

T.C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**ORLISTAT VE SIBUTRAMİN TEDAVİSİNİN SERUM ADİPONEKTİN
VE GHRELİN SEVİYESİNE ETKİSİ**

Dr. METİN ÖZGEN
UZMANLIK TEZİ

TEZ YÖNETİCİSİ
Yrd. Doç. Dr. YUSUF ÖZKAN

ELAZIĞ-2006

DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. Özge ARDIÇOĞLU _____
Dekan

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

Prof. Dr. İbrahim Halil Bahçecioğlu _____
İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı

**Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden
Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.**

Yrd. Doç. Dr. Yusuf Özkan _____
Danışman

Uzmanlık Jüri Üyeleri

..... _____
..... _____
..... _____
..... _____
..... _____

Bu tez, Fırat Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (FÜBAP) Yönetim Birimi Başkanlığı tarafından 1149 numaralı proje ile desteklenmiştir.

TEŞEKKÜR

Uzmanlık tezinin oluŐmasında katkısı olan başta tez hocam Yrd.Doç.Dr. Yusuf ÖZKAN, Prof.Dr. Bilal ÜSTÜNDAĞ, tez yazımı ve grafiklerin hazırlanmasında yardımlarından dolayı Yrd. Doç. Dr. Süleyman Serdar KOCA ve biyokimya laboratuvarında emeğini esirgemeyen Dr. Kerem METİN' e teŐekkürler.

Ayrıca uzmanlık eğitimi aldığım İç Hastalıkları Anabilim Dalında çalışan bütün çok değerli hocalarıma eğitime katkıları olduğu için teŐekkürler.

TEŞEKKÜR	iv
ŞEKİLLER LİSTESİ	viii
TABLolar LİSTESİ	viii
KISALTMALAR	ix
1-ÖZET	1
2-ABSTRACT	3
3-GİRİŞ VE AMAÇ	5
3.1-GENEL BİLGİLER	7
3.1.1. OBEZİTE.....	7
3.1.1.1. Obezite Tanısı Ve Sınıflama	7
3.1.1.2. Obezite Epidemiyolojisi	8
3.1.1.3.Obezitenin Antropometrik Ölçümlerle Değerlendirilmesi	9
3.1.1.3.1. Antropometrik Ölçümler.....	9
3.1.1.3.1.a. Boy Ve Ağırlık Ölçümleri	9
3.1.1.3.1.a.1. Vücut Kitle İndeksi	9
3.1.1.3.1.a.2. İdeal Vücut Ağırlığı	10
3.1.1.3.1.b. Çevre Ve Çap Ölçümleri	10
3.1.1.3.1.b.1. Bel/Kalça Oranı.....	10
3.1.1.3.1.b.2. Bel Çevresi	10
3.1.1.3.1.b.3. Bel/Uyluk Oranı.....	11
3.1.1.3.1.c. Deri Kıvrım Kalınlığı	11
3.1.1.3.2. İletkenlik	12
3.1.1.3.2.a. Tüm Vücut Elektriksel Aktivitesi	12
3.1.1.3.2.b. Bioelektrik İmpedans	12
3.1.1.4. Obezite Etyolojisi	12
3.1.1.4.1. Beslenme Alışkanlıkları Ve Diyetin İçeriği	13
3.1.1.4.2. Fiziksel Aktivite.....	13
3.1.1.4.3. Yaş	13
3.1.1.4.4. Sosyoekonomik Statü	13
3.1.1.4.5. Yeme Sıklığı	13
3.1.1.4.6. Cinsiyet	14
3.1.1.4.7. Genetik Faktörler	14

3.1.1.4.8. Endokrin Ve Hipotalamik Bozukluk	14
3.1.1.4.9. İlaç Kullanımı	15
3.1.1.4.10. Obezite Oluşumunu Hızlandıran Diğer Faktörler.....	15
3.1.1.5. Obezite Fizyopatolojisi	15
3.1.1.6. Obezitenin Sağlık Üzerine Etkisi	18
3.1.1.6.1. Obezite Ve Mortalite.....	18
3.1.1.6.2. Obezite Ve Kardiovasküler Hastalıklar	19
3.1.1.6.3. Obezite Ve İnsülin Rezistansı-Diyabet	19
3.1.1.6.4. Obezite Ve Hipertansiyon	19
3.1.1.6.5. Obezite Ve Lipidler.....	20
3.1.1.6.6. Obezite Ve Solunum Sistemi Hastalıkları.....	20
3.1.1.6.7. Obezite Ve Cerrahi	20
3.1.1.6.8. Obezite Ve Kanser	20
3.1.1.6.9. Obezite Ve Serebrovasküler Hastalık	21
3.1.1.6.10. Obezite Ve Böbrek.....	21
3.1.1.6.11. Obezite Ve Gastrointestinal Sistem	21
3.1.1.6.12. Obezite Ve Reprodüktif Sistem	22
3.1.1.6.13. Obezite Ve Kas-İskelet Sistemi	22
3.1.1.6.14. Obezite Ve Psikososyal Durum	22
3.1.1.7. Obezitenin Ekonomik Yükü	23
3.1.1.8. Obezite Tedavisi.....	23
3.1.1.8.a. Yan Etkilerin Önlenmesi	24
3.1.1.8.b. Morbidite Ve Mortalitede Azalma.....	24
3.1.1.8.c. Maliyet Azalması	24
3.1.1.8.1. Yaşam Tarzı Düzenlemeleri	24
3.1.1.8.1.a. Diyetteki Değişiklikler	24
3.1.1.8.1.b. Egzersiz	25
3.1.1.8.1.c. Davranışsal Yaklaşım.....	25
3.1.1.8.2. Medikal Tedavi	26
3.1.1.8.3. Cerrahi Tedavi	26
3.1.2. ADİPONEKTİN	26
3.1.2.1. Giriş	26

3.1.2.2. Yapısı.....	27
3.1.2.3. Adiponektinin Metabolik Etkileri	28
3.1.2.3.1. Lipidler Üzerine Etkileri	28
3.1.2.3.2. İnsulin Ve Glukoz Üzerine Etkileri	29
3.1.2.3.3. Adiponektinin Ateroskleroz Üzerine Etkileri.....	31
3.1.2.4. Obezite Ve Adiponektin	31
3.1.3. GHRELİN.....	33
3.1.3.1. Giriş.....	33
3.1.3.2. Ghrelinin Yapısı Ve Doku Dağılımı.....	33
3.1.3.3. Ghrelinin Fizyolojik Fonksiyonları	33
3.1.3.3.1. Growth Hormon Sekresyonu.....	33
3.1.3.3.2. Gıda Alımını Ve Enerji Homeostazının Regülasyonu	34
3.1.3.3.3. Gastrointestinal Etkiler	35
3.1.3.3.4. Karbonhidrat Metabolizması	35
3.1.3.3.5. Kardiyovasküler Sistem	36
3.1.3.4. Ghrelinin Ekspresyonu Ve Sekresyonunun Düzenlenmesi	36
3.1.4. OBEZİTEDE FARMAKOLOJİK TEDAVİ	37
3.1.4.1. Giriş	37
3.1.4.2. Obezite Tedavisinde Sibutramin	38
3.1.4.3. Obezite Tedavisinde Orlistat.....	39
4-GEREÇ VE YÖNTEM.....	42
4.1. Hastalar ve Çalışma Yöntemi	42
4.2. Laboratuvar Analizi.....	43
4.3. İstatistiksel Analiz.....	44
5-BULGULAR	45
6-TARTIŞMA	52
7-KAYNAKLAR.....	58
8-ÖZGEÇMİŞ.....	75

ŞEKİLLERİN LİSTESİ

	<u>Sayfa no</u>
Şekil-1: Adiponektin dört bölgeden oluşur.....	27
Şekil-2: Adiponektinin anti-aterosklerotik etki yerleri	32
Şekil-3: Altı aylık takip sonunda gruplardaki ağırlık değişimi.....	50
Şekil-4: Altı aylık takip sonunda adiponektin seviyesindeki değişim.....	51
Şekil-5: Altı aylık takip sonunda ghrelin seviyesindeki değişim.....	51

TABLolar LİSTESİ

Tablo-1: Vücut kitle indeksine göre sınıflandırma	7
Tablo-2: Grupların bazal değerlerinin demografik dağılım.....	45
Tablo-3 : Diyet ve egzersiz önerilen grubun takip sonuçları.....	46
Tablo-4: Sibutramin grubunun tedavi sonuçları.....	47
Tablo-5: Orlistat grubunun tedavi sonuçları	48
Tablo-6: Çalışma sonunda grularda parametrelerin yüzde değişimi.....	49

KISALTMALAR

AgRP	: Agouti-İlişkili Peptid
AKŞ	: Açlık Kan Şekeri
apM1	: Adipose Most Abundant Gene Transcript-1
BMH	: Bazal Metabolizma Hızı
CRH	: Kortikotropin Salgılatıcı Hormon
DKB	: Diastolik Kan Basıncı
DM	: Diabetes mellitus
DNA	: Deoksirbonükleik Asit
ELİSA	: İmmunoabsorbant Assay
GH	: Büyüme Hormonu
GHRH	: Büyüme Hormonu Salgılatıcı Hormon
GHS-R	: Ghrelin Reseptörü
HDL	: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein
HT	: Hipertansiyon
IGF	: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü
IL-6	: İnterlökin-6
İR	: İnsülin Rezistansı
IgG	: İmmunglobulin G
KAH	: Koroner Arter Hastalığı
KYD	: Kahverengi Yağ Doku
LCDs	: Düşük kalorili diyet
LDL	: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
NF-κB	: Nükleer Faktör κAppa-B'nin
NPY	: Nöropeptid-Y
PAİ	: Plazminojen Aktivatör İnhibitör
PİK	: Phosphatidylinositol-3-Kinase
PKA	: Protein Kinaz A
PPARα	: Peroksisome Proliferator Activated Receptor Alpha
RIA	: Radyoimmünoassay
RNA	: Ribonükleik Asit
Ser	: Serin Aminoasidi

SES	: Sosyoekonomik Statü
SHBG	: Seks Hormon Bağlayıcı Globulinde
SKB	: Sistolik Kan Basıncı
SYA	: Serbest Yağ Asitleri
TG	: Trigliserid
TNF-α	: Tümör Nekrotizan Faktör alfa
TZD	: Thiazolidin
UCP	: Uncoupling Protein
VCAM-1	: Vasküler Adhezyon Molekül-1
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi
VLDL	: Çok Düşük Dansiteli Lipoprotein
VMH	: Ventromedial Hipotalamus
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü

1-ÖZET

Orlistat Ve Sibutramin Tedavisinin Serum Adiponektin Ve Ghrelin

Seviyesine Etkisi

Obezite kronik pozitif enerji balansının kaçınılmaz sonucudur. Enerji balansının regülasyonu pek çok dokudan köken alan sinyal ağı tarafından gerçekleştirilir. Obezite diabet, HT, dislipidemi ve koroner arter hastalığı artmış insidansı ile ilişkilidir. Obezitenin güncel tedavisi yaşam şekli değişikliği ve farmakoterapiyi içine alır. Sibutramin ve orlistat kilo kaybı ve kilo kaybının idame tedavisinde etkinlikleri kanıtlanmış ilaçlardır. Adiponektin, yağ doku spesifik plazma protein, insülin rezistansı ile yakın ilişkilidir ve anti-inflamatuar etkilere sahiptir. Adiponektin obezite ile obeziteye bağlı hastalıklar arasında biyolojik bağlantıyı sağlayabilir. Ghrelin büyüme hormonu sekresyonu ve enerji homestazının önemli bir düzenleyicisi olarak tanımlanmıştır. Ghrelin besin alımını için uyarı yapar ve yine vücut ağırlığı ve vücut yağ kitlesi artışı stimüle eder. Bu çalışmada, orlistat ve sibutramin tedavisinin serum adiponektin ve ghrelin seviyesine etkilerini araştırmayı amaçladık.

Kırk sekiz seçilmiş obez birey randomize olarak 3 gruba bölündü. Bir gruba yaşam şekli değişikliği ve diyet önerildi (n=16). Diğer iki grup kilo kaybı için sibutramin 15 mg/gün (n=16) ve orlistat 120 mg 3X1 (n=16) ile tedavi edildi. Çalışma 6 ay sürdü. Çalışmanın başında ve sonunda katılımcılardan kan örnekleri alındı ve kan basıncı ve antropometrik ölçümleri yapıldı.

6 ay sonunda yaşam şekli değişikliği ve diyet önerilen grupta başlangıç değerlerine göre anlamlı olarak ağırlık (% 5), VKİ, bel ve kalça çevresi, tokluk kan şekeri (TKŞ), total kolesterol (TK), LDL-K, CRP değerlerinde ve adiponektin seviyesinde istatistiksel olarak önemli değişimler izlenirken (p<0.05), ghrelin seviyesindeki artış istatistiksel olarak anlamlı değildi. Sibutramin tedavisi alan obez olgularda izlenen % 10 kilo kaybı ile birlikte VKİ, bel ve kalça çevresi, açlık ve tokluk kan şekeri, insülin, C-peptid, HOMA-IR, TK, LDL-K, TG, CRP ve mikroalbuminüri parametrelerinde görülen değişimler ve adiponektin ve ghrelin seviyelerindeki artış istatistiksel olarak önemliydi (p<0.05). Kilo kaybı için orlistat tedavisi başlanan grupta % 8 kilo kaybı ile VKİ, bel ve kalça çevresi, sistolik kan basıncı, açlık ve tokluk kan şekeri, insülin, C-peptid, HOMA-IR, LDL- K ve CRP

değerlerinde anlamlı iyileşmeler gözlemlendi ($p<0.05$). Adiponektin ve ghrelin seviyesindeki artış da anlamlı idi ($p<0.05$).

Obezitede diyet+egzersiz ile başarılı kilo kaybı adiponektin seviyesini anlamlı olarak artırırken medikal tedavi ile başarılı kilo kaybı hem adiponektin hem de ghrelin seviyesini artırır.

Anahtar kelimeler: Obezite, Sibutramin, Orlistat, Adiponektin, Ghrelin.

2-ABSTRACT

The effect of orlistat and sibutramine treatment on serum adiponectin and ghrelin level

Obesity is an inevitable consequence of chronic positive energy balance. The regulation of energy balance are mediated by a complex network of signals originating from a number of tissues. Obesity is associated with an increased incidence of diabetes, hypertension, dyslipidaemia and coronary artery disease. Current management strategies of obesity include lifestyle interventions and pharmacotherapy. Sibutramine and orlistat are drugs with established efficacy in weight reduction and maintenance of weight loss. Adiponectin, an adipose tissue-specific plasma protein, is associated with insulin resistance and was recently revealed to have anti-inflammatory effects. It may provide a biological link between obesity and obesity-related disorders. Ghrelin has been recognized as an important regulator of growth hormone secretion and energy homeostasis. Ghrelin stimulates food intake and stimulates metabolic changes leading to an increase in body weight and body fat mass. In the present study, we aimed to examine that the effect of orlistat and sibutramine treatment on serum adiponectin and ghrelin levels in obese subjects.

Forty-eight eligible obese subjects were randomly divided into three groups. One group was recommended lifestyle change and diet (n=16). Other two groups were treated with sibutramine 15 mg/day (n=16) and orlistat 120 mg 3X1(n=16) for weight loss. The study lasted 6 months. Before and after the study, blood samples were collected from the participants and blood pressure and anthropometric measurements were performed.

By the end of six months in the group of lifestyle change and diet, statistically significant changes from baseline were observed for weight (% 5), BMI, waist and hip circumference, fasting plasma glucose (PG), 2-h PG, T-CHOL, LDL-C, CRP and adiponectin ($p < 0.05$) without a significant alteration of ghrelin. In obese subjects that had the sibutramine treatment with a loss of weight about % 10 the changes in BMI, waist and hip circumference, fasting PG, 2-h PG, insulin, C-peptide, HOMA-IR, T-CHOL, LDL-C, TG, CRP and microalbuminuria and the increase level of adiponectin and ghrelin was a significant increase according to the statistics ($p < 0.05$). In the group that had orlistat treatment for weight loss with a weight loss about % 8 statistically

significant improves was observed in BMI, waist and hip circumference, systolic blood pressure, fasting PG and 2-h PG, insulin, C-peptide, HOMA-IR, LDL-C, CRP, adiponectin and ghrelin ($p < 0.05$).

In obesity while the weight loss with lifestyle change and diet increased adiponectin level in a good way, weight loss with medical treatment (with orlistat and sibutramin) increased both adiponectin level and ghrelin level.

Key words: Obesity, Sibutramine, Orlistat, Adiponectin, Ghrelin

3-GİRİŞ

Tüm dünyada sıklığı giderek artan obezite önemli bir halk sağlığı olarak tanımlanmaktadır (1). Özellikle de gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde her geçen gün obez popülasyonu daha da artmaktadır (2). Genetik faktörlerle (3) birlikte çevresel faktörler ve düşük fiziksel aktivite artan prevalanstan sorumlu tutulmaktadır (4).

Obezite; insülin rezistansı, hiperinsülinemi, hipertansiyon, aterosklerotik kalp hastalığı, tip 2 diabetes mellitus, solunum sistemi hastalıkları, safra kesesi hastalıkları, serebrovasküler hastalıklar, kas ve eklem hastalıkları ve bazı kanser çeşitlerine neden olabilen, sistemik bir hastalık olarak değerlendirilmektedir (5, 6). Obezite birçok sistemi ilgilendiren sorunlara yol açarak yaşam süresini ve kalitesini azaltmakta, ekonomik yükü ağırlaştırmaktadır. Bu nedenle WHO (World Health Organization-Dünya Sağlık Örgütü) obeziteyi mutlaka tedavi edilmesi gereken bir hastalık olarak kabul etmektedir (7). Diyet kısıtlamasına, davranış tedavisine ve egzersiz uygulamasına rağmen obez kişiler genellikle kilo verme ve ulaşılan ağırlığın idame ettirilmesinde başarısızdırlar. Bu nedenle kilo kaybını desteklemek veya kilo verme programlarına uyumu artırmak için farmakolojik ajanlar sıkça kullanılmaktadır (8).

Obezitede artmış yağ dokusu ve yağ dokusundan artmış adipogenik protein sentezinin olduğu ortaya konmuştur. Leptin, plazminojen aktivatör inhibitörü-1, tümör nekrotizan faktör alfa (TNF alfa) bunların başlıcalarıdır (5, 6, 9). Son yıllarda, beyaz yağ dokudan salınan, adipoz spesifik protein -adiponektin- keşfedilmiştir (10, 11). Adiponektin, 244-aminoasit içeren, gen transkript-1 (apM1) gen bölgesinden kodlanan, kollajen VII ve IX ile ve C1q ile yüksek derecede strüktürel homoloji gösteren bir glikoproteindir (10, 11). Plazma adiponektin seviyesi, yaş, vücut kitle indeksi, total kolesterol, trigliserid, açlık glukoz ve insülini, apo B ve A atherojenite indeksi [(total kolesterol-HDL kolesterol)/HDL kolesterol] ile negatif korele; HDL kolesterol ve apo 1 ile pozitif koreledir. İleri yaşta, kadın cinsiyette, obezlerde, insülin rezistansında, tip 2 DM'da ve kardiovasküler hastalıkta dolaşımdaki adiponektin seviyesi azalmıştır (9, 12-15).

Ghrelin 28-aminoasit içeren peptid yapıda, growth hormon salınımına neden olan reseptörü uyarak hipofizden growth hormon sekresyonuna yol açan bir hormondur (growth hormon sekretegog reseptörün endojen ligandıdır) (16, 17). Dolaşımdaki

ghrelinin ana kaynağı midedir ama diğer bazı organlardan da salgılanır (16). Plazma ghrelin seviyesi besin alımını takiben veya intragastrik glukoz uygulaması (mide distansiyonu ve/veya açlık plazma glukozu artmaksızın) baskılanmaktadır (18). Ghrelin uygulaması besin alımını kemirgenlerde (19) ve insanlarda (20) artırır. Serum ghrelin düzeylerinin obez bireylerde yaş uyumlu zayıf kontrolleri ile karşılaştırıldığında azaldığı daha önce ortaya konulmuştur (21).

Orlistat (Xenical-Roche) uzun dönemli obezite tedavisi için planlanmış, lipstatinin (streptomyces toxytiricini'nin doğal bir ürünü) kimyasal olarak sentezlenmiş bir türevidir. Orlistat yağ emiliminin temel bir basamağı olan trigliserid hidrolizindeki anahtar enzimler olan pankreatik ve gastrik lipazların aktivitesini inhibe etmektedir (8). Çalışmalar orlistatın besinsel yağ emiliminde doza bağımlı bir azalma oluşturduğunu göstermiştir. Bu azalma, günde 3 kez 120 mg dozunda maksimuma yakındır (yaklaşık % 35). İlacın büyük bir kısmı feçesle değişmeden atılmaktadır. Kısa dönemli (12 veya 16 hafta) ve 1-2 yıllık uzun dönemli çalışmalarda da orlistatın bu etkinliği doğrulanmıştır (22, 23, 24). Hiperlipidemi, hipertansiyon ve glukoz intoleransı gibi obezite ile bağlantılı çeşitli risk faktörlerinde anlamlı düzelmeler sağladığı gösterilmiştir (25).

Sibutramin (Reductil-Knoll) ve metabolitleri, seratonin, norepinefrin ve daha az olarak dopaminin tekrar geri alımını (re-uptake) inhibe ederler (26, 27). Sibutramin seratonin sekresyonunu stimüle etmez (28). Deneysel olarak hayvanlarda ve insanlarda ilacın anorektik etkisiyle ve termogenezi stimüle ederek (metabolik hızı arttırarak), kilo kaybına yol açtığı gösterilmiştir (26, 27). Bazı çalışmalar sibutramin tedavisine bağlı kilo kaybının doza bağımlı olduğunu göstermiştir (29).

Diyetle uyarılan kilo kaybında ve gastrik by-pass cerrahisi sonrası oluşan kilo kaybında serum adiponektin (30, 31) ve ghrelin (32, 33) düzeylerinde artış bildirilmesine rağmen literatürde farmakolojik tedavi ile olan kilo kaybının oluşturduğu değişiklikler hakkında yeterli bilgi yoktur. Biz bu çalışmada obez bireylerde farmakolojik tedavi ve diyetle uyarılan kilo kaybının serum adiponektin ve ghrelin seviyesine etkilerini tespit etmeyi amaçladık.

3.1. GENEL GİLGİLER

3.1.1. OBEZİTE

3.1.1.1. Obezitenin Tanısı ve Sınıflama

Latincede obesus, yemek yeme anlamına gelen "obedere"nin geçmiş zaman halidir. Tanımı ise vücuttaki yağ miktarının normal oranların üzerine çıkmasıdır. Hastalığın oluşumu genetik altyapı ve çevresel faktörleri de içine alacak şekilde multifaktöriyeldir. Tek başına yaşam kalitesini düşürüp psikososyal sorunlara neden olabildiği gibi, yol açtığı hastalıklar ile ciddi bir morbidite ve mortalite sebebidir (5, 6, 7).

Obezite; enerji alımı ve enerji harcanması arasındaki, kronik uygunsuzluklar sonucu fazla enerjinin, adipoz dokuda trigliserid formunda ve vücut fonksiyonu için gerekenden fazla yağ olarak depolanmasıyla oluşur (34). Pratik olarak obezite, vücut yağ oranının ortalama olarak erkekte % 25, kadında ise % 35'in üzerine çıkması ile tanımlanır (35).

Vücutta bulunan fazla yağın ölçülmesi için birçok seçenek geliştirilmiştir. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) fazla kilo ve obezitenin tanısı ve sınıflandırılması için, kilonun boyun karesine bölünmesi ile elde edilen Vücut Kitle İndeksi'nin (VKİ) kullanımını önermektedir (Tablo-1) (1). VKİ, vücut yağ dokusu miktarı ile iyi korele olan bir parametredir.

Tablo-1: Vücut kitle indeksine göre sınıflandırma.

TANISI	VKİ
NORMAL KİLOLU	18-24,9 kg/m ²
FAZLA KİLOLU	25-29,9 kg/m ²
OBEZİTE	30-39,9 kg/m ²
MORBİD OBEZİTE	>40 kg/m ²

Yapılan çalışmalar vücuttaki yağ dokusunun miktarı kadar dağılımının da önemli olduğunu göstermiştir. Bugün bilindiği kadarıyla insülin rezistansı (İR), obezite ile yol açtığı tip 2 diyabet, HT (hipertansiyon), dislipidemi, koroner arter

hastalığı arasındaki ilişkiyi sağlayan en önemli faktördür (13, 36). Yağın abdominal bölgede ve iç organlarda toplanması İR (insülin rezistansı)'na yol açmaktadır (13, 36). Bu tip, yağın abdominal bölgede toplandığı obezite tipine android tip obezite (erkek tipi, elma tipi veya visseral obezite) adı verilir ve yukarıda bahsedilen hastalıklar için yüksek risk sebebidir. Daha çok kadınlarda gözlenen ve yağın ekstremitelerde, gluteofemoral bölgede toplandığı jinekoid tip obezitede (kadın tipi, veya armut tipi) ise bu hastalıklar için risk abdominal obeziteye göre daha düşüktür (36). Bu sebeplerden dolayı obeziteye bağlı riskin değerlendirilmesinde bel/kalça oranının kullanılması daha uygun olacaktır. Obezlerdeki ortak nokta, alınan kalorinin gereksinimden veya harcanandan fazla olması durumudur (37).

3.1.1.2.Obezite Epidemiyolojisi

Fazla kilo ve obezite prevalansı tüm dünya çapında alarm verici oranda artmaktadır. Mesela; Amerika Birleşik Devletleri'nde 1980-2000 yılları arasında obezite prevalansı % 15.0'dan % 30.9'a yükselmiştir ve gelişmekte olan ülkelerde de benzer bulgular rapor edilmiştir (38). Obezite tüm dünya da yaklaşık 300 milyon insanı etkileyen global bir problemdir ve VKİ'i 30 veya üzeri olan bireylerin oranı tüm dünya nüfusunun % 7'sini oluşturmaktadır (38).

Amerika Birleşik Devletleri'ndeki, Avustralya'daki, birçok Doğu ve Batı Avrupa'daki erişkinlerin çoğunluğu fazla kiloludur, (VKİ>25) ve % 20'den fazlası obezdir (2). 1999-2000 yıllarında yapılan Ulusal Sağlık ve Beslenme İnceleme Araştırması (NHANES)'na göre; Amerika Birleşik Devletleri'ndeki erişkinlerin % 64.5 'inin fazla kilolu ve % 30.5'sinin obez olduğu saptanmıştır (39). Hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerde benzer özellikler görülmektedir.

Türkiye'de obezite prevalansı gelişmiş batılı ülkelere göre aşağı kalmamakta, özellikle kadınlarda % 30 gibi belirgin yüksek oranlara ulaşmaktadır. 24.788 kişinin tarandığı Türkiye Diyabet Epidemiyolojisi Araştırması (TURDEP) çalışmasının sonuçları değerlendirildiğinde kadınlarda % 30, erkeklerde % 13, genelde ise % 22.3 düzeylerinde obezite prevalansı tespit edilmiştir (40). Yaş dağılımı incelendiğinde obezite sıklığının 30'lu yaşlarda arttığı, 45-60 yaşları arasında pik yaptığı görülür. Obezite prevalansı kentsel alanda % 23.8 iken kırsal alanda % 19,6 olarak tespit edilmiştir. Santral obezite (bel çevresi kadında >88, erkekte >102 cm) prevalansı kadınlarda % 49, erkeklerde % 17, genelde % 35 olarak tespit edilmiştir.

Türk Erişkinlerinde Kalp Sağlığı, Risk Profili ve Kalp Hastalığı (TEKHARF) çalışmasında Onat ve ark. 1990'dan 2000 yılına ülkemizde obezite prevalansının kadınlarda % 36, erkeklerde % 75 oranında arttığını; 2000 yılında obezite prevalansının erişkin kadınlarda % 43, erkeklerde ise % 21,1 olduğunu bildirmişlerdir. Aynı çalışmada bel çevresi >102 cm olan erkeklerin oranı % 17, bel çevresi >88 cm kadınların oranı ise % 56 olarak bulunmuştur (41). Türkiye'de kadınlardaki obezite prevalansının dünya ortalamalarına göre yüksekliği şaşırtıcıdır.

3.1.1.3. Obezitenin Antropometrik Ölçümlerle Değerlendirilmesi

Toplum genelinde problem yaratan, bu sebeple halk sağlığı sorunu kabul edilen bir hastalıkla mücadele edebilmek için mücadele edilen hastalığın iyi tanınması, görüldüğünde hızlı ve doğru değerlendirilmesi gerekir. Bunun için tanı ve değerlendirmede kolay ulaşılır, maliyeti düşük, çabuk sonuçlanan yöntemler tercih edilmeli, hem toplum hem de sağlık görevlileri bu konuda bilinçlendirilmelidir.

Vücuttaki yağ miktarını ölçebilecek çeşitli yöntemler geliştirilmiştir. Bu yöntemlerin hepsinde amaç; vücuttaki yağ dokusu ile yağ dokusu dışında kalan doku miktarı oranının belirlenmesidir.

3.1.1.3.1. Antropometrik Ölçümler

3.1.1.3.1.a. Boy ve Ağırlık Ölçümleri

Vücut bileşiminin belirlenmesinde kullanılan basit antropometrik yöntemlerdir. Klinikte ve alan çalışmalarında, vücut kompozisyon belirlenmesi amacıyla en çok kullanılan yöntem, boy ve ağırlık ölçümleridir. Ağırlık ölçümü, bireyin çıplak ayakla ve oda giysileriyle tartı aletine çıkmasıyla yapılır. Boy genellikle basküle bitişik bir stadiyometre aracılığıyla ölçülmektedir. Ağırlık ve uzunluk ölçümünden çeşitli parametreler çıkarılabilir (42).

3.1.1.3.1.a.1. Vücut Kitle İndeksi (VKİ)

Quatlet İndeks olarak da bilinen VKİ'i, obezitenin klinik olarak ölçümünde en çok kullanılan yöntemdir. Bu yöntem ile yapılan obezite sınıflaması cinsiyetten bağımsızdır (43). Fazla kilo ve obezite için VKİ, kolay elde edilen ve güvenilir bir ölçümdür ve total vücut yağı ile yakın korelasyon gösterir. Bunun için kişinin ağırlığı (kilogram cinsinden), kişinin boyunun (metre cinsinden) karesine bölünür. 1997'de WHO tarafından fazla kilo ve obezitenin belirlenmesinde, VKİ hesaplanması standart olarak önerilmiştir (1).

VKİ'i total vücut yağını tahmini olarak ortaya koysa da; yaşlılar, bazı etnik gruplarda ve yoğun kas kitlesine sahip bireylerde (Ör: Sporcular) olduğu gibi bazı özel durumlarda (Ör: Konjestif kalp yetmezliği, hamilelik) sapmalar olabilir (44). VKİ ve vücut yağı içeriği arasındaki ilişki vücut yapısı ve vücut oranlarına göre değişkenlik gösterir. Aynı vücut yağı, yaş ve cinsiyet özelliklerine sahip ancak, farklı etnik gruplar arasında kısa bir süre önce yapılan bir metaanalizde beyaz ırka göre, Amerikalı siyahların 1.3 kg/m² ve Polenezyalıların 4.5 kg/m² daha yüksek VKİ'ne sahip oldukları belirlenmiştir. Aksine Çinliler, Etiyopyalılar, Endonezyalılar ve Tailerin VKİ değerlerinin, beyaz ırka göre sırasıyla 1.9, 4.6, 3.2 ve 2.9 kg/m² daha düşük olduğu belirlenmiştir. Bu da popülasyona özgü VKİ sınır değerlerinin daha detaylı olarak belirlenmesi gerektiğini göstermektedir (45).

3.1.1.3.1.a.2. İdeal Vücut Ağırlığı

Hekimler, hayat sigorta şirketleri ve beslenme uzmanları yaşa, cinse, vücut yapısına göre değişmek üzere, her boy uzunluğu için en uzun ömür beklentisine göre hazırlanmış ideal vücut ağırlığını gösteren tablolar geliştirmiştir. VKİ'den önce sık olarak kullanılan boya göre ideal vücut ağırlığı “İdeal ağırlık= boy-100-[(boy-150)/4]” formülü ile hesaplanır. Bu formülde çıkan boya göre kilonun %20 fazlası obezite olarak kabul edilir. (46).

3.1.1.3.1.b. Çevre ve Çap Ölçümleri (Bel/Kalça Oranı)

3.1.1.3.1.b.1. Bel/Kalça Oranı

Deri altı ve karın içi adipoz doku dağılımını gösteren android ve gynoid şişmanlığı tanımlayan basit bir yöntemdir (47). Ölçüm öncesi kişi gece yarısından itibaren aç kalmalıdır. Ayakta dik dururken kollar iki yanda ve ayaklar birleşik vaziyette ölçüm yapılmalıdır. Bel/kalça oranının normal değeri 0.72 olarak kabul edilir ve bu oranın erkeklerde 1.0'in kadınlarda 0.9'un üstünde olması komplikasyon artışı ile birliktedir (38). Bel/kalça oranının VKİ'inden bağımsız olarak koroner kalp hastalığı ve tip 2 diyabet nedenli mortalite ile de ilişkili olduğu gösterilmiştir (48).

3.1.1.3.1.b.2. Bel Çevresi

Obezite ile mücadelenin yaygınlaştığı son yıllarda kolaylığı ve bel/kalça oranı ile olan yüksek korelasyonu nedeniyle bel çevresinin tek başına ölçülmesi ile risk belirlenmesi yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. İliak kristalların üst seviyesinden yere paralel olarak mezro ile karın çevresi ölçümü hem çok kolay, hem

de visseral yağ dağılımını iyi yansıtan bir metoddur (49).Obeziteye eşlik eden

hastalıkların belirlenmesinde vücuttaki toplam yağ miktarından çok yağın dağılımı önem arz etmektedir. Yağın abdominal bölgede toplanması insülin rezistansında artışa neden olmakta ve diyabet, dislipidemi, HT ve ateroskleroz gibi yaygın morbidite ve mortalite sebebi olan hastalıklara yol açmaktadır. Bu sebeple başlıca diyabet ve ateroskleroz olmak üzere obeziteye bağlı risklerin belirlenmesinde bel çevresinin ölçümü ön plana çıkmaktadır (50). Bel çevresinin hem intra-abdominal hem de total yağ kitleleri ile büyük ölçüde orantılı olduğu bulunmuştur (51). Bel çevresi ölçümü VKİ ile koreledir, sadece şerit metre gerektirir ve abdominal yağ tahminini sağlamaktadır (60). Diğer antropometrik ölçümlerden farklı bel çevresi total yağ miktarından daha çok, vücut yağ dağılımı ve yağ toplanma biçimi ile ilgili bilgiler vermektedir. Bel çevresi, vücut ağırlığının aksine, boy uzunluğu ve yaştan fazla etkilenmemektedir (47). WHO cinsiyete özgü artmış sağlık riski için anlamlı olan (≥ 80 cm kadın için ve ≥ 94 cm erkek için) ve artmış sağlık riskini belirten (≥ 88 cm kadın için, ≥ 102 cm erkek için) bel çevresi ölçümünü tanımlamıştır (52).

3.1.1.3.1.b.3. Bel/Uyluk Oranı

Bel/uyluk oranı, metabolik risk faktörleri ile ilişkili yağ dağılımı için bir indeks olarak kullanılmaktadır. Bu oran, uyluğun yağ kitlesi, kas kitlesi ve kemik yapıları kadar abdominal yağdan etkilenmektedir bu nedenle risk durumunu belirlemede güçlü bir gösterge olabilir (52).

3.1.1.3.1.c. Deri kıvrım kalınlığı

İdeal ölçüm dört deri kıvrımından (biceps, triceps, supskapular ve suprailiak) elde edilen verilerle sağlanır. Ancak kabul edilebilir değerler için iki ölçüm yeterlidir. Denklemler ve nomogramlar ile deri kıvrım kalınlığından total vücut yağı hesaplanmaya çalışılır. Bununla beraber bazı teknik zorluklar vardır. Bunlar kaliperler (çap pergeli) üzerinde oluşturulan basıncın miktarı ve toplam yağ dokusu eşit olmasına rağmen bireyler arasında yağ dağılımının gösterdiği farklılıklardır. Bazı obezlerde yağ dağılımının genel, bazılarında abdominal olması bu yöntemin dezavantajıdır. Ayrıca yaşla birlikte vücut yağı artmakla beraber, deri kıvrım kalınlığı değişmez. Tüm bu potansiyel zorluklara karşın deri kıvrım kalınlığı ölçümü geniş çaplı çalışmalarda vücut bileşimi hakkında kullanışlı ve diğer yöntemleri

destekleyici bilgiler verir (44).

3.1.1.3.2. İletkenlik

3.1.1.3.2.a. Tüm vücut elektriksel iletkenliği

Total vücut yağının belirlenmesinde kullanılır. Yağsız dokunun elektrik enerjisini, yağ dokusundan daha iyi iletmesi sistemine dayanmaktadır (42).

3.1.1.3.2.b. Bioelektrik İmpedans

Son yıllarda giderek yaygınlaşan biyoelektriksel impedans ölçümünde dokudan geçirilen düşük voltajlı alternatif elektrik akımı ile dokulardaki su miktarı ile ters orantılı olan impedans ölçülür. Yağ dokusunun % 10'u sudan oluşur iken kas dokusunun % 73'ü sudur. Bireyin hidrasyonundan etkilenebilirse de standardize edilmiş pozisyonda ölçülmesi halinde hata payı düşük olup kullanımı kolaydır. Dört ekstremitte bağlantısı ile vücut yağ oranını ölçen cihazlar yanında, sadece eller veya sadece ayaklar yoluyla birkaç saniyede ölçüm yapan cihazlar da mevcuttur. Bioelektrik impedans analiz (BIA)'nin avantajı taşınabilirlik, ılımlı ucuz olması, invaziv olmaması ve birçok popülasyondaki güvenilirliği ve sağlamlığıdır (42).

3.1.1.3.3. Görüntüleme yöntemleri

Bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans görüntüleme ve ultrasonografi ile vücut yağı görüntülenebilir. Bu görüntüleme yöntemleri klinik uygulamada maliyetleri nedeniyle ve daha uygun yöntemler olduğu için klinik pratikte pek tercih edilmeyen yöntemlerdir.

3.1.1.4. Obezite Etiyolojisi

Obezitenin etyopatogenezi son derece karmaşıktır. Çünkü insan organizmasında enerji alımını veya harcanmasını etkileyen çok sayıda mekanizma bulunmaktadır.

Obezite, sadece basit bir irade güçsüzlüğü veya kişisel bir kontrol problemi değil, aynı zamanda enerji metabolizması hastalıkları ve iştah regülasyonu ile ilişkili, kompleks bir düzensizliktir (47). Bazı bireyler, kilo almak için genetik veya biyolojik predispozisyona sahip oldukları için fazla kilolu hale gelebilirler. Ayrıca yaşam şekli, enerjisi fazla olan yiyecek seçimi ve fiziksel aktivite için azalmış motivasyon da obezite oluşumuna katkıda bulunmaktadır (47). Obezitenin ortaya çıkışında genetik faktörler silahı doldurur, çevresel etkenler ise tetiği çeker (53). Tüm bu sebeplerin şişmanlığa neden olabilmeleri için birleştikleri bir nokta vardır; bu da kişinin aldığı

kalorinin, gereksiniminden veya harcadığından fazla olmasıdır (46).

3.1.1.4.1. Beslenme Alışkanlıkları ve Diyetin İçeriği

Obezite için en önemli çevresel etken, aşırı yeme davranışıdır. Tüketilen yiyeceğin içeriği, vücut ağırlığı ve yağ dağılımını belirleyen önemli bir faktördür (54). Epidemiyolojik veriler göstermektedir ki, yüksek yağlı diyet obezite ile ilişkilidir. Birçok popülasyondaki rölatif ağırlık, direk olarak diyet yağının yüzdesi ile ilişkilidir (55). Modern topluma geçiş ile enerji harcaması azalmış ve yüksek kalorili diyete geçilmiştir, bunun sonucu olarak da tüm dünya da obezite yaygın bir sorun olarak ortaya çıkmıştır (56). Bu enerji dengesizliğinin en önemli sebepleri, ev dışında tüketilen yüksek yağ içerikli yiyecekler, yetersiz ve bilinçsiz beslenme bilgisidir (57).

3.1.1.4.2. Fiziksel Aktivite

Genellikle hareketsiz kimseler, hareketli olanlar kadar yemektirler. Bu durumda, hareketsiz olanların enerji dengesi için artı bir durum oluşmaktadır. Ağır işte çalışanlar arasında şişman kimselere çok az rastlanmasına karşın, oturarak iş gören memurlar ve ev kadınlarında şişmanlığın sık görülmesi, fiziksel aktivitenin vücut ağırlığı üzerine olan etkisini açıkça göstermektedir (58).

Kentleşme, insanların geleneksel yaşam tarzlarından uzaklaşmalarına, sedanter mesleklere kaymalarına, araç kullanımının artmasına, hazır gıda tüketiminin artmasına, diyet ve fiziksel aktivite düzeylerinin kötü yönde etkilenmesine neden olmaktadır (59).

3.1.1.4.3. Yaş

Obezite her yaşta görülmesine rağmen yaş arttıkça sıklığı artmakta, 55 yaşından sonra ise azalmaktadır. Genç erişkin yaşlardan altıncı dekada kadar kilo alımı devam eder. 55-64 yaş arasında kilo sabitlenir, daha sonraki dönemde azalmaya başlar (60).

3.1.1.4.4. Sosyoekonomik Statü

Sosyoekonomik Statü (SES) sıklıkla gelir, meslek, eğitim veya yerleşim yeri gibi göstergelerin biri veya birkaçı ile tanımlanan kompleks bir değişkendir. Gelişmiş ülkelerde; SES ve obezite oranları arasında özellikle kadınlarda belirgin olmak üzere, ters yönde bir ilişki vardır (61). ‘‘Monitoring of trends and determinants in Cardiovascular disease’’ (MONICA) çalışmasında daha düşük SES ile daha yüksek

VKI değerleri arasında anlamlı ilişki olduğu belirlenmiştir (62).

3.1.1.4.5. Yeme Sıklığı

Obezite oluşumu ile oğunleri sıklığı arasındaki ilişki değişkendir. Birçok raporda; fazla kilolu kişilerin, normal kilolu bireylerden daha az sayıda oğun tükettiği belirtilse de bunun belgelenmesi oldukça zordur. Ancak yemek yeme sıklığı, lipid ve glukoz metabolizmasını değiştirmez. Günlük olarak sık oğun tüketen normal kişilerin serum kolesterol düzeyleri, günlük olarak büyük ama az sayıda oğun tüketenlere göre daha düşüktür (60). Birçok epidemiyolojik çalışmada, küçük porsiyonlarda sık yemek yemenin kilo kontrolünde daha etkin bir yöntem olduğunu gösterilmiştir (63).

Tıkınırcasına yeme bozukluğu (binge eating) kontrolsüz yeme atakları ile seyreden psikiyatrik bir hastalık olup obez olguların % 20-30 kadarında mevcuttur (64).

3.1.1.4.6. Cinsiyet

Tüm dünya da obezite prevalansı, kadınlarda daha fazladır. Birçok kadın, fazla kilolarını puberteden sonra alır, bu kilo kazanımı genellikle hamilelik, oral kontraseptif kullanımı ve menapoz nedeniyle olmaktadır. Yirmili yaşlardaki aktif yaşamdan daha sedanter bir yaşama geçiş, erkeklerdeki kilo alımının başlıca nedenidir (60).

3.1.1.4.7. Genetik Faktörler

Obezite irade ve oto-kontrol eksikliğine bağlı basit bir problem değil, iştah regülasyonu ve enerji metabolizmasını içine alan kompleks bir hastalıktır. Yapılan aile çalışmalarında obezitenin % 25-40 oranında genetik sebeplerle kalıtsal olarak ortaya çıktığı gösterilmiştir (53). Birçok genin obezite ile birlikteliği görülmüş, bu sebeple obezitenin poligenik olduğu sonucuna varılmıştır. Çok nadir olarak tek gen mutasyonuna bağlı insan obezitesi de saptanmıştır.

Yapılan birçok çalışma sonucunda değişik etnik gruplarda, obezitenin genetik yönü ile ilgili ailesel korelasyonun VKİ'i ile ifade edildiğinde, ebeveynden çocuğa 0.2, kardeşten kardeşe 0.25 relatif kat sayısıyla geçtiği bilinmektedir (47).

3.1.1.4.8. Endokrin ve Hipotalamik Bozukluk

Nadiren de olsa, Cushing Sendromu, hipotiroidizm, panhipopitütiarizm, polikistikover sendromu, insülinoma, büyüme hormonu eksikliği, hipotalamik

cerrahi gibi bazı endokrin bozukluklar da obeziteye neden olmaktadır (44).

3.1.1.4.9. İlaç Kullanımı

İlaç kullanımına bağlı obezite nedenleri; psikotropik ilaçları, antikonvülsan ajanları, steroid hormonlarını, insülin ve birçok oral hipoglisemik ajanları içermektedir (65).

3.1.1.4.10. Obezite Oluşumunu Hızlandıran Diğer Faktörler

Genetik, biyolojik, yaşam tarzı ve diğer nedenler kapsamında kilo artışı ve obezite için birçok risk grubu vardır. Bunlar ailede obez kişinin bulunması, sigarayı bırakma, aşırı alkol tüketimi ve bazı ilaçların kullanımınıdır (66).

3.1.1.5. Obezite Fiziopatolojisi

Enerji dengesi de primer olarak hipotalamustan, komplike bir nöroendokrin feedback mekanizması ile yönetilir. Yeme merkezi lateral hipotalamusta iken, tokluk merkezi ventromedial çekirdekte bulunur. Yeme merkezi, tokluk merkezi tarafından kontrol altında tutulur ve bu baskılama mekanizmasında bir defekt halinde devamlı yemek yeme durumu ortaya çıkar. Nöropeptid-Y'nin (NPY) sentez yeri olan arkuat nükleustan çıkan nöronlar, NPY'nin yemeyi stimule ettiği lateral hipotalamustaki paraventriküler çekirdeğe uzanır. Lateral hipotalamus hücreleri Melanin Konsantrasyon Edici Hormon (MCH) ve oreksin içerir ve bu bölgenin stimülasyonu gıda alımını artırır. Diğer taraftan NPY kahverengi yağ dokusunun sempatik uyarılmasını azaltarak termogenezi baskılar, enerji harcanmasını azaltır. NPY'nin aksine kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH), sempatik sistemi uyararak enerji harcanmasını artırır ve kilo kaybı sağlar.

Adipoz dokuda Ob geni tarafından kodlanan leptin hormonu, şişman insanlarda yağ dokusu miktarı ile orantılı olarak yüksek bulunur. Aynı sebeple kadınlarda da erkeklere göre daha yüksektir. Hipotalamustaki leptin reseptörlerine bağlanarak etkisini gösterir. Nöropeptid-Y düzeylerini azaltarak gıda alımını azaltır, öte yandan sempatik aktivasyon ile enerji harcanmasını artırır (67).

Bugün obeziteye yol açan genetik ağırlıklı patojenik olayın, gıda alımını ve termogenezi belirleyen santral sinir sistemi mekanizmalarındaki veya bunları düzenleyen, yağ dokusundan beyine ulaşan sinyallerdeki bozukluklar olduğu görüşü kabul görmektedir. Beyaz adipoz dokudan salgılanan 45 dk yarı ömürlü leptin ile pankreasdan salgılanan 3 dk yarı ömürlü insülin vücudtaki yağ dokusu hakkında

beyine stabil, uzun süreli bilgiler iletir. Bunlardan başka gıda alımı ile ilişkili kısa etkili gastrointestinal doygunluk hormonları gibi hormonlar da vardır. Yapılan çalışmalarda uzun süreli enerji dengesinde gastrointestinal hormonların ve vagus sinirinin önemli bir rolü olmadığı gösterilmiştir (68).

Arkuat nukleustan salgılanan NPY, leptinin etkilediği en önemli ikincil medyatördür. Buna karşın NPY geninde mutasyon olan farelerde obezitenin gelişmemesi, paralel medyatör sistemlerin varlığını gösterir (69).

Leptin geni mutasyonlu Ob/Ob farelerinde hiperfaji, obezite, diyabet ve hipotalamik hipogonadizm tespit edilmiş, bu farelere leptin verildiğinde ise zayıfladıkları ve üreme fonksiyonlarının normaleştiği tespit edilmiştir (70).

Leptin, insülin ve ghrelin periferik enerji metabolizması ile santral yeme davranışı arasındaki hormonal bağlantıyı sağlayarak sindirim sistemi, pankreas, adiposit, hipotalamus ve hipofizi içine alan enerji regülatuar sisteminin koordinasyonunda rol oynarlar (53).

Ghrelin, hipofizer growth hormon sekretagog-reseptörünü uyarır. Açken yüksek olan ghrelin seviyeleri gıda alımı ile baskılanır. Hipofizdeki etkisinden bağımsız olarak ventromedial hipotalamus (VMH)'da besin alımını ve yağ depolanmasını artıran mekanizmayı uyarır. Bu etki midenin gerilmesine bağlı değildir. Obezlerde ghrelin düzeylerinin düşük bulunması, pozitif enerji dengesine fizyolojik adaptasyon, yüksek insülin ve leptin düzeyleri sonucudur (71).

Karaciğer, sindirim sistemi, pankreas ve adipoz dokudan kaynaklanan periferik endokrin sinyaller (kolesistokinin, ghrelin, leptin, insülin gibi), ile vagus ve servikal sempatik sistemden gelen afferent nöral yollar, VMH, paraventriküler çekirdek, lateral hipotalamus ve nukleus traktus solitariusda toplanır. Nukleus traktus solitariusun açlık ve tokluk merkezlerinin integrasyonunu sağladığına inanılır. Burada MC4-R ve leptin reseptörlerinin de olması hipotalamusdan bağımsız olarak da enerji sinyallerini değerlendirebileceğini düşündürmektedir (72).

Obezitenin gelişmesinde temel mekanizma, alınan enerji ile harcanan enerji arasındaki dengenin bozulmasıdır. Alınan enerjinin günlük 25 kkal'lik bir fazlalığı bile zaman içerisinde kilo almaya yol açmaktadır. Enerji vücutta 3 şekilde depolanır. Esas depolanma yağ şeklinde iken, daha kısa dönemli depolanma glikojen şeklinde ve son olarak da ancak uzamış açlık durumlarında kullanılan protein şeklindedir.

Enerji alımının enerji harcanmasından fazla olmadığı hiçbir koşulda obezite gelişmez. Günlük harcanan enerjinin yaklaşık % 70'i bazal metabolizma içindir ve bu hayatta kalmak için harcanan en düşük enerjidir. Vücut ısısının korunması, kalp ve solunum kaslarının hareketleri, gastrointestinal motilite ve sekresyonlar gibi yaşamsal fonksiyonlar için gerekli kalordir. Bazal Metabolizma Hızı (BMH)'nın ölçülmesi zor olduğundan, uzanır pozisyonda istirahatte uyanıkken metabolizma hızı ölçülür. Bu, istirahatte metabolizma hızı olarak adlandırılır ve pratikte BMH yerine kullanılır. İstirahat metabolizma hızı, BMH'nin % 3 fazladır. İstirahat metabolizma hızı ortalama erişkinde 1 kkal/dk'dır. BMH yağsız vücut kitlesi ile orantılı olduğundan erkeklerde daha fazladır. Yaşla beraber yağsız vücut kitlesi azaldığından BMH' da azalır (72).

Vücut ısısının kontrolü anlamına gelen termoregülasyonda, termogenez önemli bir mekanizma olup vücudun ısı üretimidir. Vücut ısısı hipotalamus tarafından regüle edilir. Birçok dokuda termogenez olmaktadır. Ancak en önemli ve etkili organ kahverengi yağ dokusudur (KYD). Termogenik yanıt gıda alımına, soğuğa ve strese karşı oluşabilir (73).

KYD toraks ve abdomende büyük damarlar çevresinde yer alır ve yağları ısı üretimi için okside eder. Böylece yağların vücutta birikimini sınırlamaya çalışır (73). Kahverengi adipoz dokuda noradrenalinin bağlandığı β -3 adrenoreseptör termogenezden sorumludur. Termogenik cevabın oluşabilmesi için organizmada yalnız KYD'da bulunan mitokondriyal bir protein olan uncoupling protein-1'e (UCP-1) ihtiyaç vardır. UCP-2 ve UCP-3'ün de bu işte rolü olduğu ve diğer dokularda (Beyaz adipoz doku, iskelet kası vb.) benzeri reaksiyonu verdiği kabul edilir. Uyarıyı takiben yağ asitleri mitokondrilerde süratle okside edilir. Açığa çıkan enerji diğer dokularda adenosin tri fosfat oluşumu için kullanılırken, burada ısı ve O^2 üretimi için kullanılır. Zengin damar ağı sayesinde oluşan ısı tüm vücuda yayılır. Isı üretimi için kullanılan yağ asitlerinin miktarı arttıkça depolanan yağ asitleri azalır. Bu mekanizma termogenezin enerji dengesindeki kilo kaybettirici etkisini açıklamaktadır. KYD yüksek düzeyde 5' -monodeiyodinaz tip II içerir ve bu yolla T4'den T3'e dönüşümü gerçekleştirir. T3 hormonundaki artış, istirahat enerji harcanmasını ve KYD'nun noradrenaline duyarlılığını artırır. Hipotiroidizmde termogenik aktivite belirgin olarak azalır.

Gıdanın sindirimi, metabolizması ve depolanması için harcanan enerji ise genellikle gıda ile alınan enerjinin yaklaşık % 10'una karşılık gelir. Karbonhidrat ve protein için bu harcama yağdan daha yüksektir çünkü yağın depolanması için gerekli enerji daha azdır (74).

BMH sanılanın aksine obezlerde daha fazladır. Bunun açıklaması BMH'nın yağsız vücut kitlesi ile ilişkili olması, obezlerde yağ kitlesinde artışla beraber yağsız vücut kitlesinde de bir miktar artış olduğu verileri ile yapılmaktadır. Obez bireyler bazal şartlarda obez olmayanlara göre daha fazla kalori tükettikleri gibi diyetle bağlı termogeneze de daha fazla enerji harcarlar (75). Bütün bunlara ek olarak aynı miktarda aktiviteyi gerçekleştirmek için obez olmayanlardan daha fazla enerjiye ihtiyaç duyarlar. Bu sebeple obez bireyler normal kilolulara göre aynı miktarda fiziksel aktivite ile daha çok enerji harcar ve daha fazla zayıflarlar. Zayıflama ile beraber yağsız vücut kitlesinde de bir azalma olacağından, obez hastalar kilo verdiklerinde BMH'da ve termogeneze bağlı enerji harcanmasında aktivite ile harcanan enerjidekinin yanı sıra bir azalma olacaktır. Bu ise kilo vermede bir duraklamaya neden olup zayıflama tedavisini güçleştiren faktörlerden birisidir. Bu duraklama istikrarlı egzersiz ve diyetin sürdürülmesi ve gerekirse medikal tedavi eklenmesi ile aşılabilir. 28 çalışma ile yapılan bir meta-analizde % 10 kilo verme ile metabolik hızda % 20-25 azalma olduğu gösterilmiştir (72).

3.1.1.6. Obezitenin Sağlık Üzerine Etkisi

Prospektif çalışmalar obezitenin birçok organ ve sistemde komplikasyonlara neden olduğunu göstermiştir. Örneğin; obez erişkinler; kalp hastalığı, lipid anormallikleri, hipertansiyon, diyabet, uyku apnesi, infertilite, safra kesesi hastalıkları ve bazı kanserler nedeniyle artmış mortalite riskine sahiptir (5, 6). Ayrıca erişkinlerde, hastalık riskleri VKİ artışı ve artmış abdominal yağla bağlı olarak artar (34, 47).

3.1.1.6.1. Obezite ve Mortalite

Obez bireylerdeki kilo kaybının, uzun dönem morbidite ve mortaliteyi azalttığını gösteren çok az prospektif çalışma olmasına rağmen; obezitenin artmış morbidite ve mortalite ile ilişkisi olduğunu ve obez insanlardaki kilo kaybının önemli hastalıkların risk faktörlerini azalttığına dair önemli çalışmalar mevcuttur (52). VKİ'i arttıkça, obezite ilişkili morbidite ve mortalite oranları da artmaktadır (44).

VKİ 25 kg/m²'i aştığında kardiyovasküler ve diğer obezite ile ilişkili hastalıklar için risk faktörleri önemli derecede artar. VKİ 25 kg/m²'den fazla olduğunda mortalite artmaya başlar, 30 kg/m²'yi geçtiğinde ise mortalite dramatik olarak artar (47, 52).

3.1.1.6.2. Obezite ve Kardiyovasküler Hastalıklar

Artmış vücut yağı; artmış doku kitlesi ve metabolik gereksinime bağlı olarak oksijen tüketimini artırır, kardiyak output, kalp debisi ve total kan volümü artar. Sistemik vasküler rezistansdaki artış, hipertansiyona neden olur ve preload ve afterloaddaki artış ventrikül dilatasyonuna ve hipertrofisine neden olur (76).

Adipositler, doku faktörü, plazminojen aktivatör inhibitör (PAİ)-1, fibrinojen gibi trombojenik faktörler salgılayarak kardiyovasküler hastalık riski artırır. TNF-a, komplemanlar, interlökin (İL)-1 ve 6 adipositler tarafından salgılanıp inflamatuvar yanıtı düzenleyen faktörlerdir. Bugün obezitede düşük dereceli bir inflamasyon durumunun varlığı bilinmektedir ve bu ateroskleroz gelişiminde rol oynamaktadır. Hücrenin differansiyasyonunda rol oynayan renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin tüm molekülleri adipositlerde eksprese edilir (77).

3.1.1.6.3. Obezite ve İnsülin Rezistansı-Diyabet

Bir çok tip 2 diabet olgusu obezite yüzünden oluşmaktadır ve yine bir çok olgu kilo kaybı sağlandığı takdirde ortadan kalkacaktır (51). Obezite en çok diyabet riskini artırır. Yapılan bir çalışmada VKİ'yi 21 kg/m² olarak baz alınmış buna göre; diyabet riski VKİ'yi 25 kg/m² olduğunda 5 kat, VKİ'yi 30 kg/m² olduğunda 35 kat ve VKİ'yi 35 kg/m² olduğunda 93 kat arttığı saptanmıştır (78).

Abdominal yerleşimli adipositler periferik adipositlere göre daha büyük ve insüline dirençli tip hücrelerdir. Bu hücreler daha çok sayıda adrenerjik reseptörler içerirler. Abdominal yağ dokusunda insüline bağlı antilipoliz azalmış, katekolaminlere bağlı lipoliz ise artmıştır. Bu dolaşımda daha çok non-esterifiye yağ asitlerinin bulunmasına neden olur. Sonuçta abdominal obezitede serbest yağ asitlerinin, plazma serbest yağ asidi turnoverinin ve hepatik glukoz üretiminin periferik tip obeziteye göre daha fazla olduğu gösterilmiştir (79). Bu ise insülin direnci anlamına gelir ve obezitenin komplikasyonlarına yol açan mekanizmalardan bilinen en önemlisidir.

3.3.1.6.4 Obezite ve Hipertansiyon

Toplumda HT, sık rastlanan bir hastalık olup, prevalansı yaşla beraber artar.

Berlin'de yapılan bir prevalans çalışmasında renal HT prevalansı % 12, hormonal nedenli HT % 2 olarak belirlenirken % 55 vaka obezite ile ilişkilendirilmiş (VKİ>25 kg/m²) esansiyel HT, % 31 vaka ise obezite ile ilişkisi olmayan esansiyel HT olarak gruplandırılmıştır (80). Hipertansiyon ile obezitenin bu önemli beraberliği, HT' dan korunma ve HT tedavi protokollerinin başında fazla kilo ile mücadelenin yer almasına yol açmıştır. Diğer taraftan obezlerde kilo verme kan basıncında azalma ile birlikte (81).

3.1.1.6.5. Obezite ve Lipidler

Obezitenin en sık yol açtığı metabolik komplikasyonlardan birisi dislipidemi olup, koroner arter hastalığı (KAH) için oluşturduğu risk yönünden önem arz eder. Kardiyovasküler risk yönünden önemli olan bu tabloda düşük dansiteli lipoprotein (LDL) Apo B / LDL oranı artar, küçük, dens LDL partikülleri çoğalır. TG yüksek, HDL düşük, HDL-2 / HDL-3 oranı düşüktür. Framingham çalışmasında, kilodaki her % 10 artış ile plazma kolesterol düzeylerinin 12 mg/dl arttığı gösterilmiştir (82).

3.1.1.6.6. Obezite ve Solunum Sistemi Hastalıkları

Obstrüktif uyku apnesi, uyku esnasında apne epizodlarıyla karakterizedir. Yumuşak dokunun genişlemesi, dili ve yumuşak damağı kontrol eden kasların tonusundaki azalma sonucu meydana gelen faringeal obstruksiyona bağlı ortaya çıkar ve genellikle santral obezitesi olan bireylerde görülür. Hem erkekte, hem de kadında VKİ'i 40 kg/m²'yi geçtiği zaman normal popülasyona göre 40 kat daha fazla gözlenir (83).

3.1.6.7. Obezite ve Cerrahi

Obez bireyler normal popülasyona göre daha fazla cerrahi müdahaleye maruz kalırlar (Ör; herni, kolelitiazis). Obez hastalarda ameliyat spesifik önlem ve monitorizasyon gerektirebilir, ameliyat esnasında ve operasyon öncesi dönemde birçok önemli komplikasyon riskini en aza indirmek için anestezi ve kardiyak ve solunum önlemlerine özellikle dikkat etmek gerekir (47).

3.1.1.6.8. Obezite ve Kanser

Obezite; meme, kolon, prostat, endometrium, serviks, over, böbrek ve safra kesesi kanserlerini artırmaktadır (84). Ayrıca çalışmalar obez bireylerde karaciğer, pankreas, rektum ve özefagus kanseri için artmış bir risk olduğunu göstermiştir. Obezitenin, kanser oluşumu için bir risk faktörü olduğu bilinse de, gerçek

mekanizma tam olarak anlaşılmamıştır (53).

3.1.1.6.9. Obezite ve Serebrovasküler Hastalık

VKİ >27 kg/m² olanlar ile 18 yaşından sonra kilo artışı olanlarda iskemik inme olasılığı artmaktadır. Obezitede, hemorajik inme riskinde ise artış görülmemiştir. 116 bin hemşire ile yapılan "Nurses Health" çalışmasında VKİ >32 kg/m² olanlarla, VKİ <23 kg/m² olan bayanlar karşılaştırıldığında obezitenin iskemik inme riskini 2 kat artırdığı gösterilmiştir. Risk, VKİ <21 kg/m² olanlarla kıyaslandığında, 27-28.9 kg/m² olanlarda 1.8; 29-31.9 kg/m² olanlarda 1.9; >32 kg/m² olanlarda 2.4 kat daha fazladır (85).

3.1.1.6.10. Obezite ve Böbrek

Son yıllarda yapılan çalışmalar obezite ile böbrek fonksiyonları arasında bir ilişkinin olduğunu ortaya koymuştur. Nefrektomi olan obez hastalarda, nefrektomi olan non-obezlere göre böbrek fonksiyonları 20 yıllık takipte belirgin olarak daha fazla bozulmuştur (86).

“The prevention of renal and vascular endstage disease intervention trial” (PREVEND) çalışmasında mikroalbuminürinin santral obezitede arttığı görülmüştür. Böbrek süzmesinde bozulmanın hem obezlerde hem de non-obezlerde santral yağ birikimi ile ilişkili olduğu ortaya çıkmıştır. Bu risk tüm bireylerde bel/kalça oranına paralel olarak artmaktadır (87).

3.1.1.6.11. Obezite ve Gastrointestinal Sistem

Obezlerde safra taşı sıklığında artış gösterilmiştir. "Nurses' Health Study" verilerinde VKİ >45 kg/m² olanlarda, <25 kg/m² olanlara göre safra taşı riski 7 kat artmış bulunmuştur (88). Obezlerde yüksek kolelitiazis riski, artmış kolesterol üretimine bağlı artan biliyer sekresyon ile açıklanmaktadır. Hızlı kilo vermenin de artmış safra kesesi taşı riski oluşturduğu gösterilmiştir (89). Bunun, artan hepatik kolesterol sekresyonu ve azalan safra asidi sekresyonu sonucu oluşan safra supersaturasyonuna bağlı olabileceği düşünülmektedir.

Obez kişilerde KC steatozu en sık rastlanan bozukluklardan birisidir. Hepatositlerde trigliseridlerin depolanmasından dolayı gelişir (90). Bu yağlanma steatohepatite, fibrozise ve siroza da ilerleyebilmektedir. Kilo verme ile steatozda belirgin bir düzelme olabilmektedir (90).

3.1.1.6.12. Obezite ve Reprodüktif Sistem

Obezitede sık görülen problemler siklus bozuklukları, polikistik over sendromu, fertilitede azalma, libido ve potenste azalma olup bunlar hormonal dengelerdeki değişiklikler sonucu ortaya çıkar. Yağ dokusundaki stromal vasküler hücrelerde androjenlerin östrojene aromatzasyonu, ve dolayısı ile östrojen miktarı artar. Obezlerde östrojen/androjen oranında artış, diğer taraftan seks hormon bağlayıcı globulinde (SHBG) azalma olur. Buna bağlı androjen dönüşümü hızlanır, bunu karşılamak için androjen sentezi artar. Sonuçta serbest östrojen ve testosteron miktarları artar. Santral obezitesi olan kadınlarda insülin düzeylerindeki artış, direkt olarak overlerde androjen sentezini artırır (91).

Erkeklerde obezite; azalan SHBG, buna bağlı düşük testosteron seviyeleri, artan androjenden dönüşüm sonucu yüksek östrojen düzeyleri ile beraberdir. Bunlar lüteinizan hormon baskılanmasına ve hipogonadotropik hipogonadizme yol açar (92).

Strialar en sık görülen cilt değişiklikleri olup subkutanöz yağ dokusunun artması sonucu ciltte oluşan gerginliği ve basıncı yansıtır. Ekstansör yüzeylerde ve boyunda deri renginde koyulaşma ile seyreden akantozis nigrikans, insülin rezistansı ile ilişkili cilt hastalığı olup obezitede görülme sıklığı artmıştır. Hirsutizm, kadınlarda visseral obezite ile birlikte olan artmış testosteron üretiminden dolayı ortaya çıkar. (53)

3.1.1.6.13. Obezite ve Kas-İskelet Sistemi

Osteoartroz, özellikle yük taşıyıcı eklemlerde aşırı vücut ağırlığına bağlı travmayla gelişir. En sık diz ekleminde tespit edilir. Diğer yandan ağırlık taşımayan eklemlerde de osteoartrit sıklığı artmıştır. Bel ağrısı, karpal tünel sendromu, topuk dikenini ve pürin sisteminin bir hastalığı olan ürik asit artritiyle kendini gösteren gut hastalığı da obez bireylerde daha sık görülür İskelet sistemi gözden geçirilirken, obezitenin osteoporoz riskini azalttığı, obezitenin kayda değer tek olumlu sonucu olarak bilinmelidir (53).

3.1.1.6.14. Obezite ve Psikososyal Durum

Obezler sıklıkla, arzu edilmeyen bir vücut görüntüsünde ve birçok karakter eksiklikleri olan bir kişi gibi algılanırlar. Obezlerde görülen ruhsal bozukluk

genellikle bir neden değil, maruz kaldıkları önyargılar ve dışlanma dolayısı ile bir sonuçtur. Aşağılık duygusu, kendine güvende azalma, çekingenlik, sosyal yaşamdan izolasyon, işsizlik, evlilikle ilgili problemler, sıkıntı ve depresyon gibi sorunlar sık görülür. Obezlerde olumsuz alışkanlıklara yönelim artmıştır (53). Bütün bu olumsuzluklar ve motivasyon kaybı fiziksel aktivitede azalmaya, bu ise obezite probleminde büyümeye yol açar. Obezler toplumdan kolayca izole olabilirler, daha az evlenme oranı ve daha az tahsil seviyesi bu izolasyon sonucudur. Obezlerin iş bulması normal kiloluİara göre daha zordur. Bu da onların sosyal statüdeki olumsuzluklarını daha da artırır (53).

3.1.1.7. Obezitenin Ekonomik Yüğü

Obezitenin ekonomik boyutu, birçok ülkede fark edilmiştir. Yapılan hesaplamalar; sadece obezite tedavisi için yapılan giderleri değil, aynı zamanda obezite ilişkili hipertansiyon, dislipidemi, gut, diyabet, kanserler ve kardiyovasküler hastalıklara bağılı oluşan harcamaları da içermektedir. Aynı zamanda obezite yüzünden erken emeklilik ve işe gidememe de iş gücü kaybına bağılı olarak maliyeti yükseltmektedir. Obezitenin konservatif tedavisine bağılı harcamalar Finlandiya, Hollanda, Fransa, Amerika Birleşik Devletleri, Avusturalya ve İsviçre gibi ülkelerdeki total sağılık giderlerinin % 3-8'ini oluşturmaktadır (93).

45-54 yaş arasındaki erkek hastalarda gerçekleştirilen diğer bir araştırmada kalan yaşam boyu sağılık giderlerinin VKİ yüksek olanlarda belirgin olarak arttığı görülmüş. VKİ 22.5, 27.5, 32.5 ve 37.5 kg/m² olan bireylerde genel sağılık giderleri sırasıyla 19.600, 24.000, 29.600 ve 36.500 \$ olarak bulunmuştur (94)

Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bir araştırmada, doğrudan obesiteye bağılı genel maliyetlerin (hastanede yatış, poliklinik, ilaçlar ve sağılık çalışanlarının maliyeti) diyabetin maliyeti ile yaklaşık aynı, koroner kalp hastalığından 1.25 kat ve hipertansiyondan 2.7 kat daha yüksek olduğu saptanmıştır (95).

3.1.1.8. Obezite Tedavisi

Erişkinlerde tedavinin prensibi; obezitedeki artmış mortaliteye kilo kaybının ise hastalık risk faktörlerini azalttığını gösteren deliller üzerine kurulmuştur. Fazla kilolu ve obez erişkinlerdeki çok küçük kilo kaybı bile (bireyin bulunduğu kilonun % 10 altına inmesi), önemli kronik hastalık risk faktörlerini (hipertansiyon, hiperlipidemi, hiperglisemi gibi) azaltmakta, ayrıca morbidite ve mortalite oranlarını da

düşürmektedir (47).

Obezite tedavisine karşı olanlar genellikle kilo kaybının uzun dönem korunmasındaki zorluklardan, sürekli verilen kilonun geri alımı ve tekrar kilo vermenin oluşturacağı negatif sonuçlardan bahsetmekte, olası aşırı kilo kaybının mortalite riskini artırdığını savunmaktadır (47). Doktorlar obez kişilerin şu nedenlerle kilo vermesini önermektedir (47):

a) Yan etkilerin önlenmesi: Tedavi edilmemiş obezite; diyabet, hipertansiyon, inme, hiperlipidemi, kardiyovasküler hastalıklar, safra kesesi problemleri, osteoartrit, obstrüktif uyku apnesi, vasküler hastalıklar, depresyon ve bazı kanserleri (meme, endometrial, prostat, kolon) içeren birçok sağlık probleminin oluşmasına neden olurlar (44).

b) Mortalite ve morbiditede azalma: Kilo kaybı ve mortalite arasındaki nedensel ilişkiyi ispat etmek zordur, ancak ılımlı kilo kaybı bile obezite ilişkili hastalıkların morbiditesini ve bu hastalıklara bağlı gelişen mortalite oranlarını azaltmaktadır (44).

c) Maliyet azalması: Obezite ilişkili sağlık problemleri için yıllık 50 milyar \$'dan fazla harcama yapılmaktadır. Ayrıca her yıl kilo azaltıcı ürünler ve sağlık kuruluşları için 30 milyar \$ harcanmaktadır. Bu da Amerika Birleşik Devletleri'ndeki yıllık sağlık harcamaların % 5'ini oluşturmaktadır (44).

Obezite tedavisinin prensibi, endojen trigliserid depolarını tüketmek için gerekenden daha az kaloringin vücuda alınmasıdır (96). Bu eksiklik enerji harcanmasının artırılması ya da enerji alımı veya absorpsiyonunun azaltılmasıyla elde edilebilir.

Kilo azaltıcı müdahaleler; yaşam tarzı düzenlemeleri (diyet, egzersiz ve davranışsal yaklaşım), ilaç tedavisi, tamamlayıcı veya alternatif yaklaşımlar ve cerrahi olarak 4 kategoriye ayrılabilir.

3.1.1.8.1. Yaşam tarzı düzenlemeleri

Obezite tedavisi her koşulda diyet içeriğindeki değişiklikleri, egzersiz ve davranışsal yaklaşımı içermelidir (97).

3.1.1.8.1.a. Diyetteki Değişiklikler

Obezite tedavisinde uygulanan diyet; kalori alımındaki azalmaya bağlı olarak vücutta kalorik bir eksiklik oluşturmalıdır.

Düşük kalorili diyet uygulanmasını takiben 3-12 ayda beklenen ortalama kilo kaybı % 8'dir. Bu kilo kaybının çoğu da ilk 3-5 ayda ortaya çıkarmaktadır (98). Obezite tedavisinde kullanılan; düşük kalorili, çok düşük kalorili, düşük yağ içerikli, çok düşük yağ içerikli ve düşük karbonhidrat içerikli birçok kilo azaltıcı diyet vardır. Fakat en önemli problem bireyin tüm bu diyet çeşitlerine uzun dönem uyumudur. Diyet tek başına kullanıldığında kaybedilen kilonun üçte biri veya yarısı kalıcı olmamaktadır (98). Diyete uyumu artırıcı stratejiler, davranışsal yaklaşım ve yiyecek çeşitlerinde yerine koyma prensibidir. Son araştırma raporları, uygulanan diyetlerdeki yemek değişim (yerine koyma) stratejilerinin kullanımının uzun dönemdeki kilo kaybını kolaylaştıracağını göstermektedir (99). Düşük kalorili diyet (LCDs) günlük 800-1500 kkal, çok düşük kalorili diyet ise günlük olarak 400-500 kkal içermektedir. LCDs'nin 6 ay kullanımını takiben vücut kilosunda % 8'lik bir düşüş ortaya çıkmaktadır ve aynı zamanda abdominal yağ miktarını da azaltmaktadır (97). Çok düşük kalorili diyet uygulaması, başlangıçta kilo kayıp oranlarını yükseltse de birinci yıl sonundaki sonuçlar, düşük kalorili diyetle benzerdir (44). Günlük alınan total kaloriyi azaltmadan sadece düşük yağ içerikli diyet (yağ içeriği diyetin % 10-% 19'udur) uygulanması kilo kaybını sağlamaz. Çok düşük yağ içerikli diyetdeki yağ içeriği % 10'dan daha azdır. Gerek düşük yağ içerikli, gerekse çok düşük yağ içerikli diyet beraberinde düşük kalorili diyet uygulanmazsa kilo ve vücut yağ kaybı sağlanmaz (44).

3.1.1.8.1.b. Egzersiz

Bir çok çalışmada egzersiz haftada 3 -7 defa tekrarlanan, 30-50 dakika orta şiddette yapılan aerobik şekilde tanımlanmıştır. Egzersiz tek başına uygulandığında kilo azalması en az düzeydedir. Egzersiz tek başına uygulandığında kilo alımı engellenirken; diyetle birlikte uygulandığında kilo kayıp miktarını artırır (44). Fiziksel aktivite kilo kaybı, total vücut yağı ve vücut yağ dağılımında pozitif etkiye sahip olduğu gibi istenen kilonun ve vücut şeklinin oluşmasını sağlar (99).

3.1.1.8.1.c. Davranışsal Yaklaşım

Davranışsal yaklaşım egzersiz ya da diyet ile kombine edildiğinde uyumu artırdığı ve kilo kayıp süresini kısalttığı saptanmıştır. Terapiye devam edilmediği takdirde genellikle 5 yıl içinde verilen kilo geri alınmaktadır (44).

3.1.1.8.2. Medikal Tedavi: 4. bölümde ayrıntılı olarak değinilmiştir.

3.1.1.8.3. Cerrahi: Kilo kaybının sağlanmasında cerrahi olarak iki tip tedavi vardır: Gastrik kısıtlama ve intestinal malabsorbsiyon. Gastrik kısıtlama küçük gastrik kese oluşturarak erken doymayı ve bu kesenin yavaş boşalmasını sağlayarak da uzun süre devam eden doyunluk sağlar (95). Cerrahi tedavi ağır obez bireylerin tedavisinde kullanılmaktadır. Gastrik by-pass tedavisi ameliyat esnasında % 1 mortalite % 10 morbidite ile sonuçlanmaktadır (99). VKİ>40 kg/m² veya VKİ>37 kg/m² ve beraberinde kilo ilişkili hastalıkları olan bireylerin tedavisinde kullanılmaktadır (22).

Malabsorbsiyon metodları: Hastanın hayatını tehdit etmeden kilo kaybı oluşturacak ve malabsorbsiyona neden olacak boyutta barsak segmentinin çıkarılmasıdır. *Jejuno-kolik*, *jejuno-ileal*, *retro-kolik*, *roux-en-Y* ve *gastrik bay-pass* yöntemleri bulunmaktadır. Bu yöntemler bazen oldukça tehlikeli mineral, vitamin ve besinsel malabsorbsiyonlara neden olabilmektedir (100, 101, 102).

3.1.2. ADİPONEKTİN

3.1.2.1.Giriş:

Yağ doku sadece yağ depolayan basit bir doku olmayıp, aynı zamanda, enerji homeostazının kontrolü için metabolik ve inflamatuvar sinyallerde önemli bir anahtar rol oynar (103). Yağ hücrelerinin sirkülasyona adipositokinler olarak isimlendirilmiş olan çeşitli bioaktif proteinler saldığı ortaya konulmuş olup, leptin, TNF- α , PAİ-1, adipisin, resistin ve adiponektin günümüze kadar saptanmış olan adipositokinlerin başlıcalarıdır (13, 104, 105). Adiponektin; apM1 (adipose most abundant gene transcript 1) geninin ürünü, bir adipositokindir. Kollojen benzeri olan adiponektin sadece beyaz yağ dokudan adiposit diferansiyasyonu boyunca sentezlenir (10).

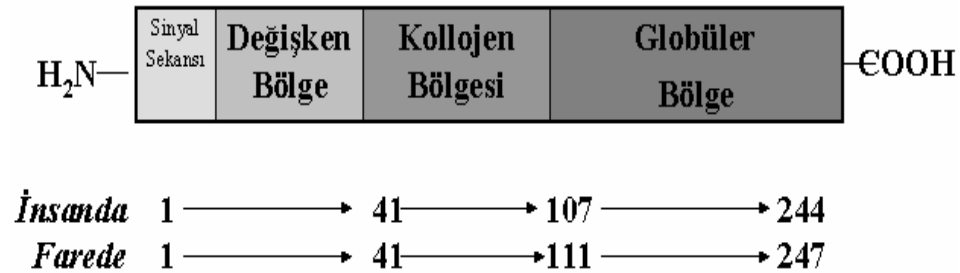
Adiponektin insanlarda ve hayvanlarda insülin sensitif dokular üzerinden glukoz ve lipid metabolizmasının düzenlenmesinde önemli bir rol oynar. Obezitenin genetik yatkınlıkla ve diyetle oluşan deneysel modellerinde (106) ayrıca insanlarda yüksek kalorili diyet ile gelişen obezite formlarında (15) adiponektinin plazmada azalmış seviyeleri gösterilmiştir. İnsanlarda, plazma adiponektin seviyesi insülin rezistansı durumlarında (tip 2 diabet gibi) anlamlı miktarda daha düşüktür (107) ve

insülin sensitizer thiazolidin (TZD) tedavisi ile plazma seviyesi arttırılabilmektedir (108). Plazma adiponektin seviyesi koroner arter hastalığı (KAH) olan diabetiklerde, KAH olmayan diabetiklerden daha düşüktür (109). Bu adiponektinin antiaterojenik etkilerinin olabileceğini düşündürür. İnsan aort endotel hücrelerinde yapılan çalışmalarda vasküler inflamatuvar cevabı düzenleyen adhezyon moleküllerinde adiponektinin doz bağımlı bir azalmaya yol açtığı gösterilmiştir (110).

3.1.2.2. Yapısı:

Adiponektin, bir amino-terminal sinyal sekansı, bir değişken bölge, bir kollejenöz bölge ve bir karboksi-terminal globüler bölge olmak üzere 4 bölgesi olan, 244 aminoasit içeren (Şekil-1) bir glikoproteindir (106). Adiponektinin globüler subünit yapısı C1q'ya çok benzer, kompleman ilişkili protein ailesinin bir üyesidir. Bununla birlikte adiponektinin globüler fragmanı, *X-ray kristolografisi*, TNF- α ile dikkati çeken yapısal homolojiyi ortaya çıkarmıştır ve TNF- α ile adiponektin arasında evrimsel bir bağ olabileceği ileri sürülmüştür (13). Kollojenöz bölgesi 22 defa tekrarlayan glisin-X-prolin veya glisin-X-Y aminoasitlerinden oluşmaktadır (13, 14, 111).

Sentezlendikten sonra memeli adiponektini posttranslasyonel hidroksilasyona ve glukozilasyona uğrar, 8 izoform oluşur (112). Adiponektinin 6 izoformu glukoziledir. Glukolizasyon yerleri; 68, 71, 80 ve 104. pozisyonlarda dört lizin rezidüsü ve 94. pozisyonda bir prolin rezidüsü olmak üzere hepsi kollejenöz bölgede yer almaktadır (112).



Şekil-1: Adiponektinin dört bölgeden oluşur (111).

Adiponektinin temel yapısı sıkıca birleşmiş trimerlerdir. Trimerler, globüler bölgede üç monomerin arasında oluşan bağ ile biçimlenirler. Monomerik adiponektin sirkülasyonda gözlemlenmemiş ve adiposite hapis olduğu görülmüştür. Dört ile altı trimer, kollojen bölgeleri boyunca birleşir ve yüksek molekül ağırlıklı form olan oligomer oluşur (14).

Sirkülasyonda, plazma konsantrasyonu 5-30 µg/ml aralığında bulunur (14, 15). Serum proteinlerinin % 0.01 ile 0.05'ini oluşturur. Plazma adiponektin seviyesini ölçmek için güncel geçerli metodlar; multimerik formu ölçen radyoimmünoassay (RİA) ve denature monomer formu ölçen enzim bağımlı immunoabsorbant assay (ELİSA) yöntemidir ve her iki yöntemle de sirkülasyondaki seviyeleri benzer şekilde ölçülmüştür (14).

3.1.2.3. Adiponektinin Metabolik Etkileri:

3.1.2.3.1. Adiponektin ve lipidler:

Hotta ve arkadaşları (109) tip 2 diabetlilerde adiponektin ve trigliserid seviyeleri arasında önemli bir negatif korelasyon ve HDL-kolesterol ile pozitif bir korelasyon olduğunu bildirmişlerdir. Matsubara ve arkadaşları (12) non-diabetik kadın bireylerde plazma adiponektin konsantrasyonu sadece trigliserid seviyeleri ile ters ilişkili değil aterojenik indeks ve apolipoprotein B ve E ile de ters ilişkili olduğunu aynı zamanda serum HDL-kolesterolü ve apo A-1 ile pozitif korelasyonda olduğunu gösterdiler. Hipertrigliseridemik, yüksek aterojenik indeksi ve düşük HDL-kolesterol durumlarındaki adiponektindeki bu düşüş evrelendirilmiş VKİ, vücut yağ kitlesi, yaş ve diastolik kan basıncında da izlenmiştir. Bu bulgular, dislipidemide gözlemlenen hipoadiponektineminin metabolik sendromdaki aterosklerotik değişiklikleri hızlandırabileceğini düşündürür.

Adiponektin karaciğere yağ asidi transportunda görev alan, karaciğerde yağ asidi oksidasyonu ve hepatik trigliserid ihtivasında azalmaya yol açan CD36 gibi proteinlerin artmasına yol açmaktadır (106). Globüler adiponektin rat hepatositinde *adenozin monofasfat kinaz* (AMPK) enzimini aktive ederek karaciğerde ve kasta *peroksisome proliferator activated receptor alpha* (PPARα) düzeylerini artırır. PPARα ise yağ asitleri oksidan enzimlerini artırmak koşulu ile trigliserid içeriğini azaltır (113).

3.1.2.3.2. İnsülin ve glukoz üzerine etkileri ve insülin rezistansı ile ilişkisi

Adiponektin ve sistemik insülin duyarlılığı arasında güçlü bir korelasyon vardır (13). Deneysel adiponektin uygulanması, iskelet kasında insülin reseptörleri ile uyarılan tirozin fosforilasyonunu artırır ve bu durum artmış insülin duyarlılığı ile bağlantılıdır (114). Adiponektin; hepatositte *phosphatidylinositol-3-kinase* (PIK) ve *insulin reseptör substrat-* fosforilasyonunu artırmak koşulu ile insülinin etkilerini artırırken, kas hücrelerinde PIK ve insülin reseptör substrat-1 fosforilasyonunu sonucunda GLUT-4 düzeyini artırmakta, sonuçta periferel dokuda insülin duyarlılığını artırmaktadır (113).

Berg ve arkadaşlarının yaptığı deneylerde (114) adiponektinin intraperitoneal enjeksiyonu farelerde tip 2 diyabette ve tip 1 diyabetin iki modelinde (insülinopenik non-obez diabetik ve streptozosinin indüklediği diyabet) glukoz seviyesinde önemli bir geçici azalma sağlamıştır. Adiponektinin gerçekte bir insülin sekretegogu olarak davranmadığı ortaya çıkmıştır. Çünkü tüm hayvanlarda insülin seviyesi deneylerin başlangıcında düşüktü ve adiponektin enjeksiyonu sonrası aynı şekilde düşük kalmaya devam etmiştir. Yamauchi ve arkadaşları (106) diyabette, lipoatrofide ve obez fare modellerinde insülin duyarlılığı artması ve hipergliseminin iyileşmesi sonucunu elde ettiler.

Sirkülasyondaki adiponektin seviyesi, genetik olarak insülin rezistansı gelişimi için yatkın olan *rhesus* maymunlarında tip 2 diyabet gelişimi boyunca progresyona paralel olarak azalma göstermiştir (115). Bu çalışmada açlık insülin seviyesi ve vücut ağırlığı arasında negatif ve insülin sensitivitesi markırları ile pozitif korelasyon vardı. Bu maymunlarda adiponektin seviyesindeki azalma aşikar hiperglisemiden önce gelişmiştir. Hiperinsülinemi gelişimi için bu çalışmada olası bir mekanizma adiponektin seviyesinde görülen azalmadır. Mutlak insülin seviyesinden daha çok yağ hücresi insülin hareketi veya sinyal transdüksiyonu adiponektin sekresyonunu düzenleyebilir. Bogan ve Lodish (116) bu hipotezi 3T3-L1 adipositleri tarafından adiponektin sekresyonunun majör insüflin aktivite aracısı olan PIK gerektirdiğini göstererek desteklemiştir. PIK aktivitesi ile ilişkili olan ve insülinin uyardığı insülin reseptör substrat-1'in tip 2 diyabetlilerde azalmış olduğu gösterilmiştir (117). Böylece yağ hücre PIK aktivitesi tip 2 diyabetlilerde azalmış adiponektin seviyesine katkıda bulunması mümkün olabilir.

Adiponektin seviyesi ile insülin rezistansı arasındaki bağlantı TZD tedavisinden elde edilen bilgilerle çok daha iyi teyit edilmiştir. Transkripsiyon faktörlerini aktive eden bir ligand olan PPAR γ , çeşitli adiposit genlerinin ve adiposit diferansiyasyonunun ileri gelen regülatörü olduğu düşünülür. TZD'lar; PPAR γ spesifik, sentetik aktivatörüdür, tip 2 diyabetlilerde ve insülin rezistansının hayvan modellerinde insülin duyarlılığını artırmaktadır. İnsülin rezistansı olan insanlarda ve tip 2 diyabeti olanlarda TZD tedavisiyle, plazma adiponektin konsantrasyonu artmıştır (118). Wagner ve arkadaşları yaptıkları çalışmada normal bireylerde yalnızca 14 günlük rosiglitason tedavisi sonrası adiponektin seviyesinde artış olduğunu rapor etmişlerdir (119). Bir başka çalışmada yalnızca kilosu artmış kişilerde rosiglitason tedavisi sonrası plazma adiponektin seviyesinde artış gözlemlenmiştir. Bu sonuçlar plazma adiponektin seviyesi ve vücut ağırlığı arasında bildirilen negatif korelasyon ile çelişkili gözükabilir. TZD ile PPAR γ aktivasyonu adiposit diferansiyasyonunu ve küçük adiposit sayısını arttırarak kilo kazanımını arttırabilir (120) ve zaten olan matür adipositlerde adiponektin gen ekspresyonunu arttırır ve böylece adiponektin seviyesi artar.

Lipodistrofi selektif ama değişken vücut yağı kaybı ve insülin rezistansı ile karakterizedir. Serum adiponektin seviyesi generalize lipodistrofisi olanlarda çok düşüktür ve yağ dokunun genel yokluğu ile ve/veya insülin rezistansı ile bağlantılıdır. Yamauchi ve arkadaşları (106) lipoatrofik farelere fizyolojik dozda adiponektin vermişler, önemli derecede ama tam olmayan hiperglisemide ve hiperinsülinemide iyileşme gözlemlenmiştir. Böylece lipoatrofik adipoz dokuda adiponektinin azalmış üretimi bu hastalarda insülin rezistansı gelişimine katkıda bulunduğu mantıklı bir varsayımdır.

İnsülin direnci; hiperinsülinemi ile birlikte bulunmaktadır ve hiperinsülineminin, sempatik sinir sistemi aktivitesini artırdığı ortaya konulmuştur (6). Fasshauer ve arkadaşları (121) *in vitro* 3T3-L1 adipositlerinin β adrenerjik agonist olan isoprotorenol tedavisiyle adiponektin mRNA seviyesinde % 75 düşüş bulmuşlardır. İsoptorenolün bu inhibitör etkisi β adrenerjik antagonist propranolol ve *protein kinaz A* (PKA) inhibitör olan *H-89* ile hemen tamamen hücrelerin tedavi öncesi durumuna dönmüştür.

İnsülin adiponektin serum düzeylerini azaltırken, adiponektin insülin düzeylerini etkilemeden postreseptör kaskad üzerinden etkilerini artırmakta ve insülin direncini geriletmektedir (13).

3.1.2.3.3. Adiponektinin ateroskleroz üzerine etkileri:

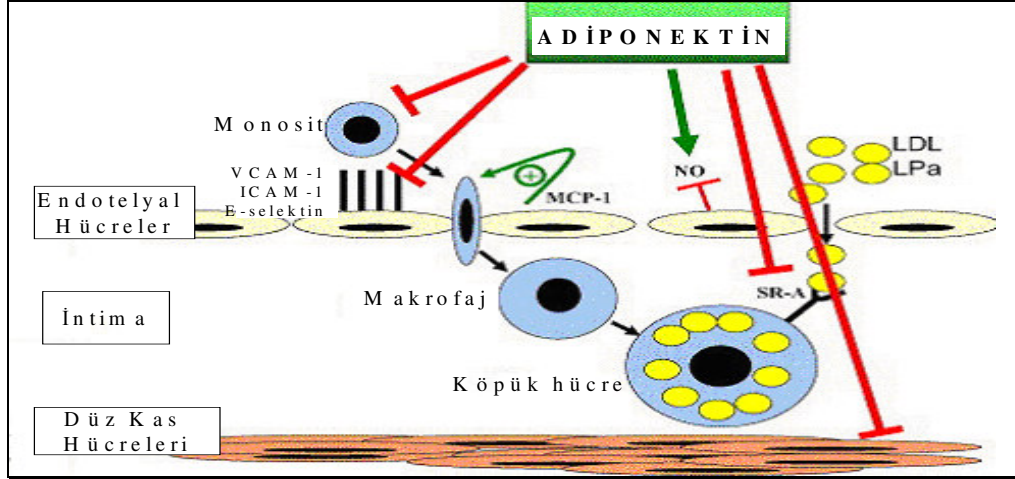
Ateroskleroz büyük ve orta çaplı musküler arterleri tutan endotelial disfonksiyon, vasküler inflamasyon ve damar duvarı intima tabakasında lipid ve inflamatuvar hücre birikimi ile karakterize, kompleks bir fenomendir (122). Dolaşımdaki monositler damar duvarına göç etmekte ve endotelial hasara yol açabilecek çok sayıda sitokinlerin ve büyüme faktörlerinin salınımına yol açmaktadır. Endotel; hasarlanması sonucunda prokoagulan ve proinflamatuvar özellikler kazanmakta ve inflamatuvar kaskad aktif hale gelmektedir (122).

Adiponektin doz-bağımlı olarak aterosklerotik damar duvarında birikir ve TNF- α tarafından indüklenen inflamatuvar hücre göçünü inhibe eder (123). Makrofajdan TNF- α ve benzeri sitokin üretimini baskılar (123, 124). Adiponektin aterosklerotik endotelden inflamatuvar stimulus sonucu üretilen *E-selektin*, *intraselüler adhezyon molekül-1* ve *vasküler adhezyon molekül-1* (VCAM-1) benzeri adhezyon moleküllerin düzeyini azaltır ve monositin endotelial bölgeye göçünü önler (124, 125). Ayrıca adiponektin *heparin bağlayan büyüme faktörüne benzeyen büyüme faktörü* tarafından indüklenen hücre proliferasyonunu ve migrasyonunu azalttığı ortaya konulmuştur (126). Adiponektin cAMP bağımlı yolak ile inflamatuvar cevapta rol alan transkripsiyon faktörü olan *nükleer faktör κ -B*'nin (NF- κ B) sinyalini düzenlemektedir (125). NF- κ B ise TNF- α başta olmak üzere birçok proinflamatuvar sitokinin üretimini artırmaktadır.

Ouchi ve arkadaşları (127) adiponektinin, makrofajların köpük hücrelerine transformasyonunu in vitro baskıladığını (Şekil-2) göstermişlerdir.

3.1.2.4 Obezite ve adiponektin

Obezitede diğer adipositokinlerin seviyeleri obeziteyle orantılı olarak artmıştır (128). Buna karşın; adiponektin sadece adipoz dokudan sekrete edildiği halde, diğer çoğu adipositokinlerin tersine, paradoksal biçimde obez bireylerde zayıf kontrollerinden daha düşük seviyededir (15). Adiponektin üretimi adipogenezis boyunca aktiflenmiş olmasına rağmen obezite gelişimi boyunca üretimi üzerinde bir



Şekil-2: Adiponektinin anti-aterosklerotik etki yerleri (127).

feed-back inhibisyon ortaya çıkması mümkün olabilir. Örneğin, TNF- α 'nın adiponektin sekresyonunu azalttığı gösterilmiştir (129). Bu nedenle TNF- α 'nın ve obez durumlarda üretimleri artmış diğer bazı adipositokinler, adiponektinin azalmış seviyelerinden sorumlu olabilirler. Obezite çoğu zaman insülin direnci ile birlikte ve insülinin serum adiponektin düzeylerini azalttığı, negatif korele olduğu ortaya konulmuştu (9). Metabolik sendromun bir komponenti olan obezite aterosklerozun önde gelen nedenlerindedir, obez olgularda olası başlamış olan aterosklerotik lezyonda Okomato ve arkadaşlarının (123) bildirdiği şekilde adiponektin birikimi sonucunda da serum düzeyleri azalmış olabilir.

İnsülin direnci, dislipidemi ve ateroskleroz ile daha yakın ilişkili olan visseral obezitede adiponektin seviyesi düşük iken visseral yağ dokusu artışı izlenmeyen obezitede adiponektin seviyesi normaldir (127).

Gastrik by-pass cerrahisi yapılan obez kişilerde kilo kaybı ile insülin duyarlılığı iyileşmiş olanlarda plazma adiponektin seviyesinde artış bildirilmiştir (31).

Yamauchi ve arkadaşları (106) yaptıkları bir çalışmada adiponektin tedavisi verilen farelerde aşırı yağlı diyet ile gelişen kilo alımını az ama önemsiz derecede azaltmıştır.

3.1.3.GHRELİN

3.1.3.1. Giriş

Ghrelın, gastroıntestinal sistem tarafından üretilen, santral etki ile yeme davranışı ve vücut ağırlığı düzenlenmesinde görev alan bir peptit hormondur. Keşfinin ilk yıllarında vücutta, büyüme hormonu salınımını arttırıcı bir hormon olarak görülse de, son yıllarda iştah ve vücut ağırlığının düzenlenmesi üzerine etkileri daha çok dikkat çekmektedir.

Ghrelın, ilk kez 1999 yılında Kojima ve arkadaşları (130) tarafından farelerin midesinde tanımlanmıştır. Ghrelın midenin oksintik mukozasında yer alan endokrin fonksiyonlara sahip X/A hücreleri tarafından üretilmekte ve 28 aminoasit içermektedir (131). Enerji homeostazisi üzerine etkileri, üretim yerinden bağımsızdır.

3.1.3.2. Ghrelinin Yapısı ve Kaynağı

Ghrelın, orta zincirli bir yağ asidi olan n-octanoic asit tarafından 3. sıradaki rezidünün, serin aminoasidinin (Ser3), modifiye edildiği, 28 aminoasitli bir peptiddir. Ser 3 asilasyonu onun biyolojik aktivitesi, özellikle bağlanması ve ghrelın reseptörünün (GHS-R olarak bilinen) aktivasyonu için gereklidir (130). N-terminaldeki 7 aminoasit dizisi ve 3. rezidünün açıl modifikasyonu biyolojik aktivitesi için önemli olduğu ileri sürülür (132).

İnsan ghrelın geni 3p25-26 kromozomu üzerinde lokalizedir ve 4 ekson ve 3 introndan meydana gelir. Ghrelinin genomik yapısının analizi, matur peptidin ekson 1 ve 2'de şifre edildiğini göstermiştir. İnsan ghrelın prekürsörleri 117 aminoasit içerir (133).

Serum ghrelın kaynağı başlıca olarak midedir fakat barsaklarda, hipofiz bezinde, böbrekte, akciğerlerde, plasentada, testislerde, pankreasta, lökositlerde, hipotalamusta da salındığı rapor edilmiştir (133).

3.1.3.3. Ghrelinin fizyolojik fonksiyonları

3.1.3.3.1. GH sekresyonu

Büyüme hormonu organizmanın büyüme ve gelişmesinde önemli rol oynamaktadır. Ghrelinin büyüme hormonu salgılatıcı etkileri hem in vitro olarak hem de gönüllüler üzerinde yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (134). Ghrelın, büyüme hormonu salgılatıcı hormon (GHRH) salınımını arttırırken, somatostatin salınımını azaltmaktadır. Farelere periferal veya intraventriküler olarak verildikten sonra

büyüme hormonu düzeyleri 15- 20 dakika içinde zirveye çıkmakta, 60 dakika içinde normale dönmektedir. İnsanlara sentetik ghrelin verilmesi sonrasında ise büyüme hormonu düzeyleri 30. dakikada zirveye çıkmakta, 180. dakikada normal düzeylerine inmektedir. Büyüme hormonu salgılatıcı hormon ghrelinin büyüme hormonu üzerine etkisini göstermesi için gereklidir. Ghrelin ve GHRH'nın birlikte verilmesi sinerjistik olarak büyüme hormonu salınımını arttırmakta, GHRH antiserumu ile beraber ghrelin verildiğinde ise büyüme hormonu düzeylerinde artış gözlenmemektedir (135).

3.1.3.3.2. Gıda alımını ve enerji homeostazının regülasyonu

Ghrelin memelilerde, güçlü bir oreksijenik ve adipojenik moleküldür (19, 136, 137). Ghrelinin intraserebroventriküler verilmesinden sonra, nöronal aktivasyonun bir işareti olan Fos proteini, ghrelin reseptörünün olduğu alanlarda tespit edilebilir (136). Fos proteini özellikle ghrelin reseptörünün bolca olduğu bölgelerden olan dentat girusta ve hipokampusta yüksek oranda tespit edilir (136). Transgenik ratların hipotalamusunda ghrelin-reseptörünün ekspresyonunun inhibe edilmesi GH sekresyonunu, gıda alımını ve vücut kitesini azaltır (137). Hipotalamusta ghrelin reseptörünün GH sekresyonu ve enerji homeostazının düzenlenmesinde önemli olduğu ileri sürülür.

Ghrelin kilo alımına ve yağlanmaya sebep olur. Aydınlik ve karanlık dönemler boyunca bağımsız beslenen ratlara ghrelinin intraserebral verilmesi doz bağımlı olarak gıda alımını artırır (136). Anti ghrelin IgG ile ghrelinin nötralizasyonu doz bağımlı olarak açlığı baskılar (açlığın uyardığı beslenmeyi azaltır) (135), endojen ghrelinin güçlüce oreksijenik (iştah arttıran) olduğu düşünülür. Ghrelin lökomotor aktivite veya stres ilişkili davranışlar üzerinde hiçbir etkiye sahip değildir. Genetik olarak GH'nun eksik olduğu ratlara ghrelinin intraserebral verilmesi gıda alımını uyarır, bu ghrelinin oreksijenik aktivitesinin GH sinyal yolağından bağımsız olduğuna işaret eder (136). Ghrelinin sürekli intraserebral verilmesi selektif olarak karbonhidratlardan yararlanarak kilo artışına sebep olarak yağ kitesinde artmasına ve gıda alımına neden olur (19). Sağlıklı insanlara ghrelinin intravenöz verilmesi hafif bir öğünden sonra enerji alımına % 28±3,9 oranında artırır ve aynı zamanda iştah için visual analog skorunu da artırır (20). Bu veriler, ghrelinin oreksijenik ve adipojenik periferel bir peptit olduğunu gösterir.

Ghrelin üreten nöronlar hipotalamusun arkuat nukleusta mevcuttur ve aynı zamanda leptin için hedef olan hücrelerdir. Leptin, yağsız vücut kitesini değiştirmeden yağ kitesini ve gıda alınımını azaltan (138), adipoz dokudan sekrete edilen güçlü periferik anorektik (iştah azaltan) bir proteindir (139). Ratlarda ghrelinin arkuat nukleus içine mikroenjeksiyonu gıda alınımına sebep olur (140). Nöropeptit Y(NPY) ve agouti bağımlı protein (AgRP), 2 leptin duyarlı oreksijenik peptitler, birlikte leptin reseptörü ile arkuat nukleusun aynı nöronunda üretilirler. Ghrelinin intraserebroventriküler verilmesinin, NPY/AgRP ifade eden nöronların % 39'unda Fos ekspresyonuna sebep olduğu gösterildi (141). Ghrelinin sebep olduğu beslenme, reseptör antagonistleri ve NPY ve AgRP'ye karşı spesifik antiserum tarafından baskılanır (20, 136). Ghrelin immunoreaktif aksonal terminaller, arkuat nukleusta NPY/AgRP üreten nöronlarla ve lateral hipotalamusta oreksin üreten nöronlarla direkt sinaptik bağlantı yapar (142). Bundan başka, streptozotosinin indüklediği diyabetik ratlarda, plazma ghrelin konsantrasyonu ve hipotalamik NPY mRNA seviyeleri kontrol ratlarından bariz olarak daha yüksektir. İnsulin tedavisi ile normal düzeye inmektedir (143). Bununla birlikte hiperfaji, streptozotosinin ile indüklenen farelerde ghrelin reseptör antagonisti verilmesi ile kısmen tersine dönmüştür. Bu sonuçlar, ghrelinin oreksijenik peptit NPY ve AgRP'nin zıt regülatörü olduğu, vücut ağırlığı ve beslenmedeki artışla sonuçlanarak NPY/AgRP ifade eden nöronlarda leptinin etkisini antagonize ettiğini gösterir. NPY/Y1 reseptör sinyal yolağını aktive ederek ghrelin leptinin doğal bir antagonisti gibi davranır (136, 137).

3.1.3.3.3. Gastrointestinal etkiler

Ratlarda ghrelinin intravenöz infüzyonu gastrik asit sekresyonunu ve gastrik motiliteyi doz bağımlı olarak uyarır (136). Bu etki vagatomi yada atropinin verilmesiyle bloke edilebilir ama H2 reseptör antagonistinin verilmesi bu etkiyi bloke edemez. Bu durum bize şunu düşündürür; ghrelin vagus siniri yoluyla gastrik fonksiyonu etkilemektedir.

3.1.3.3.4. Karbonhidrat metabolizması

Ghrelin plazma glukoz seviyesini GH salınımını, insülin rezistansını artırma ve glukoneogenezisi stimülasyonu ile değiştirir (144). Bazı zıt sonuçlar rapor edilmesi nedeniyle ghrelinin insülin sekresyonu üzerindeki etkisi tartışmalıdır. İnsanlarda

intravenöz ghrelin verilmesi insülin sekresyonunu inhibe ederek plazma glukoz seviyesi artırır (145).

İnsanlarda ghrelinin intravenöz verilmesi GH sekresyonunu etkilemeden insülin sekresyonunu azaltarak hiperglisemiye sebep olur (145). İnsanlarda ghrelin, GH reseptör antagonistleri ile birlikte verildiği zaman insülin rezistansını önemli derecede artırmıştır.

3.1.3.3.5. Kardiyovasküler sistem üzerine etkileri

Ghrelin, kardiyak disfonksiyondan koruyucu etkisi de dahil olmak üzere kardiyovasküler sistemde birçok rol oynar. Ghrelinin intravenöz (İV) infüzyonu kalp hızını değiştirmeksizin ortalama arter basıncını önemli derecede azaltır ve ayrıca sağlıklı gönüllülerde (146) ve kronik kalp yetmezlikli (147) hastalarda kardiyak outputu artırır. Normal sağlıklı bireylerin önkol arterine ghrelinin infüzyonu doz bağımlı olarak kan akımını artırır. Ghrelinin plazma seviyeleri kaşektik ve kronik kalp yetmezlikli hastalarda kaşeksisi olmayanlardan önemli olarak daha yüksektir (148). Ghrelinin 3 hafta süreyle verilmesi, plazma GH ve IGF-1'deki yükselmeye eşlik ederek sol ventrikül disfonksiyonunu düzelttiği gösterildi. Aynı zamanda sol ventriküler remodeling gelişmesini ve kronik kalp yetmezlikli ratlarda kardiyak kaseksiye azalttı (149).

3.1.3.4. Ghrelinin ekspresyonu ve sekresyonunun düzenlenmesi

Ghrelinin C terminal bölgesini tanıyan ghrelin spesifik radyoimmünoassay ile insanlarda ghrelinin açlık plazma seviyesi 140 ± 14 fmol/ml civarındadır (149). İmmünoaktif açillenmiş ghrelin ise insan plazmasında 5.4 ± 1.4 fmol/ml konsantrasyonlarda mevcuttur.

Plazma ghrelin konsantrasyonu insanlarda sabah 2'de pik yapar (150), her öğünden önce yaklaşık 2 kata çıkar ve yemekten 1 saat sonra taban seviyesine iner (150), bu patern insüline zıttır. Plazma ghrelin konsantrasyonu su içmekle değişmez (151). Ghrelinin sağlıklı bireylere verilmesi açlık hissini başlatır (152). Bu sonuçlar, preprandial ghrelin yükselmesinin gıda alımını başlatmada bir sinyal olduğunu destekler. Plazma ghrelin seviyesi düşük proteinli öğün tarafından artırılır ve yüksek yağlı diyet tarafından azaltılır (153). Gastrik by-pass cerrahisi sonrası plazma ghrelin seviyesi çok bariz miktarda azalır (154). Bu sonuç mideden ghrelin sekresyonunun

başlatılmasında sindirilmiş besinlerin önemli olduğunu gösterir. Genel olarak ghrelin sekresyonunun düzenlenmesinin temelindeki mekanizmalar çok az anlaşılabilmiştir.

Plazma ghrelin konsantrasyonu obez insanlarda (155, 156) ve diabetik-obez Pima yerlilerinde daha düşüktür (21). Aksine, plazma ghrelini açlık durumunda (19, 150, 156) ve anoreksi, bulimia nervosa, kaşeksi (148, 155) durumlarında yüksektir. Bu sonuçlar plazma ghrelin seviyesinin vücut kitle indeksiyle negatif olarak bağlantılı olduğunu gösterir (155, 156). Plazma ghrelin seviyeleri anoreksia nervosa hastalarında kilo alımından sonra normale düşer (155).

3.1.4. OBEZİTEDE FARMAKOLOJİK TEDAVİ

3.1.4.1. Giriş

Obezite sorunu olan hastalar genellikle kilolarının fazla olduğunu kabul ettikleri andan itibaren değişik dönemlerde çeşitli diyetlere ve egzersiz programlarına başvururlar. Ya kendi başlarına ya da bir uzman tarafından önerilen diyetlerle kalıcı başarıyı sağlayamamış olan hastalarda bir ümitsizlik ve motivasyon kaybı mevcuttur. Çoğu bu durumda olan obezite hastalarının, davranış tedavisi yanında gereğinde onlara kilo kaybı mutluluğunu tattırabilecek ve bu yolla motivasyonu artırabilecek ilaç tedavisi gibi ek bir seçeneğe ihtiyacı vardır. Vücutta aşırı yağ depolanması olduğundan obezite tedavisinde kullanılacak ilaçların etkisi ya yağın depolanmasını engellemek ya da yağın kullanımını artırarak depoları eritmek ile olabilmektedir.

Obezitede ilaç tedavisi 1950'li yıllarda Amfetamin ile başlamıştır. Geçmiş dönemlerde iştah üzerine, metabolik hız ve termogenez üzerine etkili olan ajanların büyük kısmı çeşitli olumsuz yan etkiler nedeniyle kullanımdan kaldırılmıştır.

İştaha etkili (anorektik) ajanlar gıda alımını, iştahı azaltarak veya tokluk hissini artırarak azaltırlar.

Yağ emilimini azaltan ajanlar, sindirim enzimlerini bloke ederek gastrointestinal sistemden gıdaların emilimini dolayısı ile kalori alımını azaltırlar. Orlistat gastrointestinal lipazı belli bir oranda inhibe ederek barsakta trigliserid hidrolizini azaltır. Sonuçta yağ emilimi azalır ve bu gelişme kilo vermeye yol açar.

Obezite tedavisinde ilaç tedavisi, diyet+egzersizi içeren davranış tedavisi ile sonuç alınmadığı zaman eklenir. Gerekli olduğunda ilaç tedavisine başlama endikasyonu BKİ'nin 30 kg/m²'nin üzerinde olması, veya BKİ'nin 27-30 kg/m²

olması ve obezite ile ilişkili KVH, diyabet, HT, dislipidemi, uyku apnesi gibi bir risk faktörünün eşlik etmesidir (53).

3.1.4.2. Obezite Tedavisinde Sibutramin

Sibutramin selektif serotonin ve noradrenalin reuptake inhibitörü olup sinaps boşluğunda bu iki nörotransmitter düzeylerinin artışına yol açar. Artan serotonin ile tokluk hissini uyarır, diğer yandan artan noradrenalin ile termogenezde artışa ve gıda alımında azalmaya yol açar (157). Yapılan çalışmalarda termogenez üzerine olan etkisi ile kilo kaybına bağlı olarak ortaya çıkan 24 saatlik enerji harcanmasındaki azalmayı sınırladığı gösterilmiştir (158). Gastrointestinal sistemden iyi emilir (>% 85). Karaciğerden ilk geçişte Sitokrom P 450 3A4 enzimi ile büyük oranda metabolize olur ve farmakolojik etkisini gösteren iki metabolitine dönüşür. İdrarda inaktif glukoronidler olarak atılır.

Sibutramin enerji alımında azalma ve enerji tüketiminde artış yoluyla anlamlı kilo kaybına yol açar ve etkisi doza bağlıdır. Günde bir kez sabah alınan 10 veya 15 mg'lık dozları, beraberinde uygulanacak düşük kalorili zayıflama diyeti ile efektif olur. Yapılan çeşitli çalışmalarda bir yıllık kilo kaybı ortalama % 6-10 arasında değişmektedir (26, 27).

Sibutramin, tokluk hissini artırarak, gıda alımını azaltır. Böylece tedavideki bireylerin uyguladıkları düşük kalorili diyete uyumu daha kolaylaşmaktadır. Diğer anorektik ajanlardan farklı olarak yemeğe başlamayı etkilemez, yani iştahı azaltmaz, doyunluk hissini öne alarak alınan gıda miktarını ve öğün sonrası atıştırmayı azaltır (28). Sabah alınan tek doz tüm gün boyunca öğünlerde ve öğün aralarında alınan kalori miktarını plaseboya göre anlamlı olarak daha fazla düşürmektedir (27, 159).

Sibutramin ile 24 haftada plaseboya göre anlamlı olarak kilo azalması olmaktadır. Başlangıca göre % 5 kilo veren hasta oranı plasebo ile % 19.5 iken 10 mg sibutramin ile % 60, 15 mg sibutramin ile % 67.3 olmuştur (160). Sibutramin inilen kiloda kalmayı da sağlamaktadır. STORM çalışmasında ilk 6 ayda kilo veren grup ikiye ayrılmıştır. Takibeden 18 ayda sibutramin olmaksızın diyet+egzersiz verilen grup belirgin olarak geri kilo alırken, sibutramin+diyet+egzersiz verilen grupta bu oran düşük kalmıştır (159).

Sibutramin ile yapılan uzun süreli çalışmalar, başlangıç dönemindeki kilo kaybının uzun dönemde tedavinin başarısı için bir gösterge oluşturduğunu ortaya

koymaktadır (161). İlk 3 ayda 3 kilogramdan az kilo verebilenlerin 1 yılsonunda kayda değer zayıflama sağlayamadıkları ortaya çıkmıştır. Diğer taraftan ilk 4 haftada 2 kg'dan fazla zayıflayabilen her 4 hastadan üçünün, bir yılsonunda % 5'den fazla zayıfladığı gösterildiğinden bu hastalarda tedaviye devam edilmesi önerilir.

İlacın kullanımına bağlı yan etkiler % 3'den daha az olarak bildirilmiştir. Bunlardan ağız kuruluğu, konstipasyon ve uykusuzluk klinik kullanımda hekime en çok bildirilenlerdir ve yukarıdaki yan etkilerin çoğunluğu ilacı bırakmaya neden olmazlar. Parestezi, hemoroid agrevasyonu, terleme, anksiyete ve baş ağrısı yukarıdakilere ek olarak rastlanabilecek yan etkilerdir. “Sibutramine Trial of Obesity Reduction and Maintenance” STORM çalışmasında (161) randomize 148 hasta plasebo, 150 hasta 10 mg ve 152 hasta ise 15 mg sibutramin kullanmışlar ve yan etkiler nedeniyle çalışmayı bırakan hasta sayısı bu gruplarda sırası ile 12 (% 8), 13 (% 9) ve 17 (% 11) olmuştur. Sinaps boşluklarında artan noradrenalin düzeylerinin kan basıncı ve kalp hızını artırıcı etkisi olabileceğinden ilaç, kan basıncı yüksek hastalarda kullanılmaz. Kan basıncı antihipertansif ilaçlar ile tam kontrol altına alınmış hastalarda düzenli takip ile kullanılabilir (162).

Sibutraminin monoaminooksidan inhibitörleri ajanlarla ve diğer serotoninerjik ilaçlarla (selektif serotonin re-uptake inhibitörleri, trisiklik antidepresanlar) beraber kullanımı farmakodinamik etkileşim nedeniyle kontrendikedir.

Aktif iskemik kalp hastalığı veya aritmileri olan bireylerde tabloda bozulmaya neden olabileceği için uzak durulmalıdır. İlacı kullanırken kan basıncı ve nabız ilk 3 ay 2 haftada bir, 4-6. aylarda ayda bir, daha sonra 3 ayda bir düzenli aralıklarla takip edilmelidir. Bu takiplerde iki kez nabızda 10 atım/dk veya kan basınçlarında 10 mmHg artış görülen bireylerde ilaç bırakılmalıdır. Daha önce tedavi ile regüle olanlarda kan basıncı 145/90 mmHg'ı geçiyorsa yine tedavi bırakılmalıdır.

3.1.4.3. Obezite Tedavisinde Orlistat

Gastrointestinal lipaz enzimi barsakta trigliseridleri (TG) monogliserid ve serbest yağ asitlerine indirgeyerek bunların safra asitleri ile miçeller oluşturmasını sağlar. Serbest yağ asitleri, bu miçellerle barsak mukoza hücrelerine girer, burada tekrar TG'ler haline sentezlenir ve şilomikronlar yolu ile lenfatiklere ve oradan da dolaşıma katılırlar. Orlistat, *streptomyces toxytricini*'nin doğal bir ürünü olan lipstatinin lipofilik hidrojenize derivativesidir. Barsak lümeninde gastrik ve pankreatik

lipaza geri-dönüşümsüz bağlanır ve bu yolla lümendeki TG'lerin % 30'unun sebest yağ asitleri ve monogliseridlere ayrılmasını engeller (53), böylece ağızdan alınan yağın belli bir oranda barsaklardan emilimini bloke eder. Emilemeyen yağ, gayta ile vücuttan atılır. İlacın lipazı % 30 oranında bloke edici etkisi doza bağımlı değildir ve dozun artırılması ile bu oran değişmez. Bu ise vücudun temel ihtiyaçlarından birisi olan esansiyel yağın belli bir miktarda alınmasına izin verir. İlaç günde 3 kez ana öğünlerde ilk lokma ile beraber 120 mg olarak alınır ve barsaklardaki etkisi genellikle 2 saat ile sınırlıdır. O öğün ile alınan yağın emilimini bloke eder ve diğer öğünleri etkilemez. Sistemik emiliminin olmadığı varsayılır ve bu sebeple sistemik lipazı etkilememektedir (53)

Orlistatin optimal etkisini gösterebilmesi için % 30'un altında yağ içeren ılımlı hipokalorik diyet ile (günlük kalori ihtiyacından 600-1000 kkal çıkarılarak uygulanan diyet) beraber uygulanması önerilir. Günlük yağ alımı üç ana öğüne dengeli dağıtılmalıdır. Yapılan çalışmalar bu diyetle beraber uygulanan ilacın plasebodan farklı olarak bir yılda ortalama % 8-10 kilo kaybına yol açtığını göstermektedir. İlacın devamı kilo geri alımını da yüksek oranda engellemektedir (163). Plasebo ile % 50 olan kilo geri alım oranı orlistat ile % 20'de kalmıştır. Bir yılın sonunda % 5 kilo veren hasta oranı plasebo ile % 49, orlistat ile % 68.5, % 10 kilo veren hasta oranları ise aynı sıra ile % 17.6 ve % 38.8 olmuştur (22).

"UK Multimorbidity Study"de obezite ve eşlik eden hastalığı olanlarda (% 17 glukoz intoleransı, % 43 HT, % 72 hiperkolesterolemi) yapılan çalışmada bir yılın sonunda plasebo ile % 2.3 zayıflama sağlanırken, orlistat ile bu kayıp % 5.8 olmuştur. Kan şekeri, kan basıncı, kolesterol ve bel çevresi gibi KV risk faktörlerinde belirgin iyileşme bildirilmiştir (164). Orlistat tedavisi ile ilk 12 haftada % 5' den fazla kilo verenlerin 1 yıl sonunda % 14.5 oranında zayıfladıkları, buna karşın 12 haftada % 5'den az kilo verenlerde bu oranın % 6'da kaldığı görülmüştür (165). Diğer hastalıklarla (HT, tip 2 diyabet, hiperlipidemi) beraber olan obezitede ilacın lipid tablosunda, kan basıncında ve kan şekeri regülasyonunda düzeltici rol oynadığı gösterilmiştir (23).

Bugüne kadar anti-obezite ilaçlar ile yapılan en kapsamlı ve uzun çalışma olan "Xenical in the prevention of diabetes in obese subjects" (XENDOS) çalışmasında 3304 hastanın 4 yıl süre ile takibi sonucunda orlistat+yaşam tarzı değişikliğinin,

plasebo+yaşam tarzı değişikliğine göre tip 2 diyabet ortaya çıkış insidansını belirgin olarak daha fazla azalttığı görülmüştür. Hastalar orlistat ile ortalama 1. yılın sonunda 11 kg (plasebo ile 7.5 kg), 4. yılın sonunda ise toplam 7 kg (plasebo ile 4 kg) zayıflayarak plaseboya göre % 37 daha az diyabet geliştirmişlerdir (166). 4. Yılda plasebo ile sistolik kan basıncı (SKB) 3.4 mmHg, diastolik kan basıncı (DKB) 1.9 mmHg düşerken orlistat ile SKB 4.9, DKB ise 2.6 mmHg düşmüştür. LDL kolesterol düzeyleri plasebo ile % 5 azalırken orlistat tedavisinde bu azalma % 13 olmuştur (166). Diğer hastalıklarla (HT, tip 2 diyabet, hiperlipidemi) beraber olan obezitede ilacın lipid tablosunda, kan basıncında ve kan şekeri regülasyonunda düzeltici rol oynadığı gösterilmiştir (23).

Belli oranda yağın emilmeden gayta ile atılmasını sağlayan orlistatın kullanımı sırasında, buna bağlı olarak büyük kısmı geçici olan, bazı olumsuz etkiler ortaya çıkabilmektedir. Sistemik emilimin olmaması nedeniyle yan etkiler gastrointestinal sistemle sınırlıdır (22) ve bu olumsuzluklar birçok hastada diyetdeki yağın % 30'un altına çekilmesi ile ortadan kalkabilmektedir. Yağlı dışkı ve dışkının kaçırılması gibi istenmeyen durumlarla karşılaşmamak için hastalar diyetleri konusunda uyarılmalı, ilk doz akşam veya hafta sonu gibi sosyal yönden problem yaratmayacak öğünlerle verilmelidir. Öğünle aldıkları yağın artması durumunda bu tür durumlarla karşılaşabilecekleri açıklanmalıdır. Bu uyarıların hastaların diyetlerine daha dikkat etmeleri gibi yararlı sonuçları da vardır.

Yapılan çalışmalar, yağla emilen vitaminlerin (A, D, E, β -karoten) serum düzeylerinin orlistat tedavisi ile düşebildiğini, ancak bu düşmenin genellikle referans sınırların altına inmediğini göstermiştir. Hollander ve arkadaşlarının çalışmasında bir yıl sonunda vit D desteği orlistat grubunda % 17, plaseboda % 7, vit E her iki grupta % 1, β -karoten ise orlistat grubunda % 9 gerekli olmuştur (25).

Orlistat, siklosporin dışında herhangi bir ilaç ile etkileşmemektedir. Kronik malabsorbsiyon sendromu ve kolestaz durumlarında kullanılmamalıdır. Gebelik ve emzirme dönemlerinde kullanımı ile ilgili veri olmadığından kullanılmaları önerilmez.

4-GEREÇ VE YÖNTEM

4.1 Hastalar Ve Çalışma Yöntemi

Bu çalışmada amaç 6 aylık süreçte obez bireylerde düşük kalorili diyet ve medikal tedavi ile oluşturulan kilo kayıplarının serum adiponektin ve ghrelin seviyesine etkisini araştırmaktır. Bunun için obez bireylerden düşük kalorili diyet ve medikal tedavi öncesinde ve 6. ayın sonunda kan alınıp sonuçlar karşılaştırılacaktır. Proje için etik kurula başvuruldu ve etik kurul onayı alındı.

Fırat Tıp Merkezi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları polikliniğimize başvuran VKİ'yi 30'un üzerinde olup obezite probleminden yakınan, kilo vermeye gönüllü olgular çalışmaya alındı. Tüm olguların öyküleri alınıp detaylı fizik muayeneleri yapıldı, birlikte var olan hastalıklar ve bu hastalıkları ile ilgili aldıkları tedavilere yönelik bilgiler öğrenildi.

Çalışma için 3 grup oluşturuldu: 1. Gruba yalnızca düşük kalorili diyet ve egzersiz önerildi ve obezite için medikal tedavi verilmedi. 2. Gruba düşük kalorili diyet ve egzersiz önerisine ilaveten sibutramin 15 mg günde 1 kez başlandı. 3. Gruba düşük kalorili diyet ve egzersiz önerisine ilaveten orlistat 120 mg günde 3 kez (ana öğünlerle beraber) başlandı.

İlaçla kontrol altına alınamamış derecede yüksek tansiyonu olanlar (>150/95mmHg), nedeni açıklanamayan taşikardisi (>100 vuru/dakikada) ve aritmisi olanlar, hipotiroidizm, cushing sendromu veya konjenital sendromlardan herhangi birisine ikincil obezitesi olanlar, kronik karaciğer hastalığı, kronik böbrek yetmezliği, ileri derecede kalp yetmezliği tanısı almış olanlar, üst sınırın 2 katı yükseklikte karaciğer enzim düzeyi bulunanlar, önemli nörolojik ve psikiyatrik hastalığı olanlar, hormon replasman tedavisi ve steroid tedavisi almakta olanlar ve zayıflama amaçlı gastroplasti veya intestinal by-pass operasyonu olanlar, gebe olma olasılığı olanlar, gebe kalmayı düşünenler, emziren anneler, yakın bir zaman içinde zayıflama amaçlı tedavi alanlar ve son 3 ay içinde kendi isteği dışında 3 kg' dan fazla kilo verenler, 65 yaşın üzerinde veya 19 yaşın altında olanlar, malabsorbsiyonu olanlar, izlem süresince kontrollere düzenli olarak gelmesine ve diyet yapmasına engel bir durumu bulunanlar çalışmaya alınmadı.

Katılımcılara orlistat, sibutramine ve obezite hakkında bilgi verildi ve "Bilgilendirilmiş Hasta Olur Formu" na yazılı izinleri alındı. Değerlendirmeler

sonucunda çalışmaya alınan 48 olgu oluşturulan 3 gruba randomize olarak dağıtıldı. 1. Gruba (diyet+egzersiz grubu): 12 bayan 4 erkek hasta 2. Gruba (sibutramin grubu) 12 bayan 4 erkek hasta 3. Gruba (orlistat grubu) 13 bayan 3 erkek hasta dahil edildi.

Çalışma boyunca 4 hafta arayla olguların kontrolleri yapılarak toplam 24 hafta sürdürüldü. Olguların ilaç, diyet ve egzersiz önerilerine uyup uymadıkları ve tedavi ile ilgili yakınmalarının var olup olmadığı kontrollerde sorgulandı.

Tüm olgulara boy uzunluklarına göre olmaları gereken ideal kiloları [ideal kilo=boy-100-(boy-150)/4] üzerinden 24 kalori/kg'lık diyet verildi. Olgulara diyet mümkün olduğu kadar uymaları önerildi. Diyet konusunda sıkıcı olmamak için diyet değişim listeleri verildi, olgulara zorlanmadan uygulayabilecekleri egzersiz önerilerinde de bulunuldu.

Olguların başlangıçta ve 24 haftalık çalışma sonrasında detaylı fizik muayene ile beraber ağırlık, bel çevreleri, kalça çevreleri ölçülüp, VKİ hesaplandı, kan biyokimyasına, lipid profiline ve tam kan sayımına bakıldı. Başlangıçta ve çalışma sonrasında tüm olgulardan 5 mililitre kan örnekleri alınıp, örnekler 5000 devirde 3 dakika santrifüj edildikten sonra serumları ayrılarak eksi 20 °C'de adiponektin ve ghrelin düzeyleri çalışılacağı güne kadar saklandı. İlaçların temini ve rutin tetkikleri gönüllülerin sağlık güvenceleri ile karşılandı.

4.2. Laboratuvar analizleri:

Çalışmanın başlangıcında ve 24 hafta sonunda tam kan sayımı ve rutin biyokimya AU600 otoanalizörü kullanılarak, lipid analizleri olympus otoanalizörlerinde uygun ticari kitler kullanılarak bakıldı. İnsülin direnci homeostasis model assesment (HOMA IR) matematiksel yöntemi ile değerlendirildi. HOMA-IR ise [açlık insülin (µu/ml) x açlık glikozu (mmol/L) /22,5] yöntemi ile belirlendi. Saklanan numunelerde adiponektin (RayBio® Human Adiponectin/Acrp30 ELISA Kit, RayBiotech, Inc, USA) ve ghrelin (Human Ghrelin ELISA Kit, Phoenix Pharmaceuticals, Inc., Belmont, USA) ELISA yöntemi ile çalışıldı. Adiponektin ve ghrelin ELISA kitlerinin temini için FÜBAP (Fırat Üniversitesi Bilimsel Araştırma Ve Proje Geliştirme)'a başvuruldu ve FÜBAP projede kitlerin temini için maddi destek sağladı.

4.3. İstatiksel analiz

Çalışmada elde edilen veriler ortalama±standart sapma olarak gösterildi. İstatistiklerin hazırlanmasında SPSS12.00 bilgisayar paket istatistik programı (SPSS Inc., Software Chicago, IL, USA) kullanıldı. Bağımsız gruplarda, gruplar arası fark *Wilcoxon Ranks* testi ile tekrarlayan ölçümlerin değerlendirilmesi ise *Mann-Whitney U* testi ile yapıldı. Karşılaştırılan verilerin *p* değerleri tablolarda aynı üst simge olarak belirtildi. $p<0.05$ değerler istatiksel olarak anlamlı kabul edildi.

5-BULGULAR

Çalışmaya katılan 48 hasta 3 gruba eşit olarak randomize edildi. Oluşturulan 3 grup arasında bazal değerler açısından yaş, boy, ağırlık, VKİ, bel ve kalça çevresi, sistolik ve diastolik kan basıncı, açlık ve tokluk kan şekerleri, insülin, C-peptid, total kolesterol, HDL-K (yüksek yoğunluklu lipoprotein içeren kolesterol), LDL-K (düşük yoğunluklu lipoprotein içeren kolesterol), TG (trigliserid), mikroalbuminüri, HOMA-IR, adiponektin ve ghrelin için istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmedi. Sibutramin grubunda CRP değeri orlistat grubundan anlamlı olarak yüksek iken, diyet+egzersiz grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı bir yükseklik yoktu, yine orlistat grubu ile diyet+egzersiz grubu arasında CRP için anlamlı bir fark izlenmedi. Gruplar arasında bildirilen bu bazal değerlerde çalışma dışında kalan bireylerin ölçümleri dikkate alınmamıştır. Grupların bazal değerleri Tablo-2’de gösterilmiştir.

Tablo-2: Grupların bazal değerlerinin demografik dağılımı.

	Diyet+egzersiz	Sibutramin	Orlistat
Yaş (yıl)	37.1±8.6	35.5±11.4	38.3±8.9
Boy (cm)	158±6	162±13	160±9
Ağırlık (kg)	99.32±11.7	99.67±11	98.29±14
VKİ (kg/m ²)	39.90±5.3	38.80±5.9	38.46±7.5
Bel Çevresi (cm)	110.8±10	106.9±8	108.07±12
Kalça Çevresi (cm)	117.6±9	119.8±12	119.79±12
Sistolik KB (mmHg)	127±30	122.3±17	133±22
Diastolik KB (mmHg)	77±13	78±10	85±14
Açlık KŞ (mg/dl)	110±28.4	109±28	105±26
Tokluk KŞ(mg/dl)	148±66.9	135±51	135±38
İnsülin (IU/mL)	21.8±20	18.02±11	16.2±7
C-Peptid	4.1±1.7	3.82±1.6	3.39±1.4
HOMA IR	5.68	4.54	3.72
Total Kolesterol (mg/dl)	212±35	210±32	205±35
HDL-Kolesterol (mg/dl)	43±8	43.87±6	42±8
LDL-Kolesterol (mg/dl)	149±33	149±26	142±29
Trigliserid (mg/dl)	158±57	185±75	185±47
CRP	11±5	9.3±4.9	16±10.3*
Malbu (mg/dl)	26±28	74±104	56±100
Adiponektin (pg/ml)	381±52	378±30	384±44
Ghrelin (ng/ml)	1.98±0.37	1.93±0.44	1.98±0.46

VKİ; vücut kitle indeksi, KB; kan basıncı, KŞ; kan şekeri HOMA-IR; homeostasis model assesment, TG; trigliserid, CRP; C-reaktif protein, Malbu; mikroalbuminüri. *: Bu bazal değer sibutramin grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksektir

Diyet+egzersiz grubuna 13 bayan, 3 erkek hasta dahil edildi. Bu grubun yaş ortalaması 37.1±8.6 yıl, boy ortalaması 158±6 cm olarak oluşurken gruba alınan 16 hastadan 1 hasta başka bir sağlık merkezinde reçetelenen lipid düşürücü tedaviyi kullandığı için, diğer 1 hasta ise kendi isteğiyle çalışmadan ayrıldı. Bu gruptaki obez bireyler ortalama yaklaşık olarak 5 kg (% 5) (p=0.002) vermeyi başardılar (başlangıç ağırlığı: 99.32±11.7 kg tedavi sonu ağırlığı: 94.07±12.6 kg). Bu kilo kaybı ile beraber VKİ, bel çevresi, kalça çevresi, tokluk kan şekeri, total kolesterol, LDL-Kolesterol, CRP, adiponektin değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı iyileşmeler sağlanırken sistolik ve diastolik kan basınçlarında, açlık kan şekeri, insülin, C-peptid, HOMA-IR, mikroalbuminüri, HDL-Kolesterol, TG, ve ghrelin değerlerinde izlenen iyileşmeler istatistiksel olarak anlamlı değildi. Grubun demografik dağılımı, tedavi sonu değerleri ve *p* değeri Tablo-3'te gösterilmiştir.

Tablo-3: Diyet ve egzersiz önerilen grupta başlangıç ve altı (6) ay sonrası değerler, ortalama değişiklikler (%), ve *p* değeri.

	Başlangıç değerleri	Altı (6) ay sonra	Değişim (%)	<i>p</i>
Ağırlık (kg)	99.32±11.7	94.07±12.6	5.3	0.002
VKİ (kg/m ²)	39.90±5.3	37.82±5.9		0.002
Bel Çevresi (cm)	110.8±10	105.5±11	4.7	0.002
Kalça Çevresi (cm)	117.6±9	113.9±9	3.1	0.008
Sistolik KB (mmHg)	127±30	124±26	1.9	0.236
Diastolik KB(mmHg)	77±13	75±11	2,3	0.337
Açlık KŞ(mg/dl)	110±28.4	105±21.8	3.6	0.100
Tokluk KŞ(mg/dl)	148±66.9	134±47.4	6.1	0.033
İnsülin (IU/mL)	21.8±20.1	16.5±12.7	13.0	0.177
C-Peptid	4.1±1.7	3.7±2.0	10.4	0.124
HOMA IR	5.68	4.70	6.1	0.158
Total Kolesterol (mg/dl)	212±35	200±35	5.2	0.017
HDL-Kolesterol (mg/dl)	43±8	45±8	1.0	0.336
LDL-Kolesterol (mg/dl)	149±33	140±32	4.5	0.009
Trigliserid (mg/dl)	158±57	151±58	3.9	0.233
CRP	11±5	9±6	20	0.033
Malbu(mg/dl)	26±28	23±27	9.5	0.214
Adiponektin (pg/ml)	381±52	416±54	10.3	0.030
Ghrelin (ng/ml)	1.98±0.37	2.20±0.34	14.5	0.064

VKİ; vücut kitle indeksi, KB; kan basıncı, KŞ; kan şekeri HOMA-IR; homeostasis model assesment, TG; trigliserid, CRP; C-reaktif protein, Malbu; mikroalbuminüri.

Sibutramin grubu 12 bayan, 4 erkek, yaş ortalaması 35.5±11.4 yıl, boy ortalaması 162±13 cm olarak oluştu. İnternal hemaroidal agrevasyon nedeniyle bir bayan hasta çalışma dışında kaldı. 99.67±11 kg başlangıç ağırlığından 89.36±12 kg çalışma sonu ağırlığına ulaşarak ortalama yaklaşık olarak 10 kg (% 10) kadar kilo kaybı başarıldı. Sibutramin grubunda VKİ, bel çevresi, kalça çevresi, açlık kan şekeri, tokluk kan şekeri, insülin, C-peptid, HOMA-IR, LDL-Kolesterol, TG, CRP, mikroalbüminüri, adiponektin ve ghrelin değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı iyileşmeler sağlandı. Yine bu gruptaki sistolik ve diastolik kan basınçları, total kolesterol ve HDL-Kolesterol değerlerinde izlenen değişimler ise istatistiksel olarak anlamlı değildi. Tablo-4'te sibutramin grubu tedavi öncesi ve sonrası değerler gösterilmiştir.

Tablo-4: Diyet ve egzersize ilaveten *sibutramin* (n=15) tedavisi başlanan grupta başlangıç ve tedavi sonrası değerler, ortalama değişiklikler (%), ve *p* değeri.

	Başlangıç değerleri	Altı (6) ay sonra	Değişim (%)	<i>p</i>
Ağırlık (kg)	99.67±11	89.36±12	10.2	0.001
VKİ (kg/m ²)	38.80±5.9	35.79±6.6		0.001
Bel Çevresi (cm)	106.9±8	98.8±11	7.6	0.001
Kalça Çevresi (cm)	119.8±12	113.7±12	5.1	0.001
Sistolik KB (mmHg)	122.3±17	120.6±14	0.6	0.674
Diastolik KB (mmHg)	78±10	75±9	2.5	0.404
Açlık KŞ(mg/dl)	109±28	102±16	4	0.044
Tokluk KŞ (mg/dl)	135±51	119±24	7.9	0.033
İnsülin(IU/mL)	18.02±11	14.9±11	14.2	0.001
C-Peptid	3.82±1.6	3.09±1.5	27	0.001
HOMA IR	4.54	3.69		0.015
Total Kolesterol (mg/dl)	210±32	195±25	6.5	0.055
HDL-Kolesterol (mg/dl)	43.87±6	43.7±4	0.7	0.624
LDL-Kolesterol (mg/dl)	149±26	135±25	9.3	0.020
Trigliserid (mg/dl)	185±75	157±63	10.8	0.020
CRP	9.3±4.9	4.5±2.1	42	0.002
Malbu (mg/dl)	74±104	50±75	36	0.002
Adiponektin (pg/ml)	378±30	444±55	19	0.001
Ghrelin (ng/ml)	1.93±0.44	2.20±0.37	18.1	0.013

VKİ; vücut kitle indeksi, KB; kan basıncı, KŞ; kan şekeri HOMA-IR; homeostasis model assesment, TG; trigliserid, CRP; C-reaktif protein, Malbu; mikroalbüminüri.

Orlistat grubu 13 bayan, 3 erkek, 16 gönüllüden oluştu. Bir hasta dispeptik yakınmalar nedeniyle ilaç tedavisine devam etmek istemedi ve çalışma dışı kaldı. Yaş ortalaması 38.3±8.9 yıl olan grubun boy ortalaması 160±9 cm idi. Orlistat tedavisi alan hastalar başlangıç ortalama ağırlığı 98.29±14 kg'dan 6 ay sonunda 90.28±16 kg'a gerileyerek ortalama 8 kg (% 8) verdiler. Orlistat tedavisi alan hastaların VKİ, bel çevresi, kalça çevresi, açlık kan şekeri, tokluk kan şekeri, insülin, C-peptid, HOMA-IR, LDL-Kolesterol, TG, CRP, mikroalbüminüri, sistolik kan basıncı, adiponektin ve ghrelin seviyesinde sağlanan düzeltilmeler istatistiksel olarak anlamlıydı ama diastolik kan basıncı, total kolesterol, HDL-Kolesterol, TG ve mikroalbüminüride sağlanan düzeltilmeler istatistiksel olarak anlamlı değildi. Orlistat ile tedavi edilen grubun değerleri Tablo-5'te özetlenmiştir.

Tablo-5: Diyet ve egzersize ilaveten *orlistat* tedavisi başlanan grupta başlangıç ve tedavi sonrası değerler, ortalama değişiklikler (%), ve *p* değeri.

	Başlangıç değerleri	Altı (6) ay sonra	Değişim (%)	<i>p</i>
Ağırlık (kg)	98.29±14	90.28±16	8.4	0.001
VKİ (kg/m ²)	38.46±7.5	35.32±7.9		0.001
Bel Çevresi (cm)	108.07±12	98.86±14	4.4	0.001
Kalça Çevresi (cm)	119.79±12	113.71±14	5.3	0.001
Sistolik KB (mmHg)	133±22	123±17	6	0.014
Diastolik KB (mmHg)	85±14	79±11	4.6	0.137
Açlık KŞ (mg/dl)	105±26	95±21	9.1	0.001
Tokluk KŞ (mg/dl)	135±38	118±31	7.9	0.001
İnsülin(IU/mL)	16.2±7	13.7±8	15.4	0.022
C-Peptid	3.39±1.4	2.80±1.3	17.9	0.002
HOMA IR	3.72	2.92		0.011
Total-Kolesterol (mg/dl)	205±35	190±38	6.4	0.221
HDL-Kolesterol (mg/dl)	42±8	44±9	4.2	0.419
LDL-Kolesterol (mg/dl)	142±29	124±33	12.1	0.006
Trigliserid (mg/dl)	185±47	157±36	9	0.073
CRP	16±10.3	11±8.3	31.8	0.005
Malbu (mg/dl)	56±100	26±27	15.2	0.075
Adiponektin (pg/ml)	384±44	442±81	15	0.005
Ghrelin (ng/ml)	1.98±0.46	2.22±0.30	17.8	0.038

VKİ; vücut kitle indeksi, KB; kan basıncı, KŞ; kan şekeri HOMA-IR; homeostasis model assesment, TG; trigliserid, CRP; C-reaktif protein, Malbu; mikroalbüminüri.

Her üç grupta da ağırlık kaybı istatistiksel olarak anlamlı iken (Şekil-3) gruplar arası kilo kaybı farkı değerlendirildiği zaman sibutramin grubu ortalama % 10.2 kilo kaybı başardı ve bu kilo kaybı yalnızca diyet+egzersiz önerilen grubun başardığı % 5.3 kilo kaybına göre istatistiksel olarak anlamlı iken orlistat grubunun başardığı % 8.4 kilo kaybına karşı olan üstünlüğü istatistiksel olarak anlamlı değildi. Yine orlistat grubu ile yalnızca diyet+egzersiz önerilen grup arasında kilo kaybı açısından anlamlı bir fark izlenmedi. Her 3 grupta parametrelerde meydana gelen değişikliklerin oransal değerleri Tablo-6'da özetlenmiştir.

Tablo-6: Çalışma sonunda grularda parametrelerin yüzde (%) değişimi.

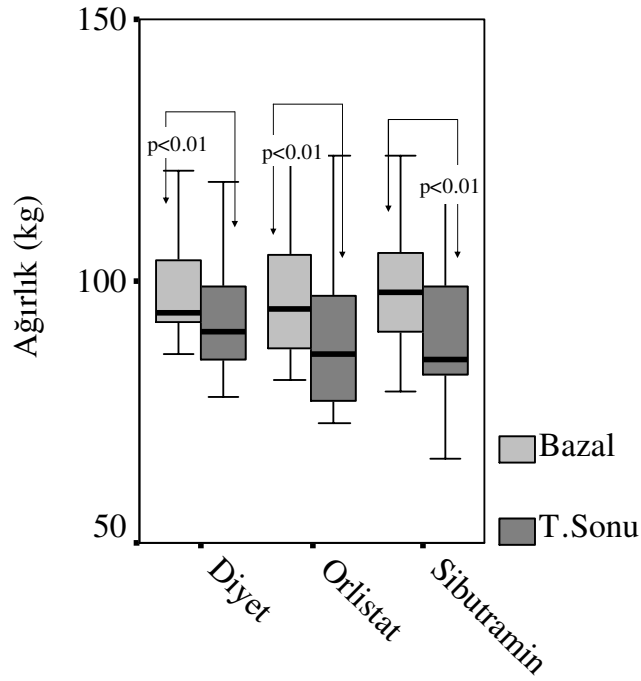
	Diyet+egzersiz grubu	Sibutramin grubu	Orlistat grubu
Ağırlık (kg)	5.3	10.2*	8.4
VKİ (kg/m ²)	5.3	10.2*	8.4
Bel Çevresi (cm)	4.7	7.6*	4.4
Kalça Çevresi (cm)	3.1	5.1	5.3
Sistolik KB (mmHg)	1.9	0.6	6
Diastolik KB (mmHg)	2,3	2.5	4.6
Açlık KŞ (mg/dl)	3.6	4	9.1*
Tokluk KŞ (mg/dl)	6.1	7.9	7.9
İnsülin (IU/mL)	13.0	14.2	15.4
C-Peptid ()	10.4	27	17.9
HOMA IR	6.1	18.9	11.5
Total-Kolesterol (mg/dl)	5.2	6.5	6.4
HDL-Kolesterol (mg/dl)	1.0	0.7	4.2
LDL-Kolesterol (mg/dl)	4.5	9.3	12.1
Trigliserid (mg/dl)	3.9	10.8	9
CRP	20	42*	31.8
Malbu(mg/dl)	9.5	36*	15.2
Adiponektin (pg/ml)	10.3	19	15
Ghrelin (ng/ml)	14.5	18.1	17.8

VKİ; vücut kitle indeksi, KB; kan basıncı, KŞ; kan şekeri HOMA-IR; homeostasis model assesment, TG; trigliserid, CRP; C-reaktif protein, Malbu; mikroalbüminüri

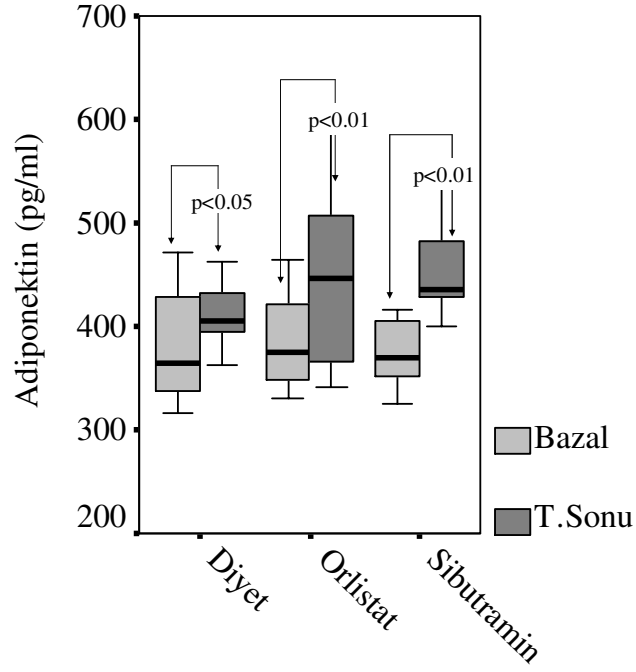
* : diyet+egzersiz grubuna göre oluşan fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0,05).

Sibutramin tedavisi ile oluşan kilo kaybı VKİ, bel çevresi, CRP ve mikroalbüminüri azaltmada diyet+egzersiz grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı iyileşmeler sağladı. Orlistat tedavisi diyet+egzersiz'e göre sadece açlık kan şekerini istatistiksel olarak anlamlı oranda daha fazla azalttı. Diğer parametrelerde de başlangıç değerlerine göre oluşan farkın yüzde (%) oranı için sibutramine ve orlistat grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmedi.

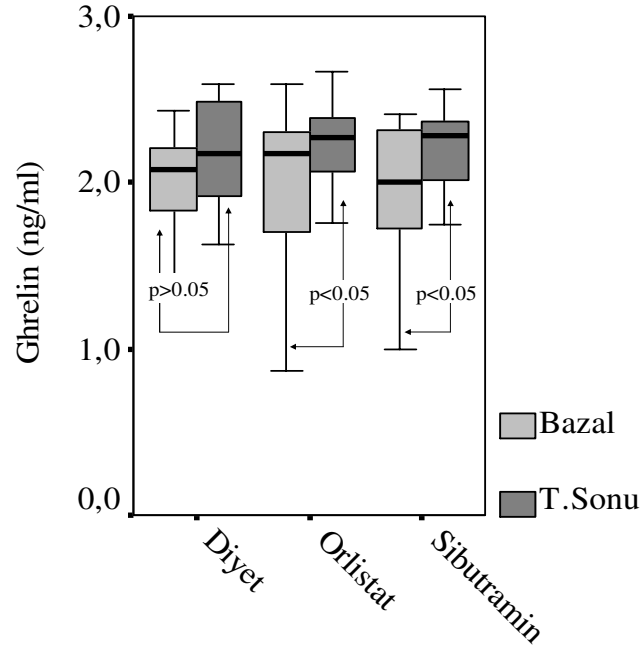
Kilo kaybı ile her üç grupta istatistiksel olarak anlamlı oranda serum adiponektin seviyesinde (Şekil-4) artış sağlanırken, sadece sibutramin ve orlistat tedavisi ile oluşturulan kilo kaybı ghrelin seviyesini (Şekil-5) anlamlı oranda artırdı.



Şekil-3: Altı aylık takip sonunda gruplardaki ağırlık değişimi.



Şekil-4: Altı aylık takip sonunda adiponektin seviyesindeki değişim.



Şekil-5: Altı aylık takip sonunda ghrelin seviyesindeki değişim.

6-TARTIŞMA

Obezite kişinin aldığı kalorinin, yaktığı kaloriden fazla olması sonucu vücut yağının artışı olarak tanımlanır. Obezite, sadece irade güçsüzlüğü sonucu oluşan bir hastalık olmayıp, genetik zemini ve çevresel faktörleri de içine alan multifaktöryel etyolojiye sahip bir hastalıktır (53). Psikososyal durum da dahil olmak üzere pek çok organ ve sistemde sorunlara yol açar. Obeziteye bağlı morbidite ve mortalite endüstriyel ülkelerde en önemli sağlık sorunları arasında yer almakta ve ayrıca hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerde obezite prevalansında artış olmaktadır. Hastalığa bağlı ekonomik yük sağlık sektöründeki harcamaların en önemli kalemlerinden birini oluşturmaktadır (53).

Adiponektin, beyaz yağ dokuda adiposit diferensiyasyonu boyunca salgılanan bir adipositokin olup (10), düşük adiponektin seviyesi insülin rezistansını gelişimini güçlü bir şekilde işaret eder. Plazma adiponektin seviyesi obezite, insülin rezistansı, tip 2 diyabet, KAH ve dislipidemi durumlarında anlamlı olarak düşüktür (11-14, 103). Buradan yola çıkan çoğu araştırmacılar adiponektinin metabolik sendromun önemli bir belirteci olabileceği konusunda hemfikirdirler.

Adiponektin düz kasta glukoz uptakeni ve serbest yağ asidi oksidasyonunu artırarak, hepatik glukoz üretimini azaltarak ve intarsellüler trigliseridi azaltarak insülin duyarlılığını artırır (13). Adiponektin yağ dokudan salınmasına karşın, obez bireylerde daha düşük seviyelerde tespit edilir. Adiponektin serum seviyesi yüksek kişilerde insülin duyarlılığı çok daha fazladır. Düşük adiponektin seviyesine sahip kişiler multivariate analizleriyle CRP, İL-6, TNF- α , sekretuar fosfolipaz A2, e-selectin, intraselüler adhezyon molekül-1, ve VCAM-1 etkileriyle açıklanarak gösterilmiştir ki bu kişiler artmış diyabet riskine sahiptir (167).

Tataranni “İnsülin sekresyonu ve aksiyonunun bozulması ile immün sistem aktivasyonu arasındaki moleküler bağlantı nedir?” sorusunun cevabını aradı. Tataranni sitokinlerin direkt medyatörden çok yan oyuncuları olduğunu ima eden görüş yerine adiponektini insülin rezistansı ile aşırı beslenme arasındaki bağlantının anahtar parçası takdim etmiştir (168). Çalışmalar, adipokinlerin ve bakteriyel lipopolisakkaridlerin inhibitör- β B (I β B)’ı inaktive ettiğini, insülinin ise aktive ettiğini göstermiştir (169). Nükleer faktör- β B (NF- β B)/I β B dimer oranının bozulması NF- β B’nin salınmasına, hücre nükleusunda ve sitoplazmasındaki eylemler ile inflamatuvar

etkilere yol açar (169). I κ B'nin inaktivasyon mutasyonu için heterozigot farelerde insülin cevabının azalmasına yol açmıştır. Obeziteyle ilişkili insülin direnci, salisilatlar ile NF- κ B inhibisyonu veya NF- κ B genetik delesyon durumunda düzelir. İlginç olarak, farelerde yağ doku ve karaciğerde NF- κ B aktivasyonu sistemik insülin direncine yol açarken, kaslardaki NF- κ B'nin aktivasyonu veya inhibisyonu fenotipik değişikliklere yol açmaz (170). Aşırı beslenmeden insülin rezitansına giden olaylar zincirini kırmak için farmakolojik yaklaşım için spesifik NF- κ B inhibitörleri geliştirilmiş olmasına rağmen halen daha inflamasyon ve insülin sekresyon disfonksiyonu arasındaki ilişki için yeterli kanıt yoktur ve insülin aksiyonlarının bozulması ile inflamasyon arasındaki tam kesin moleküler bağlantı halen daha bilinmemektedir.

Metabolik sendromda moleküler seviyede bir defektin varlığı konusunda fikir birliği yoktur. Visceral ve subkutan yağ dokunun katekolaminlere verdiği lipolitik cevap farklıdır, visceral yağ doku artmış adrenerjik aktivite ve daha düşük insülin duyarlılığı ve adipokinleri değiştirir. Visceral obezite azalmış adiponektin seviyesi ile ilişkilidir oysa visceral yağ dokunun artmadığı obezitede adiponektin seviyesi normaldir ve düşük adiponektin ve artmış visceral yağ dokusu bağımsız olarak düşük HDL kolesterol seviyesi ile ilişkilidir (127). Health Professionals Follow-up Study çalışmasında (171) düşük adiponektin seviyesi kontrol grubuna göre artmış 6 yıllık miyokart enfarktüsü riskini işaret etmiş. Yine bu çalışmada egzersiz, sigara, CRP, VKİ, HbA1c, kan basıncı, alkol ve diyabet, HDL kolesterol ile adiponektin arasındaki bağlantıyı açıklamış ve göstermiştir. Bu faktörleri temel alarak sorulacak soru şudur; adiponektin ile inflamasyon arasındaki ilişkinin net bir şekilde ortaya konması acaba metabolik sendromun daha iyi anlaşılmasına ve daha etkin tedavi edilebilmesine yol açar mı? Metabolik sendromun belirteci olarak gösterilen adiponektin, metabolik sendrom komponentlerinin tedavisinde tedavi etkinliği değerlendirmede veya tedavi hedefi olarak kullanılabilir mi?

Valsamakis ve ark. yaptıkları çalışmada obez hastalar orlistat ve sibutramin ile tedavi edildi. Sibutramin ile tedavi edilen grupta (n=21), başlangıç kilolarına göre 6 ay sonunda % 5.4 kilo kaybı ve adiponektin seviyesinde HOMA-S ile birlikte anlamlı bir artış saptadılar. Orlistat ile tedavi edilen grupta ise 6 ay sonunda ancak

% 2.5 kilo kaybı sağlanırken adiponektin ve HOMA-S değerlerinde artış izlediler. Ancak bu artış istatistiksel olarak anlamlı değildi (172).

Koreli non-diabetik premenopozal bayanlarda yapılan çalışmada sibutramin 15 mg günde bir kez 12 hafta boyunca verilmiş. 12 hafta sonunda % 7.2 kilo kaybı sağlanmış. HOMA IR ve serum adiponektin seviyesinde istatistiksel olarak anlamlı iyileşmeler saptamışlar (173).

Orlistat ile yapılan bir çalışmada VKİ'leri 31.10 kg/m²'den 1 yıl sonunda 25.76 kg/m²'ye kadar düşürülmüş. Ve serum adiponektin seviyesine ve HOMA IR değerlerinde anlamlı iyileşmeler sağlanmış (174).

Bu çalışmada yukarıda belirtilen sonuçlara paralel olarak kilo kaybı ile serum adiponektin seviyesinde anlamlı iyileşme izlendi. İnsülin direncinde istatistiksel olarak anlamlı iyileşmeler sağlandığı medikal tedavi gruplarında adiponektin seviyesindeki artış diyet+egzersiz grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı fark oluşturmasa da oransal (%) olarak fazla olduğu görüldü. Yine adiponektin seviyesindeki artış CRP, mikroalbuminüri, dislipidemi gibi metabolik risk faktörlerindeki düzelmeler ile paraleldi. Obezitede medikal tedaviyle ya da yalnızca diyet+egzersiz ile verilen kilo kaybının adiponektin seviyesini anlamlı şekilde artırdığı gözlemlenmiştir.

Ghrelin mideden dolaşıma salınan peptid yapıda bir hormon olup, aynı zamanda bazı dokulardan da sentezlenerek parakrin ve endokrin etkiler oluşturmaktadır. Ghrelin büyüme ve iştahı artırması, yağ birikimi ve glukoneogenesis artırması gibi etkileri ile beyin ve periferal dokularda enerjinin harcanması ve depolanmasında görevli olan ve en son keşfedilen anabolik hormon olarak kabul edilmektedir (17). Zayıf bireylere göre obez kişiler daha düşük ghrelin seviyelerine sahiptir (21). Obez bireylerde diyetle oluşturulan kilo kaybı sonrası ghrelinin dolaşımdaki seviyesi artmıştır (32).

Günümüzde periferal oreksijenik etkisi olan tek ajan ghrelindir, intravenöz verilmesi oreksijenik etkiyi başlatır. Ghrelin anoreksiya nevroza gibi beslenme bozukluklarının tedavisinde faydalı olabilir. Ghrelinin oreksijenik etkisinin bloklanması veya nötralizasyonu obezite tedavisinde kullanımı akılcı bir yaklaşım olarak görünmektedir. Bununla birlikte iştah mekanizması çok sayıda faktör tarafından düzenlenir. Gerçekten de GHS-R (ghrelin GH salınımı ve iştah arttırıcı

etkisini bu reseptör üzerinden gösterir) geninin farelerde inaktive edilmesi (GHSR-null mice) beslenme bozukluğuna yol açmamıştır (132)

Ghrelin ile ilgili araştırmaların büyük çoğunluğu besin alımının düzenlenmesi ve bununla ilişkili endokrin fonksiyonlara odaklanmıştır. Ama GHS-R' nin çeşitli immün hücre alt gruplarında gösterilmesi ghrelinin bu hücreler üzerinden immünoregülatuar etkilerinin olabileceğini akla getirmektedir. Dixit ve ark. ghrelinin GHS-R üzerinden proinflamatuvar sitokinlerin, İL-1 β , İL-6 ve TNF- α 'nın mRNA ve protein üretimini güçlü bir şekilde inhibe ettiğini göstermişlerdir (175). Henüz yeterli kanıtlar gösterilememesine karşın ghrelinin inflamasyon üzerindeki baskılayıcı etkisi ve obezitede kilo alımına paralel olarak ghrelin seviyesinin azalması obezitede gelişen subklinik inflamasyon ile bağlantılı olabilir. Obezitede subklinik inflamasyon ateroskleroz ve insülin rezistansı gelişimiyle sonuçlanır ve bu durum ghrelinin obezite komplikasyonlarının tedavisinde potansiyel bir ajan olabileceğini göstermektedir.

İnsanlarda yapılan çalışmalarda ghrelin enjeksiyonunun damarlarda genişlemeye sebep olarak kan basıncını düşürdüğu görülmüştür (146). Sağlıklı gönüllülere 10 μ g/kg intra venöz ghrelin verilmesi kan basıncında düşmeye, kalp atım hacminde artışa neden olmuştur (147). Obezitede hipoghrelinemi endotel disfonksiyonu ve ateroskleroz için risk faktörüdür. Shimizu ve arkadaşları (176) ghrelinin, büyüme hormonundan bağımsız olarak endotelial disfonksiyonunu (ateroskleroz erken evre bulgusu olup KVH'lara yol açar) düzelttiğini ve endotelial nitrik oksit üretimini azalttığını ortaya koymuşlardır. Ateroskleroz ile ilişkileri ortaya konulan ghrelinin obezitede düzeylerini artırmak ateroskleroz progresyonunu yavaşlatmak açısından önemli görülmektedir.

Proinflamatuvar bir sitokin olan TNF- α , insülin direncine neden olduğu gibi (177) interlökin-1 β (IL-1 β) üretimini artırır (178). Dixit ve arkadaşları (175) leptinin IL-1 β ve TNF- α başta olmak üzere sitokinlerin üretimini arttırdığını, IL-1 β 'nın ise mideden ghrelin üretimini azalttığını bildirmişlerdir. Asakawa ve arkadaşları (178) ghrelin ile IL-1 β arasında negatif ilişki olduğunu bildirmişlerdir. Zahorska-Markiewicz ve arkadaşları (179) obezitede yüksek TNF- α ve düşük ghrelin düzeylerinin olduğunu ve diyetle oluşturulan kilo kaybında ghrelin düzeyinde artışa TNF- α düzeylerinde azalmanın eşlik ettiğini ortaya koymuşlardır.

İnsulinin ghrelin düzeylerini azalttığı gösterilmiştir. Dereceli olarak hiperinsülinemi oluşturulan (1, 2 ve 4 mÜ/kg/dk) insanlar üzerinde yapılan bir çalışmada normal glisemi esnasında ghrelin sırasıyla % 17, 27 ve 33 oranında düşmüştür (180). İnsulin direnci veya tip 2 diyabeti olan hastalarda ghrelin seviyeleri düşük bulunmuştur. Populasyon taraması çalışmalarında düşük ghrelin seviyeli bireylerde yüksek açlık insülini olduğu tespit edilmiştir (181). Diyabeti olmayan kadınlarda açlık ghrelin düzeyleri ile deri altı yağ kitlesi arasında güçlü bir ilişkinin olduğu ve yine insülin direnci ile ghrelin seviyeleri arasında ters bir ilişkinin olduğu tespit edilmiştir (182). Ghrelin normal ve obez bireylere intra venöz enjeksiyonu sonrası yükselmiş glukoz düzeylerine rağmen insülin sekresyonunu inhibe etmektedir (178). Hayvan çalışmalarından da benzer sonuçlar alınmıştır. İzole rat pankreaslarından *in situ* olarak insülin salınımını inhibe etmiştir (183). Obezitede tedavi ile ghrelin düzeylerinin yükselmesi ise insülin düzeyinin azalmasının nedeni olabilir.

Obezitede cerrahi tedavinin ghrelin üzerine olan etkileri için zıtlıklar bulunmaktadır. Bazı çalışmalarda ghrelin seviyesinde artış saptanırken bazı çalışmalarda hiçbir değişiklik saptanmamıştır. Bu zıtlıkları açıklamak için; Stoeckli ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada *Roux-en-Y gastrik bypass* ile *adjustable silikon gastrik banding* yapılan hastalarda ghrelin seviyesini karşılaştırmışlar. Roux-en-Y gastrik bypass sonrası hastalar ortalama 29.5 kg kaybetmişler ama plazma ghrelin seviyesinde artış izlenmesine karşın bu artış istatistiksel olarak anlamlı değildi. Adjustable silikon gastrik banding kolundaki hastalarda daha az kilo kaybetmelerine karşın plazma ghrelin seviyesi istatistiksel olarak anlamlı miktarda artış göstermiş. Stoeckli bu sonuçları daha fazla kilo kaybı olmasına rağmen Roux-en-Y gastrik bypass ile midenin büyük bölümünün ve düodenumun çıkarılmasından dolayı plazma ghrelinin primer kaynağı olan mide ve düodenumun olmamasına ve plazma ghrelin cevabının azalmasına bağlamışlar. Ayrıca Roux-en-Y gastrik bypass kolunda daha fazla oluşan kilo kaybında iştah stimülanı olan ghrelinin üretiminin adjustable silikon gastrik banding koluna göre daha az olmasının da katkısı olabileceğini belirtmişlerdir (184).

Gastrik bandlama, Roux-en-Y gastrik bypass ve biliopankreatik diversiyon sonrası plazma ghrelin seviyesi için farklı sonuçlar bildirilmesi Langer ve

arkadaşlarını bunun sebeplerini araştırmaya yönlendirmiş. Sleeve gastrektomi ve laparoskopik adjustable gastrik bantlama sonrası plazma ghrelin seviyelerini takip etmişler. Operasyon sonrası birinci günde Sleeve gastrektomi yapılanlarda ghrelin seviyesinde önemli düşüş izlenmiş ve bu seviye 6 ay ve 12 ay sonra devam etmiş. Laparoskopik adjustable silikon gastrik banding yapılan hastalarda ise operasyon sonrası birinci günde düşüş izlenmeyip 6 ay ve 12 ay sonra artış izlenmiş ve bu kilo kaybı arttıkça ghrelin seviyesi de artmış (33).

Literatürde obezitede medikal tedavinin ghrelin seviyesine etkisini araştıran bir çalışmaya rastlamadık. Çalışmamız bu yönüyle önem arz etmektedir. Bu çalışmada sibutramin ve orlistat ile tedavi edilen kollarda serum ghrelin seviyesinde artış gözlemlendi. Diyet+egzersiz grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir artış izlenmemesine karşın ghrelin seviyesinde artma eğilimi vardı. Daha fazla hasta içeren çalışmalarda bu eğilim belki istatistiksel olarak anlamlılık kazanabilir. Henüz yayınlanmış kanıtlar yeterli olmamasına rağmen obezitede kilo kaybı ile inflamatuvar markırların gerilemesinde ghrelinin inflamasyon üzerindeki baskılayıcı etkilerinin katkısı olabilir. Bu çalışmada ghrelinin istatistiksel olarak anlamlı miktarda arttığı medikal tedavi gruplarında inflamasyon belirteci olan CRP seviyesi kilo kaybı ile paralel olarak azaldı. Yine bu çalışmada ghrelin artışı ile insülin seviyesi arasında negatif bir korelasyon vardı. Bu durum insülinin ghrelin seviyesini düzenlediği ve artan insülin seviyesinin ghrelini baskıladığını belirten bilgiler ile uyumludur (156).

Sibutramin ve orlistat tedavisi sonucu oluşan ghrelin seviyesindeki artışın literatürdeki cerrahi tedavi sonrası birbirine zıt sonuçlara açıklık getirmede katkısının olacağı fikrindeyiz.

Sonuç olarak obezitenin orlistat ve sibutramin ile medikal tedavisi hem serum adiponektin hem ghrelin seviyesini artırırken yalnızca egzersiz ve düşük kalorili diyet ile oluşan kilo kaybı adiponektin seviyesini artırır.

7-KAYNAKLAR

1. World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Geneva 1997 3-5.
2. Flegal KM, Carroll MD, Kuezmarski RJ, Johnson CL. Overweight and obesity in the United States; prevalence and trends, 1960-1964. *Int J Obes* 1998; 22: 39-47.
3. Bouchard C (ed). The genetics of obesity. CRC Pres: Boca Raton, FL, 1994.
4. Prentice AM, Jebb SA. Obesity in Britain: gluttony or sloth? *Br Med J* 1995; 7002: 437-439.
5. Sowers JR. Obesity as a cardiovascular risk factor. *Am J Med* 2003;115(8A):37-41.
6. Egan BM, Greene EL, Goodfriend TL. Insulin resistance and cardiovascular disease. *Am J Hypertens* 2001;14:116-25.
7. Bray GA. Drug treatment of obesity. *Bailliere's Clin and Metab* 1999; 13:131-48.
8. Hauptman JB, Jeunet FS, Hartmann D. Initial studies in humans with the novel gastrointestinal lipase inhibitor Ro 18-0647 (tetrahydrolipstatin). *Am J Clin Nutr* 1992;55(1):309-13.
9. Weyer C, Funahashi T, Tanaka S, Hotta K, Matsuzawa Y, Pratley RE, Tataranni PA. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86(5):1930-5.
10. Maeda K, Okubo K, Shimomura I, Funahashi T, Matsuzawa Y, Matsubara K. Cdna cloning and expression of a novel adipose-specific collagen-like factor, apM1 (adipose most abundant gen transcript 1). *Biochem Biophys Res Commun* 1996;221:286-9.
11. Takahashi M, Arita Y, Yamagata K, Matsukawa Y, Okutomi K, Horie M et al. Genomic structure and mutations in adipose-specific gene, adiponectin. *Int J Obes* 2000;24:861-8.
12. Matsubara M, Maruoka S, Katayose S. Decreased plasma adiponectin concentrations in women with dyslipidemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87(6): 2764-9.
13. Chandran M, Phillips SA, Ciaraldi T, Henry RR. Adiponectin: more than just another fat cell hormone? *Diabetes Care* 2003;26(8):2442-50.

14. Berg AH, Combs TP, Scherer PE. ACRP30/adiponectin: an adipokine regulating glucose and lipid metabolism. *Trends Endocrinol Metab* 2002;13(2):84-9.
15. Arita Y, Kihara S, Ouchi N, Takahashi M, Maeda K, Miyagawa J et al. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem Biophys Res Commun* 1999; 2;257(1): 79-83.
16. Hosoda H, Kojima M, Matsuo H, Kangawa K. Purification and characterization of rat des-Gln14-Ghrelin, a second endogenous ligand for the growth hormone secretagogue receptor. *J Biol Chem* 2000 Jul 21;275(29):21995-2000.
17. Ariyasu H, Takaya K, Tagami T, Tagami T, Ogawa Y, Hosoda K et al. Stomach is a major source of circulating ghrelin, and feeding state determines plasma ghrelinlike immunoreactivity levels in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 4753-8.
18. Horvath TL, Diano S, Sotonyi P, Keiman M, Tschop M. Minireview: ghrelin and the regulation of energy balance—a hypothalamic perspective. *Endocrinology* 2001;142:4163–9.
19. Tschop M, Smiley DL, Heiman ML. Ghrelin induces adiposity in rodents. *Nature* 2000;407:908–13.
20. Wren AM, Seal LJ, Cohen MA, Brynes AE, Frost GS, Murphy KG et al. Ghrelin enhances appetite and increases food intake in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:59-92.
21. Tschop M, Weyer C, Tataranni PA, Devanarayan V, Ravussin E, Heiman ML. Circulating ghrelin levels are decreased in human obesity. *Diabetes* 2001;50(4): 707-9.
22. Sjöström L, Rissanen A, Andersen T, Boldrin M, Golay A, Koppeschaar HPF, Krempf M, for the European Multicentre Orlistat Study Group. Randomised placebo-controlled trial of orlistat for weight loss and prevention of weight regain in obese patients. *Lancet* 1998;352: 167-72.
23. Davidson MH, Hauptman J, GiGirolamo M, Foreyt JP, Halsted CH, Heber D et al. Weight control and risk factor reduction in obese subjects treated for 2 years with orlistat. *JAMA* 1999;281:235-42.
24. Finer N, James WP, Kopelman PG, Lean ME, Williams G. One-year treatment of obesity: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre study of orlistat, a gastrointestinal lipase inhibitor. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000;24(3):306-13.

25. Hollander PA, Elbein SC, Crockett SE, Kaplan RA, Comstock J, Hauptman J. Role of orlistat in the treatment of obese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1998;21:1288-94.
26. Hansen DL, Toubro S, Stock MJ, Macdonald IA, Astrup A. Thermogenic effects of Sibutramine in humans. *Am J Clin Nutr* 1998;68:1180-6.
27. Seagle HM, Gessesen DH, Hill JD. Effects of sibutramine on resting metabolic rate and weight loss in overweight women. *Obes Res* 1998; 6: 115-21.
28. Weiser M, Frishman WH, Michaelson MD, Abdeen MA. The pharmacologic approach to the treatment of obesity. *J Clin Pharmacol* 1997;37:453-73.
29. Bray GA, Ryan DH, Gordon D, Heidingsfelder S, Cerise F, Wilson K. A double-blind randomized placebo-controlled trial of sibutramine. *Obes Res* 1996;4:263-70.
30. Esposito K, Pontillo A, Di Palo C, Giugliano G, Masella M, Marfella R, Giugliano D. Effect of weight loss and lifestyle changes on vascular inflammatory markers in obese women: a randomized trial. *JAMA* 2003 9;289(14):1799-804.
31. Faraj M, Havel PJ, Phelis S, Blank D, Sniderman AD, Cianflone K. Plasma Acylation-Stimulating Protein, Adiponectin, Leptin, and Ghrelin before and after Weight Loss Induced by Gastric Bypass Surgery in Morbidly Obese Subjects *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(4):1594–602.
32. Hansen TK, Dall R, Hosoda H, Kojima M, Kangawa K, Christiansen JS, Jorgensen JO. Weight loss increases circulating levels of ghrelin in human obesity. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002 ;56(2):203-6.
33. Langer FB, Reza Hoda MA, Bohdjalian A, Felberbauer FX, Zacherl J et al. Sleeve gastrectomy and gastric banding: effects on plasma ghrelin levels. *Obes Surg* 2005;15(7):1024-9.
34. Lemura LM, Maziakas MT. Factors that alter body fat, body mass, and fat-free mass in pediatric obesity. *Med ScL Sports Exere* 2002; 34: 487-96.
35. Vega GL. Results of Expert Meetings: Obesity and Cardiovascular Disease. Obesity, the metabolic syndrome, and cardiovascular disease. *Am Heart J* 2001;142(6):1108-16.

36. Katsuki A, Urakawa H, Gabazza EC, Murashima S, Nakatani K, Togashi K et al. Circulating levels of active ghrelin is associated with abdominal adiposity, hyperinsulinemia and insulin resistance in patients with type 2 diabetes mellitus. *Eur J Endocrinol* 2004;151(5):573-7.
37. Osman A. Obezite. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları V. Mezuniyet sonrası Eğitim Kursu 2000: 70-81.
38. Racette SB, Deusinger SS, Deusinger RH. Obesity: overview of prevalence, etiology, and treatment. *Phys Ther* 2003;83(3):276-88.
39. Flegal KM, Carroll MD, Ogden CL, Johnson CL Prevalence and trends in obesity among US adults, 1999-2000. *JAMA* 2002 ;9;288(14):1723-7.
40. Satman İ, Yılmaz T, Sengul A, Salman S, Salman F, Uygur S ve ark. Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: results of the turkish diabetes epidemiology study (TURDEP). *Diabetes Care* 2002;25(9):1551-6.
41. Onat A, Keleş İ, Sansoy V, Ceyhan K, Uysal Ö, Çetinkaya A, Erer B, Yıldırım B. Yetişkinlerimizin 10-yıllık Takibinde Obezite Göstergeleri Artışta: Beden Kitle İndeksi Erkeklerde Koroner Olayların Bağımsız Öngördücüsü. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2001;29:430-6.
42. Aral F, Barbaros U, Bozbora A, Buyru F, Coşkun H, Çizmeci O ve ark. Obezite ve Tedavisi Ed: Bozbora A. Nobel Tıp Kitabevi İstanbul; 2002.
43. Willet WC, Dietz WH, Colditz GA. Guidelines for Healty Weight. *N Eng J Med* 1999;351:527-35.
44. Sheperd TM. Effective Management of Obesity. *The Journal of Family Practice* 2003; 53(1): 34-42.
45. Deurenberg P, Yap M, van Staveren WA. Body Mass Index and Percent Body Fat: A Meta Analysis Among Different Ethnic Groups. *Int J Obes* 1998;22: 1164-71.
46. Bayındır Ü, Bayraktar E, Çağdaş A, Durmaz B, Elar Z, Kabalak T ve ark. Obezite. Ed: Yılmaz C 1995 Nobel Tıp Kitabevi 1995 İzmir.

47. Lyznicki IM, Young DC, Riggs JA, Davis RM. Obesity: assessment and management in primary care. *American Family Physician* 2001;63:2185-96.
48. Lapidus L, Bengtsson C, Larsson B, Pennert K, Rybo E, Sjöström L. Distribution of Adipose Tissue and Risk of Cardiovascular Disease and Death. 12 year follow-up of Participants in the Population Study of Women in Gothenburg; Sweden. *BMJ* 1984;289:1261-3.
49. The practical guide. Identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults. NIH Publication 2000.
50. Janssen I, Katzmarzyk PT, Ross R. Body mass index, waist circumference, and health risk: evidence in support of current national institutes of health guidelines. *Arch Intern Med* 2002; 162:2074-9.
51. Lean MEJ, Han TS, Deurenberg P. Predicting body composition by Body Density From Simple Anthropometric Measurements. *Am J Clin Nutr* 1996;63:4-14.
52. Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults--The Evidence Report. National Institutes of Health. *Obes Res* 1998; 6(2):51-209.
53. Serter R. Obezite Atlası Roche Müstahzarları Sanayi A.Ş. Ankara 2004.
54. Wilmore Jh. Increasing Physical Activity: Alteration in Body Mass and Composition. *Am J Clin Nutr* 1996;63:455-60.
55. Bray GA, Popkin BM. Dietary fat intake does affect Obesity. *Am J Clin Nutr* 1999;70(4):572-3.
56. Al-Mazrou Y. Principles and Practice of Primary Health Care. Kingdom of Saudi Arabia Ministry of Health General Directorate of Health Centers, 1990.
57. Kucznaski RJ, Johnson CL. National Nutrition Surveys Assessing Anthropometric Status. Himes JH (ed). *Anthropometric Assessment of Nutritional Status* 1990:200.
58. Baysal A. Genel Beslenme 1. Baskı, Ankara: Hatiboğlu Yayınevi 2002.
59. Çabuk N, Öztürk Y, Büyükgebiz B. Obesite Gelişiminde Çevresel Faktörler: Anket Çalışması. *DEU Tıp Fakültesi Dergisi* 2001;187-91.

60. Bray GA. Contemporary Diagnosis and Management of Obesity. Pennsylvania; USA: Handbooks in Health Care Co,1998.
61. Seidel Jc, Flegal KM. Assessing Obesity: Classification Epidemiology. Britic Medical Bulletin 1997,53(2): 238-52.
62. Molarius A, Seidell JC, Sans S, Tuomilehto J, Kuulasmaa K. Educational evel and relative Body Weight, and Changes in the Association Over 10 Years- An International Perspective from the WHO Monica Project. Am J Public Health 2000 ;90(8):1260-8.
63. Prentice Am, Black AE, Coward WA. Energy Expenditure in Affluent Societies. Europan Journal of Clinical Nutrition 1996; 50: 93-7.
64. Yanovski SZ, Gormally JF, Leser MS, Gwirtsman HE, Yanovski JA. Binge eating disorder affects outcome of comprehensive very-low-calorie diet treatment. Obes Res 1994; 2(3):205-12.
65. Dickerson L, Carek PJ. Drug therapy for obesity. Am Fam Physician 2000;51:2131-8.
66. Parsons TJ, Power C, Logan S, Summerbell CD. Childhood Predictors of Adult Obesity: A Systematic Review. Int J Obes Relat Metab Disord 1999;9: 1-107.
67. Sinha MK, Ohannesian JP, Heiman ML, Kriauciunas A, Stephens TW, Magosin S, Marco C, Caro JF. Nocturnal rise of leptin in lean, obese, and non-insulin-dependent diabetes mellitus subjects. J Clin Invest 1996; 97:1344-7.
68. Langhans & Seharer. In: World review of nutrition and dietetics. Karger 1992:1-67.
69. Palmiter RD, Erickson JC, Hollopeter G, Baraban SC, Schwartz MW. Life without neuropeptide Y. Recent Prog Horm Res 1998;53:163–199.
70. Pellemounter MA, Cullen MJ, Baker MB, Hecht R, Winters D, Boone T, Collins F. Effects of the obese gene product on body weight regulation in ob/ob mice. Science 1995 Jul 28;269(5223):540-3. Science 1995; 269:540-3.
71. Date Y, Nakazato M, Hashiguchi S, Dezaki K, Mondal MS, Hosoda H et al. Ghrelin is present in pancreatic alpha-cells of humans and rats and stimulates insulin secretion. Diabetes 2002; 51(1):124-9.

72. Prentice AM, Goldberg GR, Jebb SA, Black AE, Murgatroyd PR, Diaz EO. Physiological responses to slimming. *Proc Nutr Soc* 1991; 50(2):44158.
73. Oeser DE. *The [internet Journal of Academic Physician Assistants* 1997; 1(2) - www.ispub.com.
74. Goran MI. *Med Clin North Am* 2000; 84(2):347-62.
75. Leibel RL, Rosenbaum M, Hirsch J. Changes in energy expenditure resulting from altered body weight. *N Eng J Med* 1995; 332(10):673-4.
76. Kissebah AH, Vydelingum N, Murray R, Evans DJ, Hartz AI, Kalkhoff RK, Adams PW. Relation of body fat distribution to metabolic complications of obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 1982; 54(2):254-260.
77. Alpert MA. Obesity Cardiomyopathy: Pathophysiology and Evolution of the Clinical Syndrome. *Am J Med Sci* 2000; 321:225-236.
78. Gorzelniak K, Engeli S, Janke J, Luft FC, Sharma AM Hormonal regulation of the human adipose-tissue renin-angiotensin system: relationship to obesity and hypertension. *J Hypertension* 2002; 20(5):965-73.
79. Jensen MD, Haymond MW, Rizza RA, Cryer PE, Miles JM. Influence of body fat distribution on free fatty acid metabolism in obesity. *J Clin Invest* 1989; 83:1168-73.
80. Sharma AM, Moeller T, Engeli S. Hypertension in obesity: its epidemiology, pathiopathology and treatment efforts. *Dtsch Med Wochenschr* 1999 ;12;124(45):1337-41.
81. Pischon T, Sharma AM Recent developments in the treatment of obesity-related hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2002;11(5):497-502.
82. Ashley FW Jr, Kannel WB. Relation of weight change to changes in atherogenic traits: the Framingham Study. *J Chronic Dis* 1974;27(3):103-14.
83. Kyzer S, Charuzi I. Obstructive Sleep Apnea in the Obese. *World J Surg* 1998; 22:998-1001.
84. Hu FE. Overweight and obesity in women: health risks and consequences. *J Womens Health (Larchmt)* 2003;12(2):163-72.

85. Rexrode KM, Hennekens CH, Willett WC, Colditz GA, Stampfer MJ, Rich-Edwards JW, Speizer FE, Manson JE. A prospective study of body mass index, weight change, and risk of stroke in women. *JAMA* 1997 ;277(19):1539-45.
86. Praga M, Hernandez E, Herrero JC, Morales E, Revilla Y, Diaz-Gonzalez R, Rodicio JL. Influence of obesity on the appearance of proteinuria and renal insufficiency after unilateral nephrectomy. *Kidney Int* 2000 ;58(5):2111-8.
87. Pinto-Sietsma SJ, Navis G, Janssen WM, de Zeeuw D, Gans RO, de Jong PE; PREVEND Study Group. A central body fat distribution is related to renal function impairment, even in lean subjects. *Am J Kidney Dis* 2003;41(4):733-41.
88. Stampfer MJ, Maclure KM, Colditz GA, Manson JE, Willett WC. Risk of symptomatic gallstones in women with severe obesity. *Am J Clin Nutr* 1992 ;55(3):652-8.
89. Moran S, Milke P, Rodriguez-Leal G, Uribe M. Ref: Gallstone formation in obese subjects undergoing a weight reduction diet. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1998;22(3):282-4.
90. Scheen AJ, Luyckx FH. Obesity and liver disease. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2002;16(4):703-16.
91. Rich-Edwards JW, Goldman MB, Willett WC, Hunter DJ, Stampfer MJ, Colditz GA, Manson JE. Adolescent body mass index and infertility caused by ovulatory disorder. *Am J Obstet Gynecol* 1994;171(1):171-7.
92. Vermeulen A. Decreased androgen levels and obesity in men. *Ann Med* 1996 ;28(1):13-5.
93. Björntrop. Obesity. *Lancet* 1997;350:423-6.
94. Thompson D, Edelsberg J, Colditz GA, Bird AP, Oster G. Lifetime health and economic consequences of obesity. *Arch Intern Med* 1999 ;119(18):2177-83.
95. Wolf AM, Colditz GA. Current Estimates of The Economic Cost Of Obesity in the United States. *Obes Res* 1998;6:97-106.
96. K SamueL. Medical Management of Obesity: Present and Future Therapy. *J Gast Surg* 2003;7 (4):464-7.

97. Fisher BL, Schauer P. Medical and Surgical Options in The Treatment of Severe Obesity. *The American Journal of Surgery* 2002; 184:9-16.
98. Hensrud DD. Dietary treatment and Long-term weight Loss and Maintenance in Type 2 Diabetes. *Obesity Research* 2001; 9: 348-353.
99. McInnis KJ, Franklin BA, Rippe JM. Counseling for physical activity in overweight and obese patients. *Am Fam Physician* 2003;67(6):1249-1256.
100. Amisola RV, Jacobson MS. Physical activity, exercise, and sedentary activity: relationship to the causes and treatment of obesity. *Adolesc Med* 2003;14(1):23-35.
101. Erdoğan MF. Obesitede Cerrahi Tedavi. 22. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kongresi Eğitim Kursları 1998;60-1.
102. Sugerman HJ. The epidemic of severe obesity: value of surgical treatment. *Mayo Clin Proc* 2000;75:559-72.
103. Arner P. Not all fat is alike. *Lancet* 1998;351:1301-2.
104. Friedman JM. Obesity in the new millennium. *Nature* 2000; 6:404(6778):632-4.
105. Hotamisligil GS. The role of TNF alpha and TNF receptors in obesity and insulin resistance. *J Intern Med* 1999; 245(6): 621-5.
106. Yamauchi T, Kamon J, Waki H, Terauchi Y, Kubota N, Hara K et al. The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipoatrophy and obesity. *Nat Med* 2001; 7(8): 941-6.
107. Weyer C, Funahashi T, Tanaka S, Hotta K, Matsuzawa Y, Pratley RE, Tataranni PA. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 200;186:1930-5.
108. Maeda N, Takahashi M, Funahashi T, Kihara S, Nishizawa H, Kishida K et al. PPAR gamma ligands increase expression and plasma concentrations of adiponectin an adipose derived protein. *Diabetes* 2001; 50:2094-9.
109. Hotta K, Funahashi T, Arita Y, Takahashi M, Matsuda M, Okamoto Y, Iwahashi H et al. Plasma concentration of a novel adipose specific protein adiponectin in type 2 diabetic

patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:1595–9.

110. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Maeda K, Kuriyama H, Okamoto Y et al. Novel modulator for endothelial adhesion molecules: adipocyte-derived plasma protein adiponectin. *Circulation* 1999; 100: 2473–6.
111. Shimada K, Miyazaki T, Daida H. Adiponectin and atherosclerotic disease. *Clin Chim Acta* 2004; 344(1-2): 1-12.
112. Wang Y, Xu A, Knight C, Xu LY, Cooper GJ. Hydroxylation and glycosylation of the four conserved lysine residues in the collagenous domain of adiponectin. Potential role in the modulation of its insulin-sensitizing activity. *J Biol Chem* 2002; 277(22): 19521-9.
113. Combs TP, Berg AH, Obici S, Scherer PE, Rossetti L. Endogenous glucose production is inhibited by the adipose-derived protein Acrp30. *J Clin Invest* 2001; 108(12): 1875-81.
114. Berg AH, Combs TP, Du X, Brownlee M, Scherer PE. The adipocyte-secreted protein Acrp30 enhances hepatic insulin action. *Nat Med* 2001; 7(8): 947-53.
115. Hotta K, Funahashi T, Bodkin NL, Ortmeyer HK, Arita Y, Hansen BC, Matsuzawa Y. Circulating concentrations of the adipocyte protein adiponectin are decreased in parallel with reduced insulin sensitivity during the progression to type 2 diabetes in rhesus monkeys. *Diabetes* 2001; 50: 1126-33.
116. Bogan JS, Lodish HF. Two compartments for insulin-stimulated exocytosis in 3T3-L1 adipocytes defined by endogenous ACRP30 and GLUT4. *J Cell Biol* 1999; 146: 609-20.
117. Smith U, Axelsen M, Carvalho E, Eliasson B, Jansson PA, Wesslau C. Insulin signaling and action in fat cells: associations with insulin resistance and type 2 diabetes. *Ann N Y Acad Sci* 1999; 892: 119-26.
118. Maeda N, Takahashi M, Funahashi T, Kihara S, Nishizawa H, Kishida K et al. PPARgamma ligands increase expression and plasma concentrations of adiponectin, an adipose-derived protein. *Diabetes* 2001; 50(9): 2094-9.
119. Wagner JA, Larson PJ, Weiss S, Miller JL, Doebber TW, Wu MS, Moller DE, Gottesdiener KM. Individual and combined effects of peroxisome proliferator-activated receptor and {gamma} agonists, fenofibrate and rosiglitazone, on biomarkers of lipid and glucose metabolism in healthy nondiabetic volunteers. *J Clin Pharmacol* 2005;45(5):504-13.

120. Okuno A, Tamemoto H, Tobe K, Ueki K, Mori Y, Iwamoto K et al. Troglitazone increases the number of small adipocytes without the change of white adipose tissue mass in obese Zucker rats. *J Clin Invest* 1998;101:1354-61.
121. Fasshauer M, Paschke R, Stumvoll M. Adiponectin, obesity, and cardiovascular disease. *Biochimie* 2004; 86(11): 779-84.
122. Fruchart JC, Nierman MC, Stroes ES, Kastelein JJ, Duriez P. New risk factors for atherosclerosis and patient risk assessment. *Circulation* 2004 Jun 15; 109: III15-9.
123. Okamoto Y, Arita Y, Nishida M, Muraguchi M, Ouchi N, Takahashi M et al. An adipocyte-derived plasma protein, adiponectin, adheres to injured vascular walls. *Horm Metab Res* 2000; 32(2): 47-50.
124. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Maeda K, Kuriyama H, Okamoto Y et al. Novel modulator for endothelial adhesion molecules: adipocyte-derived plasma protein adiponectin. *Circulation* 1999; 100(25): 2473-6.
125. Boden G, Cheung P, Stein TP, Kresge K, Mozzoli M: FFA cause hepatic insulin resistance by inhibiting insulin suppression of glycogenolysis. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2002; 283: 12-9.
126. Matsuda M, Shimomura I, Sata M, Arita Y, Nishida M, Maeda N et al. Role of adiponectin in preventing vascular stenosis: the missing link of adipo-vascular axis. *J Biol Chem* 2002; 277: 37487-91.
127. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Okamoto Y, Maeda K, Kuriyama H et al. Adiponectin, an adipocyte-derived plasma protein, inhibits endothelial NF-kappa signaling through a c-AMP-dependent pathway. *Circulation* 2000; 102: 1296-301.
128. Arner P. The adipocyte in insulin resistance: key molecules and the impact of the thiazolidinediones. *Trends in Endocrinol Metab* 2003; 14(3): 137-45.
129. Kappes A, Loffler G. Influences of iono-mycin, dibutyl-cycloAMP and tumor necrosis factor alpha on intracellular amount and secretion of apM1 in differentiating primary human preadipocytes. *Hormone Metab Res* 2000; 32: 548-54.
130. Kojima M, Hosoda H, Date Y, Nakazato M, Matsuo H, Kangawa K. Ghrelin is a growth hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature* 1999;402: 656-60.

131. Date Y, Kojima M, Hosoda H, Sawaguchi A, Mondal MS, Suganuma T. Ghrelin, a novel growth hormone-releasing acylated peptide, is synthesized in a distinct endocrine cell type in the gastrointestinal tracts of rats and humans. *Endocrinology* 2000 Nov;141(11):4255-61.
132. Sun Y, Wang P, Zheng H, Smith RG. Ghrelin stimulation of growth hormone release and appetite is mediated through the growth hormone secretagogue receptor. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004; 101:4679– 84.
133. Kaiya H, Van Der Geyten S, Kojima M, Hosoda H, Kitajima Y, Matsumoto M, et al. Chicken ghrelin: purification, cDNA cloning, and biological activity. *Endocrinology* 2002;143:3454– 63.
134. Gnanapavan S, Kola B, Bustin SA, Morris DG, McGee P, Fairclough P, et al. The tissue distribution of the mRNA of ghrelin and subtypes of its receptor, GHS-R, in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:2988–91.
135. Wren AM, Small CJ, Ward HL, Murphy KG, Dakin CL, Taheri S et al. The novel hypothalamic peptide ghrelin stimulates food intake and growth hormone secretion. *Endocrinology* 2000; 141: 4325-8.
136. Takaya K, Ariyasu H, Kanamoto N, Iwakura H, Yoshimoto A, Harada M et al. Ghrelin strongly stimulates growth hormone release in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 4908-4911
137. Nakazato M, Murakami N, Date Y, Kojima M, Matsuo H, Kangawa K, et al. A role for ghrelin in the central regulation of feeding. *Nature* 2001;409:194– 8.
138. Shuto Y, Shibasaki T, Otagiri A, Kuriyama H, Ohata H, Tamura H et al. Hypothalamic growth hormone secretagogue receptor regulates growth hormone secretion, feeding, and adiposity. *J Clin Invest* 2002;109:1429 – 36.
139. Farooqi IS, Jebb SA, Langmack G, Lawrence E, Cheetham CH, Prentice AM et al. Effects of recombinant leptin therapy in a child with congenital leptin deficiency. *N Engl J Med* 1999;341:879– 84.
140. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994;372:425– 32.

141. Wren AM, Small CJ, Abbott CR, Dhillo WS, Seal LJ, Cohen MA et al. Ghrelin causes hyperphagia and obesity in rats. *Diabetes* 2001;50:2540– 7.
142. Toshinai K, Date Y, Murakami N, Shimada M, Mondal MS, Shimbara T et al. Ghrelin-induced food intake is mediated via the orexin pathway. *Endocrinology* 2003;144:1506– 12.
143. Ishii S, Kamegai J, Tamura H, Shimizu T, Sugihara H, Oikawa S. Role of ghrelin in streptozotocin-induced diabetic hyperphagia. *Endocrinology* 2002;143:4934-7.
144. Muller AF, Janssen JA, Hofland LJ, Lamberts SW, Bidlingmaier M, Strasburger CJ, van der Lely AJ. Blockade of the growth hormone (GH) receptor unmasks rapid GH-releasing peptide-6-mediated tissue-specific insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:590-3.
145. Broglio F, Arvat E, Benso A, Gottero C, Muccioli G, Papotti M et al. Ghrelin, a natural GH secretagogue produced by the stomach, induces hyperglycemia and reduces insulin secretion in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:5083– 6.
146. Wiley KE, Davenport AP. Comparison of vasodilators in human internal mammary artery: ghrelin is a potent physiological antagonist of endothelin-1. *Br J Pharmacol* 2002; 136(8): 1146-52.
147. Nakai Y, Hosoda H, Nin K, Ooya C, Hayashi H, Akamizu T et al. Plasma levels of active form of ghrelin during oral glucose tolerance test in patients with anorexia nervosa. *Eur J Endocrinol* 2003; 149: 1–3.
148. Nagaya N, Uematsu M, Kojima M, Ikeda Y, Yoshihara F, Shimizu W et al. Chronic administration of ghrelin improves left ventricular dysfunction and attenuates development of cardiac cachexia in rats with heart failure. *Circulation* 2001;104:1430– 5.
149. Kamegai J, Tamura H, Shimizu T, Ishii S, Sugihara H, Oikawa S. Regulation of the ghrelin gene: growth hormone-releasing hormone upregulates ghrelin mRNA in the pituitary. *Endocrinology* 2001;142:4154–7.
150. Yildiz BO, Suchard MA, Wong ML, McCann SM, Licinio J. Alterations in the dynamics of circulating ghrelin, adiponectin, and leptin in human obesity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004;101:10434– 9.

151. Tschop M, Wawarta R, Riepl RL, Friedrich S, Bidlingmaier M, Landgraf R, Folwaczny C. Post-prandial decrease of circulating human ghrelin levels. *J Endocrinol Invest* 2001;24:RC19–21.
152. Arvat E, Di Vito L, Broglio F, Papotti M, Muccioli G, Dieguez C et al. Preliminary evidence that ghrelin, the natural GH secretagogue (GHS)-receptor ligand, strongly stimulates GH secretion in humans. *J Endocrinol Invest* 2000;23:493–5.
153. Broglio F, Benso A, Gottero C, Prodham F, Grottoli S, Tassone F et al. Effects of glucose, free fatty acids or arginine load on the GH-releasing activity of ghrelin in humans. *Clin Endocrinol* 2002;57:265–71.
154. Cummings DE, Weigle DS, Frayo RS, Breen PA, Ma MK, Dellinger EP, Purnell JQ. Plasma ghrelin levels after diet-induced weight loss or gastric bypass surgery. *N Engl J Med* 2002;346:1623–30.
155. Otto B, Cuntz U, Fruehauf E, Wawarta R, Folwaczny C, Riepl RL et al. Weight gain decreases elevated plasma ghrelin concentrations of patients with anorexia nervosa. *Eur J Endocrinol* 2001;145:669–73.
156. Shiiya T, Nakazato M, Mizuta M, Date Y, Mondal MS, Tanaka M et al. Plasma ghrelin levels in lean and obese humans and the effect of glucose on ghrelin secretion. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:240–4.
157. Liu YL, Connoley IP, Harrison J, Heal DJ, Stock MJ. Comparison of the thermogenic and hypophagic effects of sibutramine's metabolite 2 and other monoamine reuptake inhibitors. *Eur J Pharmacol* 2002; 452:49-56.
158. Hansen D, Toubro S, Stock MJ, Macdonald IA, Astrup A. The effect of sibutramine on energy expenditure and appetite during chronic treatment without dietary restriction. *Int J Obes* 1999;23:1016-24.
159. James WP, Astrup A, Finer N, Hilsted J, Kopelman P, Rossner S, Saris WH, Van Gaal LF. Effect of sibutramine on weight maintenance after weight loss: a randomised trial. STORM Study Group. Sibutramine Trial of Obesity Reduction and Maintenance. *Lancet* 2000; 356:2119-25.
160. Bray GA, Blackburn GL, Ferguson JM, Greenway FL, Jain AK, Mendel CM et al. Sibutramine produces dose-related weight loss. *Obes Res* 1999;7:189-98.

161. Finer N. Sibutramine in clinical practice. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001;25(4):12-5.
162. Heal DJ, Cheetham SC, Prow MR, Martin KF, Buckett WR. A comparison of the effects on central 5-HT function of sibutramine hydrochloride and other weight-modifying agents. *Br J Pharmacol* 1998;125(2):301-8.
163. Rössner S, Sjöström L, Noack R, Meinders AE, Nosedá G. Weight loss, weight maintenance, and improved cardiovascular risk factors after 2 years treatment with orlistat for obesity. *European Orlistat Obesity Study Group. Obes Res* 2000;8(1):49-61.
164. Broom I, Wilding J, Stott P, Myers N. Randomised trial of the effect of orlistat on body weight and cardiovascular disease risk profile in obese patients: UK Multimorbidity Study. *Int J Clin Pract* 2002;56(7):494-9
165. Rissanen A, Lean M, Rossner S, Segal KR, Sjöström L. Predictive value of early weight loss in obesity management with orlistat: an evidence-based assessment of prescribing guidelines. *Int J Obes* 1999; 23(5):577.
166. Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN, Sjöström 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(1):155-61.
167. Lindgarde F. The effect of orlistat on body weight and coronary heart disease risk profile in obese patients: the Swedish Multimorbidity Study. *J Intern Med* 2000;248(3):245-54.
168. Tataranni PA, Ortega E. A burning question: does an adipokine-induced activation of the immune system mediate the effect of overnutrition on type 2 diabetes? *Diabetes* 2005;54(4):917-27.
169. Bjorkbacka H, Kunjathoor VV, Moore KJ, Koehn S, Ordija CM, Lee MA et al. Reduced atherosclerosis in MyD88-null mice links elevated serum cholesterol levels to activation of innate immunity signaling pathways. *Nat Med* 2004;10:416–21.
170. Yuan M, Konstantopoulos N, Lee J, Hansen L, Li ZW, Karin M, Shoelson SE: Reversal of obesity- and diet-induced insulin resistance with salicylates or targeted disruption of Ikkbeta. *Science* 2001 293:1673–7.

171. Pischon T, Girman CJ, Hotamisligil GS, Rifai N, Hu FB, Rimm EB: Plasma adiponectin levels and risk of myocardial infarction in men. *JAMA* 2004;291:1730–1737.
172. Valsamakis G, McTernan P, Chetty R, Al Daghri N, Field A, Hanif W, Barnett AH, Kumar S. Modest weight loss and reduction in waist circumference after medical treatment are associated with favorable changes in serum adipocytokines. *Metabolism* 2004 ;53(4):430-4.
173. Kim DM, Yoon SJ, Ahn CW, Cha BS, Lim SK, Kim KR, Lee HC, Huh KB. Sibutramine improves fat distribution and insulin resistance, and increases serum adiponectin levels in Korean obese nondiabetic premenopausal women. *Diabetes Res Clin Pract* 2004;66;1:139-44.
174. Hsieh CJ, Wang PW, Liu RT, Tung SC, Chien WY, Chen JF et al. Orlistat for obesity: benefits beyond weight loss. *Diabetes Res Clin Pract* 2005;67(1):78-83.
175. Dixit VD, Schaffer EM, Pyle RS, Collins GD, Sakthivel SK, Palaniappan R, Lillard JW Jr, Taub DD. Ghrelin inhibits leptin- and activation-induced proinflammatory cytokine expression by human monocytes and T cells. *J Clin Invest* 2004;114(1): 57-66.
176. Shimizu Y, Nagaya N, Teranishi Y, Imazu M, Yamamoto H, Shokawa T et al. Ghrelin improves endothelial dysfunction through growth hormone-independent mechanisms in rats. *Biochem Biophys Res Commun* 2003; 310(3): 830-5.
177. Arner P. The adipocyte in insulin resistance: key molecules and the impact of the thiazolidinediones. *Trends Endocrinol Metab* 2003; 14(3): 137-45.
178. Asakawa A, Inui A, Kaga T, Yuzuriha H, Nagata T, Ueno N et al. Ghrelin is an appetite-stimulatory signal from stomach with structural resemblance to motilin. *Gastroent* 2001;120: 337–45.
179. Zahorska-Markiewicz B, Mizia-Stec K, Olszanecka-Glinianowicz M, Janowska J. Effect of weight reduction on serum ghrelin and TNFalpha concentrations in obese women. *Eur J Intern Med* 2004; 15(3): 172-5.
180. Saad MF, Bernaba B, Hwu CM, Jinagouda S, Fahmi S, Kogosov E, Boyadjian R. Insulin regulates plasma ghrelin concentration. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87(8): 3997-4000.

- 181.** Kellokoski E, Horkko S, Kauma H, Kesaniemi YA, Ukkola O. Low plasma ghrelin is associated with insulin resistance, hypertension, and the prevalence of type 2 diabetes. *Diabetes* 2003; 52: 2546–53.
- 182.** Goldstone AP, Thomas EL, Brynes AE, Castroman G, Edwards R, Ghatei MA et al. Elevated fasting plasma ghrelin in Prader–Willi syndrome adults is not solely explained by their reduced visceral adiposity and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 1718–26.
- 183.** Tolle V, Bassant MH, Zizzari P, Poindessous-Jazat F, Tomasetto C, Epelbaum J, Bluet-Pajot MT. In vivo and in vitro effects of ghrelin/motilin-related peptide on growth hormone secretion in the rat. *Neuroendoc* 2001; 73: 54–61.
- 184.** Stoeckli R, Chanda R, Langer I, Keller U. Changes of body weight and plasma ghrelin levels after gastric banding and gastric bypass. *Obes Res* 2004;12(2):346-50.

8-ÖZGEÇMİŞ

Mart 1977’de Ordu ili Fatsa ilçesinde doğdum. İlk ve orta öğretimimi Fatsa’da bitirdim. Liseyi İzmir Atatürk Lisesinde okudum. 1994 yılında kazandığım Samsun On Dokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesinden 2000 yılında mezun oldum. Bir yıl süreyle Çorum ili Sungurlu ilçesi Sosyal Sigortalar Kurumu (SSK) Dispanserinde pratisyen hekim olarak çalıştım. 2001 yılında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı’da ihtisasa başladım. İngilizce biliyorum. Evli ve iki çocuk babasıyım.