe ÇIKIM SERTKAYA**

**MALATYA 2006**  
**T.C.**  
**İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**

**OBEZLERDE GÖRÜLEN HİPERTANSİYONUN BEYİN**  
**NATRIÜRETİK PEPTİT VE İNSÜLİN DİRENCİ İLE**  
**İLİŞKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Selda TEKEŞ SERBEST**  
**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI**  
**Yrd. Doç. Dr. Ayşe ÇIKIM SERTKAYA**

## İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER.....	I
TABLolar VE ŞEKİLLER DİZİNİ.....	III
KISALTMALAR DİZİNİ.....	IV
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Obezite.....	3
2.1.1. Obezite prevalansı.....	5
2.1.2. Obezitenin patofizyolojisi.....	6
2.1.2.1. Leptin.....	6
2.1.2.2. İnsülin.....	7
2.1.2.3. Gastrointestinal peptitler.....	8
2.1.2.4. İştah uyarıcı santral peptitler.....	8
2.1.2.5. Melanin konsantre edici hormon ve oreksinler.....	9
2.1.2.6. İştah baskılayıcı santral peptitler.....	9
2.1.3. Obezitenin genetiği.....	9
2.1.4. Obezite ve metabolik sendrom.....	10
2.1.5. Obezitenin komplikasyonları.....	11
2.1.5.1. Kalp hastalığı.....	11
2.1.5.2. Hipertansiyon.....	12
2.1.5.3. Dislipidemi.....	14
2.1.5.4. İnsülin direnci ve diabetes mellitus.....	14
2.1.5.5. Endokrinolojik değişiklikler.....	15
2.1.5.6. Obezite ve gastrointestinal sistem hastalıkları.....	16
2.1.5.7. Obezite ve solunum sistemi hastalıkları.....	16
2.1.5.8. Obezite ve kanser.....	17
2.1.5.9. Obezite ve kas-iskelet sistemi.....	17

2.1.6. Obezite tedavisi.....	17
2.1.6.1. Diyet .....	17
2.1.6.2. Kilo kontrolünde egzersizin rolü.....	19
2.1.6.3. Medikal tedavi.....	20
2.1.6.3.1. Sibutramin.....	20
2.1.6.3.2. Orlistat.....	21
2.1.6.3.3. Cerrahi tedavi.....	21
2.2. Beyin natriüretik peptit.....	22
2.2.1. Plazma BNP düzeyinin ölçülmesi.....	26
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM .....</b>	<b>27</b>
3.1. Hasta seçimi.....	27
<b>4. BULGULAR.....</b>	<b>29</b>
<b>5. TARTIŞMA.....</b>	<b>33</b>
<b>6. SONUÇLAR.....</b>	<b>37</b>
<b>7. ÖZET.....</b>	<b>38</b>
<b>8. SUMMARY.....</b>	<b>40</b>
<b>9. KAYNAKLAR.....</b>	<b>41</b>

## TABLULAR VE ŞEKİLLER DİZİNİ

<b>Tablo 1:</b> NCEP/ATP III metabolik sendrom kriterleri .....	<b>10</b>
<b>Tablo 2:</b> IDF metabolik sendrom kriterleri.....	<b>11</b>
<b>Tablo 3:</b> Natriüretik peptidin etkileri.....	<b>23</b>
<b>Tablo 4:</b> Hastaların demografik ve antropometrik özellikleri.....	<b>29</b>
<b>Tablo 5:</b> Grupların kolesterol parametreleri.....	<b>31</b>
<b>Tablo 6:</b> İnsülin ve insülin duyarlılığı-direnci parametreleri.....	<b>31</b>
<b>Tablo 7:</b> Kan basıncı ve antropometrik ölçümlerin BNP düzeyleri ile korelasyonu.....	<b>32</b>
<b>Grafik 1:</b> Grupların BNP Ortalamaları.....	<b>30</b>

## **SİMGELER VE KISALTMALAR**

AKŞ: Açlık Kan Şekeri

ANP: Atriyal Natriüretik Peptit

BKO: Bel Kalça Oranı

BNP: Beyin Natriüretik Peptit

BUN: Kan Üre Azotu

CART: Kokain Amfetamin Regulated Transkript

C AMP: Siklik Adenozin Monofosfat

C GMP: Siklik Guanozin Monofosfat

CNP: C Tip Natriüretik Peptit

GFR: Glomerüler Filtrasyon Oranı

HDL: Yüksek Dansiteli Lipoprotein

HOMA: Homeostasis Model Assesment

IGF: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü

LDL: Düşük Dansiteli Lipoprotein

LH: Luteizan Hormon

MS: Metabolik Sendrom

N-ANP: N- terminal Proatrial Natriüretik Peptit

NP: Natriüretik Peptit

NPRA: Natriüretik Peptit Reseptör-A

NPRC: Natriüretik Peptit Reseptör-C

NPY: Nöropeptit-Y

PKOS: Polikistik Over Sendromu

POMC: Proopiomelanokortin

PPAR: Peroksizom Proliferatör-activated Reseptör

QUICKI: Quantative Insulin Sensitivity Check Index

RAAS: Renin Anjiyotensin Aldosteron Sistemi

SSS: Sempatik Sinir Sistemi

ST3: Serbest Triiodotironin

ST4: Serbest Tiroksin

SYA: Serbest Yağ Asidi

TG: Trigliserit

TNF: Tümör Nekroze Edici Faktör

TSH: Tiroid Uyarıcı Hormon

VKİ: Vücut Kütle İndeksi

VLDL: Çok Düşük Dansiteli Lipoprotein

## 1. GİRİŞ ve AMAÇ

Obez popülasyonda hipertansiyona eğilim olduğu bilinmektedir. Fakat obezite ile ilişkili hipertansiyona hangi faktörlerin sebep olduğu netlik kazanmamıştır. Bu konuda suçlanan etkenlerden birisi de natriüretik peptitlerdir. Beyin natriüretik peptit (BNP), atriyal natriüretik peptit (ANP) gibi öncelikle kalpten salgılanan bir hormondur. BNP'nin salınımı, sol ventrikül duvar geriliminin ve kan hacminin artışıyla tetiklenmektedir (1). Natriüretik peptitler (NP), böbrekten sodyum emilimini azaltır, arteriyel ve venöz dilatasyona neden olurlar (2). Hipervolemiyle seyreden kalp yetmezliği, böbrek ve karaciğer yetmezliği ve sağ kalp yetmezliğine neden olabilen kronik obstrüktif akciğer hastalığında kalpten NP salınımı artmaktadır (3-5).

Yapılan birçok çalışmada obezlerde, plazma ANP ve BNP düzeylerinin normal kiloda olanlara göre daha düşük olduğu gösterilmiştir (6-8). Bu durumun; NP'nin hipertansiyondan koruyucu etkilerinin azalmasına yol açarak, obezlerde kan basıncı yüksekliğine sebep olabileceği öne sürülmektedir (9-16). Hipertansif ve normotansif normal kilolu ve obez vakalar karşılaştırıldığında, serum natriüretik peptit düzeyinin, hipertansif-obez grupta en düşük olduğu saptanmıştır (16). Bununla birlikte, tek başına hipertansiyonun, natriüretik peptit düzeyinde artışa yol açtığı da belirtilmektedir (17,18). Natriüretik peptit düzeyindeki azalmanın yanı sıra; sempatik sinir sistemi aktivitesinde artış (19,20), renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin (RAAS) aktivasyonu (21,22), insülin direnci (23) ve böbrek yapısındaki değişiklikler de (24), obezite ile ilişkili hipertansiyondan sorumlu tutulmaktadır.



Obezlerde insülin direncinin arttığı bilinmektedir. İnsülin direncinin, sempatik sinir sistemi aktivitesinde artış, böbreklerden su ve sodyum Emilimi, anjiyotensin II tip-1 reseptörlerinin upregülasyonu gibi mekanizmalarla hipertansiyona neden olabileceği belirtilmektedir (23).

Literatürde, obezite ilişkili hipertansiyondan sorumlu tutulan ve benzer mekanizmalar üzerinden tansiyon yüksekliğine neden olduğu belirtilen bu iki faktörün - natriüretik peptit ve insülin direnci- normotansif ve hipertansif obez vakalardaki farkları ve birbirleri ile olan ilişkilerini araştıran bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu nedenle obez bireylerde, BNP ve insülin direnci parametrelerinin belirlenmesi ve bunların kan basıncı üzerine olan etkilerine yönelik olan bu çalışmanın yapılmasına karar verilmiştir.

NP düzeylerinin cinsler arasında farklı olduğu, kadınlarda NP'nin daha yüksek düzeyde seyrettiği belirtildiği için (3) çalışmaya sadece kadın vakalar alınmıştır. Yapılan birçok çalışmada kalp fonksiyonlarından bağımsız olarak hipertiroidili hastalarda natriüretik peptit düzeylerinin yüksek olduğu bildirilmiştir (25,26). Bu nedenle kalp yetmezliği, diyabet, böbrek ve karaciğer yetmezliği ve benzer kronik hastalığı olmayan, ötiroidik olgular çalışmaya dahil edilmiştir.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Obezite

Obezite vücuttaki yağ miktarının anormal olarak artışı olarak tanımlanabilir (27). Bu artış kalori alımı ve enerji tüketimi arasındaki dengenin bozulması sonucunda meydana gelmektedir. Obezite tüm dünyada değişen beslenme alışkanlığı ve sedanter yaşam alışkanlığı nedeniyle sıklığı giderek artan bir sağlık problemi haline gelmiştir. Buna karşın insanlığın geçmişi kıtlık dönemleriyle doludur. Bu kıtlık dönemlerinde genetik olarak yağ depolama eğilimi fazla olanlar hayatta kalmış, zayıflar ise varlıklarını sürdürememişlerdir. “Thrifty genotipi” olarak adlandırılan bu genetik özelliğin günümüzde obeziteden sorumlu faktörlerden biri olduğu düşünülmektedir (28,29). O zamanlar avantaj olan bu durum günümüz insanı için sedanter yaşam ve yüksek kalorili beslenme alışkanlığı gibi faktörlerin de eklenmesiyle dünya çapında büyük bir sağlık sorunu haline gelmiştir.

Obezitenin ölçümünde 1990’lı yıllardan itibaren vücut kitle indeksi (VKİ) genel olarak kabul gören bir ölçüt haline gelmiştir. VKİ, vücut ağırlığının, boyun karesine oranıdır. Dünya Sağlık Örgütünün sınıflamasına göre VKİ; 18,5-24,9 kg/m<sup>2</sup> arasındakiler normal, 25-29,9 kg/m<sup>2</sup> arasındakiler fazla kilolu, 30-34,9 kg/m<sup>2</sup> arasındakiler 1. derece, 35-39,9 kg/m<sup>2</sup> arasındakiler 2. derece, 40 kg/m<sup>2</sup> üzerindeki ise 3. derece (morbit) obez olarak tanımlanmışlardır (30). Ancak VKİ, vücut yağ kitlesinin doğrudan bir göstergesi değildir. Ödemle seyreden kalp yetersizliği, karaciğer sirozu ve böbrek yetmezliği olan hastalarda; kas kitlesi artmış olan sporcularda ve çocuklarda yanıltıcı olabilmektedir (31).

Vücuttaki yağ depolanması 2 temel şekilde dağılmıştır. Daha çok batın bölgesinde yağ depolanması ile karakterize olan obezite şekli abdominal (android, elma tipi, santral, trunkal); gluteal ve femoral bölgede yağ depolanmasıyla karakterize olan obezite şekli ise gluteofemoral (jinoid, armut tipi, periferik) obezite olarak tanımlanmaktadır (32).

Obezitenin insan sağlığı üzerine önemli etkileri vardır. Framingham Çalışması'na göre 26 yıllık takipte ideal vücut ağırlığının, %30 oranında üzerinde olanlarda kardiyovasküler riskin %26'dan %46'ya çıktığı ve obezitenin kalp yetmezliği için bağımsız bir risk faktörü olduğu ortaya konmuştur (33). "Nurses Health Study" 14 yıl boyunca 100000'in üzerinde kadın vakanın takip edildiği bir çalışmadır. Bu çalışmada kardiyovasküler hastalık riskinin VKİ 21 kg/m<sup>2</sup>'nin altında olanlara göre, VKİ 25-28,9 kg/m<sup>2</sup> arasında olanlarda 2 kat; 29 kg/m<sup>2</sup> üzerinde olanlarda ise yaklaşık 3 kat daha fazla olduğu ortaya konmuştur (34).

Bir başka çalışmada, VKİ 32 kg/m<sup>2</sup>'nin üzerinde olan kadınlarda, VKİ 21 kg/m<sup>2</sup>'nin altında olanlara göre serebrovasküler hastalık riskinin 2 kat fazla olduğu gösterilmiştir (35). Safra kesesi taşı, dejeneratif kemik ve eklem hastalıkları, uyku-apne sendromu ve çeşitli kanserler (meme, endometrium, kolon) obezite ile ilişkisi olan diğer patolojilerdir (36-38).

Yüz binin üzerinde erkek ve kadının katılımıyla yapılan INTERSALT Çalışması'nda 10 kg'lık kilo artışıyla sistolik kan basıncında 3,0 mmHg'lık, diyastolik kan basıncında ise 2,3 mmHg'lık artış olduğu gösterilmiştir (39).

VKİ'nin artışıyla total kolesterol, trigliserit ve LDL (40) düzeyinde artış; HDL düzeyinde ise düşüş olduğu gösterilmiştir (41). Trigliserit, küçük yoğunluklu LDL ve apolipoprotein B'nin serum düzeylerinin özellikle trunkal obezitesi olanlarda, daha yüksek olduğu ortaya konmuştur (42).

Obeziteyle ilişkili olan hastalıklar periferik obeziteden çok abdominal obezite ile birliktelik gösterir. Eşit kilodaki bireyler karşılaştırıldığında, abdominal tipte obezitesi olanlarda tip 2 DM, koroner arter hastalığı, inme ve hormon ilişkili meme ve endometrium kanseri gelişme riski, periferik obezitesi olanlara göre daha yüksektir (43).

Son yıllarda giderek artan sayıdaki çalışma ile abdominal yağ dağılımının belirlenerek, obeziteye bağlı riskler açısından ölçüt olarak kullanılması gerektiği öne sürülmektedir. Bu dağılımın belirlenmesinde bel/kalça oranı kullanılmakta, fakat son dönemlerde tek başına bel çevresi ölçümünün daha doğru ve daha basit bir yöntem olduğu görüşü desteklenmektedir (44). Haziran 1998'de Amerikan Sağlık Enstitüsü (NIH) obezite sınıflandırmasını yeniden düzenleyerek, VKİ'ne bel çevresi değerlerini eklemiştir (45). International Diabetes Foundation tarafından (IDF) 2005'te, erkeklerde bel çevresinin 94 cm., kadınlarda ise 80 cm. üzerinde olması abdominal obezite olarak kabul edilmiş ve sendromun temel kriteri olarak belirlenmiştir (46) .

### **2.1.1. Obezite prevalansı**

Obezite prevalansı gelişmiş ülkeler başta olmak üzere tüm dünyada hızla artmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre obezite prevalansı 1995 yılından 2000 yılına kadar % 50 artış göstererek 300 milyona ulaşmıştır. Erişkin Amerikalı kadın ve erkeklerde yapılan ulusal sağlık ve beslenme araştırma çalışması (NHANES) II (1976-1980) ve NHANES III, faz 1 (1988-1991)'de fazla kiloluk prevalansı % 8 , NHANES III, faz 1 ve NHANES III, faz 2 (1991-1994) çalışmaları arasındaki sürede ise % 6 oranında artmıştır. Bu çalışmalara göre 20 yaş ve üzeri erkeklerin %59,4'ünde, kadınların ise % 50,7'sinde VKİ 25 ya da üzeri değerdedir. Obezite prevalansı erkeklerde % 19,5, kadınlarda % 25 bulunmuştur (47,48).

Ülkemizde yapılan TEKHARF çalışmasında 1990'dan 2000 yılına kadar obezite prevalansı, kadınlarda % 36, erkeklerde %21,1 olarak tespit edilmiştir. Bel çevresi 102 cm'nin üzerinde olan erkek oranı %17, bel çevresi 88 cm'nin üzerinde olan kadınların oranı ise %56 olarak bulunmuştur (49).

Ülkemizde yapılmış geniş kapsamlı diğer bir çalışma TURDEP çalışmasıdır. Bu çalışmada 15 ilde 24788 erişkin bireyde obezite prevalansı araştırılmıştır. VKİ >30 kg/m<sup>2</sup> olanların sıklığı %22,3 olarak tespit edilmiştir. Prevalansı kadınlarda erkeklerden (kadın %29,9, erkek %12,9); kentsel alanlarda yaşayanlarda, kırsal alanda yaşayan gruptan (kentsel %23,8, kırsal %19,6) daha yüksek bulunmuştur. Bölgesel dağılımlar göz önüne alındığında, obezite prevalansı Doğu Anadolu'da en düşük (%17,2), İç Anadolu'da en yüksek (%25,0), Karadeniz Bölgesi'nde %23,5, Akdeniz Bölgesi'nde

%24, Ege Bölgesi'nde ise %21,6 olarak hesaplanmıştır. Bel çevresi 88 cm'nin üzerinde olan kadınların sıklığı %49,2, bel çevresi 102 cm'nin üzerinde olan erkeklerin sıklığı ise %17,2 olarak tespit edilmiştir (50,51).

### **2.1.2. Obezitenin Patofizyolojisi**

Obezite kalori alımı ve enerji tüketimi arasındaki dengenin bozulması sonucunda meydana gelmektedir. Yanlış beslenme alışkanlığı ve sedanter yaşam biçimi yanında genetik, hormonal, çevresel ve psikolojik faktörler obezitenin patogenezinde rol oynamaktadır.

Bazal metabolizma hızı için gerekli olan enerji, günlük enerji sarfiyatının % 60-70'ini oluşturmaktadır (52). Yağ alımı sonrası alınan enerjinin % 7'si ısı şeklinde harcanırken, karbonhidrat alımında ısı için harcanan enerji oranı % 12, protein alımında ise % 22 olarak tespit edilmiştir (53). Organizma zamanla alınan enerji miktarına uyum sağlamaktadır. Fazla miktarda enerji alımına cevap olarak ortaya çıkan kilo artışı zamanla azalmaktadır. Çünkü organizma bu durumu telafi etmek için harcanan enerji miktarını arttırmaktadır. Alınan enerji miktarının azalması ile tersi durum ortaya çıkmaktadır. Diyetin erken dönemlerinde daha hızlı kilo kaybı olurken, ileri dönemlerde harcanan enerjinin azalmasına bağlı olarak kilo verme hızı azalmaktadır (54). Ayrıca intrauterin besin yeterliğinin gen ekspresyonunu etkileyebileceği yönünde veriler bulunmaktadır. İntrauterin gelişme geriliği olanlarda, post-natal dönemde obezite ve daha sonra Tip 2 diyabet sıklığında artış olduğu gösterilmiştir (55).

#### **2.1.2.1. Leptin**

Leptin Ob geni tarafından kodlanan ve adipozitlerden salgılanan bir proteindir. Leptin kelimesi Yunanca zayıf anlamına gelen leptos kökünden türetilmiştir (56). Leptin, yağ dokusu ve santral sinir sistemi arasında gıda alımı ve enerji harcanmasının regülasyonunda önemli role sahiptir (57). Ayrıca leptinin nöroendokrin sistem, immün fonksiyonlar, hematopoez, endotel proliferasyonu ve beyin gelişimi üzerinde etkileri olduğu belirlenmiştir (58).

Farelerde ob/ob ve db/db resesif mutasyonlarının varlığı tespit edilmiş ve her iki mutasyonun da hiperfaji, azalmış enerji sarfiyatı, morbit obezite, insülin direnci ve bazı nöroendokrin anormalliklere sebep olduğu belirlenmiştir (59,60). Rekombinant ob proteinin verilmesinden sonra ob/ob ve “wild-type” farelerde vücut ağırlığının ve yağlanmanın azaldığı gösterilmiştir (56,61). Ob gen mutasyonuna insanlarda çok nadir rastlanmaktadır (62,63). Bu mutasyon ilk defa 1997’de 2 Pakistanlı kuzende tanımlanmıştır (64). Ayrıca bir Türk ailesinin 3 üyesinde ob gen mutasyonuna bağlı morbit obezite rapor edilmiştir (65). Leptin yetmezliği kemirgenlerde olduğu gibi insanlarda da hiperfaji, morbit obezite ve santral hipogonadizme neden olur. Fakat ob gen mutasyonu olan farelerde görülen hiperkortizolizm, hiperinsülinemi ve diyabet; leptin yetmezliği olan insanlarda henüz tanımlanmamıştır (64,65,66).

Leptin, insülin düzeyi ile ilişkilidir. Leptinin insülin ile iki yönlü bir ilişkisi olduğu düşünülmektedir. Yüksek karbonhidratlı beslenme sonrasında artan insülin düzeyine paralel şekilde leptin düzeyi de artmaktadır (67). Buna karşın leptinin pankreas hücreleri üzerinde tanımlanan reseptörleri aracılığıyla insülin salgısını baskıladığı ileri sürülmektedir (68). Yalnız bu konudaki in-vitro çalışma sonuçları çelişkilidir. Sonuçların büyük çoğunluğu leptinin insülin sekresyonunu azalttığı yönünde olmakla birlikte, insülin sekresyonunu etkilemediği ya da arttırdığına dair verilerde da bildirilmiştir (69).

### **2.1.2.2. İnsülin**

İnsülin konsantrasyonu da leptin gibi vücuttaki yağ dokusu miktarıyla korelasyon gösterir (70,71). İnsülinin hayvan deneylerinde intraventriküler olarak uygulanması iştah azalmasına yol açmıştır (71,72). Bu bulgu insülinin de yağ dokusu miktarını beyne ileten bir ulak gibi davranıp, enerji dengesinin ayarlanmasında etkili olduğunu düşündürmektedir. Hipotalamusta nucleus arcuatusa bol miktarda insülin reseptörü bulunmaktadır. İnsülin bu reseptörlere insülin reseptör substrat 1 gibi mediyatörler aracılığıyla etki eder (73). Hipotalamusta nöropeptid Y düzeylerini azaltır ve kolesistokinine hipotalamusun duyarlılığını artırır (74,75). İnsülinin beyindeki etkisi, periferik dokulardaki potent anabolik etkinin tersi şeklindedir.

Tip I diyabetik hastalarda insülin tedavisinin başlanmasıyla gıda alımı azalmasına rağmen kilo artışı ortaya çıkmaktadır. Bununla birlikte insülinin enerji dengesi üzerine etkisi leptin kadar güçlü değildir (76).

### **2.1.2.3. Gastrointestinal Peptitler**

Gıda alımı ile kana birçok gastroenteropankreatik hormon salgılanır. Bu hormonların bir kısmı doygunluğu kontrol ederek yeme davranışı ve miktarı üzerinde etki gösterirler. Bunlardan en önemlisi kolesistokinindir . Kolesistokinin gıda alımını azaltıcı etkisini gastrointestinal sistem ve beyin arasında haberleşme işlevi gören vagus sinirini uyararak yapmaktadır. Mide gerilmesi de aynı şekilde vagus uyarılmasına neden olarak gıda alımını akut olarak baskılamaktadır (77). Farelerde yemek öncesi intraperitoneal kolesistokinin uygulamasının, alınan yemek miktarını %50 oranında azalttığı gösterilmiştir. Ancak, farelerde yeme sıklığı arttığı için kilo kaybı olmamıştır (78).

### **2.1.2.4. İştah Uyarıcı Santral Peptitler**

Nöropeptid Y (NPY); beyinde ve periferik sinirlerde sentezlenen pankreatik polipeptit ailesinin bir üyesidir. Enerji dengesine hipotalamus üzerinden etki gösterir. Primer sentez yeri nucleus arcuatusdur. Buradan çıkan nöronlar, yemek yemenin uyarıldığı paraventriküler çekirdeğe uzanır (79). Farelerde paraventriküler çekirdeğe NPY uygulanması, hiperfaji ve kilo alımına neden olmaktadır (79,80). Beyaz yağ dokusunda lipoprotein lipaz gen ekspresyonu ve aktivitesinde artışa neden olmaktadır (81). Karaciğer ve yağ dokusundaki lipogenez artışı, insülin ve glukokortikoid sekresyonunda artışa neden olmaktadır. Kahverengi yağ dokusunda sempatik sinir sistemi aktivitesinin azalmasına yol açmaktadır (82). Kahverengi yağ dokusunun sempatik sinir sistemi tarafından uyarılması ısı üretimine neden olmaktadır. Termojenik yanıtın oluşabilmesi için organizmada yalnızca kahverengi yağ dokusunda bulunan mitokondriyal bir protein olan “uncoupling protein 1” (UCP-1)’e gereksinim vardır. NPY geni haraplanan farelerde, normal yeme davranışı ve normal vücut ağırlığının görülmesi, merkezi sinir sisteminde, bu bozukluğu tamamen kompanse edecek mekanizmaların bulunduğunu ortaya koymaktadır (83).

### **2.1.2.5. Melanin Konsantre Edici Hormon ve Oreksinler**

Melanin konsantre edici hormon ve oreksin A ve B gıda alımını stimüle eden hipotalamik nöropeptidlerdir. Bu peptidler intraventriküler injeksiyondan sonra gıda alımını arttırmaktadırlar (84,85).

### **2.1.2.6. İştah Baskılayıcı Santral Peptidler**

Melanokortinler: Melanokortinler alfa melanosit stimüle edici hormon ve kortikotropin ile aynı aileden gelen peptidler olup, onlar gibi proopiomelanokortin (POMC) prekürsöründen ortaya çıkarlar. Beş melanokortin reseptöründen özellikle MC4 reseptörünün enerji dengesinin düzenlenmesinde önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Genetik olarak MC4 geni harab edilmiş farelerde hiperfaji ve obezite görülmesi melanokortin sisteminin önemini göstermektedir (86,87).

Kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH): CRH hipotalamik-pitüiter adrenal aksı kontrol etmesi yanında, katabolik özellikte santral bir moleküldür. Hipotalamik paraventriküler nukleusa uygulanması, negatif enerji dengesi ve kilo kaybı yaratır. Bu etki azalmış gıda alımı, lipolizin artması ve kahverengi yağ dokusunda termogenezin artması (88) ile olur. Glukokortikoidlerin iştah arttırıcı ve kilo aldırıcı etkisinin CRH inhibisyonu ile olduğu sanılmaktadır (89).

Kokain-amfetamin regulated transkript (CART): CART nukleus arcuatus, paraventriküler çekirdek ve dorsomedial çekirdek gibi enerji dengesini düzenleyen bölgelerde bulunan kısa etkili bir anorektik proteindir (90,91).

### **2.1.3. Obezite genetiği**

Obez anne ve babanın çocuklarında obezite görülme riski 2-3 kat artmıştır. Beden kitle indeksinin %40-70'i genetik, %30'u çevresel etkenlerle şekillenmektedir (92). Obezite gelişiminden sorumlu olan alellerin kıtlık dönemlerinde avantaj sağladığı, ancak gıdanın kolay sağlanabildiği dönemlerde obeziteye yol açtıkları düşünülmektedir (93).



Leptin, leptin reseptörü (93), proopiomelanokortin (POMC), prohormon konvertaz-1, MC-4 reseptör, “peroksizom proliferator-activated reseptor gama 2” (PPAR $\gamma$ 2)’yı kodlayan gen mutasyonlarının obezite gelişiminde etkili oldukları tespit edilmiştir (95-97).

Obezite ile birliktelik gösteren genetik hastalıklarda çocukluk döneminden itibaren başlayan obezite varlığı dikkati çekmektedir. Prader Willi sendromunda obezite 1-3 yaşlarında başlar. Genetik defektin 15q11.1’de olduğu saptanmıştır (98). Bardet Biedl sendromu, Alström sendromu, McKusickKaufman Sendromu, Cohen sendromu ve Carpenter sendromu obezite ile birlikteliği olan diğer genetik hastalıklardır (99-103).

#### **2.1.4. Obezite ve metabolik sendrom**

Metabolik sendrom (MS), kardiyovasküler hastalıklar için risk oluşturan faktörlerin biraraya gelmesi ile oluşan bir metabolik bozukluk olarak tanımlanabilir. MS’un ölçütleri ilk tanımlandığı zamandan günümüze kadar geçen sürede çeşitli değişikliklere uğramıştır. WHO (Dünya Sağlık Örgütü), NCEP/ATP III (National Cholesterol Education Program, Adult Treatment Panel)(tablo-1), ve IDF (International Diabetes Foundation)(tablo-2) gruplarının birbirinden farklı MS tanımlamaları vardır. WHO ve NCEP/ATP III insülin direncini MS’un değişmez ögesi olarak kabul ederken, IDF bel çevresi ile gösterilen abdominal obezitenin, sendromun temel ölçütü olduğunu belirtmektedir. Diğer sınıflandırmalarda ise tüm öğelerin değerleri birbirine eşit tutulmuştur. Metabolik sendromun bileşenleri olan obezite, hipertansiyon, glikoz intoleransı ve dislipideminin gelişmesinde insülin direncinin anahtar rol oynadığı düşünülmektedir (104-106).

**Tablo 1.** NCEP/ATP III Metabolik Sendrom Kriterleri (104)

---

Açlık plazma glikozu $\geq 110$ mg/dl
Bel çevresi; kadınlarda $\geq 88$ cm, erkeklerde $\geq 102$ cm
Trigliserit $\geq 150$ mg/dl
HDL; kadınlarda $< 50$ mg/dl, erkeklerde $< 40$ mg/dl
Kan basıncı $\geq 130/85$ mmHg

---

**Tablo 2.** IDF Metabolik Sendrom Kriterleri (46)

---

Bel çevresi; kadınlarda $\geq 80$ cm, erkeklerde $\geq 94$ cm
Açlık plazma glikozu $\geq 100$ mg/dl
Trigliserit $\geq 150$ mg/dl
HDL; kadınlarda $< 50$ mg/dl, erkeklerde $< 40$ mg/dl
Kan basıncı $\geq 130/85$ mmHg

---

Metabolik sendrom vakalarının büyük bir kısmı obezdir. NHANES III verilerine göre normal kilolularda MS sıklığı %5 iken, fazla kilolu populasyonda %22, obezlerde ise % 60 'a varan düzeylerde görülmektedir (107). Framingham Heart Study'de 16 yıllık izlemde 2.25 kg ve üzerindeki kilo artışı MS gelişimi için önemli bir risk faktörü olarak kabul edilmiştir (108). Metabolik sendromun tanımlamalarının çoğunda bel çevresi de tanımlamalara dahil edilmiştir. Artmış visseral yağ kitlesi, vücudun alt kısmında ya da deri altında toplanmış olan yağ dokusuna göre lipolitik hormonlara daha duyarlıdır (109). Bu nedenle visseral obezitede hem açlık hem de yemek sonrası dönemde, plazma serbest yağ asit (SYA) düzeyi, diğer obezite tiplerine göre önemli ölçüde yüksektir. Metabolik sendromun klinik teşhisinde subkutan ya da visseral yağlanma göz önünde bulundurulmasa da; abdominal obezitede visseral yağlanmanın daha fazla olduğu bilinmektedir. Kronik SYA yüksekliği, adipöz doku dışında özellikle miyosit ve hepatositlerde trigliserid depolanmasına neden olur. Hücre içi trigliserit artışı bu hücrelerde insülin duyarlılığını önemli ölçüde azaltır (110-112). Manyetik rezonans spektroskopi yöntemi kullanılarak, miyosit içindeki trigliserit miktarı ile insülin rezistansı arasındaki ilişki ortaya konmuştur (113). SYA düzeyleri deneysel olarak arttırılan sıçanlarda insülin direncinin geliştiği gösterilmiştir (114).

### **2.1.5. Obezitenin Komplikasyonları**

#### **2.1.5.1. Kalp Hastalığı**

Obezite ile kardiyovasküler hastalıklar arasında korelasyon olduğu bilinmektedir. Katılımcıların, 20 yıl süreyle izlendiği Framingham Heart Study'de vücut ağırlığı ile koroner kalp hastalığı arasında kuvvetli ilişki olduğu gösterilmiştir. On altı

yıl boyunca yüzbinden fazla kadının katılımıyla yapılan çalışmada VKİ>29 kg/m<sup>2</sup> olanlarda VKİ<21kg/m<sup>2</sup> olanlara göre kardiyovasküler hastalıktan ölümün dört kat daha fazla olduğu tespit edilmiştir (115). Obezite kardiyovasküler hastalıklar açısından risk faktörü olarak kabul edilen pek çok faktörü etkilemektedir. Serbest yağ asit miktarını arttırarak VLDL'nin artışına, hipertansiyona, doku plazminojen aktivatör inhibitörünün artışı ve dolayısıyla tromboza neden olmaktadır (116). Fakat obezitenin neden olduğu risk faktörleri yanında, kardiyovasküler hastalık üzerine direkt etkisinin olup olmadığı kesin olarak bilinmemektedir.

Obezitede koroner arter hastalığının yanısıra kardiak output'un artmasına bağlı olarak ventriküllerde hipertrofi ve diyastolik disfonksiyon oluşabilmektedir. Ventrikül hipertrofisi, koroner arter hastalığı için ayrıca bir risk faktörüdür. Yapılan çalışmalarda özellikle santral tipte yağlanmanın, kardiyovasküler risk gelişiminde etkili olduğu bulunmuştur (117). Geniş çaplı bir çalışmada normal kiloya yakın olmasına rağmen, bel kalça oranı artmış olanlarda; inme ve iskemik kalp hastalığı gibi nedenlere bağlı ölüm oranının arttığı ortaya konmuştur (118).

### **2.1.5.2. Hipertansiyon**

Sistolik ve diyastolik kan basıncı, koroner kalp hastalığı ve serebrovasküler hastalık için önemli bir risk faktörüdür. Hipertansiyona obez popülasyonda daha sık rastlandığı bilinmektedir. Hipertansiyon sıklığı, 5-10 kg'lık kilo artışı ile 1.7 kat, 25 kg'dan fazla olan kilo artışlarında ise 5.2 kat fazla görülmektedir (119). Framingham çalışmasında da hipertansif olgularda obeziteye daha sık rastlandığı ortaya konmuştur (120). NHANES III (National Health and Nutritional Examination Survey) çalışmasında obezlerde sistolik ve diyastolik kan basıncının arttığı gösterilmiştir (121).

Obezite kardiyovasküler sistemde kan hacminde, kalp atım sayısında, kardiak output'ta, kalp kütlelerinde ve sistemik kan basıncında artış gibi değişikliklere neden olmaktadır (122,123). Yapılan fizyolojik çalışmalarla sodyum tutulumunun, obezite ilişkili hipertansiyonda öncelikli olarak sorumlu olduğu belirtilmiştir. Bunun nedeninin sempatik sinir sistemi aktivitesi (124,125), renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi (RAAS) (21,22), natriüretik peptidler (125), insülin sensitivitesi (23), böbrek yapısındaki değişiklikler (24), leptinin miktar ve işlevindeki değişiklikler olabileceğini ileri

sürülmüştür. Normotansif obezlerde bile plazma hacminin ve sodyum tutulumunun normotansif obez olmayanlara göre arttığı gösterilmiştir (122,127). Obez bireyler, salin yüklenmesine normal kilodakilere göre daha düşük düzeyde natriüretik cevap vermektedirler (128). Geniş çaplı bir çalışmada, yüksek sodyumlu diyet uygulanan obezlerde, kardiyovasküler mortalite ve morbiditede belirgin artış olduğu, obez olmayan grupta ise böyle bir artışın olmadığı gösterilmiştir (129).

Sempatik sistem etkisiyle ilgili olarak yapılan bir çalışmada, obez sıçanlarda, böbreklerde bilateral sempatik innervasyon sonrasında tuz duyarlı hipertansiyon gelişmediği gösterilmiştir (130).

Leptin ile ilgili olarak yapılan çalışmalarda uzun dönem leptin verilmesi ya da obeziteye bağlı leptin yüksekliği durumunda, böbreğin sempatik innervasyonun artmasına bağlı olarak kan basıncının arttığı gösterilmiştir (131).

RAAS sistemi obez bireylerde değişmektedir. Yapılan çalışmalarda aldosteron düzeylerinin obez bireylerde daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Ratlarda, yağ asiti maruziyeti sonrası karaciğerden kaynaklanan bir faktörün, adrenal hücrelerden, aldosteron sentezini arttırdığı gösterilmiş ve bu nedenle karaciğere ulaşan yağ asidi miktarının arttığı visseral obezitede, aldosteron salınımının artabileceği düşünülmektedir (132). Ayrıca yağ dokusunda, lokal renin anjiyotensin sisteminin var olduğu tespit edilmiştir. Yağ dokudaki anjiyotensinojenin, gıda alımı ile ayarlandığı, açlık durumunda anjiyotensinojen ekspresyonunun arttığı, gıda alımı sonrasında ise ekspresyonun azaldığı gösterilmiştir (133).

Obezitenin sıklıkla birliktelik gösterdiği insülin direncinin, sempatik sinir sistemi aktivitesinde artış, böbreklerden su ve sodyum emilimi, sodyum potasyum adenozin trifosfataz pompa aktivitesinde artış, anjiyotensin II tip-1 reseptörlerinin upregülasyonu gibi mekanizmalarla hipertansiyona neden olduğu belirtilmektedir. Bunun yanında hipertansiyonun, insülin düzeyindeki yükseklikle ilişkili olmadığı da belirtilmektedir. İnsülinoma hastalarında hipertansiyon sıklığının, insülinoma bulunmayanlardan farklı olmadığı görülmüştür (23).

Obezite ilişkili hipertansiyondan sorumlu tutulan diğer bir faktör natriüretik peptit düzeyindeki azalmadır. Natriüretik peptitlerin; natriürez, RAAS ve sempatik

sistemin baskılanması gibi etkilerinin azalmasıyla obezlerde tansiyon yüksekliğinin ortaya çıkabileceği ileri sürülmektedir (134).

### **2.1.5.3. Dislipidemi**

Obezite; kardiyovasküler hastalık risklerinden biri olan dislipidemiye zemin hazırlamaktadır. Framingham çalışmasında, ağırlıktaki her % 10'luk artışın plazma kolesterol seviyesinde 12 mg/dl'lik artışa yol açtığı gösterilmiştir (135). Özellikle visseral obezite dislipidemi ile birliktelik göstermektedir. Visseral yağ hücreleri, metabolik olarak diğer bölgelerde yerleşmiş olan yağ hücrelerine göre, metabolik olarak daha aktiftirler. Visseral yağ dokusundan açığa çıkan serbest yağ asitleri portal yol ile karaciğere ulaşır. Bu durum Apo B içeren lipoproteinlerin hepatik üretimini artırır. Ayrıca, trigliseridlerden zengin şilomikronlar ve VLDL 'nin katabolizmasında rol alan lipoprotein lipaz enzim aktivitesi obezlerdeki insülin direnciyle birlikte azalmıştır. Sonuç olarak plazma trigliserit konsantrasyonları artmaktadır. Hepatik trigliserid lipaz aktivitesi ise artmıştır. Bu enzim aktivitesi ile trigliseridden zengin HDL ve LDL partikülleri hidrolize olur. Böylece küçük yoğun LDL partikülleri artar. HDL kolesterol seviyeleri özellikle HDL-2 subfraksiyonu azalır. Bunun altında yatan nedenin kolesteril ester transfer proteinin aracılığıyla kolesteril esterlerinin artmış olan VLDL ve şilomikronlara taşınması olduğu belirtilmektedir (136).

### **2.1.5.4. İnsülin Direnci ve Diabetes Mellitus**

İnsülin direnci obezitenin karakteristik özelliğidir. Yapılmış pek çok çalışmada özellikle abdominal obezitenin insülin direnci ile yakından ilişkili olduğu kanıtlanmıştır (137). Tip II diyabeti olanların % 80-90'ı obezdir. Yapılan bir çalışmada VKİ >35 kg/m<sup>2</sup> olanlarda, VKİ <23 kg/m<sup>2</sup> olanlara göre diyabet gelişme riskinin 80 kat arttığı gösterilmiştir. Diyabetin erken dönem habercisi kabul edilebilecek olan oral glikoz toleransının bozulması da obezlerde sık görülen bir bulgudur. Bununla birlikte her obez bireyde diyabet gelişmemektedir (138).

Adipositlerden salgılanan; serbest yağ asitleri, tümör nekrozis faktör alfa (TNF- $\alpha$ ) ve rezistin, insülin direncinden sorumlu tutulmaktadır (114,139,140).

Abdominal bölgede artmış yağ kitlesi lipolitik hormonlara karşı duyarlıdır. Plazma serbest yağ asidi düzeyleri normal kilolulara göre önemli ölçüde yüksektir. Artmış serbest yağ asitleri, karaciğer ve kastaki insülin duyarlılığını olumsuz etkilerler. Serbest yağ asitleri GLUT 4 translokasyonunu bozarak glikozun hücre içine geçişini engellemektedir (110). Karaciğere ulaşan serbest yağ asidi artışı ile karaciğerde glukoneogenez artar (112).

Obezitede, adipöz dokuda ve çizgili kasta TNF- $\alpha$  ekspresyonu artar. Ekzojen olarak TNF- $\alpha$  verilmesi ile yağ dokusunda lipolizin, karaciğerde ise lipogenezin arttığı, plazma serbest yağ asitlerinin ve trigliserid düzeyinin yükseldiği saptanmıştır (139). Artan yağ asitlerinin insülin direnci gelişimine neden olduğu bilinmektedir. Ayrıca insülin substrat-1 ekspresyonunu, fosfotidil inozitol 3 kinaz aktivasyonunu, GLUT 4 translokasyonunu ve peroksizom proliferatör aktivatör reseptör gama fonksiyonunu baskılayarak, insülin direncine neden olmaktadır (141).

Farelere rezistin enjeksiyonunun glikoz toleransını bozduğu, anti-rezistin antikorunun verilmesi ile insüline bağlı glikozun hücreye taşınmasında oluşan bozukluğun düzeldiği bildirilmiştir (142). İnsanlarda yapılan çalışmalarda ise rezistin ile insülin direnci ilişkisinin varlığı ortaya konamamıştır (143)

#### **2.1.5.5. Endokrinolojik Değişiklikler**

Obezitede bazı hormon seviyelerinin değiştiği tespit edilmiştir. Kortizol bağlayan globulin seviyelerinin azalması ile kortizol klirensi ve üretiminin arttığı gösterilmiştir (144).

Obezite hayatın erken dönemlerinden itibaren üreme fonksiyonlarını etkiler. Obez kadınlar puberteye daha erken girerler. Obez kadınlarda hiperandrojenizm ve anovulasyona daha sık rastlanmaktadır (145). Post menapozal kadınlarda östrojen seviyesi yağ kitlesi ile paralellik göstermektedir. Obezite aynı zamanda polikistik over sendromunun (PKOS) bir komponentidir. PKOS bulunan obez hastalarda, PKOS'lu zayıf hastalarla karşılaştırıldıklarında daha fazla menstrüel düzensizlik olduğu gözlenmiştir (146). Pettigrew ve Hamilton-Sairley (147), kilosunda %5'ten fazla azalma olan obez PKOS'lu hastaların, insülin, insülin benzeri büyüme faktörü (insülin like

growth faktör - IGF) ve seks hormonu bağlayan globulin (SHBG) seviyelerinde belirgin değişiklik olduğunu ve menstruel sikluslarında düzelme görüldüğünü tespit etmişlerdir.

İleri derecede obez erkeklerde, SHBG düzeyindeki azalmaya bağlı olarak total testosteronun azaldığı tespit edilmiştir (148). Aynı zamanda obez erkeklerde adrenal androjenlerin östrojene olan dönüşümleri arttığı için, estron ve estradiol seviyeleri artmıştır. Östrojen artışı ile luteinizan hormon (LH) salınımı baskılanmakta ve ileri derecede obez erkeklerde bir çeşit hipogonadotropik hipogonadizm ortaya çıkmaktadır (149).

#### **2.1.5.6. Obezite ve Gastrointestinal Sistem Hastalıkları**

Obezite ile gastrointestinal fonksiyonlar arasındaki ilişkileri ortaya koyan birçok çalışma bulunmaktadır. Reflü özofajit ve hiyatus hernisinin, obezite ile yüksek oranlarda birlikteliği olduğu gösterilmiştir (150). Obezitede mide boşalmasının artışı ile doyumluk duygusunun azaldığı, buna bağlı olarak, yiyecek alımının arttığı görülmüştür. Morbid obezlerin % 50'sinde safra kesesi taşı öyküsü vardır. Doksanbin kadının, 8 yıl süreyle izlendiği bir çalışmada VKİ >45 kg/m<sup>2</sup> olan kadınlarda safra kesesi hastalık riski, VKİ <24kg/m<sup>2</sup> olan kadınlara göre yedi kat artmış olarak tespit edilmiştir (151). Bir çalışmada erkeklerde safra kesesi taşının VKİ'den çok, abdominal obezite ile ilişkili olduğu bulunmuştur (152). Obezite artışı ile birlikte yağlı karaciğer ve yağlı hepatit meydana gelmektedir. Yağlı hepatit ileri dönemde siroza neden olabilmektedir. Özellikle abdominal yağ artışı ile birlikte karaciğere gelen serbest yağ asidi miktarının artışı, karaciğerde trigliserid ve VLDL sentezinin artışına, böylece karaciğer yağlanması neden olmaktadır (153).

#### **2.1.5.7. Obezite ve Solunum Sistemi Hastalıkları**

Obezitede, akciğer kapasitesinde ve kompliyansında azalma, hava yolu basıncında artma olur. Sonuçta ventilasyon-perfüzyon bozukluğu ortaya çıkar. Obezite ile birlikte en sık görülen solunum sistemi problemi uyku apnesidir. Boyun bölgesinde artmış yağ dokusunun bu problemden sorumlu olduğu ileri sürülmektedir. Özellikle abdominal obezitede, yatar pozisyonda akciğer hacmi azalmaktadır. Solunum kaslarının fonksiyonu bozulmuştur. Obezite ile hipoventilasyon birlikteliği “pickwick sendromu”

olarak tanımlanmaktadır. Morbid obez hastalarda, CO<sub>2</sub> retansiyonuna neden olan ciddi solunum sistemi problemi ortaya çıkabilmektedir (154)

#### **2.1.5.8. Obezite ve Kanser**

Bazı kanserlerle, obezite arasında ilişki olduğu bilinmektedir. Özellikle meme ve endometriyum kanseri ilişkisi ile ilgili olarak yapılmış birçok çalışma vardır. Erkeklerde kolon, rektum, prostat; kadınlarda ise safra kesesi kanserinin, obezlerde daha sık görüldüğü tespit edilmiştir (37).

Meme kanseri sıklığının, özellikle santral obezitesi olanlarda arttığı gösterilmiştir. SHBG düzeyinde azalma ve yağ dokusundaki östrojen yapımına bağlı olarak artan östrojen, obezlerdeki artmış endometriyum ve meme kanseri sıklığından sorumlu tutulmaktadır. Postmenapozal kadınlarda vücuttaki östrojen kaynağı adipöz dokudur ve yapımı vücut yağ miktarı ile korelasyon gösterir.

#### **2.1.5.9. Obezite ve Kas-İskelet sistemi**

Obezitede osteoartrit, topuk dikenli, gut hastalığı daha sık görülmektedir. Osteoartritin, obezlerde, özellikle de yük binen diz ve topuk eklemlerinde sık olarak görüldüğü bilinmektedir ( 155).

#### **2.1.6. Obezite Tedavisi**

##### **2.1.6.1. Diyet**

Obezite tedavisinin temeli olan diyet tedavisinde amaç, enerji alımının azaltılması ve esansiyel besin elemanlarını içeren, dengeli bir beslenmenin sağlanmasıdır. Toplam enerji tüketimine göre hastanın alacağı kalori hesaplanmalıdır. Obez kişilerde günlük enerji tüketimi, normal kilodakilerden daha fazladır. Kilo kaybı ile günlük enerji tüketimi azalır. Bu nedenle alınan enerji miktarı, diyetin ilerleyen dönemlerinde daha da azaltılmalıdır. Hasta ideal kilosuna kavuştuktan sonra bir ömür



boyu sürecek beslenme alışkanlığı ile ideal veya ideale yakın kilonun korunması amaçlanmalıdır (156).

Obezite tedavisinde hastalar için gerçekçi hedefler planlanmalıdır. Hızlı kilo kaybının hedeflendiği, çok düşük veya düşük kalorili diyetler başlangıçta hızlı kilo kaybı sağlasalar da, uzun vadede ortalama kalori kısıtlaması yapılan diyetlerden daha iyi olmadıkları ortaya konmuştur (157).

Uzun dönem uygulanacak diyet proramının temel nitelikleri aşağıdaki gibi özetlenebilir.

- Enerji alımı enerji sarfiyatından az olmalı
- Diyet proteinler, vitaminler, esansiyel yağ asitleri, mineraller gibi esansiyel bileşenleri içermelidir.
- Diyet bir doyma etkisi sağlamalıdır.
- Ömür boyu uygulanabilir olmalıdır.
- Kişinin sosyal ve ekonomik koşullarına uygun olmalıdır (158).

Alınan besin miktarının yanında öğün miktarı da diyetle önemli rol oynar. Çoğu obez hasta gün içinde öğün atlayarak enerji alımını azaltma yoluna gider. Fakat bu durum açlık duygusunun daha çok uyarılmasına ve daha çok gıda alımına neden olmaktadır. Günlük enerjinin % 20-25'inin kahvaltıda, % 30-35'inin öğle yemeğinde, % 30-35'inin akşam yemeğinde, geri kalanın 2 veya 3 ara öğün şeklinde alınması önerilmelidir.

Hastalara açlık diyeti, vejeteryan diyet, çok düşük kalorili, düşük karbonhidratlı, yüksek proteinli diyetler gibi yetersiz ve tek yönlü besin tüketimine dayanan diyetler önerilmemelidir. Açlık diyetinde, günlük kalori alımı 200 kcal/gün'ün altındadır. Yağsız vücut kitlesinde kayba neden olur. Kardiak aritmilerden kaynaklanan ölümcül komplikasyonlara yol açabilmektedir (159). Çok düşük kalorili (800 kcal/gün'den daha az) diyetlerle ilk dönemlerde hızlı bir şekilde kilo kaybı olurken, diyetin sonlanması ardından hızlı bir şekilde kilo alımı ortaya çıkmaktadır (160,161). Ayrıca bu diyetlerle safra kesesi taşı gelişme riskinin arttığı gösterilmiştir (162). Tek yönlü diyet rejimleri

düşük yağlı diyet, düşük karbonhidratlı diyet ve yüksek proteinli diyetler olarak obezlerde denenmiştir. Düşük yağlı diyetle, yağın kısıtlanıp, karbonhidrattan zengin beslenme ile kilo kaybı sağlanamamıştır (163). Düşük karbonhidratlı diyetle örnek Atkins diyetidir. Bu diyetle 6 ay içinde %10 kilo kaybı olduğu belirtilmiştir (164). Yüksek proteinli diyet en sık uygulanan yaklaşımlardan biridir. Bu diyetin, herhangi bir yan etki oluşturmadan, kilo kaybına neden olduğu görülmüştür (165).

Günümüzde verilen diyetlerde hastanın günlük besin miktarının %55-60'nı karbonhidratların oluşturması önerilmektedir. Basit karbonhidratlar yerine kompleks olanlar tercih edilmelidir. Geriye kalan gıdanın %20-25'ni yağların, %15'ini ise proteinlerin oluşturmasının uygun olduğu düşünülmektedir (166).

Aynı miktarda karbonhidrat içermelerine rağmen farklı yiyeceklerle glisemik cevaplar farklı olabilmektedir. Glisemik indeksi yüksek olan besinler yerine glisemik indeksi düşük olan besinler tercih edilmelidir. Yapılan çalışmalarda düşük glisemik indeksli besinlerin, daha uzun süre tokluğa neden olduğu ve yüksek glisemik indeksli besinlere göre daha az enerji verdiği görülmüştür (167).

#### **2.1.6.2. Kilo Kontrolünde Egzersizin Rolü**

Fiziksel aktivite yetersizliği obezitenin iyi bilinen nedenlerinden biridir. Bu nedenle egzersiz, kilo kaybının sağlanması ve ideal kilonun sürdürülmesi için önerilmektedir. Fakat yapılan çalışmalarda kilo kaybının sağlanmasında diyetle göre daha az etkili olduğu ortaya konmuştur (168). Diyet, egzersiz ile birleştirildiğinde yağ kaybı olurken, yağsız doku kitlesi korunmaktadır (169). Haftada 3 kez 30-60 dakikalık egzersizin düşük kalorili diyet ile birleştirilmesinin kilo kaybını 2 kg arttırdığı gösterilmiştir (170).

İzotonik (aerobik) egzersiz programları tek başına orta derecede kilo kaybı sağlayabilirler. İzometrik (anaerobik) egzersizin kilo üzerinde belirgin etkisi yoktur fakat yağsız vücut kitlesinin korunmasında etkilidir (171).

Fizik aktivite sedanter bireylerde günlük enerji kaybının %15'ni oluştururken, aktif bireylerde %30-40'nı oluşturmaktadır. Profesyonel sporcularda günlük enerji sarfiyatı 4 katına kadar çıkabilmektedir (172).

Egzersiz akut dönemdeki enerji kaybı dışında, bazal metabolizma üzerinde etkili olduğu, düzenli egzersiz yapan erkeklerde istirahat metabolizma hızının daha yüksek olduğu gösterilmiştir (173). Bununla birlikte egzersizin istirahat metabolizması üzerine etkisinin olmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur (174).

American College of Sports Medicine (ACSM), haftada 3 gün yaklaşık 20-30'ar dakika, %50-55 maksimal aerobik kapasite veya %70 maksimal kalp hızında (maksimum kalp hızı=220-hasta yaşı) egzersiz programı önermektedir (175).

### **2.1.6.3. Medikal Tedavi**

Medikal tedavi diyet ve egzersize ek olarak kilo vermede uygulanan diğer bir tedavi yöntemidir. Şu anda en çok tercih edilen ilaçlar sibutramin ve orlistattır.

#### **2.1.6.3.1. Sibutramin**

Sibutramin; seratonin, dopamin ve norepinefrinin santral sinir sisteminde nöronlar arası snaptik aralıktan geriemiim inhibitörüdür. İlaç bu yolla açlık hissini baskılamaktadır. Obez kadınlar üzerinde yapılan bir çalışmada, 2 haftalık takip sonunda yiyecek alımını, kullanılan doza göre değişmek üzere, azalttığı belirlenmiştir (176). STORM (Sibutramine Trial of Obesity Reduction and Maintenance) çalışması sibutraminin iki yıllık bir sürede kilo verme ve ulaşılan kiloyu korumadaki etkisini araştıran çok merkezli bir çalışmadır. Altı ay boyunca hastalara 10 mg/gün sibutramin verilmiş ve 600 kcal'lik kalori kısıtlaması yapılmıştır. Altıncı ayın sonunda başlangıca göre % 5'den fazla kilo veren hastalar 2 gruba ayrılmışlardır. Birinci gruba 18 ay boyunca 10 mg/gün sibutramin, ikinci gruba ise plasebo verilmiştir. Sibutramin verilen hastaların % 43'ünün, plasebo grubundakilerin ise % 16'sının verdikleri kiloyu en az % 80 oranında korudukları görülmüştür (177). Sibutraminin; hipertansiyon, taşikardi, baş ağrısı, ağız kuruluğu, mide bulantısı, depresyon gibi yan etkileri bulunmaktadır. Büyük oranda karaciğerden metabolize olur. Monoaminooksidaz inhibitörü alanlarda, koroner

arter hastalığı, konjestif kalp yetmezliği , aritmisi olanlarda, kontrolsüz hipertansiyonda, gebelik-emzirme döneminde, böbrek ve karaciğer yetmezliği olanlarda kullanılmamalıdır (178).

### **2.1.6.3.2. Orlistat**

Orlistat, *streptomyces toxytricini* tarafından sentezlenen lipstatin maddesinin hidrojenize bir türevidir. Bu madde barsakta gastrik ve pankreatik lipazlara bağlanarak yağ emilimini azaltmaktadır (179). Kan dolaşımına çok az geçer, bu nedenle sistemik etkisi azdır (180). İlacın,120 mg'lık kapsülleri vardır. Günde 3 kez birer tane, yemeğin hemen öncesinde ya da yemek sırasında alınmalıdır. Yağlı dışkılama, ani dışkılama, meteorizm gibi yan etkilere neden olabilir. Yağda eriyen vitaminlerin emilimlerini azaltabilmektedir. XENDOS çalışmasında 4 yıl süreyle orlistat tedavisi alanlarda %10, plasebo grubunda ise %5 oranında kilo kaybı olduğu gösterilmiştir (181).

### **2.1.6.3.3. Cerrahi Tedavi**

Obezite tedavisi için uygulanan cerrahi girişimler önemli düzeyde ve uzun süreli kilo kaybına neden olabilmektedirler. VKİ 40 kg/m<sup>2</sup>'nin üzerinde olan, uzun süredir şişmanlık problemi olan, diğer yöntemlerle kilo kaybı sağlanamayan erişkinlerde cerrahi müdahale düşünülmelidir. VKİ 35-40 kg/m<sup>2</sup> arasında ve obeziteye bağlı diyabet, hipertansiyon, solunum sıkıntısı, dejeneratif eklem hastalığı gibi herhangi bir hastalığın olması halinde de cerrahi tedavi düşünülebilir. Uygulanan cerrahi yöntemler mideyi daraltıcı girişimler ve malabsorbsiyon oluşturuvcu girişimler olarak iki grupta toplanabilir. İntestinal bypass operasyonları 70'li yıllarda oldukça benimsenmişse de uzun süreli takipte hastaların %25'inin operasyondan sonraki 2 yıl içinde ağır diyare, dehidratasyon, elektrolit bozukluğu, abdominal ağrı, kusma, karaciğer disfonksiyonu, protein malnütrisyonu, böbrek taşları, safra taşları gibi nedenlerle hastaneye yatırıldığı belirlenmiştir. Mide bypass cerrahisinde ise dumping sendromu, laktoz intoleransı, dismotilite, vitamin ve mineral eksiklikleri olası komplikasyonlardır. Bu nedenle bypass girişimleri günümüzde geçerliliğini kaybetmiştir. Gıda alımını kısıtlayan cerrahi girişimler öncelik kazanmıştır. Bu yöntemlerle midede 30-60 ml kapasitede bir kese oluşturulmaktadır. Gastrointestinal sistemin devamlılığının bu küçük kese üzerinden sağlanması sonucu erken doyma hissi nedeniyle gıda alımı kısıtlanmaktadır.

Günümüzde laparoskopik yolla ayarlanabilir silikon bantlar yerleştirilerek yapılan gastrik bantlama yöntemi başarılı sonuçlar vermektedir.

## 2.2. BEYİN NATRİÜRETİK PEPTİT

Natriüretik peptit ailesi 3 peptitten oluşur: atrial natriüretik peptit (ANP), beyin natriüretik peptit (BNP) ve C tip natriüretik peptit (CNP). Bold ve arkadaşları (182), 1981’ de atriyal doku parçalarının sıçanlara infüze edilmesiyle natriürezde artış olduğunu ortaya koymuşlardır. Atriyal natriüretik peptit öncelikli olarak kalp atriyumlarında az miktarda da ventrikül ve böbreklerde sentez edilir. Fetusun ve yenidoğanın kalp ventrikül dokusunda ve hipertrofik ventriküllerde daha yüksek düzeylerde olduğu ortaya konmuştur (183,184). Beyin natriüretik peptit (BNP) ilk kez 1988 yılında domuz beyninden izole edilmiştir (185). İnsanda da az miktarda beyin dokusundan izole edilmekle birlikte daha çok kalp ventriküllerinde sentez edilir (185,186). Atriyal natriüretik peptid, 126 aminoasit (aa) dizisine sahip öncül pro-atrilyal natriüretik peptidin, 98 aa amino-terminal peptid fragmanı ve 28 aa karboksi-terminal ANP fragmanına parçalanmasıyla ortaya çıkmaktadır. Amino terminal fragmanının ANP ile benzer etkilere sahip olduğu düşünülmektedir. Pro-ANP böbreklerde urodilatin olarak tanımlanan 32 aa’lık bir peptide dönüştürülmektedir. Pro-brain natriüretik peptid 108 aminoasit içerir. BNP proteininin yapımı esnasında, 32 amino asitlik bir molekül ve 1 amino-terminal parçası ortaya çıkar. Plazmada her ikisi de bulunur. CNP ise pro-CNP’den kaynak alan 22 ve 53 aa’lık iki peptid yapıdan oluşur. Natriüretik peptidler ortak bir 17 aa’lık halka yapısı içerirler (187).

Natriüretik peptitler natriüretik peptid reseptör-A (NPRA), natriüretik peptid reseptör-B (NPRB) ve natriüretik peptid reseptör-C (NPRC) üzerinden etki ederler. A ve B tipi reseptörler, cGMP sinyal sistemini kullanırlar. Bu reseptörler natriüretik peptitlerin kardiovasküler ve renal etkilerinin ortaya çıkmasında rol alırlar (188). A tipi natriüretik peptit reseptörüne hem ANP hem de BNP bağlanır. CNP ise daha çok B tipi reseptöre bağlanır. A tipi reseptöre afinitesi en yüksek olan natriüretik peptid ANP, daha sonra sırasıyla BNP ve CNP’dir. B tipi reseptörler en çok beyinde bulunur. Her iki reseptöre, adrenal bezlerde ve böbreklerde de rastlanır. Natriüretik peptitlerin A ve B

tipi reseptörlere bağlanmasıyla guanilat siklaz aktive olur ve hücre içi cAMP düzeyi artar (189). NPRC ise guanilat siklaz yolunu kullanmaz. Bu reseptöre bağlanan natriüretik peptitler hücre içine alınarak “degrade” edilirler. Her 3 natriüretik peptit NPRC’ye aynı afinite ile bağlanır. Ayrıca vasküler hücreler ve böbrek tübülüslerinde bulunan nötral endopeptidaz enzimi de NP’lerin yıkımında rol oynarlar. Nötral endopeptidazın BNP’ye afinitesi ANP ve CNP’den daha azdır. Bu nedenle BNP’nin yarı ömrü ANP ve CNP’den daha uzundur (186,190).

Natriüretik peptidler böbrekten Na emilimini azaltır, arteriyel ve venöz dilatasyon yaparlar. Renin ve aldosteron salınımını baskırlar. Ayrıca periferik ve santral sempatik sistemi inhibe eder (185,191).

**Tablo 3.** Natriüretik peptitlerin etkileri (185,191)

<b>Böbrek</b>	<b>Vasküler</b>	<b>RAAS</b>	<b>SSS</b>
GFR↑	Arteriyel tonus ↓	Renin salınımı ↓	SSS aktivitesi ↓
Na emilimi ↓	Venöz tonus ↓	Aldosteron ↓	Vagal tonus ↑

GFR: Glomerüler filtrasyon oranı, RAAS: Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi

SSS: Sempatik sinir sistemi

Natriüretik peptitlerinlerin salınımı sol ventrikül duvar gerilimi ve kan hacmiyle doğru orantılıdır (1). Birçok çalışmada natriüretik peptit düzeyiyle sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, sol ventrikül end- diyastolik basıncı ve pulmoner wedge basınç arasında pozitif korelasyon olduğu gösterilmiştir (2,192,193). Tüm bu durumlarda kalp duvar gerilimi artmakta ve buna bağlı olarak natriüretik peptidlerin salınımı artmaktadır. Kalp yetmezliğinde NP düzeyinin arttığı birçok çalışmayla ortaya konmuştur (4). Natriüretik peptid düzeyleri ventrikül fonksiyon bozukluğuyla doğru orantılıdır (195). Natriüretik peptidlerin tanıdan çok prognozu belirlemede değerli oldukları düşünülmektedir. Kalp yetersizliğinin derecesine göre plazmada natriüretik peptid düzeyi otuz katına kadar

artabilmektedir (195,196). Dekompanse kalp yetersizliği olanlarda BNP’de belirgin yükselme olurken, sadece sol ventrikül disfonksiyonu olanlarda orta düzeyde artış olmaktadır (196). Kalp yetersizliğinin prognozunun değerlendirilmesinde BNP düzeyine bakılması önerilmektedir (197). Avrupa Kalp Cemiyeti’nin hazırladığı kılavuzda kalp yetmezliğinin tanısının konmasında ya da dışlanmasında natriüretik peptidlere yer verilmiştir (198). Akut koroner sendromlu hastalarda, artmış BNP düzeyi, artmış kardiyak komplikasyon ve myokard enfarktüsü sonrası artmış mortalite ile birliktelik gösterir (199-200). Hipervolemiyle seyredabilen böbrek ve karaciğer yetmezliklerinde ve hiperaldosteronizmde (3); sağ kalp yetmezliğine neden olabilen kronik obstrüktif akciğer hastalığı ve pulmoner embolide NP düzeylerinin arttığı gösterilmiştir (5). Sağ kalp yetmezliğindeki NP artışının, sol kalp yetmezliğine göre daha ılımlı olduğu öne sürölmektedir (196) .

BNP’nin yaşlı insanlarda daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Bu durum yaşlılıkla birlikte sol ventrikölün gerginliğinin artması ve diyastolik disfonksiyona bağlanmıştır (3). Natriüretik peptidin cinsiyetler arasındaki farkına dair yapılan çalışmalarda, kadınlarda BNP’nin daha yüksek olduğu ortaya konmuştur (3,201).

Akut myokardiyal iskemiye gösteren geleneksel biyokimyasal göstergelerin sadece myokard nekrozu olduğunda teşhiste kullanılabildiği, BNP’nin ise nekroz olmadan da iskemi varlığında yükseldiği tespit edilmiştir (200,202-204).

Özellikle albüminüri ile seyreden diabetes mellituslu hastalarda da BNP düzeyinin arttığı ve bunun böbrek tübüllerinde NPRA’nın down regölasyonuna bağlı olabileceği öne sürölmüştür (205-208).

Obez hastalarda yapılan çalışmalarda ise natriüretik peptit düzeylerinin, obez olmayan kontrol gruplarına göre daha düşük olduğu saptanmıştır. Çok sayıda obez hasta

üzerinde yapılan “Framingham Heart Study” çalışmasında hastaların, BNP ve ANP düzeylerinin vücut kitle indeksi ve bel çevresi kalınlığı ile ters orantılı olduğu ortaya konmuştur (6). Benzer diğer çalışmalarda da BNP düzeyi obezlerde, nonobezlere göre belirgin olarak düşük bulunmuştur (7,8).

Adipöz dokuda bulunan “natriüretik peptit reseptör clearance”(NPRC) reseptör genotipinin ya da miktarının, obeziteye olan eğilimden sorumlu olabileceği belirtilmektedir. Obezitenin NPRC düzeyi üzerinde etkili olduğuna yönelik çalışmalar vardır. NPRC gen polimorfizminin obeziteye olan eğilimin etkenlerinden biri olabileceği; NPRC AA genotipini taşıyanlarda CC ve CA genotipini taşıyanlara göre, obezite ve abdominal obeziteye daha az oranda rastlandığı gösterilmiştir (9). A(-53) Npr3 alelinin, adipöz dokudaki NPRC ekspresyonunda azalmaya neden olduğu ileri sürülmüştür (16). Yapılan bazı çalışmalarda NPRC ekspresyonunun azalmasının, natriüretik peptit artışına yol açtığı ve artan natriüretik peptitlerin, lipolitik ve lipomobilize edici etkiye neden olduğu ortaya konmuştur (10-14).

Obez bireylerde hipertansiyona daha sık rastlandığı bilinmektedir. Kadın ve erkek 10000 kişi üzerinde yapılan İNTERSALT çalışmasında 10 kg’lık ağırlık artışının sistolik basınçta 3 mmHg, diyastolik basınçta ise 2,3 mmHg’lık basınç artışına neden olduğu gösterilmiştir (38). Obezlerdeki hipertansiyon eğiliminin kesin nedeni henüz açıklanamamıştır. Sorumlu tutulan etkenlerden biri de natriüretik peptidlerdir (15). ANP ve BNP kan basıncını natriürez, sempatik tonusta azalma ve RAS’in baskılanması gibi yollarla düşürmektedir. Yapılan bir çalışmada NP antagonistinin kullanılmasıyla, plazma renin aktivitesinin, aldosteronun ve katekolamin konsantrasyonunun arttığı gösterilmiştir (134). Obezlerdeki düşük NP düzeylerinin bu nedenle, hipertansiyona eğilim yaratabileceği düşünülmektedir. Transgenik, fazla miktarda ANP üreten farelerin daha düşük tansiyonlu olmaya eğilimli oldukları ve ANP genleri inaktive edilen hayvanlarda tuz duyarlı hipertansiyon gelişme olasılığının arttığı gösterilmiştir (209,210). Ayrıca obez hipertansiflerde, obez normotansiflere göre ANP düzeyinin daha düşük olduğu gösterilmiştir (16). Salin yüklenmesinin zayıflarda önemli düzeyde ANP



yüksekliğine neden olduğu, obezlerde ise bu artışın daha az miktarlarda ortaya çıktığı gösterilmiştir (128).

Obezlerde görülen hipertansiyon eğiliminden sorumlu, natriüretik peptid dışında başka etkenlerin de varlığı bildirilmiştir. Yapılan çalışmalarda sempatik sinir sistemi aktivasyonu (19,20), renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi (21,22), insülin sensitivitesi (211), böbrek fonksiyonu (23) ve leptin düzeyindeki değişikliklerin (212) hipertansiyona neden olabileceği öne sürülmüştür.

Birçok çalışmayla obez bireylerin, salın yüklenmesine natriürez cevabının daha düşük olduğu ortaya konmuştur (213-216). İnsan ve hayvanlarda yapılan çalışmalarda, glomerüler filtrasyon oranının ve böbrek plazma akımının obezlerde zayıflara göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir (21,22). Bu nedenle azalmış natriürezin sebebinin, artmış tübüler sodyum (Na) geri emilimi olduğu düşünülmektedir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda, obeziteye bağlı Na retansiyonu ya da hipertansiyonun, sempatik innervasyon sonrasında ortadan kalktığı gösterilmiştir (218-220). Bu çalışmalar sodium retansiyonunda sempatik aktivite artışının rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Obezitede sempatik aktivite artışından leptinin sorumlu olabileceğine dair çalışmalar da mevcuttur (212,221-223).

Obezitedeki hipertansiyon eğiliminden sorumlu tutulan diğer bir sistem renin-anjiyotensin-aldosteron (RAAS) sistemidir. Visseral obeziteye bağlı olarak karaciğere ulaşan yağ asidi miktarının artmasının, böbreküstü bezinden aldosteron salınımını arttırdığı ileri sürülmektedir. Adipositlerden kaynaklanan bir faktörün, karaciğerden aldosteron sentezini arttırdığına dair kanıtlar bulunmaktadır (224,225).

Diğer bir hipotez, obezite ile birlikte artan intraabdominal basıncın, intrarenal basınç artışına yol açarak, natriürezi tetiklediği yönündedir (226,227).

Obezitenin sıklıkla birliktelik gösterdiği insülin direncinin, böbrekten sodyum tutulumunda , sempatik adrenerjik aktivitede ve anjiotensin II tip 1 reseptörlerinde artışa yol açarak kan basıncında yükselmeye neden olabileceği belirtilmektedir (19-23,211,212).

### **2.2.1. Plazma BNP Düzeyinin Ölçülmesi**

Kan örnekleri saat 08.00-10:00'da önkolda brakiyal venden alınır. Kan örnekleri EDTA-sodyum ve aprotinin içeren polietilen tüplerde toplanır. EDTA'lı tüplerde oda ısısında korunanlar 4 saatte , 2-8 C°de saklanan numuneler 24 saat içinde analiz edilmelidir. Santrifüj edilerek ayrılan numuneler –20 C°de 3 aya kadar saklanabilirler. Kalp yetmezliği için belirlenen eşik değer Triage kiti (assay) için 100 pg/ml, Elecsys proBNP kiti için 75 yaş altında 125pg/ml, 75 yaş üzerinde 450pg/ml, AxSYM kiti için ise 65 pg/ml olarak belirlenmiştir (228).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. Hasta Seçimi

2005 ile Ocak 2006 tarihleri arasında İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Turgut Özal Tıp Merkezi Endokrinoloji Bilimdalı Obezite polikliniğine başvuran, VKİ 30'un 45 obez ve 26 normal kiloda kadın çalışmaya dahil edildi. Vakaların ağırlıkları, boyları, bel-kalça çevresi ve tansiyon ölçümleri yapıldı. Kalp yetmezliği, koroner arter hastalığı, diyabet, böbrek yetmezliği, kronik karaciğer hastalığı ve tiroid fonksiyon bozukluğu gibi herhangi bir hastalık öyküsü olanlar, antihipertansif ve diüretik gibi ilaç alanlar çalışmaya alınmadı. Fizik muayane, akciğer filmi, EKG, böbrek karaciğer fonksiyonlarıyla ilgili biyokimyasal parametreler, açlık kan şekeri, tiroid fonksiyon testleri, elektrolit düzeylerinin ölçümleri yapılarak obezite dışında BNP düzeyini etkileyecek durumlar çalışma dışında bırakıldı.

Çalışmaya katılanların boyları; ayakkabısız olarak, kiloları kalın giysiler çıkarılarak ölçüldü. Bel çevresi yan kosta sınırı ile iliak tepe arasındaki en ince yer, kalça çevresi ise kalça üzerindeki en geniş yer üzerinden ölçüldü. Bel kalça oranı (BKO); bel çevresinin, kalça çevresine bölümüyle hesaplandı. Obezite derecesini belirlemek için vücut kitle indeksi (VKİ) kullanıldı. VKİ; vücut ağırlığı /boy<sup>2</sup> (kg/m<sup>2</sup>) formülüyle hesaplandı. Kontrol grubu VKİ <25 kg/m<sup>2</sup> olan sağlıklı bireylerden seçildi. VKİ ≥30kg/m<sup>2</sup>olan obez olgular hasta grubunu oluşturdu. JNC7 (Joint National Commitee) kriterleri esas alınarak sistolik kan basıncı ≥140 mmHg, diyastolik kan basıncı ≥90 mmHg olanlar hipertansif olarak kabul edildiler (229).

Hematolojik, biyokimyasal testler ve BNP düzeyinin ölçümü için hastalardan 1 gece (12 saatlik) açlıktan sonra sabah 8:00-10:00 arasında venöz kan örnekleri alındı. BNP düzeyi, EDTA içeren tüplerde AxSYM (Axis-Shield Diagnostics, Ltd, UK) yöntemiyle çalışıldı. AxSYM yöntemi “microparticle enzyme immunoassay” tekniği kullanılarak uygulanmaktadır. Serum açlık kan şekeri (AKŞ), kan üre azotu (BUN), kreatin, aspartat amino transferaz (AST), alanin amino transferaz (ALT), ürik asit, kolesterol, trigliserid, HDL, LDL düzeyleri Olympus AU 600 analizöründe (Olympus Diagnostica GmbH Hamburg/Germany); hemoglobin, hematokrit, trombosit ve beyaz küre sayımı sonuçları Beckman Coulter STKS analizöründe spektrofotometrik yöntemle değerlendirildi. İnsulin, c-peptit, tiroit uyarıcı hormon (TSH), serbest triiodotironin (ST3), serbest tiroksin (ST4) düzeyleri Immulite 2000 analizöründe chemiluminescent enzyme immunoassay (Diagnostic Products Corporation, Los Angeles, CA, USA) yöntemiyle ölçüldü.

İnsulin direnci “homeostasis model assessment” (HOMA) = açlık plazma glikozu x açlık plazma insülini /22.5] formülü (230); insulin duyarlılığı ise “quantative insulin sensitivity check index” (QUICKI) = 1/ [log (I0) + log (G0)] formülü ile hesaplandı (231).

Veriler SPSS 13.0 ticari istatistik programı kullanılarak hesaplanmıştır. Üç grup arasında bağımsız parametrelerin farklılığının hesaplanmasında ANOVA testi kullanılmıştır. Farklı olan parametrelerin değerlendirilmesinde LSD ve T testi uygulanmıştır. Çoklu faktörlerin BNP üzerine olan etkisini araştırmak için “lineer regresyon” analizi yapılmıştır. Parametreler arasındaki bağıntıyı (korelasyon) belirlemek için de Pearson korelasyon analizi yapılmıştır.  $p < 0.05$  değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

#### 4. BULGULAR

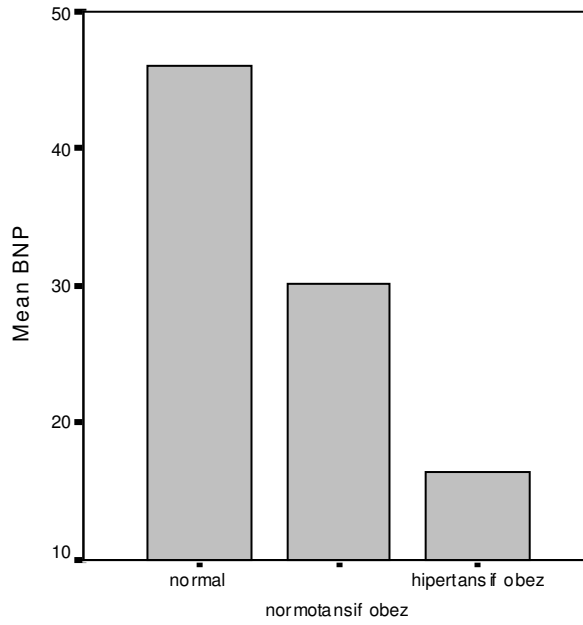
Çalışmaya alınan 71 kadından 26'sı kontrol grubunu, 45'i hasta grubunu oluşturdu. Hastaların 22'si obez ve normotansif, 23'ü obez ve hipertansifti. Hastaların antropometrik-demografik özellikleri tablo 4'te gösterilmiştir. Vücut ağırlığı, VKİ, bel ve kalça çevreleri ve BKO, kontrol grubunda anlamlı olarak diğer iki gruptan farklı bulundu. Normotansif-obez grup ile hipertansif-obez grup arasında antropometrik ölçümler açısından fark yoktu.

**Tablo 4.** Hastaların Demografik ve Antropometrik Özellikleri

	<b>Kontrol</b>	<b>NT-Obez</b>	<b>HT- Obez</b>	<b>P 1-2</b>	<b>P 1-3</b>	<b>P 2-3</b>
<b>Yaş</b>	35.7 ±4.9	37.3±7.5	38.4±.,6	0.421	0.182	0.600
<b>Kilo</b>	54.1±5.2	94.4±13.9	99.7±14.0	0.000	0.000	0.691
<b>VKİ</b>	20.4±1.9	3.8±3.8	37.5±5.0	0.000	0.000	0.186
<b>Bel çevresi</b>	70.6±6.0	111.0±13.1	120.0±18.0	0.000	0.000	0.051
<b>BKO</b>	0.7±0.1	0.8±0.07	0.9±0.05	0.000	0.000	0.240
<b>S-TA</b>	116.7±10.0	114.3±14.7	152.2±15.1	0.535	0.000	0.000
<b>D-TA</b>	75.0±6.0	71.4±11.7	93.9±15.6	0.282	0.000	0.000

S-TA: Sistolik tansiyon, D-TA: Diyastolik tansiyon, NT: Normotansif, HT: Hipertansif, 1: Kontrol grubu, 2: Normotansif obez grup, 3: Hipertansif obez. Veriler ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir

Grupların BNP ortalamalarının karşılaştırılması grafik-1’de yapılmıştır. En düşük BNP ortalamasına sahip grup hipertansif obezler, en yüksek BNP ortalamasına sahip grup ise kontrol grubuydu. Fakat gruplar arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi. Kontrol ile normotansif obez grup arasında  $p=0,369$ , kontrol ile hipertansif obez grup arasında  $p=0,092$ , normotansif obez ile hipertansif obez grup arasında  $p= 0,449$  olarak bulundu.



**Grafik 1.** Grupların BNP ortalamaları

Grupların BNP ortalamaları; kontrol grubunda,  $45.9 \pm 93.0$  pg/ml, normotansif obez grupta  $30.0 \pm 35.9$  pg/ml; hipertansif obez grupta ise  $16.3 \pm 15.7$  pg/ml olarak hesaplandı.

$p$  (kontrol-normotansif obez)= 0.369,  $p$  (kontrol-hipertansif obez)= 0.092

$p$  (normotansif obez-hipertansif obez)=0.449

Total kolesterol, LDL-K ve trigliserit hipertansif obez grupta anlamlı olarak yüksek bulundu. Ancak HDL-kolesterol gruplar arasında farklı bulunmadı. Grupların serum lipit konsantrasyon değerleri tablo 5’te verilmiştir.

**Tablo 5.** Grupların kolesterol parametreleri

	<b>Kontrol</b>	<b>NT-Obez</b>	<b>HT- Obez</b>	<b>P 1-2</b>	<b>P 1-3</b>	<b>P 2-3</b>
<b>T.Kolest.</b>	176.2±39.5	183.6±30.7	221.7±42.3	0.506	0.000	0.001
<b>Trigliserid</b>	107.8±59.3	144.5±77.0	199.1±128.0	0.171	0.001	0.050
<b>LDL</b>	105.3±28.5	109.05±27.2	138.4±37.2	0.687	0.000	0.002
<b>HDL</b>	51.3±14.0	46.8±11.6	47.2±7.9	0.185	0.218	0.915

NT: Normotansif, HT: Hipertansif, T.kolest: Total kolesterol  
1: Kontrol grubu, 2: Normotansif obez grup, 3: Hipertansif obez grup  
Veriler ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir.

İnsülin ve HOMA her 3 grup arasında istatistiksel olarak anlamlıydı. QUICKI her iki obez grupta, kontrol grubundan anlamlı olarak düşüktü. Ancak hipertansif-obez ve normotansif-obez gruplar arasında anlamlı farklılık yoktu (Tablo- 6).

**Tablo 6 .** İnsülin ve insülin duyarlılığı-direnci parametreleri

	<b>Kontrol</b>	<b>NT- Obez</b>	<b>HT-Obez</b>	<b>P 1-2</b>	<b>P 1-3</b>	<b>P 2-3</b>
<b>AKŞ</b>	95.46±13.4	96.23±10.3	98.35±14.4	0.839	0.439	0.584
<b>İnsülin</b>	11.01±6.41	16.18±5.74	20.34±7.31	0.009	0.000	0.036
<b>HOMA</b>	2.59±1.54	3.88±1.69	4.85±1.70	0.009	0.000	0.052
<b>QUICKI</b>	0.33±0.02	0.31±0,01	0.30±0.01	0.001	0.000	0.095

NT: Normotansif, HT: Hipertansif  
1: Kontrol grubu, 2: Normotansif obez grup, 3: Hipertansif obez grup  
Veriler ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir

BNP ile tansiyon yüksekliği, VKİ ve bel çevresi arasında negatif korelasyon mevcuttu. Fakat, bu korelasyon istatistiksel olarak anlamlı değildi (Tablo-7).

**Tablo 7.** Kan Basıncı ve antropometrik ölçümlerin BNP düzeyi ile korelasyonu

	<b>r</b>	<b>p</b>
<b>Sistolik kan basıncı</b>	-0.153	0.29
<b>Diyastolik kan basıncı</b>	-0.127	0.29
<b>VKİ</b>	-0.177	0.139
<b>Bel çevresi</b>	-0.172	0.151
<b>BKO</b>	0.20	0.94

BNP ile açlık kan şekeri arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif bir korelasyon olduğu görüldü ( $r=-0.374$ ,  $p= 0.01$ )

İnsülin düzeyiyle, sistolik ve diyastolik kan basıncı arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif bir korelasyon saptandı ( sırasıyla  $r=0.378$ ,  $p= 0.001$  ve  $r=0.295$ ,  $p= 0.012$ ).

HOMA değeri ile sistolik kan basıncı ve diyastolik kan basıncı arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon bulundu (sırasıyla  $r=0.386$ ,  $p=0.001$  ve  $r=0.250$ ,  $p=0.035$ ).

Lineer regresyon analizinde BNP üzerine etkili olan tek parametre AKŞ olarak bulundu ( $p=0.001$ ).



## 5. TARTIŞMA

Obezite giderek daha büyük bir sağlık sorunu haline gelirken; obezite ile ilişkili hastalıklar da daha sık görülmektedir. Bu hastalıklardan biri de hipertansiyondur. Hipertansif hastaların yaklaşık %40'ını obez ve fazla kilolular ("overweight") oluşturmaktadır (232). Kadın ve erkek vakalardan oluşan 10000 kişi üzerinde yapılan İNTERSALT çalışmasında 10 kg'lık ağırlık artışının sistolik basınçta 3 mmHg, diyastolik basınçta ise 2,3 mmHg'lık basıç artışına neden olduğu gösterilmiştir (38). Hipertansiyonun obezite ile yüksek oranlarda birliktelik göstermesi, bu konunun sebeplerini araştıran çalışmaların yapılmasına neden olmuştur (16,128). Çalışmalar, natriüretik peptit (NP) düzeyinde azalma (6,15,16), sempatik sinir sistemi (123,124) ve renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin (RAAS) aktivasyonu (21,22), artmış insülin direnci (23), böbrek fonksiyonundaki (24) ve leptin düzeyindeki değişikliklerin (212) obezlerdeki hipertansiyon eğiliminden sorumlu olabileceğini göstermektedir.

ANP ve BNP kan basıncını natriürez, sempatik tonusda azalma ve RAAS'ın baskılanması gibi yollarla düşürmektedir. Yapılan birçok çalışmada obezlerde serum NP düzeylerinin, normal kilolulara göre daha düşük düzeyde olduğu gösterilmiş ve bu durumun obez bireylerde görülen hipertansiyon eğiliminin nedenlerinden biri olabileceğini düşündürmektedir (6-8).

Framingham çalışmasında normotansif ve hipertansif obezlerde serum natriüretik peptit düzeylerine bakılmış; NP düzeyleri, obezlerde ve fazla kilolularda, VKİ normal olanlara göre anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur. Normal kilodakilere

göre, obez erkeklerde BNP değerlerinin %40, N- terminal proatrial natriüretik peptit (N-ANP) değerlerinin ise %26 oranında daha düşük olduğu saptanmıştır. Kadınlarda ise bu oranlar sırasıyla, %38 ve %26 olarak tespit edilmiştir. Çalışmada hipertansif hastalarda genel olarak NP düzeyleri non-hipertansiflere göre daha yüksek tespit edilirken; hipertansif-obezlerde, VKİ'leri normal olan hipertansiflere göre NP düzeyi daha düşük bulunmuştur. Bel çevresi ölçümleri ile NP ilişkisine bakılmış ve bel çevresi arttıkça BNP ve N-ANP değerlerinin azaldığı gösterilmiştir (6). Bu çalışma ile VKİ'nde ve bel çevresindeki artışın, NP düzeyinde azalmayla birliktelik gösterdiği ortaya konmuştur. Ayrıca obez vakalar, normotansif ve hipertansif olmak üzere karşılaştırıldıklarında, hipertansif obezlerde NP düzeyinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda da istatistiksel olarak anlamlı olmasa da, VKİ-bel çevresi kalınlığı ile BNP arasında negatif korelasyon olduğu saptandı. Fakat Framingham çalışmanın tersine, normotansif obezlerle karşılaştırıldığında, hipertansif obezlerde BNP düzeylerinin daha düşük olduğu tespit edildi.

Yapılan başka bir çalışmada 27 hipertansif-obez, 26 normotansif-obez, 24 hipertansif-normal kilolu, 23 normotansif-normal kilolu vakadan oluşan 4 grup karşılaştırılmış; kan örneklerinde ANP, plazma renin aktivitesi (PRA), aldosteron seviyelerine ve PCR yöntemi ile periumblikal yağ dokusunda, NPR-A ve NPR-C RNA bakılmış; obez-hipertansiflerin ANP düzeylerinin, zayıf-hipertansiflere göre daha düşük olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, NPR-A/NPR-C oranı obez hipertansiflerde belirgin olarak düşük bulunmuştur ( $p>0.03$ ). NPR-C lehine olan bu artışın, ANP klirensine yol açarak, tansiyon yüksekliğine sebep olabileceği belirtilmiştir (16). Biz de çalışmamızda istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte, bu çalışmayla uyumlu olarak, ANP ile benzer fonksiyon ve metabolizmaya sahip olan BNP'nin hipertansif-obezlerde daha düşük düzeyde olduğunu saptadık.

Bu çalışmaların yanında natriüretik peptit düzeyinin sonradan kilo alma, diyet gibi faktörlerle de değişebileceğini öne süren çalışmalar da bulunmaktadır. Farelerde açlık sonrasında NPRC düzeyinin düştüğü, NP düzeyinin ya da NP'nin fonksiyonunun arttığı gösterilmiştir (13,14).

Obezitenin natriüretik peptit üzerine olan etkisini gösteren çalışmaların yanısıra, NP'in yağ dokusu üzerindeki etkilerini araştıran çalışmalar da yapılmıştır. Bir

çalışmada serumda natriüretik peptit düzeyinin artışının, adipöz dokuda lipolitik ve lipomobilize edici etkiye neden olduğu (10-14), başka bir çalışmada ise subkutan abdominal yağ dokusuna intravenöz ANP infüzyonu sonrasında, mikrodializ problemleri ile hücre dışı gliserol ve yağ asidi miktarının arttığı gösterilmiştir (233).

Yapılan bir çalışmada, natriüretik peptitlerin klirensinden sorumlu olan NPRC reseptörlerinin farklı allellerinin, NP üzerindeki etkisi araştırılmış; NPR-C AA alleleline sahip olan bireylerde VKİ'nin ve bel çevresinin, CC ve CA alleleline sahip olanlara göre daha düşük olduğu gösterilmiştir. AA alleleline sahip olanların hiçbirinde obezite saptanmamış, sadece bir vakanın fazla kilolu olduğu belirtilmiştir. Gruplar arasında tansiyon yüksekliği açısından istatistiksel bir fark bulunmamıştır (9)

Çalışmalarda, en çok araştırılan faktörlerden biri natriüretik peptitlerin klirensinden sorumlu olan NPRC reseptörüdür. Kişilerdeki NPRC reseptör farklılığının, kilo ve tansiyon ile ilişkili olabileceği, NPRC reseptör düzeyindeki artışın, serumda NP'in azalmasına yol açarak, obezite ve hipertansiyondan sorumlu bir faktör olabileceği düşünülmektedir. Bununla birlikte diyet değişikliğinin, NP ve NPR-C düzeyinde değişikliğe neden olduğunu gösteren çalışmaların da olması sebebiyle obezite-natriüretik peptit ilişkisinde hangi faktörün tetikleyici rol oynadığına, NP düşüklüğünün obezitede sebep mi yoksa sonuç mu olduğuna karar vermek zordur.

Obezlerdeki hipertansiyon eğiliminde sorumlu tutulan diğer bir faktör insülin direncidir. Obezitenin sıklıkla birliktelik gösterdiği insülin direncinin, sempatik sinir sistemi aktivitesinde artış, böbreklerden su ve sodyum Emilimi, sodyum potasyum adenozin trifosfataz pompa aktivitesinde artış, anjiyotensin II tip-1 reseptörlerinin upregülasyonu gibi mekanizmalar aracılığıyla hipertansiyona yol açabileceği belirtilmektedir (23). Yaptığımız çalışmada obez-hipertansif grupta insülin direncinin göstergesi olan HOMA değeri diğer gruplara göre anlamlı düzeyde yüksek bulundu. HOMA ile sistolik ve diyastolik kan basıncı arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı.

Birçok çalışmada diyabet hastalığında NP düzeylerinin azaldığı gösterilmiştir. Diyabeti olmayan vakalarda, insülin ve NP ilişkisini araştıran çalışmalar da yapılmıştır. Bir çalışmada sağlıklı vakalarda öglisemik hiperinsülineminin, ANP düzeyinde

azalmaya neden olduğu gösterilmiştir (234). Diğer bir çalışmada ise hiperinsülineminin BNP üzerinde herhangi bir etkisinin olmadığı tespit edilmiştir (235). Fakat bu konuda yayımlanmış yeteri kadar çalışma bulunmamaktadır. Ayrıca literatürde, diyabeti olmayan vakalarda, insülin direnci ve NP ilişkisini ortaya koyan bir çalışmaya rastlanmamıştır. Çalışmamızda HOMA, QUICKI ve insülin değerleri ile BNP arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Çalışmamızda değerlendirdiğimiz verilerden, sadece AKŞ'nin BNP üzerinde anlamlı etkiye sahip olduğu görüldü.

VKİ'nin artışıyla total kolesterol, trigiserit ve LDL (39) düzeyinde artış; HDL düzeyinde ise düşüş olduğu gösterilmiştir (40). Trigliserid, küçük yoğunluklu LDL ve apolipoprotein B'nin serum düzeylerinin özellikle trunkal obezitesi olanlarda, daha yüksek olduğu ortaya konmuştur (42). Çalışmamızda hipertansif-obez grubun total kolesterol, trigliserid, LDL düzeyleri, kontrol ve normotansif-obez gruptan anlamlı olarak yüksek bulundu.

Çalışmamızın sonucunda HOMA değerlerinin, hipertansif-obez grupta anlamlı düzeyde yüksek olması, insülin direncinin bu grupta tansiyon yüksekliğinde öncelikli olarak sorumlu olabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca istatistiksel olarak anlamlı olmasa da BNP düzeylerinin obez vakalarda, özellikle hipertansif-obez grupta daha düşük düzeyde olduğu görüldü. Gruplar arasındaki farklılığın istatistiksel olarak anlamlı bulunmamasının nedeni vaka sayımızın az olması olabilir. Bu nedenle hipertansiyon-obezite ilişkisinde sorumlu tutulan faktörlerin birarada değerlendirildiği, daha çok sayıda olgunun dahil edildiği yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

## 6. SONUÇLAR

1. BNP ile VKİ arasında anlamlı bir korelasyon saptanmadı.
2. BNP ile tansiyon yüksekliği arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmadı.
3. İnsülin değeri; kontrol,normotansif obez ve hipertansif obez gruplar arasında anlamlı olarak farklı bulundu.
4. HOMA kontrol grubu, normotansif obez ve hipertansif obez gruplar arasında anlamlı olarak farklı bulundu.
5. BNP ile insülin değeri ve HOMA arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmadı.
6. HOMA ile tansiyon yüksekliği arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon saptandı.
7. Total kolesterol, LDL, TG düzeyleri; kontrol ile hipertansif obez ve normotansif obez ile hipertansif obez gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklı bulundu
8. BNP ile açlık kan şekeri arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon saptandı.
9. Lineer regresyon analizinde BNP üzerine etkili olan tek parametre AKŞ olarak bulundu.

## 9. KAYNAKLAR

1. Maeda K, Tsutamoto T, Wada A, Hisanaga T and Kinoshita M. Plasma brain natriuretic peptide as a biochemical marker of high left ventricular end-diastolic pressure in patients. *Am. Heart J.* 1998; 135: 825-32
2. Hammerer-Lercher A, Neubauer E, Muller S, Pachineger O, Puschendorf B, Mair J. Head-to-head comparison of N-terminal pro-brain natriuretic peptide, brain natriuretic peptide and N-terminal pro-atrial natriuretic peptide in diagnosing left ventricular dysfunction. *Clin. Chim. Acta.* 2001 Aug 20; 310(2): 193-7.
3. Vasan RS, Benjamin EJ, Larson MG, Leip EP, Wang TJ, Wilson PW, Levy D. Plasma natriuretic peptides for community screening for left ventricular hypertrophy and systolic dysfunction: the Framingham heart study. *JAMA.* 2002 ;288(10):1252-9.
4. Jensen KT, Carstens J, Ivarsen P, Pedersen EB. A new, fast and reliable radioimmunoassay of brain natriuretic peptide in human plasma. Reference values in healthy subjects and in patients with different diseases. *Scand J Clin Lab Invest.* 1997 ; 57(6): 529-40.
5. Morrison LK, Harrison A, Krishnaswamy P, Kazanegra R, Clopton P, Maisel A. Utility of a rapid B-natriuretic peptide assay in differentiating congestive heart failure from lung disease in patients presenting with dyspnea. *J Am Coll Cardiol.* 2002; 39(2): 202-9.
6. Wang TJ, Larson MG, Levy D, Benjamin EJ, Leip EP, Wilson PW, Vasan RS. Impact of obesity on plasma natriuretic peptide levels. *Circulation.* 2004 ;109(5): 594-600.
7. Mehra MR, Uber PA, Park MH, Scott RL, Ventura HO, Harris BC, Frohlich ED. Obesity and suppressed B-type natriuretic peptide levels in heart failure. *Journal of the American College of Cardiology.* 2004 ; 43(9): 1590-5.
8. McCord J, Mundy BJ, Hudson MP. Relationship between obesity and B-type natriuretic peptide levels. *Arch Intern Med.* 2004 Nov 8;164(20): 2247-52.
9. Sarzani R, Strazullo P, Salvi F, Iacone R, Pietrucci F, Siani A, Barba G, Gerardi MC; Dessi-Fulgheri P, Rapelli A. Natriuretic peptide clearance receptor alleles and susceptibility to abdominal adiposity. *Obes Res.* 2004 ;12(2):351-6.
10. Sengenès C, Berlan M, De Glisezinski I, Lafontan M, Galitzky J. Natriuretic peptides: a new lipolytic pathway in human adipocytes. *FASEB J.* 2000 ;14(10): 1345-51.
11. Sengenès C, Stich V, Berlan M, Hejnova J, Lafontan M, Pariskova Z, Galitzky S. Increased lipolysis in adipose tissue and lipid mobilization to natriuretic peptides during low-calorie diet in obese women. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2002 ;26(1): 24-32.
12. Sengenès C, Zakaroff-Girard A, Moulin A, Berlan M, Bouloumie A, Lafontan M, Galitzky J. Natriuretic peptide-dependent lipolysis in fat cells is a primate specificity. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2002 Jul; 283(1): 257-65.
13. Sarzani R, Paci MV, Zingaretti MC, Pierleoni C, Cinti S, Cola G, Rappelli A, Dessi-Fulgheri P. Fasting inhibits natriuretic peptides clearance receptor expression in rat adipose tissue. *J Hypertens.* 1995 ;13(11):1241-6.
14. Dessi-Fulgheri P, Sarzani R, Tamburrini P, Spagnolo D, Giantomassi L, Espinosa E, Rapelli A. Low calorie diet enhances renal, hemodynamic, and humoral effects of exogenous atrial natriuretic peptide in obese hypertensives. *Hypertension.* 1999;33(2):658-62.
15. Sarzani R, Dessi-Fulgheri P, Salvi F, Serenelli M, Spagnolo D, Cola G, Pupita M, Giantomassi L, Rappelli A. A novel promoter variant of the natriuretic peptide clearance

- receptor gene is associated with lower atrial natriuretic peptide and higher blood pressure in obese hypertensives. *J Hypertens.* 1999 ;17(9):1301-5.
16. Dessi-Fulgheri P, Paci MV, Tamburrini P, Moraca A, Espinosa E, Cola G, Giantomassi L, Rapelli A, Plasma atrial natriuretic peptide and natriuretic peptide receptor gene expression in adipose tissue of normotensive and hypertensive obese patients. *J Hypertens.* 1997 ;15(12 Pt 2):1695-9.
  17. Sagnella GA, Markandu ND, Shore AC, MacGregor GA. Raised circulating levels of atrial natriuretic peptides in essential hypertension. *Lancet.* 1986;1(8474):179-81.
  18. Buckley MG, Markandu MD, Miller MA, Sagnella GA, MacGregor GA. Plasma concentrations and comparisons of brain and atrial natriuretic peptide in normal subjects and in patients with essential hypertension. *J Hum Hypertens.* 1993;7(3):245-50.
  19. Tuck ML. Obesity, the sympathetic nervous system, and essential hypertension. *Hypertension.* 1992;19(1):I67-77.
  20. Landsberg L. The sympathoadrenal system, obesity and hypertension: an overview. *J Neurosci Methods.* 1990 ;34(1-3):179-86. Review.
  21. Licata G, Scaglione R, Ganguzza A, Corrao S, Donatelli M, Parrinello G, Dichiarà MA, Merlino G, Cicala MG. Central obesity and hypertension. Relationship between fasting serum insulin, plasma renin activity, and diastolic blood pressure in young obese subjects. *Am J Hypertens.* 1994 ;7(4 Pt 1):314-20.
  22. Licata G, Scaglione R, Corrao S, Ganguzza A, Mazzola G, Arnone S, Dichiarà MA, Licata A, Merlino G, Di Chiara T. Heredity and obesity-associated hypertension: impact of hormonal characteristics and left ventricular mass. *J Hypertens.* 1995;13(6):611-8.
  23. Reaven GM, Lithell H, Landsberg L. Hypertension and associated metabolic abnormalities--the role of insulin resistance and the sympathoadrenal system. *N Engl J Med.* 1996;334(6):374-81.
  24. Hall JE, Brands MW, Henegar JR. Mechanisms of hypertension and kidney disease in obesity. *Ann N Y Acad Sci.* 1999; 892: 91-107. Review.
  25. Wei T, Zeng C, Tian Y, Chen Q, Wang L B-type natriuretic peptide in patients with clinical hyperthyroidism. *J Endocrinol Invest.* 2005; 28(1): 8-11
  26. Schultz M, Faber J, Kistorp C, Jarlov A, Pedersen F, Wiinberg N, Hildebrandt P. N-terminal-pro-B-type natriuretic peptide (NT-pro-BNP) in different thyroid function states. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2004 ;60(1):54-9.
  27. Antipatis VJ, Gill TP. Bölüm 1. Epidemiyoloji. Per Björntrop. *International Textbook of Obesity.* 1. baskı John Wiley and Sons Ltd. 2002: 1.
  28. Wendorf M, Goldfine RD. Archaeology of NIDDM. Excavation of the "thrifty" genotype. *Diabetes.* 1991 Feb;40(2):161-5.
  29. Sharma AM. The thrifty-genotype hypothesis and its implications for the study of complex genetic disorders in man. *J Mol Med* 1998; 76:568-71.
  30. World Health Organisation. Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic. Report of a WHO Consultation on Obesity. Geneva, 1997:3-5.
  31. Serter R. Obezite Atlası. 1. Baskı. Karakter Color. Ocak 2004:8-24.
  32. Van der kooy K, Seidell JC, Techniques for the measurement of visceral fat . A practical guide. *Int J Obesity* 1993; 17(4): 187-96.
  33. Hubert HB, Feinleib M, McNamara PM, et al. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow-up of participants in the Framingham Heart Study. *Circulation.* 1983; 67(5): 968-77.
  34. Willett WC, Manson JE, Stampfer MJ, et al. Weight, weight change, and coronary heart disease in women. Risk within the 'normal' weight range. *JAMA.* 1995 8;273(6):461-5.
  35. Rexrode KM, Hennekens CH, Willett WC, et al. A prospective study of body mass index, weight change, and risk of stroke in women. *JAMA.* 1997 21;277(19):1539-45.

36. Grundy SM. Cholesterol gallstones: a fellow traveler with metabolic syndrome? *Am J Clin Nutr.* 2004;80(1):1-2.
37. Deslypere JP. Obesity and cancer. *Metabolism* 1995; 44(9): 24-7
38. Young T, Palta M, Dempsey J, et al. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med.* 1993 29;328(17):1230-5.
39. Dyer AR, Elliot P. The INTERSALT study: relations of body mass index to blood pressure. INTERSALT Co-operative Research Group. *J Hum Hypertens.* 1989 ;3(5):299-308.
40. Denke MA, Sempos CT, Grundy SM. Excess body weight. An under-recognized contributor to dyslipidemia in white American women. *Arch Intern Med.* 1994 28;154(4):401-10.
41. Anonymous: National Cholesterol Education Program. Second Report of the Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel II). *Circulation.* 1994; 89: 1333-445.
42. Imbeault P, Lemieux S, Prud'homme D, et al Relationship of visceral adipose tissue to metabolic risk factors for coronary heart disease: is there a contribution of subcutaneous fat cell hypertrophy? *Metabolism.* 1999;48(3):355-62.
43. Kissebah AH, Vydellingum N, Murray R, Evans DJ, Hartz AJ, Kalkhoff RK, Adams PW. Relation of body fat distribution to metabolic complications of obesity. *J Clin Endocrinol Metab.* 1982 ;54(2):254-60.
44. Lean MEJ, Han TS, Seidel JC. Impairment of health and quality of life in people with large waist circumference. *Lancet.* 1998;351(9106):853-6.
45. Clinical Guidelines on the Identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults. The Evidence Report. National Institute of Health. *Obes Res* 1998; 6: 51-209
46. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J; IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome--a new worldwide definition. *Lancet* 2005 ;366(9491):1059-62.
47. Kuczmarski RJ, Flegal KM, Campbell SM, Johnson CL. Increasing prevalence of overweight among US adults. The National Health and Nutrition Examination Surveys, 1960 to 1991. *JAMA.* 1994;272(3):205-11.
48. Kuczmarski RJ, Carroll MD, Flegal KM, Troiano RP. Varying body mass index cutoff points to describe overweight prevalence among U.S. adults: NHANES III (1988 to 1994). *Obes Res.* 1997;5(6):542-8.
49. Onat A, Keleş İ, Aksu H, ve ark. Türk erişkinlerinde toplam ve kardiyolojik ölümlerin prevalansı: TEKHARF çalışmasının 8 yıllık takip verileri. *Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi.* 1999; 27(1)
50. Satman İ, Yılmaz MT, Şengül AM, Salman S, Uygur S, Baştar İ, Dinççağ N, Karşıdağ K, Özcan C, ve TÜRDEP Araştırma Grubu: Türkiye'de obezite prevalansı. 1. Morbid Obezite Kongresi 29-31 Mart 2001.
51. Satman İ, Şengül AM, Uygur S, Salman F, Salman S, Baştar İ, Sargın M, Tütüncü Y, Karşıdağ K, Dinççağ N, Özcan C, Yılmaz MT, and the TURDEP Group. Population based study of diabetes and risk characteristics: Final result of the TURDEP, *Diabetologia* 2000; 43: A111, 433.
52. Ravussin E, Lillioja S, Anderson TE. Determinants of 24-hour energy expenditure in man. Methods and results using a respiratory chamber. *J Clin Invest.* 1986 ;78(6):1568-78.
53. Saris WHM. Sugars, energy metabolism and body weight control. *Am J Clin Nutr* 2003; 78:850-7.
54. Maratos-Flier E, Flier JS. Obesity. In: Kahn CR, Weir GC, King GL, Jacopson AM, Moses AC, Smith RJ, (ed)s. *Joslin's Diabetes Mellitus.* 14 th ed. Boston: Lippicott Williams and Wilkins 2005: 533-45.



55. Hawkins M, Rosetti L. Insuline resistance and its role in the pathogenesis of type 2 diabetes. In: Kahn CR, Weir GC, King GL, Jacopson AM, Moses AC, Smith RJ, (ed)s. Joslin's Diabetes Mellitus. 14 th ed. Boston: Lippicott Williams and Wilkins 2005: 430-43.
56. Halaas J, Gajiwala K, Maffei M, et al. Weight-reducing effects of the plasma protein encoded by the obese gene. *Science*. 1995;269:543-6.
57. Friedman JM, Halaas JL Leptin and the regulation of body weight in mammals. *Nature*. 1998 Oct 22;395(6704):763-70.
58. Ahima RS, Bjorbaek C, Osei SY, Flier JS. Regulation of neuronal and glial proteins by leptin: implications for brain development. *Endocrinology*. 1999 ;140(6):2755-62.
59. Ingalls AM, Dickie MM, Snell GD. Obese, a new mutation in the house mouse. *J Hered*. 1950;41(12):317-8.
60. Coleman DL Obese and diabetes: two mutant genes causing diabetes-obesity syndromes in mice. *Diabetologia*. 1978;14(3):141-8. Review
61. Campfield LA, Smith FJ, Guisez J, et al Recombinant mouse OB protein: evidence for a peripheral signal linking adiposity and central neural networks. *Science*. 1995 ;269(5223):546-9.
62. Clement K, Garner C, Hager J, et al. Indication for linkage of the human OB gene region with extreme obesity. *Diabetes*. 1996 ;45(5):687-90.
63. Maffei M, Stoffel M, Barone M, et al. Absence of mutations in the human OB gene in obese/diabetic subjects. *Diabetes*. 1996;45(5):679-82.
64. Montague CT, Farooqui S, Whitehead JP, et al. Congenital leptin deficiency is associated with severe early-onset obesity in humans. *Nature*. 1997;387(6636):903-8.
65. Strobel A, Issad T, Camoin L, et al. A leptin missense mutation associated with hypogonadism and morbid obesity. *Nat Genet*. 1998;18(3):213-5.
66. Bray GA, York DA Hypothalamic and genetic obesity in experimental animals: an autonomic and endocrine hypothesis. *Physiol Rev*. 1979;59(3):719-809.
67. Saad MF, Khan A, Sharma A, et al. Physiological insulinemia acutely modulates plasma leptin. *Diabetes* 1998; 47: 544-9.
68. Kieffer TJ, Heller RS, Habener JF. Leptin receptors expressed on pancreatic beta-cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 1996;224(2):522-7.
69. Ceddia RB, William WN, Carpinelli AR, Curi R. Modulation of insulin secretion by leptin. *Gen Pharmacol*. 1999;32: 233-7
70. Bernstein IL, Lotter EC, Kulkosky PJ. Effect of force-feeding upon basal insulin levels of rats. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1975;150(2):546-8.
71. Woods SC, Stein LJ, McKay LD, Porte D Jr. Chronic intracerebroventricular infusion of insulin reduces food intake and body weight of baboons. *Nature* 1979; 282: 503-5
72. Brief DJ, Davis JD. Reduction of food intake and body weight by chronic intraventricular insulin infusion. *Brain Res Bull*. 1984;12(5):571-5.
73. Baskin DG, Sipols AJ, Schwartz MW, White MF. Immunocytochemical detection of insulin receptor substrate-1 (IRS-1) in rat brain: colocalization with phosphotyrosine. *Regul Pept*. 1993;48(1-2):257-66.
74. Schwartz MW, Sipols AJ, Marks JL. Inhibition of hypothalamic neuropeptide Y gene expression by insulin. *Endocrinology*. 1992;130(6):3608-16.
75. Figlewicz DP, Sten LJ, West D, Porte D Jr, Woods SC. Intracisternal insulin alters sensitivity to CCK-induced meal supression in baboons. *Am J Physiol* 1986; 250: 856-60.
76. The DCCT Study Group. Weight gain associated with intensive therapy in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care* 1988;2: 567-73.
77. Smith GP ,Gibbs J. The satiating effect of cholecystokinin. *Curr Concepts Nutr*. 1988;16:35-40.

78. West DB, Fey D, Woods SC. Cholecystokinin persistently suppresses meal size but not food intake in free-feeding rats. *Am J Physiol.* 1984;246(5 Pt 2):776-87.
79. Stanley BG, Kyrkouli SE, Lampert S, Leibowitz SF. Neuropeptide Y chronically injected into the hypothalamus: a powerful neurochemical inducer of hyperphagia and obesity. *Peptides.* 1986;7(6):1189-92.
80. Leibowitz SF. Hypothalamic neuropeptide Y, galanin and amines : concepts og coexistence in relation to feeding behaviour. In: *Proceeding of the New York Academy of Sciences.* New York: Academy of Sciences. 1990:221-35.
81. Billington CJ, Briggs JE, Grace M, Levine AS. Effects of intracerebroventricular injection of neuropeptide Y on energy metabolism. *Am J Physiol.* 1991;260(2 Pt 2):321-7.
82. Zarjevski N, Cusin I, Vetter R, Rohner-Jeanrenaud F, Jeanrenaud B. Chronic intracerebroventricular neuropeptide-Y administration to normal rats mimics hormonal and metabolic changes of obesity. *Endocrinology.* 1993;133(4):1753-8.
83. Erickson JC, Clegg KE, Palmiter RD. Sensitivity to leptin and susceptibility to seizures of mice lacking neuropeptide Y. *Nature.* 1996;381(6581):415-21
84. Qu D, Ludwig DS A role for melanin-concentrating hormone in the central regulation of feeding behaviour. *Nature.* 1996;380(6571):243-7.
85. Sakurai T, Amemiya A, Ishii M et al. Orexins and orexin receptors: a family of hypothalamic neuropeptides and G protein-coupled receptors that regulate feeding behavior. *Cell.* 1998;92(4):573-85.
86. Mountjoy K, Mortrud M, Low M, Simerly R, Cone R. Localization of the melanocortin-4 receptor (MC4-R) in neuroendocrine and autonomic control circuits in the brain. *Mol Endocrinol.* 1994;8(10):1298-308
87. Huszar D, Lynch C, Fairchild-Huntress V. Targeted disruption of the melanocortin-4 receptor results in obesity in mice. *Cell.* 1997;88(1):131-41.
88. Rothwell N. Central effects of CRF on metabolism and energy balance. *Neurosci Biobehav Rev* 1989;14:263-71.
89. Bray GA, Fisler J, York DA. Neuroendocrine control of the development of obesity: understanding gained from studies of experimental animal models. *Front Neuroendocrinol* 1990;2:128-81.
90. Kristensen P, Judge M, Thim L. Hypothalamic CART is a new anorectic peptide regulated by leptin. *Nature.* 1998;393(6680):72-6.
91. Couceyro P, Koylu E, Kuhar M. Further studies on the anatomical distribution of CART by in situ hybridization. *J Chem Neuroanat.* 1997;12(4):229-41.
92. Marti A, Moreno-Aliaga MJ, Hebebrand J, Martinez JA. Genes, lifestyles and obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2004;3:29-36.
93. Friedman JM. Modern science versus stigmata of obesity. *Nat Med.* 2004; 10: 563-8
94. Montague CT, Farooqi IS, Whitehead JP, et al Congenital leptin deficiency is associated with severe early-onset obesity in humans. *Nature.* 1997;387(6636):903-8.
95. Krude H, Biebarmann H, Luck W, et al Severe early-onset obesity, adrenal insufficiency and red hair pigmentation caused by POMC mutations in humans. *Nat Genet.* 1998;19(2):155-7.
96. Yeo GS, Farooqi IS, Aminian S, et al A frameshift mutation in MC4R associated with dominantly inherited human obesity. *Nat Genet.* 1998;20(2):111-2.
97. Ristow M, Muller-Wieland D, Pfeiffer A, et al. Obesity associated with a mutation in a genetic regulator of adipocyte differentiation. *N Engl J Med.* 1998 ;339(14):953-9.
98. Braddon FE, Rodgers B, Wadsworth ME, Davies JM. Onset of obesity in a 36 year birth cohort study. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1986;293(6542):299-303
99. Keith CG. Bardet-Biedl syndrome. *Aust J Ophthalmol.* 1984; 12: 143-8.

100. Collin GB, Marshall JD, Cardon LR, Nishina PM. Homozygosity mapping at Alstrom syndrome to chromosome 2p.Hum Mol Genet. 1997;6(2):213-9
101. Gaucherand P, Vavasseur-Monot C, Ollagnon E, et al. McKusik-Kaufman syndrome: prenatal diagnosis, genetics and follow up.Prenat Diagn.52002;22(11):1048-50.
102. Howlin P, Karpf J, Turk J Behavioural characteristics and autistic features in individuals with Cohen Syndrome.Eur Child Adolesc Psychiatry. 2005 ;14(2):57-64.
103. Tarhan E, Oguz H, Safak MA, Samim E. The carpenter syndrome fenotype. Int J PEDIATR Otorhinolaryngol 2004; 68: 353-7.
104. 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. Diabet Med 1998;15: 539-53.
105. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III).JAMA. 2001;285(19):2486-97.
106. Balkau B, Charles MA. Comment on the provisional report from the WHO consultation. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR)Diabet Med. 1999;16(5):442-3.
107. 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. 2002;287(3):356-9.
108. Wilson PW, Kannel WB; Silbershatz H, D'Agostino RB. Clustering of metabolic factors and coronary heart disease.Arch Intern Med. 1999;159(10):1104-9
109. McCarthy MF, A paradox resolved: the postprandial resistance explains why adiposity appears Med Hypotheses 2003; 61: 173-6.
110. Boden G, Shulman GI. Free fatty acids and type2 diabetes:defining their role in the development of insuline resistance and h-cell dysfunction. Eur J Clin Invest 2002;32:14-23.
111. Shulman GI. Cellular mechanism of insuline resistance. J Clin Invest 2002;106: 171-6
112. Roden M, Stingle H, Chandramouli V, et al. Effect of free acid elevation on postabsorptive endogenous glucose production and gluconeogenesis in humans. Diabetes 2000; 49:701-7.
113. Kelley D Skeletal muscle triglycerides: an aspect of regional adiposity and insulin resistance.Ann N Y Acad Sci. 2002;967:135-45. Review
114. Benthem L, Keizer K, Wiegman CH. Excess portal venous long-chain fatty acids induce syndrome X via HPA axis and sympathetic activation.Am J Physiol Endocrinol Metab. 2000;279(6):E1286-93
115. Manson J, Willet W, Stampfer M, et al.Body weight and mortality among women. New Eng J Med. 1995; 333: 677-85.
116. Van Gaal LF, Mertens IL. Effects of obesity on cardiovascular system and blood pressure control, digestive disease and cancer. In: Kopelman PG, Stock MS eds. Clinical obesity, Blackwell Science Ltd, Oxford, 1 st Ed. 1998: 205-25
117. Donahue R, Abbott R, Bloom E, et al. Central obesity and coronary heart disease in men.Lancet. 1987 Apr 11;1(8537):821-4.
118. Larsson B, Svardsudd K, Welin L, et al. Abdominal adipose tissue distribution, obesity, and risk of cardiovascular disease and death: 13 year follow up of participants in the study of men born in 1913. Br Med J (Clin Res Ed). 1984;288(6428):1401-4.
119. Alpert MA, Hashimi MW. Obesity and th heart. Am J Med Sci 1993;306(2):117.
120. Kannel WB, Brand M, Skinner J The relation of adiposity to blood pressure and development of hypertension. The Framingham study. Ann Intern Med. 1967 Jul;67(1):48-59

121. Van Itallie TB. The problem of obesity: Health implications of overweight and obesity in the united states. *Ann Intern Med.* 1985;103(6): 983-8.
122. Rocchini AP. Cardiovascular regulation in obesity-induced hypertension. *Hypertension* 1992;19:156-60.
123. Ferrannini E. The haemodynamics of obesity: a theoretical analysis. *J Hypertens* 1992; 10: 1417-23
124. Tuck ML,. Obesity, the sympathetic nervous system, and essential hypertension. *Hypertension*1992;19: 167-77
125. Landsberg L. The sympathoadrenal system, obesity and hypertension: an overview.*J Neurosci Methods* 1990;34: 179-86.
126. Dessi-Fulgheri P, Sarzani R, Rapelli A. The natriuretic peptide system in obesity-related hypertension: new pathophysiological aspects. *J Nephrol* 1998; 11:269-99
127. Reisin E. Sodium and obesity in the pathogenesis of hypertension. *Am J Hypertens* 1990; 3: 164-7
128. Licata G, Volpe M, Scaglione R, Rubattu S. Salt regulating hormones in young normotensive obese subjects: effects of saline load. *Hypertension* 1994; 23(1): 120-4
129. HE J, Ogden LG, Vupputuri S, Bazzano LA, Loria C, Whelton PK. Dietary sodium intake and subsequent risk of cardiovascular disease in overweight adults. *JAMA.* 1999;282(21):2027-34.
130. Morgan DA, Anderson EA, Mark AL. Renal sympathetic nerve activity is increased in obese Zucker rats.*Hypertension.* 1995;25(4 Pt 2):834-8
131. Schec EW, Brands MW, Hall JE. Chronic leptin infusion increases arterial pressure. *Hypertension* 1998; 31: 409-14.
132. Goodfriend TL, Egan BM, Kelley DE. Aldosterone in obesity. *Endocr Res* 1998; 24: 789-96
133. Engeli S, Negrel R, Sharma AM. The physiology and pathophysiology of the adipose tissue renin-angiotensin system. *Hypertension* 2000; 35: 1270-7
134. Levin ER, Gardner DG, Samson WK. Natriuretic peptides. *N Engl J Med* 1998; 339: 321-8
135. Kannel WB, Gordon T, Castelli WB. Obesity, lipids, and glucose intolerance. The Framingham Study. *Am J Clin Nutr.* 1979 Jun;32(6):1238-45.
136. Lamarche B, Despres JP, Moorjani S, et al. Prevalence of dyslipidemic phenotypes in ischemic heart disease (prospective results from the Quebec Cardiovascular Study)*Am J Cardiol.* 1995 Jun 15;75(17):1189-95.
137. Chan JM, Stampfer MJ, Ribb EB, et al. Obesity, fat distribution and weight gain as risk factors for clinical diabetes in man. *Diabetes Care*1994; 17: 961-9.
138. Leong KS, Wilding JP. Obesity and diabetes. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 1999; 13(2):221-37.
139. Ryden A, Arvidsson E, Blomqvist L, Perbeck L, Dicker A, Arner P. Targets for TNF-alpha-induced lipolysis in human adipocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 2004; 318: 168-75.
140. Rajala MW, Obici S, Scherer PE, Rossetti L. Adipose-derived resistin and gut-derived resistin-like molecule-beta selectively impair insulin action on glucose production.*J Clin Invest.* 2003;111(2):225-30.
141. Arner P. The adipocyte in insuline resistance: key molecules and the impact of the thiazolidinediones. *Trends Endocrinol Metab* 2003; 14: 137-45
142. Steppan CM, Bailey ST, Bhat S, et al. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature* 2001; 409: 307-12.
143. Lee JH, Chan JL, Yiannakouris N, et al. Circulating resistin levels are not associated with obesity or insulin resistance in humans and are not regulated by fasting or leptin

- administration: cross-sectional and interventional studies in normal, insulin-resistant, and diabetic subjects. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(10):4848-56.
144. York DA, Bray GA. Dependence of hypothalamic obesity on insulin, the pituitary and the adrenal gland. *Endocrinology.* 1972;90(4):885-94
  145. Azziz R Reproductive endocrinologic alterations in female asymptomatic obesity. *Fertil Steril.* 1989 Nov;52(5):703-25. Review
  146. Hartz AJ, Barboriak PN, Wong A, et al. The association of obesity with infertility and related menstrual abnormalities of women. *International Journal of Obesity* 1979; 3: 57-73.
  147. Pettigrew R& HamiltFairley D. Obesity and female reproductive function. *British Medical Bulletin* 1997; 53: 341-58
  148. Barrett-Connor E, Khaw KT Endogenous sex hormones and cardiovascular disease in men. A prospective population-based study. *Circulation.* 1988;78(3):539-45.
  149. Özer EM,Orakdöğen F, Ayter M. Obez erkeklerde seks steroidleri-insülin ilişkisine vücut yağ dağılımının etkisi. 22. Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kongresi 1999/ özet kitabı,137.
  150. Stene-Larsen G, Weberg R, Larsen I, et al. Relationship of overweight to hiatus hernia and reflüx oesophagitis. *Scand J Gastroenterology* 1988; 23: 427-32.
  151. Stampfer M, Maclure K, Colditz G, et al. Risk of symptomatic gallstones in women with severe obesity. *Am J Clin Nutr.* 1992;55(3):652-8.
  152. Heaton K, Braddon F, Emmett P, et al. Why do men get gallstones? Roles of abdominal fat and hyperinsulinemia. *Euro J Gastroent Hepatitis* 1991;3:745-51
  153. Kral J, Schaffner F, Pierson R, et al. Body fat topography as an independent predictor of fatty liver. *Metabolism.* 1993;42(5):548-51.
  154. Ray CS, Sue DY, Bray G, et al. Effect of obesity on respiratory function. *Am Rev Respir Dis* 1983; 128(3): 501-6
  155. Cicuttini FM, Baker JR, Spector TD. The association of obesity with osteoarthritis of the hand and knee in women: A twin study . *J Rheumatol* 1996; 23(7): 1221-6.
  156. Yılmaz C. Obeziteye giriş. Obezite ed. Candegör Yılmaz. Nobel Tıp Kitabevi, Tayf Ofset 1995. İzmir, sayfa:1-4.
  157. Hensrud DD. Diet and obesity. *Curr Opin Gastroenterol.*2004; 20: 119-24.
  158. Kabalak T. Obezitenin diyetle tedavisi. Obezite. Ed. Candegör Yılmaz. Ege Üniversitesi Basımevi,1995: 141-59.
  159. Garnette ES, Bernard DL, Ford J, Goodbody RA, Woodhouse MA. Gross fragmentation of starvation for obesity. *Lancet* 1969; i:14-16.
  160. Wadden TA. Treatment of obesity by moderate and severe caloric restriction. *Ann Intern Med* 1993; 119: 688-93.
  161. Wadden TA, Foster GD, Letizia KA, et al. Long term effects of dieting on resting metabolic rate in obese outpatients. *JAMA* 1990; 264: 707-11.
  162. Everhart JE. Contributions of obesity and weight loss to gallstone disease. *Ann Intern Med* 1993; 119: 1029-35.
  163. Position of the American Dietetic association: fat replacers. *J Am Diet Assoc.* 2005; 105: 266-75.
  164. Westman EC, Yancy WS, Edman JS, et al. Effect of 6- month adherence to a very low carbohydrate diet program. *Am J med* 2002;13: 30-6.
  165. Eisenstein J, Roberts SB, Dallal G, et al. High protein weight loss diets; are they safe and do they work? A review of the experimental and epidemiologic data. *Nutr rev* 2002; 27: 582-90.

166. Whitney EN, Cataldo CB, Rolfes SR. The carbonhydrates, sugars, starch and fibers. Understanding normal and clinical nutrition. West publishing company, Minneapolis 1994; 93-125.
167. Roberts SB. Glycemic index and satiety. *Nutr Clin Care* 2003; 6: 20-6
168. Miller W, Koceje D, Hamilton E . A meta-analysis of the past 25 years of weight loss research using diet, exercise or diet plus exercise intervention. *Int J Obes* 1997; 21: 941-7.
169. Jakicic JM. Exercise in the treatment of obesity. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2003; 32: 967-80.
170. Leermarkers EA, Dunn AL, Blair SN. Exercise management of obesity. *Med Clin North Am* 2000; 84(2): 419-40.
171. Van Baak MA, Saris WHM. Exercise and obesity . "Clinical Obesity, eds: PG Kopelman, MJ Stock , 1 ed, Blackwell Science, Cambridge, 1998: 429-68.
172. Saris WHM, Van Erp-Baart MA, Brouns FJPH, Westerterp KR, Ten Hoor F. Study on food intake and energy expenditure during extreme sustained exercise. The tour de France . *Int J Sports Med* 1989; 10(1):26-31.
173. Tremplay A, Fontain E, Poehlman ET, Mitchell D, Perron L, Bouchard C. The effect of exercise-training on resting metabolic rate in lean and moderately obese individuals. *Int J Obesity* 1986; 10(6):511-7.
174. Ravussin E, Bogardus C. Relationship of genetics, age and physical fitness to daily energy expenditure and fuel utilisation. *Am J Clin Nutr* 1989; 49(5): 968-75.
175. American Diabetes Association: Diabetes and exercise( Position Statement). *Diabetes Care* 2005; 25: 64-8.
176. Rolls B, Shide D, Thorwart M, Ulbrect J. Sibutramine reduces food intake in non-dieting women with obesity. *Obes Res* 1998; 6: 1-11.
177. Van Baak M, Mil E, Asilup A Leisure-time activity is an important determinant of long-term weight maintenance after weight loss in the Sibutramine Trial on Obesity Reduction and Maintenance (STORM trial).*Am J Clin Nutr.* 2003;78(2):209-14
178. British National Formulary 46. London.: British medical Association and the Royal Pharmaceutical Association of Great Britain, 2003.
179. Hogan S, Fileury A, Hadvary P, et al. Studies on the antiobesity activity of tetrahydrolipstatin, a potent and selective inhibitor of pancreatic lipase. *Int J Obes.* 1987;11 Suppl 3:35-42
180. Jung RT. Obezitede ilaç tedavisi: genel prensipler ve Güncel Tedaviler. Kopelman PG, Stock MJ, Klinik obezite, 1. Baskı.2000: 476-516.
181. Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN, Sjostrom L. Xenical in the prevention of diabetes in obese subjects (XENDOS) study : a randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. *Diabetes Care* 2004; 27: 155-61.
182. De Bold AT, Boronsteci HB, Veress AT, Sonnenberg H. A rapid and potent natriuretic response to intravenous injection of atrial myocardial extracts in rats. *Life Sci* 1981;28:89-94
183. Gu J, D'Andrea M, Seethapathr M. Atrial natriuretic peptide and its messenger ribonucleic acid in overloaded-released ventricles of rat. *Endocrinology* 1989;125:2066-74.
184. Saito Y, Nakao K, Arai H, et al. Augmented expression of atrial natriuretic polypeptide gene in ventricle of human failing heart. *J Clin Invest* 1989;83:298-305.
185. Sudoh T, Kangawa K, Minamino N, Matsuo H. A new natriuretic peptide in porcine brain. *Nature*1988; 332:78-81.
186. Nathalie V, Agnes G, Laurence B. Review of 10 years of the clinical use of brain natriuretic peptide in cardiology. *J Lab Clin Med*1999;134:437-44.

187. Murdoch DR, Byrne J, Morton JJ, McDonagh TA, Robb ST, et al. Brain natriuretic peptide is stable in whole blood and can be measured using simple rapid assay: implications for clinical practice. *Heart* 1997;78:594-7.
188. Koller KJ, Goeddel DV. Molecular biology of the natriuretic peptides and their receptors. *Circulation* 1992;86:1081-8.
189. Maack T, Suzuki MI, Almeida FA, et al. Physiological role of silent receptors of atrial natriuretic factor. *Science* 1987;238:675-8.
190. Levin ER, Gardner DG, Samson WK. Natriuretic peptides. *N Engl J Med* 1998;339:321-8.
191. Mair J, Hammerer-Lercher A, Puschendorf B. The impact of cardiac natriuretic peptide determination on the diagnosis and management of heart failure. *Clin Chem Lab Med* 2001;39(7):571-88.
192. Pfister R, Scholz M, Wielckens K, Erdmann E, Schneider CA. The rank of natriuretic peptides NT-pro-BNP and BNP for the estimation of left-ventricular volume and function. *Dtsch Med Wochenschr* 2002;2605-9.
193. Burnett JC Jr, Kao PC, Hu DC, et al. Atrial natriuretic peptide elevation in congestive heart failure in the human. *Science* 1986;231:1145-7.
194. Kazanegra J, Cheng V, Garcia A, Krishnaswamy P, Gardetto N, Clopton P, Maisel A. A rapid test for B-type natriuretic peptide correlates with falling wedge pressures in patients treated for decompensated heart failure: a pilot study. *J Card Fail.* 2001 ; 7(1): 21-9.
195. Frank M, Eckhard PK, Daniel PG, Michael P, Hans-Werner H, Günter AJ. Evaluation of plasma natriuretic peptides as markers for left ventricular dysfunction. *Am Heart J* 1997;134:442-50.
196. De Lemos JA, McGuire DK, Drazner MH. B-type natriuretic peptide in cardiovascular disease. *Lancet* 2003;362:316-22.
197. Wiecek SJ, Wu AHB, Christenson R, et al. A rapid B-type natriuretic peptide assay accurately diagnoses left ventricular dysfunction and heart failure; a multicenter evaluation. *Am Heart J* 2002;144:834-9.
198. Remme WJ, Swedberg K. Task Force Report: Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. *European Heart Journal* 2001;22:1527-60.
199. Omland T, Aakvaag A, Bonarjee VV, et al. Plasma brain natriuretic peptide as an indicator of left ventricular systolic function and long-term survival after acute myocardial infarction. *Circulation* 1996; 93:1963-9.
200. De Lemos JA, Morrow DA, Bentley JH, et al. The prognostic value of B-type natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes. *N Eng J Med* 2001;345:1014-21.
201. Gerbes AL, Dagnino L, Nguyen T, Nemer M. Transcription of brain natriuretic peptide and atrial natriuretic peptide genes in human tissues. *J Clin Endocrinol Metab* 1994.;78:1307-11.
202. Kyriakides ZS, Markianos M, Michalis L, Antoniadis A, Nikolaou NI, Kremastinos DTH. Brain natriuretic peptide increases acutely and much more prominently than atrial natriuretic peptide during coronary angioplasty. *Clin Cardiol* 2000;23:285-8.
203. Marumoto K, Hamada M, Hiwada K. Increased secretion of atrial and brain natriuretic peptides during acute myocardial ischemia induced by dynamic exercise in patients with angina pectoris. *Clin Sci* 1995;88:551-6.
204. Sabatine MS, Morrow JA, Be Lomos JA, et al. Multimarker approach to risk stratification in non-ST elevation acute coronary syndromes. Simultaneous assessment of troponin I, C-reactive protein and B-type natriuretic peptide. *Circulation* 2002;105:1760-3.

205. Yutaka Yano, Akira Katsuki, Esteban Gabazza, Kuninobu Ito, Masashi Fujii, Masahiko Furuta, Ken Tsuchihashi, Hiroyuki Goto, Kaname Nakatani, Yasuko Hori, Yasuhiro Sumida and Yukihiro Adachi, Plasma brain natriuretic peptide levels in normotensive noninsulin-dependent diabetic patients with microalbuminuria, *The J. Of Clin. Endocrinology and Metabolism* 1999; 84(7) : 2353-6
206. McKenna, Smith D, Moore K, Glen A, Tormey W and Thomson J. Brain natriuretic peptide increases urinary albumin and alpha-1 microglobulin in type 1 diabetes mellitus, *Diabetic Medicine*.2001;18(12): 973-8
207. Hideki Asakawa, Takeshi Fukui, Katsuto Takunaga and Fusao Kawakami, Plasma brain natriuretic peptide in normotensive type 2 diabetic patients without cardiac disease and macroalbuminuria, *J Diabetes Complications*. 2002;16(3):209-13.
208. Nagai T, Imamura M, Inukai T, Mori M. Brain natriuretic polypeptide in type 2 NIDDM patients with albuminuria. *J Med*. 2001;32(3-4):169-80.
209. Melo LG, Veress AT, Chong CK, Pang SC, Flynn TG, Sonnenberg H. Salt sensitive hypertension in ANP knockout mice: potential role abnormal plasma renin activity. *Am J Physiol* 1998;274:255-61.
210. Melo LG, Steinhilper ME, Pang SC, Tse Y, Ackermann U. ANP in regulation of arterial pressure and fluid-electrolyte balance: lessons from genetic mouse models. *Physiol Genomics* 2000;3:45-58
211. Reaven GM, Lithell H, Landsberg L. Mechanisms of disease - Hypertension and associated metabolic abnormalities - the role of insulin resistance and the sympathoadrenal system. *N Engl J Med* 1996; 334:374-81
212. Mark AL, Correia M, Morgan DA, Shaffer RA, Haynes WG. Obesity-induced hypertension: new concepts from the emerging biology of obesity. *Hypertension* 1999;33:537-41
213. West DB, Wehberg KE, Kieswetter K, Granger JP. Blunted natriuretic response to an acute sodium load in obese hypertensive dogs. *Hypertension* 1992;19(1):96-100
214. Suzuki H, Ikenaga H, Hayashida T, Otsuka K, Kanno Y, Ohno Y, Ikeda H, Saruta T. Sodium balance and hypertension in obese and fatty rats. *Kidney Int Suppl* 1996;55:150-3
215. Dahl LK, Silver L, Christie RW. The role of salt in the fall of blood pressure accompanying reduction in obesity. *N Engl J Med* 1958;258:1186-92
216. Rocchini AP, Key J, Bondie D, Chico R, Moorehead C, Katch V, Martin M. The effect of weight loss on the sensitivity of blood pressure to sodium in obese adolescents. *N Engl J Med* 1989;321:580-5
217. Hall JE, Brands MW, Dixon WN, Smith MJ Jr. Obesity-induced hypertension: renal function and systemic hemodynamics. *Hypertension* 1993; 22:292-9
218. Kassab S, Kato T, Wilkins FC, Chen R, Hall JE, Granger JP. Renal denervation attenuates the sodium retention and hypertension associated with obesity. *Hypertension* 1995; 25:893-7
219. Morgan DA, Anderson EA, Mark AL. Renal sympathetic nerve activity is increased in obese Zucker rats. *Hypertension* 1995; 25:834-8
220. Carlson SH, Shelton J, White CR, Wyss JM. Elevated sympathetic activity contributes to hypertension and salt sensitivity in diabetic obese Zucker rats. *Hypertension* 2000;35:403-8
221. Haynes WG, Morgan DA, Walsh SA, Sivitz WI, Mark AL. Cardiovascular consequences of obesity: role of leptin. *Clin Exp Pharmacol Physiol*;1998 25:65-9
222. Haynes WG, Sivitz WI, Morgan DA, Walsh SA, Mark AL. Sympathetic and cardiorenal actions of leptin. *Hypertension* 1997; 30:619-23



223. Haynes WG, Morgan DA, Walsh SA, Mark AL, Sivitz WI. Receptor-mediated regional sympathetic nerve activation by leptin. *J Clin Invest* 1997;100:270-8
224. Goodfriend TL, Egan BM, Kelley DE. Aldosterone in obesity. *Endocr Res* 1998;24:789-96
225. Goodfriend TL, Egan BM, Kelley DE. Plasma aldosterone, plasma lipoproteins, obesity and insulin resistance in humans. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 1999;60:401-5
226. Hall JE, Crook ED, Jones DW, Wofford MR, Dubbert PM. Mechanisms of obesity-associated cardiovascular and renal disease. *Am J Med Sci.* 2002; 324: 127–37
227. Hall JE. Mechanisms of abnormal renal sodium handling in obesity hypertension. *Am J Hypertens.* 1997; 10: 49–55
228. Yeo KT, Wu AH, Apple FS, Kroll MH, Christenson RH, Lewandroski KB, Sedor FA, Butch AW. Multicenter evaluation of the Roche NT-proBNP assay and comparison to the Biosite Triage BNP assay. *Clin Chim Acta* 2003;338:107-15
229. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. The seventh report of the Joint National Committee on prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 Report. *JAMA* 2003; 289:2560-72.
230. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and  $\beta$ -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetes* 1985;28:412-9
231. Katz A, Nambii SS, Mather K, Baron AD, Follmann DA, Sullivan G, Quon MJ: Quantative insulin sensitivity check index: a simple, accurate methode for asesing insulin sensitivity in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 2402-10
232. World Health Report 2002. Reducing Risks, Promoting Healthy Life. Geneva, Switzerland: World Health Orgaization, 2002.
233. Galitzky J, Sengenes C, Thalamas C, Marques MA, Senard JM, Lafontan M, Berlan M. The lipid-mobilizing effect of atrial natriuretic peptide is unrelated to sympathetic nervous system activation or obesity in young men. *J Lipid Res* 2001;42(4):536-44.
234. Ohno Y, Suzuki H, Yamakawa H, Nakamura M, Kato Y, Saruta T. Correlation of sodium-related factors with insulin sensitivity in young, lean, male offspring of hypertensive and normotensive subjects. *J Hum Hypertens* 2001; 15(6):393-9.
235. Tanabe A, Naruse M, Wasada T, Naruse K, Yoshimoto T, Omori Y, Demura H Effects of acute hyperinsulinemia on plasma atrial and brain natriuretic peptide concentrations. *Eur J Endocrinol.* 1995;132(6):693-8.