



T. C.
GAZIANTEP ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**OBEZ VE SPORCULARDA SERUM İRİSİN, ADROPİN VE
PREPTİN DEĞERLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

Beytullah ÖZKAYA
YÜKSEK LİSANS TEZİ

FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI

DANIŞMAN
Yrd. Doç. Dr. Davut Sinan KAPLAN

GAZIANTEP

2016



T. C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**OBEZ VE SPORCULARDA SERUM İRİSİN, ADROPİN VE
PREPTİN DEĞERLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

Beytullah ÖZKAYA
YÜKSEK LİSANS TEZİ

FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI

DANIŞMAN
Yrd. Doç. Dr. Davut Sinan KAPLAN

GAZİANTEP
2016

T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI

OBEZ VE SPORCULARDA SERUM İRİSİN, ADROPİN VE PREPTİN
DEĞERLERİNİN ARAŞTIRILMASI

BEYTULLAH ÖZKAYA

Tez Savunma Tarihi: 27.07.2016

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Onayı

Prof.Dr. Mehmet TARAKÇIOĞLU
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

Bu tez çalışmasının bir “Yüksek Lisans” derecesi için uygun ve yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.

Prof. Dr. Cahit BAĞCI
Fizyoloji Anabilim Dalı Başkanı

Bu tez tarafımda okunmuş, kapsamı ve niteliği açısından bir “Yüksek Lisans” tezi olarak kabul edilmiştir.

Yrd. Doç. Dr. Davut Sinan KAPLAN
Tez Danışmanı

Bu tez tarafımda okunmuş, kapsamı ve niteliği açısından bir “Yüksek Lisans” tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Jürisi

İmzası

Prof. Dr. Cahit BAĞCI

Yrd. Doç. Dr. Davut Sinan KAPLAN

Yrd. Doç. Dr. Hakim ÇELİK

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün aşamalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

27.07.2016

Beytullah ÖZKAYA



TEŞEKKÜR

Yaptığım bu çalışmanın konusunun belirlenmesinde, deneysel çalışmaların yönlendirilmesinde, sonuçların değerlendirilmesi ve tezimin yazım aşamasında yapmış olduğu büyük katkılarından dolayı ve ayrıca tecrübelerinden yararlanırken göstermiş olduğu hoşgörü ve sabırdan dolayı değerli danışman hocam Yrd. Doç. Dr. Davut Sinan KAPLAN' a teşekkür ederim.

Tez çalışmam süresince her konuda öneri ve eleştirileriyle yardımlarını esirgemeyen değerli hocalarım Prof. Dr. Cahit BAĞCI, Prof. Dr. Ramazan Bal, Doç. Dr. Şeniz DEMİRYÜREK, Doç. Dr. Tuncer DEMİR ve Uzm. Dr. Tuğba KILIÇ a teşekkür ederim.

Deneylerimi yaparken ve tez yazım aşamasında yardımlarını, değerli vakitlerini hiç esirgemeyen değerli mesai arkadaşlarım Arş. Gör. Caner YILDIRIM, Arş. Gör. Ziya ÇAKIR ve Gaziantep Üniversitesi Fizyoloji Anabilim Dalı ailesindeki tüm arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Tüm hayatım boyunca maddi ve manevi her türlü desteklerini sürekli yanımda hissettiğim babam **Mehmet ÖZKAYA**, annem **Hanım ÖZKAYA** ve beni varlığıyla güçlendiren sevgili eşim **Damla ÖZKAYA**' ya en kalbi duygularıyla sonsuz teşekkür ederim.

Beytullah ÖZKAYA

Gaziantep
2016

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR ve SİMGELER	iv
ŞEKİL LİSTESİ	v
TABLO LİSTESİ	vi
ÖZET	1
ABSTRACT	2
1. GİRİŞ ve AMAÇ	3
2. GENEL BİLGİLER	5
2.1. Obezitenin Tanımı	5
2.2. Obezitenin Sınıflandırılması	6
2.3. Obezitenin Epidemiyolojisi	8
2.4. Obezitenin Prevalansı	10
2.5. Obezitenin Etyopatogenezi	13
2.6. Obeziteye Neden Olan Faktörler	14
2.6.1. Obezitenin patolojik nedeni olarak beslenme regülasyon bozukluğu:	15
2.6.2. Psikojenik obezite:.....	15
2.6.3. Obeziteye neden olan nörojenik bozukluklar:	15
2.6.4. Obezitede genetik faktörler:.....	16
2.7. Obezitenin Tedavisi	16
2.7.1. Diyet tedavisi	17
2.7.2. Davranış değişikliği tedavisi.....	17
2.7.3. İlaç tedavisi	18
2.7.4. Cerrahi tedavi.....	18
2.7.5. Egzersiz tedavisi	19
2.8. İrisin	19
2.9. Adropin	24
2.10. Preptin.....	26
3. GEREÇ VE YÖNTEM	29
3.1. Deney Gruplarının Belirlenmesi	29
3.2. Kan Örneklerinin Toplanması	29
3.3. Serum İrisin Miktarının Belirlenmesi	29

3.4. Serum Adropin Miktarının Belirlenmesi	30
3.5. Serum Preptin Miktarının Belirlenmesi	30
3.6. İstatistiksel Yöntem	31
4. BULGULAR.....	32
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	37
6. KAYNAKLAR	46



KISALTMALAR ve SİMGELER

ATP	: Adenozin Trifosfat
BAD	: Beyaz Adipoz Doku
BKİ	: Beden Kitle İndeksi
DM	: Diyabetes Mellitus
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
ELISA:	: Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay
ENHO:	: Energy homeostasis associated gene (Enerji homeostazı ilişkili gen)
eNOS	: Endotelyal Nitrik Oksit Sentaz
FGF21:	: Fibroblast büyüme faktörü 21
FNDC5	: Fibronektin tip III domaini içeren protein 5
Hb	: Hemoglobin
HDL	: Yüksek Dansiteli Lipoprotein
KAD	: Kahverengi Adipoz Doku
MI	: Miyokard Infarktüsü
HOMA	: Homeostasis model assessment
HRP	: Horseradish peroksidaz
IGF II	: Insulin-like growth factor 2
IL-6	: İnterlökin-6
SBKK	: Sağlıklı Beslenelim Kalbimizi Koruyalım
PGC 1- α	: Peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha
PPAR α	: Peroxisome proliferator-activated receptors alpha
TK	: Total Kolesterol
TEKHARF	: Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalıkları ve Risk Faktörleri
TG	: Trigliserid
TOAD	: Türkiye Obezite Araştırma Derneği
TURDEP	: Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Çalışması
TOHTA	: Türkiye Obezite ve Hipertansiyon Araştırması
UCP 1	: Uncoupling protein 1

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Dünyada 2008 ve 2015 yıllarındaki obezite prevalansı	9
Şekil 2: İrisin aminoasit dizilimi	20
Şekil 3: Beyaz yağ dokusunda irisin kahverengileşmeye etkisi	22
Şekil 4: PGC-1 α ve İrisin ile egzersize bağlı yağ doku kahverengileşmesi	23
Şekil 5: Adropin aminoasit dizilimi	24
Şekil 6: Preptin amino asit dizilim	26
Şekil 7: Preptin ile IGF2 ile insülin sekresyonunun düzenlenmesi.....	27
Şekil 8: Grupların serum irisin miktarı.....	34
Şekil 9: Grupların serum adropin miktarı.....	35
Şekil 10: Grupların serum preptin miktarları	36

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Yetişkinlerde BKİ' ye göre zayıflık, fazla kiloluluk ve obezite sınıflandırması	7
Tablo 2: Vücut yağ yüzdesi sınırları	8
Tablo 3: Bel çevresi ölçümünün sınırları.....	8
Tablo 4: Türkiye'de bölgelere göre obezite prevalansı	13
Tablo 5: Deney gruplarının demografik özellikleri	32
Tablo 6: Grupların serum irisin, adropin ve preptin miktarları	33



ÖZET

OBEZ VE SPORCULARDA SERUM İRİSİN, ADROPİN VE PREPTİN DEĞERLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Beytullah ÖZKAYA
Yüksek Lisans Tezi, Fizyoloji Anabilim Dalı
Tez Danışmanı: Yrd. Doç. Dr. Davut Sinan KAPLAN
Temmuz 2016, 63 sayfa

Obezite tüm dünyada hızla yayılan ve birçok hastalığın altında yatan temel faktörlerden biridir. Günümüzde enerji homeostazisinin düzenlenmesinde periferik dokuların endokrin işlevleri gittikçe önem kazanmaktadır. İrisin, adropin ve preptin enerji homeostazisinin düzenlenmesinde görev alan ve yeni keşfedilmiş endokrin faktörlerdir. İrisin özellikle kas orijinli olup beyaz adipoz dokuyu kahverengi adipoz dokuya çevirerek enerji harcanmasına neden olan bir proteindir. Adropin enerji homeostazisinin düzenlenmesi ve insülin yanıtının sürdürülmesinde rol oynayan ve ENHO geni ile kodlanan bir proteindir. Preptin ise pankreasın β hücrelerinden insülinle birlikte salgılanan peptid yapılı bir hormondur. Bu enerji düzenleyici peptidler obezite ile mücadelede hücreler arası iletişimde rol oynayarak klinik fayda sağlayabileceği düşünülmektedir. Çalışmamız fazla kilolu veya obez (n= 25), düzenli aerobik egzersiz yapan (n=25) ve sedanter (kontrol, n=25) grupları olmak üzere 30-40 yaşları arasındaki erkek bireylerden oluşmaktadır. Tüm kan örnekleri 8 saatlik gece açlığından sonra alınmış ve santrifüj edilerek serum ayrılmıştır. İrisin, adropin ve preptin miktarı ticari olarak bulunan ELISA kiti kullanılarak, hazırlanan serum örneklerinde çalışıldı. Obez grupta serum irisin seviyesi kontrol ve sporcu gruplarından önemli derecede yüksek bulundu ($p<0.01$). Obez grupta serum adropin seviyesi kontrol ve sporcu gruplarından önemli derecede düşük bulundu ($p<0.05$). Serum preptin seviyesi bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Bu çalışmayla sporcu bireylerde serum irisin seviyesinin dinlenme periyodundan sonra sedanter bireylerle aynı seviyede olduğu, obez bireylerde ise kas aktivitesinin fazla olması sebebiyle yükseldiği düşünülmektedir. Ayrıca obez bireylerde serum adropin seviyesinin düşük bulunması obez bireyler için metabolik hastalıklar açısından risk faktörü olarak değerlendirilmektedir. Sonuç olarak, irisinin fizyolojik faydalarından yararlanmak için hareketli bir yaşam tarzı önerilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Obezite, egzersiz, irisin, adropin, preptin

ABSTRACT

INVESTIGATION OF SERUM IRISIN, ADROPIN AND PREPTIN LEVELS IN OBESE AND ATHLETES

Beytullah OZKAYA

MSc Thesis, Department of Physiology

Supervisor: Asst. Prof. Davut Sinan KAPLAN

July 2016, 63 page

Obesity is a swiftly spreading health problem around the world and comprises a basis for many kind of disorders. Nowadays, the role of endocrine functions of peripheral tissues in regulation of the energy homeostasis becomes even more important. Irisin, adropin and preptin which are newfound endocrinologic factors, contribute to the regulation of energy homeostasis. Irisin protein, which turns white adipose tissue into brown adipose tissue and causes energy expenditure, is particularly indigenous to muscle. Adropin is a protein encoded by ENHO gene which participates in regulation energy homeostasis and maintaining of insulin response. Preptin, on the other hand is a peptide hormon co-secreted with insulin from the pancreatic β cells. These energy regulatory peptides are considered chief important mediators taking charge in cellular communication that may provide clinical benefit in fighting against obesity. Seventy five male individuals between the ages of 30 and 40 were included in the study, consisting of three groups, obese group (n=25), professional athletes group (n=25) and sedentary (control) group (n=25). All blood samples are collected after 8 hours overnight fasting period, and serum was separated by centrifugation. The levels of irisin, adropin and preptin were studied in serum samples by using a commercially available ELISA kit. The level of serum irisin in the obese group was significantly higher than those in professional athletes and control groups ($p<0.01$). Conversely, serum adropin level in the obese group was significantly lower in comparison with the other groups. There was no differences between groups in respect to the levels of preptin. The data presented in the current study imply that serum irisin level of professional athletes group following a resting period decreased and become comparable to the serum irisin levels of sedentary group while the irisin levels in obese group elevated due to the increased muscle activity. Also, the presence of low serum adropin level in obese group might possibly be a risk factor for metabolic diseases. In conclusion, in order to take advantage of physiological effects of irisin, a non-sedentary lifestyle is recommended.

Keywords: Obesity, exercise, irisin, adropin, preptin

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Obezite tüm dünyada hızla yayılan ve birçok hastalığın altında yatan temel faktörlerden biridir. Günümüzde besin maddelerine ulaşmanın kolaylığı ve hareketsiz yaşam en genel obezite nedenleridir (1). Egzersizin sağlık üzerine faydalı olduğu bilinmektedir fakat bu etkisini nasıl gerçekleştirdiği tam olarak anlaşılmamıştır (2). Enerji homeostazisi kavramı, adipoz dokuda enerjinin saklanması, beslenme davranışı ve enerji harcanmasının dahil olduğu metabolik olayları belirtmektedir. Enerji homeostazisinin düzenlenmesi birçok oreksijenik (iştahı uyaran) ve anoreksijenik (iştah baskılayan) peptid hormonların dahil olduğu bir süreçtir. Periferal dokuların enerji homeostazisinde görev aldığı bilinmektedir. Bundan dolayı araştırmalar periferal dokuların endokrin işlevleri ve enerji dengesinde etkili olan veya olduğu düşünülen moleküller üzerine yoğunlaşmıştır (3,4). Enerji homeostazisinin düzenlenmesinde periferal dokuların endokrin işlevleri gittikçe önem kazanmaktadır. İrisin, adropin ve preptin enerji homeostazisinin düzenlenmesinde görev alan ve yeni keşfedilmiş endokrin faktörlerdir.

İrisin, özellikle kas orijinli olup beyaz adipoz dokuyu kahverengi adipoz dokuya çevirerek enerji harcanmasına ve dolayısıyla ağırlık kaybına neden olan termojenik bir proteindir. Bu protein hakkında yapılan çalışmalar egzersizin irisin seviyesini değiştirdiğini göstermiştir (5). Bu nedenle obezite ile mücadelede hücrel iletişimde rol oynayarak klinik fayda sağlayabileceğini düşünmekteyiz.

Adropin, lipid metabolizması üzerine etkili kardiyovasküler fonksiyonları olan bir peptittir. Yüksek yağlı diyetle beslenen ve genetik olarak obezite oluşturulmuş sıçanlarda arttığı gösterilmiştir (6). Adropinden yoksun farelerde yapılan başka bir çalışmada ise farelerin adipoz dokuları önemli miktarda artmıştır. Nitrik oksiti etkileyerek endotel hücreleri koruduğu ve dolayısıyla kardiyovasküler bozuklukların tedavisinde etkili olabileceği tartışılmıştır (7). Adropinin, obezite ve egzersizle olan ilişkisini gösteren çok az yayın bulunmaktadır.

Preptin, glukoz metabolizması üzerine etkili pankreastan sentezlenen bir peptittir. Preptin'in β hücrelerinden insülinle birlikte salgılanarak, kan glukoz düzeyinin yükseldiği durumlarda, insülin salgısını arttırdığı ve bu şekilde glukoz metabolizmasının

düzenlenmesinde görev aldığı bildirilmiştir (8). İnsülin direnciyle birlikte, yükselmiş preptin düzeyi ve artmış osteokalsin konsantrasyonu obezite ve aşırı kiloyla ilişkili bulunmuştur (9). Yapılan literatür taramasında egzersizde preptin düzeyinin araştırıldığı bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Bu çalışma ile; irisin, adropin ve preptinin obez, sporcu ve kontrol gruplarındaki konsantrasyonlarını karşılaştırarak bu üç endokrin faktörün enerji homeostazisi ile olan ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır. Bakılması planlanan parametrelerin üçünün de enerji metabolizması ile ilişkili olması ve obezitenin giderek artan önemli bir sağlık problemi olarak ortaya çıkması bu çalışmanın planlanmasında etkili olmuştur. Bununla beraber çalışma planlanırken preptin ve adropin düzeylerinin egzersizle nasıl değiştiğini gösteren hiçbir yayına rastlanmaması da dikkate alınmıştır. Bu çalışma, enerji homeostazisinin düzenlenmesinde rol alan yeni fizyolojik faktörlerin belirlenmesi amacı ile de önemlidir. Ayrıca irisin, adropin ve preptinin birlikte değerlendirildiği bir araştırma da bulunamamıştır. Bu çalışmanın gerçekleşmesi sonucunda ortaya çıkabilecek enerji metabolizması ile ilişkili fizyolojik mekanizmalar, ileride obezite ile ilgili yeni terapötik ajanların araştırılmasına da ışık tutabilir.

1. GENEL BİLGİLER

1.1. Obezitenin Tanımı

Tarih boyunca obezite ile ilgili çeşitli tanımlamalar yapılmış olup kimi zaman güçlülük, kudret heybetli gibi terimlerle adlandırılırken kimi zaman da doğurganlık, bereket bolluk ile beraber aynı anlamda kullanılmıştır. Sanayi devrimi ile beraber şişman (obez) kişilerin toplumdaki konumu değişikliğe uğramıştır. Günümüzde yoğun çalışma temposuna ayak uyduracak fiziksel olarak uygun kişilerin aranması, obez veya aşırı kilolu kişilerin yavaş, yetersiz ve sağlıksız gibi tanımlamalarla birlikte anılmalarına neden olmuştur. Çağımızın en önemli sağlık problemlerinden biri olan obezite insanlarda neden olduğu diğer komplikasyonlardan başka toplumla ilgili problemlerden ötürü devamlı, ilerleyici, mortalite ve morbiditesi oldukça yüksek bir sağlık sorunu olarak kabul edilmektedir (10).

Obezite, vücuttaki yağ dokusunun gerekenden fazla miktarda olması şeklinde tanımlanmaktadır. Yetişkin bir erkekte vücut ağırlığının %15-18'ini yağ dokusu oluşturmakta iken kadınlarda bu oran beden ağırlığının %20-25'i kadardır. Yağ dokusu oranı, erkeklerde vücut ağırlığının %25'ini, kadınlarda ise %35'ini aşması halinde aşırı kilo ya da obeziteden söz edilir (11).

Fizyolojik düzeyde bakıldığında obezite, sağlığın olumsuz olarak etkilenmeye başladığı derecede anormal ya da aşırı yağ birikimi olarak tanımlanmaktadır. Bununla beraber, vücut yağını doğrudan ölçmek güç olduğundan beden kitle indeksi gibi dolaylı ölçümler kullanılmaktadır. Yetişkin kişilerde beden kitle indeksi aşırı kiloluluk ve obezitenin ortaya çıkarılmasında en yararlı ve pratik bir göstergedir. Kilogram cinsinden vücut ağırlığının, metre cinsinden boyun karesine bölünmesiyle hesaplanır (12).

Obezite ortaya çıktığı ilk zamanlarda sadece batılı veya gelişmiş ülkelerin bir problemi olarak kabul edilmesine rağmen günümüzde gelişmekte olan ülkelerde de refah ve gelir düzeylerinin artması, batılı hayat tarzı neticesinde fastfood ve yüksek kalorili gıdaların tüketiminin artması, enerji alımı ve harcanması arasındaki dengenin bozulması, hareketsiz yaşam tarzının benimsenmesi ve nihayet köylerden şehre göç olgusu ile birlikte kaçınılmaz hale gelmiştir.

Gerekli önlemler alınması durumunda önlenebilen ölümlerin sigaradan sonraki en önemli nedenini günümüzde obezite oluşturmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2004 bildirisinde çağdaşlaşma ve ekonomik kalkınmanın, hayat standartlarında iyileşmeye neden olarak obeziteyi dünya genelinde bir epidemiy haline getirdiğini ve 21. yüzyılın en önemli sağlık sorunu olarak önemini koruyacağını bildirmiştir (11).

Obezitenin çeşitli metabolik hastalıklar için primer indikatör olduğu düşünülmektedir. Obezitenin temelinde hareketsiz yaşam tarzıyla birlikte yüksek kalorili gıdaların çok miktarda tüketilmesi sonucunda vücutta yağ birikimi olduğu bilinmektedir. “Obesitas” sözcüğü latince olup, “yemekten dolayı” anlamına gelmektedir. Fazla yemeye bağlı olarak vücutta biriken yağ, vücuttan dışarı atılamayarak vücudun belirli bölgelerinde depolanmaktadır. Bu durum vücudun metabolizmasını bozarak çeşitli hastalıklara sebebiyet vermektedir. Ayrıca, vücuttaki yağ birikiminin yanı sıra hormon bozukluğu da obezitenin nedeni olarak sayılabilmektedir (12).

2.2. Obezitenin Sınıflandırılması

Obezitenin ortaya konulmasında, değerlendirilmesinde ve sınıflandırılmasında birçok yöntemin bulunmasıyla birlikte DSÖ'nün obezitenin belirlenmesinde ve sınıflandırılmasında esas aldığı ve yaygın olarak kullandığı yöntem Beden Kitle İndeksi (BKİ)'dir. BKİ bireyin vücut ağırlığının (kg), boy uzunluğunun (m cinsinden) karesine ($BKI=kg/m^2$) bölünmesiyle elde edilen sayısal bir değerdir. BKİ vücut ağırlığıyla boy uzunluğu arasındaki dengenin tahmini olarak ortaya konulmasında kullanılmakta ancak vücut adipozitesi ile ilgili herhangi bir bilgi vermemektedir. DSÖ standartlarına göre uluslararası obezite sınıflandırması Tablo 1'de verilmiştir.

BKİ den başka obezitenin belirlenmesinde kullanılan diğer yöntemlerden bazıları ise vücut yağ yüzdesi ve bel çevresi ölçümüdür. Tablo 2 ve 3 te vücut yağ yüzdesi ve bel çevresi ölçümü için sınırlar gösterilmiştir.

Tablo 1: Yetişkinlerde BKİ' ye göre zayıflık, fazla kiloluluk ve obezite sınıflandırması (13).

Sınıflandırma	BKİ (kg/m ²)	
	Temel kesişim noktaları	Geliştirilmiş kesişim noktaları
Zayıf (düşük ağırlık)	<18.50	<18.50
Aşırı düzeyde zayıflık	<16.00	<16.00
Orta düzeyde zayıflık	16.00 – 16.99	16.00 – 16.99
Hafif düzeyde zayıflık	17.00 – 18.49	17.00 – 18.49
Normal	18.50 – 24.99	18.50 - 22.99 23.00 – 24.99
Toplu, hafif şişman, fazla kilolu	≥ 25.00	≥ 25.00
Şişmanlık öncesi (Pre-obez)	25.00 – 29.99	25.00 – 27.49 27.50 – 29.99
Şişman (Obez)	≥ 30.00	≥ 30.00
Şişman I. Derece	30.00 – 34.99	30.00 – 32.49 32.50 – 34.99
Şişman II. Derece	35.00 – 39.99	35.00 – 37.49 37.50 – 39.99
Şişman III. Derece	≥ 40.00	≥ 40.00

Tablo 2: Vücut yağ yüzdesi sınırları (13).

Vücut adipozitesi (%)		
Kategori	Kadın	Erkek
Normal	20 - 30	12 – 20
Sınır	31 - 33	21 – 25
Obezite	> 33	>25

Tablo 3: Bel çevresi ölçümünün sınırları (13).

Bel çevresi (cm)	Düşük risk	Artan risk
Kadın	< 80	80 – 88
Erkek	< 90	94 – 102

2.3. Obezitenin Epidemiyolojisi

Obezite (şişmanlık), insanlığın var olduğu günden beri bolluğun, sağlığın ve varlığın göstergesi olarak algılanmıştır. Bununla birlikte günümüzde, gelişen teknolojiyle yaşam standartlarının giderek yükselmesi, bireylerin herşeye daha kolay ulaşmalarını sağlamış bu nedenle daha hareketsiz ve düzensiz bir yaşam tarzı ortaya çıkmıştır. Tüm bunlar obeziteyi Dünyadaki tüm toplumlar için her geçen gün büyüyen bir halk sağlığı sorunu haline getirmiştir. Halk sağlığı sorunu olarak obezite özellikle gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerdeki en temel sağlık problemlerinin başında gelmektedir (10).

Obezite, neredeyse tüm toplumlarda ve toplumun her kesiminde çok yaygın olarak görülen bir halk sağlığı sorunudur ve giderek küresel bir epidemi halini almaktadır. DSÖ'nün yaptığı çalışmaların sonuçlarına göre; dünya genelinde obezite, 2008 yılından günümüze yaklaşık olarak iki kat artarak 400 milyondan 700 milyona ulaşmıştır. Yine DSÖ verilerine göre, 2008 yılında günümüze fazla kilolu insan sayısı 1,4 milyarda 2,3 milyar kişiye ulaşmıştır (Şekil 1). Tüm bu veriler bize obezite ya da aşırı kilonun dünya genelinde ne kadar ciddi boyutlara ulaştığını apaçık göstermektedir. Gerekli önlemler alınmadığı takdirde obezite prevalansındaki artışın aynı oranda devam edeceği ifade edilmektedir.



Şekil 1: Dünyada 2008 ve 2015 yıllarındaki obezite prevalansı (11)

Gelişmiş toplum nüfuslarında her iki kişiden biri ya obez ya da aşırı kilolu olarak kabul edilmektedir. Aynı toplumda %25'lik nüfus normal kilolu ancak genetik altyapıları nedeniyle obeziteye eğilimli oldukları gösterilmiştir. Toplumdaki bu obeziteye eğilimli olan grup, sürekli olarak diyet ve fiziksel aktiviteyle enerji dengesini koruyabilen, bunlara dikkat etmediği takdirde hızlı bir şekilde kilo alarak fazla kilolu veya obez gruba geçiş yapabilecek bireylerin oluşturduğu bir gruptur. Son zamanlarda bu grup için “metabolik obez” terimi kullanılmakta ve bu kişilerin genetik özelliklerine bağlı olarak metabolik mekanizmaları obez bireylerdekine benzer biçimde çalışmaktadır. Bazı bilim insanlarına ise kilolu hatta hafif obez sınıfına giren bireylerde hiç bir metabolik sorunun olmadığı ve tamamen sağlıklı bir grubun olduğunu ve bunlar için ise “sağlıklı obez” teriminin kullanılması gerektiğini belirtmişlerdir (11).

Obezite insidansının dünyanın neredeyse tüm bölgelerinde artmasıyla birlikte bu artış sadece yetişkinler için değil ayrıca çocuklar ve gençler için son derece önemli bir tehdit oluşturmaktadır. Bu durumun sebebi olarak teknoloji çağının getirdiği sağlıksız beslenme alışkanlıkları, yağların, karbonhidratların, fast-food tüketiminin artması ve çocukların fiziksel aktiviteden uzaklaşarak televizyon, bilgisayar, cep telefonu gibi cihazlarla aşırı vakit geçirmeleri görülebilmektedir (12).

Obezite birçok sistematik hastalığa yol açmaktadır. DSÖ bu durumu "Küresel Obezite Epidemisi" olarak görmektedir (14). Diyabet, kalp-damar hastalıkları, kas-iskelet sistemi hastalıkları gibi patolojilerin oluşmasına ve bireylerin yaşam kalitesinin kötüleşmesine neden olan obezite, sadece küresel bir halk sağlığı sorunu değil, ülke ekonomisini de olumsuz olarak etkilemektedir (13).

Obezite ile ilgili araştırma yapan bilim insanlarının hepsi bir an önce obezitenin önleminin alınması gerektiğine vurgu yapmakta ve obeziteyle mücadele etmek için ciddi araştırmaların yapılması gerekliliğini ifade etmektedirler. DSÖ Avrupa Bölge Ofisi tarafından 1997 yılında yayımlanan rapor obezitenin önlenmesi ve tedavisi ile ilgili ilk çalışmadır. Bu rapordan sonra 1999'da Türkiye'nin de dahil olduğu 24 Avrupa ülkesinin katılımıyla imzalanan "Milano Deklarasyonu" adlı rapor imzalanmıştır. Bu deklarasyon sonucu 2000 yılında "Türkiye Obezite Araştırma Derneği" kurulmuştur. Günümüzde ise obezite epidemisinin dünyanın en önemli halk sağlığı sorunlarından olacağı belirtilmiş ve özellikle çocuklar ve yetişkin bireyler için kritik seviyeye ulaştığı ve en önemlisi gelecek nesiller için şimdikinden çok daha fazla sağlık yüküne yol açabileceği belirtilmektedir (15). Şu anki bilgilerimize bakıldığında obezite prevalansının çocuklarda giderek arttığını ve obezite epidemisinin çocukluk çağına kadar indiğini söyleyebiliriz. Obezite ilgili gerekli tedbirlerin alınması konusunda çeşitli ülkelerde çeşitli raporlarda da bu durum açıkça ifade edilmiştir (12).

2.4. Obezitenin Prevalansı

Obezite yaygın bir halk sağlığı sorunu olmakla birlikte özellikle sanayileşmiş ülkelerde daha Obezitenin Prevalansı yaygındır. Gelişmekte olan ülkelerde ise orta ve yüksek gelir düzeyine sahip insanlarda görülmektedir.

Büyükşehirlere bakıldığında obezitenin görülme oranı köylere göre daha yaygındır. Bunun nedeni, yüksek maliyeti olmayan ancak yüksek kalorili olan yiyeceklerin tüketilmesi, besin maddelerine ulaşmanın daha ucuz, kolay olması ve belki de en önemlisi olarak hareketsiz yaşam söylenebilir. Obezite kadınlarda erkeklere göre daha sık görülmektedir. Nedeni doğumlar ve gebelik süresince alınan kilolardır (16).

Epidemiyolojik çalışmalara bakıldığında obezitenin demografik faktörler; yaş, ırk, cinsiyet vs. sosyo-kültürel faktörler; eğitim düzeyi, medeni durum vs. beslenme alışkanlıkları; hızlı yemek, çiğnemedi yutmak vs. kötü alışkanlıklar; sigara alkol kullanımı yaşam biçimi faktörleri; fiziksel aktivite azlığı gibi nedenlerden dolayı olabileceğini göstermektedir (17).

Dünya sağlık örgütü, 2008 yılından günümüze dünyada obezite prevalansının yaklaşık %50 artarak 700 milyona ulaştığını bildirmiştir. National Health and Nutrition

Examination Surveys'e göre yetişkin obez Amerikalı bireylerin oranının 1976-80 yılları arasında %14,5 olduğu belirtilmiştir. Bu oranın 1994-98 yılları arasında ise %22,5'e çıktığı ifade edilmektedir (18). Hem aşırı kilolu hem de obez bireylerin prevalansında artış olmakla birlikte 60 milyon Amerikalı yetişkinin aşırı kilolu olduğu belirtilmiştir (19). Başka bir ifadeyle Amerikalı nüfusundaki erkeklerin yaklaşık %60'ı kadınların ise %46,6'sı veya toplam nüfusun %54,4'ü aşırı kiloludur (BKİ>25). Dahası erkeklerin yaklaşık %20'si, kadınların %25'i ve yetişkin bireylerin %25,4'ü de obez olduğu (BKİ>30) bildirilmiştir.

Diğer gelişmiş ülkeler de obezite rakamlarında Amerika'yı yakından izlemektedir. İngiltere'de 1980-91 yılları arasında hem erkeklerde, hem de kadınlarda aşırı kiloluluk prevalansı yaklaşık %25, obezite prevalansı ise yaklaşık %100 artmıştır, Hollanda'da ise 1976-97 yılları arasında obezite prevalansı 37-43 yaş arası erkeklerde %4,9' dan %8,5'e, kadınlarda ise %6,2'den %9,3'e çıkmıştır (11).

Türkiye besin maddelerinin tüketilmesi bakımından hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerin sorunlarını birlikte ihtiva etmektedir. Ülkemizde obezite prevalansı batılı ülkelere göre aşağı kalmamaktadır. Ülkemizde özellikle kadınlarda obezite prevalansı %30 gibi belirgin seviyelere ulaşmaktadır. 1990 yılından 2000 yılına kadar ülkemizde obezite prevalansının erkeklerde %75, kadınlarda %36 oranında arttığı belirtilmektedir. 2000 yılında ülkemizdeki obezite prevalansı erkeklerde %21,1, kadınlarda %43 olarak bildirilmiştir (20).

Türkiye'de yetişkinlerin obezite prevalansının araştıran dört önemli çalışma bulunmaktadır. 1990 yılında yapılan Türkiye'de Erişkinlerde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri Çalışması (TEKHARF) bu çalışmalardan biridir (21). Bu çalışmada yetişkin Türk erkeklerinin dörtte birinde (%25,2), kadınların da yarıya yakınında (%44,2) obezite olduğu tespit edilmiştir. Orta yaşlı ve yaşlı gruplarda ayrı ayrı bakıldığında, obezite prevalansının erkeklerde değişmediği (%24,8 ve 25,7), kadınlarda ise (sırasıyla %38 ve 50,2) önemli ölçüde arttığı gösterilmiştir. Obezite prevalansı zaman içinde yükselmeye devam ederek: 1990'da benzer yaşta erkeklerde %12,5 iken, 2000 yılında iki kat artmıştır (21). Elli yaş ve üzerindeki kadınlarda prevalans %40'tan az iken %50'ye yükselmiştir. Yapılan çalışmalarda son 10 yıl içinde tüm ülkelerde obezite görülme sıklığında %10-40

oranında artış olduğu görülmüş olup, bu sonuçları değerlendiren araştırmacılar obezite epidemisi olduğunu ifade etmişlerdir (22).

Türkiye’de obezite prevalansının araştıran başka bir çalışma ise 1999-2000 yılları arasında 23.888 erişkin üzerinde yapılan Türkiye Obezite ve Hipertansiyon Araştırması (TOHTA) çalışmasıdır. Bu çalışmanın sonuçlarına göre; yetişkin kadınlarda obezite görülme sıklığı %35,4 olarak saptanmış ve aynı yaştaki erkeklere göre obezite görülme riskinin 1,8 kat daha fazla olduğu belirtilmiştir (23).

Bir başka çalışmada Türkiye Diyabet, Obezite ve Hipertansiyon Epidemiyolojisi (TURDEP) çalışması olup 20 yaş üzeri 24.788 birey üzerinde yapılmıştır. Bu çalışmanın sonuçlarına göre, obezite prevalansı ($BKİ \geq 30$ kg/m²) kadınlarda yaklaşık %30, erkeklerde bu oran yaklaşık %13 ve genel olarak ise %22,3 olarak belirlenmiştir. Obezitede yaş dağılımı incelendiğinde 30’lu yaşlarda obezitenin arttığı 45-60 yaş arasında ise en yüksek seviyeye ulaştığı belirtilmiştir. Santral obezite (bel çevresi: kadında 88 cm, erkekte 102 cm) açısından çalışmadaki bireyler değerlendirildiğinde obezite prevalansının kadınlarda %48,4, erkeklerde %16,9 ve genel olarak %34,3 olarak saptanmıştır. Araştırma sonuçlarında kadınlarda santral obezite sıklığının bu denli yüksek olması, başta kalp damar hastalıkları ve tip 2 diyabet olmak üzere kadın nüfusun yakın gelecekte karşılaştacağı önemli sorunlara zemin hazırladığını belirtmişlerdir (24).

2000-2005 yılları arasında İstanbul, Konya, Denizli, Gaziantep, Kastamonu ve Kırklareli olmak üzere Türkiye’den 6 ilinde obezite prevalansının belirlenmesi amacıyla Türkiye Obezite Araştırma Derneği (TOAD) tarafından yapılan bir çalışmaya 20 yaş üstü 13.878 birey katılmıştır. “Türkiye Obezite Profili” çalışmasının sonuçlarında bireylerin %30,9’unun normal kilolu, yaklaşık %40’ının aşırı kilolu ve %39,6’sının ise obez olduğu sonucuna varılmıştır. Bu çalışmadaki 7306 birey santral obezite göre değerlendirilmiş ve kadınlarda bel çevresi ortalaması 79,8 cm, erkeklerde ise 98,5 cm olarak tespit edilmiştir (25).

Sağlık Bakanlığı sorumluluğunda yürütülen ve Türkiye’de obezite prevalansının araştırıldığı 7 coğrafik bölgeden seçilen 7 ilde 14 sağlık ocağında yapılan "Sağlıklı Beslenelim, Kalbimizi Koruyalım (SBKK)" çalışmasının sonuçlarına göre, erkeklerde

obezite sıklığı %21,2 iken; kadınlarda %41,5 olarak bulunmuştur. BKİ değeri 40-69 yaş arasında doğrusal olarak artmakta ve 70 yaşından sonra düşmektedir (26).

Tablo 4: Türkiye’de bölgelere göre obezite prevalansı (%) (27).

İstanbul	33,0	Orta Anadolu	32,9
Batı Marmara	30,7	Batı Karadeniz	31,3
Doğu Marmara	30,6	Doğu Karadeniz	33,1
Ege	28,0	Kuzeydoğu Anadolu	23,5
Akdeniz	30,1	Ortadoğu Anadolu	20,5
Batı Anadolu	33,0	Güneydoğu Anadolu	22,9

2.5. Obezitenin Etyopatogenezi

Bir insanın hayatını sağlıklı bir şekilde devam ettirebilmesi için vücut fonksiyonlarının fizyolojik sınırlar içerisinde tutulması gerekmektedir. Bunun için vücuda alınan enerjiyle harcanan enerjinin dengede olması gerekir. Eğer vücuda alınan enerji harcanan enerjiden fazla olursa, fazla olan enerji, vücut tarafından yağ olarak depo edilir ve sonuçta obezite meydana gelir. Bunun aksine; vücuda alınan enerji harcanan enerjiden az olması durumunda; vücut az olan enerji girdisini telafi etmek için kendi yağ depolarını kullanır ve sonuçta kilo kaybı meydana gelir (11).

Obezite çok fazla yemek yemeye bağlı olarak vücutta aşırı miktarda yağ birikmesiyle ortaya çıkmaktadır. Obeziteye neden olan faktörler araştırıldığında birçok farklı etkenin obezitenin oluşmasında etkili olduğu görülmektedir. En temel neden olarak fiziksel aktivite yetersizliği ve aşırı yemek söylenebilir. Pekçok epidemiyolojik çalışmalarda yaş, etnik köken, cinsiyet, sosyo-kültürel faktörler (gelir durumu, medeni durum, eğitim düzeyi), davranışsal faktörler (fiziksel aktivite, beslenme alışkanlıkları, alkol tüketimi, sigara) biyolojik faktörler gibi komplike faktörlerin obezite gelişiminde rol oynadığı gösterilmiştir (29).

Aşırı yemek yeme yalnız başına obezitenin kaynağı olmamakla birlikte obezitenin sonucudur. Birçok araştırma sonucunda psikolojik faktörlerin de obeziteye yol açabildiği

gösterilmiştir. Obez bireylerin psikolojik durumları ele alındığında bu kişilerin kilo almaları ile psikolojik durumları arasında sıkı bir ilişki olduğu ortaya çıkmıştır. Stresin yemek yeme eğilimini engellediği belirtilmiş olmakla birlikte çoğu zaman çok ve hızlı yemek yemeye neden olabilmektedir. Bu sebeple obezite ile mücadelede psikolojik faktörlerin de göz önünde bulundurulması gerekmektedir (12).

2.6. Obeziteye Neden Olan Faktörler

Obeziteye neden olduğu bilinen çok sayıda faktör içinde, aşırı ve yanlış beslenme ve fiziksel aktivite yetersizliği en önemli nedenler olarak kabul edilmektedir. Bu faktörlerin yanı sıra genetik, çevresel, nörolojik, fizyolojik, biyokimyasal, sosyo-kültürel ve psikolojik pek çok faktör birbiri ile ilişkili olarak obezite oluşumuna neden olmaktadır. MC4R mutasyonları çocukluk çağındaki şiddetli obezitenin sebebidir. Tüm dünyada özellikle çocukluk çağı obezitesindeki artışın sadece genetik yapıdaki değişikliklerle açıklanamayacak derecede fazla olması nedeniyle, obezitenin oluşumunda çevresel faktörlerin rolünün ön planda olduğu kabul edilmektedir (17).

Obezitenin oluşmasında başlıca riskler ve riski etkileyen faktörler aşağıda sıralanmıştır (29, 30):

- Aşırı ve yanlış beslenme alışkanlıkları
- Fiziksel aktivite yetersizliği
- Yaş
- Cinsiyet
- Eğitim düzeyi
- Sosyo - kültürel etmenler
- Gelir durumu
- Hormonal ve metabolik etmenler
- Genetik etmenler
- Psikolojik problemler
- Sık aralıklarla çok düşük enerjili diyetler uygulama
- Sigara- alkol kullanma durumu
- Kullanılan bazı ilaçlar (antidepresanlar vb.)
- Doğum sayısı ve doğumlar arası süre.

2.6.1. Obezitenin patolojik nedeni olarak beslenme regülasyon bozukluğu

Normalde şartlarda yemek yeme hızı, vücuttaki yağ ve karbonhidrat depolarıyla orantılı olarak düzenlenmektedir. Normal bir insanda bu depolar optimal düzeyi aştığı zaman aşırı depolanmayı önlemek amacıyla beslenme hızı azaltılmaktadır. Ancak obez kişilerde bu durum gerçekleşmez. Bu kişilerde besin alımı vücut ağırlığının çok üzerine çıkmadığı sürece azaltılamaz. Bu durum, ya düzenlenmeyi etkileyen psikolojik faktörlerden ya da düzenleyici sistemin kendisindeki anormalliklerden kaynaklanabilir (31).

2.6.2. Psikojenik obezite

Şişmanlığın en yaygın nedeni, sağlıklı beslenmenin günde sadece üç öğün şeklinde ve eksiksiz olması gerektiği düşüncesidir. Birçok çocuk, aileleri tarafından buna zorlanır ve hayatları boyunca da bu alışkanlığı sürdürürler. Oysa sağlıklı beslenme için esas olan, abartıdan kaçınmak suretiyle 3 öğün alınan normal diyetin hafif ara öğünlerle desteklenmesidir. Ayrıca bir yakının ölmesi, ağır hastalık, stres gibi durumlarda ya da mental depresyonda insanların büyük ölçüde kilo aldığı sık görülen bir durumdur. Yemek yeme, gerilimden kurtulma çaresi olarak görülmektedir (31).

2.6.3. Obeziteye neden olan nörojenik bozukluklar

Hayvanlarda hipotalamusun ventro-medial çekirdeklerinde görülen lezyon sonucunda aşırı yeme davranışı gelişir ve obeziteye neden olur. İnsanlarda ise lezyondan ziyade beslenmeyi kontrol eden mekanizmalardaki anormallikler obeziteye neden olmaktadır. Aynı zamanda hipotalamus lezyonlarının bir başka etkisi de aşırı insülin üretimine neden olmasıdır. İnsülinin görevi hücrelere glukoz girişini sağlayarak yağın depolanmasını sağlamaktır (31). Hayvanlarda hipotalamusa doğru uzanan hipofiz tümörü varlığında birçok hayvanda ve insanda ilerleyici obezite (şişmanlık) gelişmek olup bu durum hipotalamus lezyonları sonucunda obezite eğiliminin gerçekleşeceğini kesin olarak göstermektedir (31). Bununla aksine bazı obez insan ve hayvanda hemen hemen hiçbir hipotalamik lezyona rastlanmaması, hipotalamusun fonksiyonel organizasyonunun ağırlık artışıyla değişebileceğini gösterebilir (31).

Beslenme regülasyonunun temel mekaniği, beyin sapında bulunan bazı merkezler tarafından kontrol edilmektedir (32). Deney hayvanlarında beyin, hipotalamusun altından ve mezensefalonun üzerinden kesildiğinde yalanma, dudak hareketleri, çiğneme, yutma gibi davranışların etkilenmediği görülmüştür. Hipokampusla yakından ilişkili olan

amigdala ve frontal korteks ise iştahı etkileyen başka önemli kontrol merkezleridir (33). Amigdalanın bazı alanlarında meydana gelen lezyonlar neticesinde beslenmenin azaldığı bazı alanlarında meydana gelen lezyonlarda ise beslenmenin arttığı belirtilmektedir (34). Ayrıca amigdalanın bazı alanlarının uyarılması, beslenmeyi mekanik olarak kolaylaştırır. Amigdalanın her iki tarafında meydana gelen lezyonlarla ilgili en önemli etki, psişik körlük olarak bilinen yemeğin tipini, kalitesini seçmeye yarayan iştah kontrolünün ortadan kalktığı bir durum oluşmaktadır (35).

2.6.4. Obezitede genetik faktörler

Obezitenin genetik bir durum olduğu kesindir. Şu anki bilgilere göre genetik obezite üzerine %25 etkilidir. Genler beslenme derecesini çeşitli yollardan etkilerler (31). Bu yollar:

- Beslenme merkezinin enerji deposunun düzenlenmesindeki anormallikleri,
- Bir rahatlama mekanizması olarak iştahı açan ya da kişiyi yemeye sevk eden anormal ve kalıtsal psikolojik faktörler,
- Karbonhidrat ve yağ depolanmasıyla ilgili genetik bozukluklar olarak sıralanabilir.

Obezitenin genetik yönü ile ilgili çalışan bazı araştırmacılar yalnız diyabete yatkınlığı değil, aynı zamanda obezite eğilimine de neden olduğu sanılan bir geni (*OB* geni) 2007 yılında tanımlamıştır. Bu çalışmada tanımlanan genin bulunmadığı farelerin, obeziteyle ve yüksek yağ içerikli diyetle yakından ilişkili olan tip 2 DM belirtilerini göstererek obez oldukları ve ne kadar yerse yesinler doymadıkları gözlenmiştir. Aynı araştırmacılara göre insanlarda da aynı gen varsa yalnız diyabet için değil obezite tedavisinde kullanılan ilaçlar için de iyi bir hedef oluşturabilir (36).

Genetik obezite sebeplerinden bazıları;

- *MC4R* mutasyonları
- Kongenital leptin eksikliği
- Leptin reseptör mutasyonları vs. olarak belirtilebilir.

2.7. Obezitenin Tedavisi

Obezitenin hangi yöntem veya yöntemlerle tedavi edilmesi gerektiği konusunda görüş farklılıkları olmasına rağmen obezite tedavisinde temel ilke; vücuda alınan enerji ile tüketilen enerjinin dengelenmesi ve bu dengenin o kişi için uygun vücut ağırlığını

gösteren fizyolojik sınırlar içinde tutulmasıdır (37). Obezite tedavisinde birçok farklı yöntem kullanılmaktadır. Bunlar diyet tedavisi, egzersiz tedavisi, davranış değişikliği tedavisi, ilaç tedavisi ve cerrahi tedavidir. Bu yöntemlerden diyet tedavisi, egzersiz tedavisi ve davranış değişikliği tedavisinin aynı anda kullanılması, başarı oranını artırmaktadır. Tüm tedavilerdeki asıl amaç; obez kişinin uygun olan vücut ağırlığına yani BKİ 18.50 – 24.99 kg/m² sınırları arasına eriştikten sonra uzun süre bu fizyolojik sınırn korunabilmesi ve yeni ağırlık kazanımının önlenmesidir (38).

2.7.1 Diyet tedavisi

Diyet, obezite tedavisinin en önemli bileşenidir. Besin alımı, kontrol edilen ve düzenlenen bir sistemdir. Aferent sinyaller, açlık ve gıda arama kontrol merkezlerinin bulunduğu merkezi sinir sistemine sinyal yollarlar. Obezite tedavisinde, kolay uygulanarak hastanın uyumunu sağlayan, dolayısıyla başarı oranını artıran kişiye özgü ılımlı hipokalorik diyetler uygulanmalıdır. Obezite tedavisinde hızlı kilo vermek yerine yavaş ama istikrarlı kilo verilmeli ve verilen kilonun kalıcılığı sağlanmalıdır. Genelde önerilen hedef, 6 ay içerisinde başlangıçtaki kilonun %10'u kadar kilo vermektir (39).

Bu amaçla, haftada 0,5-1 kg ağırlık kaybı sağlayacak şekilde günlük harcanan enerjiden 500 ila 1000 kcal daha az enerji içeren diyetler önerilmelidir. Hastaların mevcut kilolarını korurken tükettikleri enerji miktarı hesaplanır: “Bazal metabolizma hızı x aktivite faktörü”. Bu rakamdan günlük olarak 500-1000 kcal kadar bir fark çıkartılarak hastanın fazla aç kalmadan kolay adapte olabileceği ve uzun süre uygulayabileceği bir diyet programı düzenlenir (40).

2.7.2. Davranış değişikliği tedavisi

Davranışları modifiye etmeye yönelik yöntemler yaklaşık 30 yıldır obezite tedavisinde etkili olarak kullanılmaktadır. Bu yaklaşımın temel amacı, yaşam tarzında değişim sağlayacak yeme ve egzersiz değişikliğinin geliştirilmesidir. Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüsü'nün obezite konusu ile ilgili önerilerinde, obezite tedavisinde birinci ve en önemli adımın yaşam tarzı değişikliği olduğu belirtilmektedir. Obez bireylerde gıda alma alışkanlıkları değiştirilmelidir. Öncelikle gıda alımı yavaşlatılmalıdır. Yeme işlemini tetikleyici olaylardan ayırmak (TV veya radyo olmayan bir odada yemek gibi) gerekir. Enerjiden zengin gıdalar elimine edilmelidir. Yorgun, sıkılmış ve stres altındayken yeme dürtülerini kontrol etmelidir (41,42).

Davranışçı programların amacı yaşam boyu sürecek alışkanlık değişikliği oluşturmak ve kilo kaybını sürekli kılmaktır. Davranışçı programlar, hastaları sevindikleri fakat düşük kalorili yiyecekleri seçmek; yaşamlarının geri kalanında bu tür bir yiyecek alışkanlığını sürdürmeleri ve yürüyüş gibi egzersizleri günlük rutinlerinin bir parçası haline getirmeleri konusunda cesaretlendirmelidir (43).

2.7.3. İlaç tedavisi

Günümüzde obezite tedavisinde ilaçların kullanımını konusunda yoğun çalışmalar ve görüş ayrılıkları vardır. Obezitede farmakolojik tedavinin kullanımı ile ilgili çalışmalar daha çok erişkinler üzerinde yapılmıştır. Ancak morbid obezite bulguları olan ve tüm standart tedavilere yanıt vermeyen çocuk ve adolesanlarda denemesi öngörülmüştür. Bu tür vakalarda önerilen ve tercih edilen hastanın özel kliniklerde yatırılarak ilaç tedavisinin uygulanmasıdır (44). İlaç tedavisi ve cerrahi tedavi özellikle diğer yaklaşımların yetersiz olduğu durumlarda konunun uzmanları tarafından uygulanması gereken yöntemlerdir. Bu iki yaklaşımda sağlık çalışanlarının etik açıdan dikkat etmeleri gereken noktalar vardır. Her iki yöntemin obezitenin önlenmesine yönelik diğer yöntemlerle desteklenmesi verilen kiloların geri alınmasını önlemek açısından oldukça önem arz etmektedir (45).

2.7.4. Cerrahi tedavi

Cerrahi opsiyon, morbid obez ($BKİ \geq 40$) ya da $BKİ \geq 35$ iken ölümcül obezite risk faktörleri olan hastalarda dikkatli bir şekilde uygulanmalıdır. Ayrıca bu tedavi diğer yöntemler başarısızlığa uğradığında ve hasta yüksek oranda morbidite ve mortalite riskine sahipse değerlendirilebilir. Vertikal bant gastroplasti gibi cerrahi tekniklerin yapılması vücutta %25'lik bir kilo kaybına neden olabilir. Cerrahi ölüm riski %1 kadardır (46).

Cerrahi tedavi, çocuk ve adolesanlarda çok sınırlı olup obezitenin tedavisinde kullanılan tüm yöntemlerin yetersiz kaldığı, morbid obez semptomlarının olduğu seçilmiş hastalarda son yöntem olarak düşünülebilir. Adolesan ve çocuklara ait çok az cerrahi tedavi deneyimleri mevcuttur. Silver ve Strauss farklı cerrahi yöntemler uygulayarak çocuklarda seçilmiş vakalarda obezitede kilo kaybı sağlamışlardır. Fakat araştırmacılar bu operasyonların kullanımını rutin olarak önermemektedirler (47,48).

Davranış tedavisi, yemek alışkanlığını değiştirme, grup terapisi ve çeşitli destek yöntemleri ile desteklendiğinde çok daha etkili olmaktadır (46).

2.7.5. Egzersiz tedavisi

Fiziksel aktivitenin ve egzersizin endüstri öncesi dönemde yetişkin bireylerin hayatında doğal bir role sahip olduğu bilinmektedir. Ünlü Yunan hekimleri Hipokrat (M.Ö. 460-370) ve Galen (M.S. 129-210) hastalıkların mistik sebeplerle ortaya çıkmadığını beslenme ve fiziksel aktivite gibi çevresel faktörlerle ortaya çıktığını savunmuşlardır. Hipokrat'ın sağlık ve fiziksel aktivite ile ilgili 'Eğer her bireyin doğru miktarda, ne çok ne de az, beslenme ve fiziksel aktivite düzeyini belirlersek sağlığa giden doğru yolu bulmuş oluruz' şeklindeki sözü fiziksel aktivitenin önemini vurgulamaktadır (49).

Fiziksel aktivite, iskelet kaslarının kasılması sonucunda üretilen, bazal düzeyin üzerinde enerji harcamayı gerektiren bedensel hareketler olarak tanımlanmaktadır (50). Bir başka tanıma göre, kaslara dinlenme seviyesi üzerinde uygulanan ve enerji harcanmasına sebep olan herhangi bir güç olarak tanımlanabilir (51).

Fiziksel aktivite enerji harcamasının artması ve yağ yakımının yanı sıra yağsız kitlenin kaybına karşı koruma sağlamakta, kardiyorespiratuar dayanıklılığı geliştirmekte, obeziteye bağlı kalp hastalığı risk faktörlerini azaltmakta, iyileşme sürecini hızlandırmaktadır (51).

Düzenli fiziksel aktivite, sadece enerji dengesinin düzenlenmesinde değil, obezite ile gelişen sağlık risklerinin ve bu risklere bağlı ölüm hızının azaltılmasında da önemli bir role sahiptir (52). Kilolu ve obez kişilerde egzersiz en iyi sonuç veren uygulamadır. Herhangi bir aktivite yapmanın bile hiçbir şey yapmaktan daha iyi olduğu bilinmektedir (46).

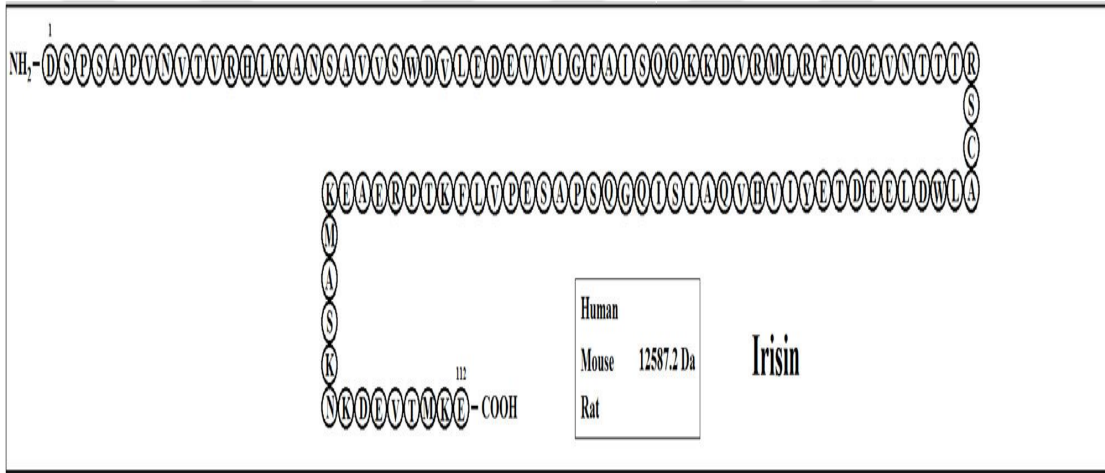
Fiziksel aktivitenin yağ dokusu ve karın bölgesindeki yağlanmayı azalttığı, diyet yapıldığında görülebilen kas kütle kayıplarını önlediği kesin olarak kabul edilmektedir. Egzersiz tedavisi ile bireylerin tıbbi beslenme tedavisini destekleyici nitelikte zayıflamaları ve tekrar ağırlık kazanımlarının önlenmesi sağlanmaktadır (52).

Fiziksel aktivite obezite tedavisinde bir alışkanlık haline getirilirse; hem hastanın kilo vermesinde, hem verilen kilonun korunmasında, hem de komplikasyon riskinin azalmasında önemli fayda sağlar.

2.8. İrisin

İrisin egzersizin metabolizma üzerine olumlu etkilerine aracılık eden miyositlerden salgılanan yeni bir hormondur. Boström ve arkadaşları tarafından 2012 yılında gen

ekspresyon dizilerini ve protein sekresyonunun bilgisayar tabanlı tahminini bir arada kullanarak, membran proteini fibronektin tip III domain içeren protein 5 (FNDC5) 'in proteolizinden sonra iskelet kasından kana bırakılan bir sinyal proteini olarak irisin tespit edildi (53). Molekül ağırlığı 12,587 kDa olup, 112 aminoasitten oluşmaktadır (Şekil 2). İnsan, fare ve sıçan irisin aminoasit dizilimi %100 aynı olup evrimsel olarak oldukça korunmuşluk göstermektedir (5). İrisin ismi “İris” isminden gelmektedir. Yunan mitolojisinde Thamus ve Electra'nın kızı olan İris, gökkuşağını sembolize eden ve tanrılardan insanlara iyi haberleri getiren mesajcı bir tanrıçadır. Kas ile yağ dokusu arasındaki iletişimi (mesajlaşmayı) sağladığı için bu isim verilmiştir. Gözdeki iris tabakasının ismi de yine aynı mitolojik tanrıçadan gelmektedir fakat bunda ise gökkuşağını sembolize ettiği için bu isim verilmiştir (54).



Şekil 2: İrisin aminoasit dizilimi (5)

A: Alanin, C: Sistein, D: Aspartat, E: Glutamik Asit, F: Fenilalanin, G: Glisin, H: Histidin, I: İzolösin, K: Lizin, L: Lösin, M: Metionin, N: Asparajin, P: Prolin, Q: Glutamin, R: Arjinin, S: Serin, T: Treonin, V: Valin, W: Triptofan, Y: Tirozin

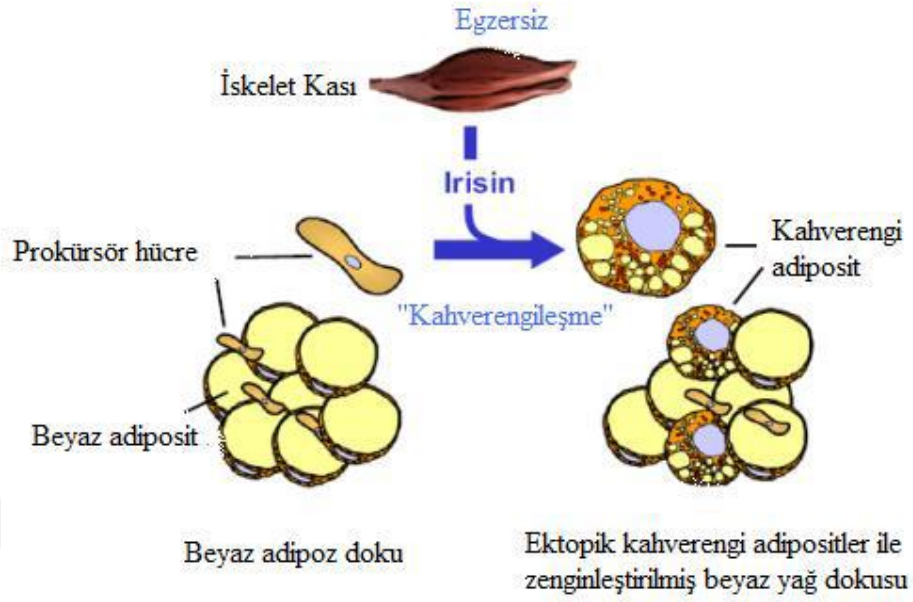
Daha sonraki araştırmalar irisinin yalnızca miyositlerden değil birçok farklı dokudan (kalp kası, böbrek, karaciğer, testis, mide vs.) sentezlendiği gösterilmiştir. İskelet kası ve karaciğerden salgılanan irisine “myokin” de denir ve bu “lenfokin” in analogudur. Salgılanması PGC-1 α (Peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha) aracılığıyla düzenlenen irisin dolaşıma serbestlenmeden önce FNDC5 gen transkriptinin henüz tam olarak bilinmeyen bazı proteolitik aşamalardan geçmesi gerekmektedir (53). FNDC5 geni irisininde yapısında yer aldığı bir transkript olan tip 1 membran proteini kodlar ve bu proteinin henüz keşfedilmemiş bir enzim tarafından

kesilmesi sonucu kana serbestlenerek dolaşıma katılan yeni bir hormon oluşturur. Daha önceki çalışmalarda FNDC5 geninin iskelet kas hücreleri ve nöronların (55,56) farklılaşması ile ilişkili gen olduğu ve peroksizom matriksi içinde bulunduğu belirtilmiştir (55). FNDC5 protein yapısının iki fibronektin bölgesine ve hücre zarına yerleşmiş bir şekilde bulunma olasılığı yüksek olan hidrofobik bölge içeren sinyal peptidine sahip olduğu bilinmektedir. Boström ve arkadaşları FNDC5 proteininin C-terminal kısmının hücre sitoplazması içinde bulunduğunu tanımladı (53). Üç hafta boyunca belli aralıklarla koşu bandında yürütülen farelerde artmış kas FNDC5 mRNA ekspresyonu ve yüksek plazma irisin konsantrasyonu (%65) gösterilmiştir. Başka bir çalışmada 10 haftalık gözetim altında egzersiz yapan yaşlı bireylerden oluşan bir grupla egzersiz yapmamış bireylerin serum irisin seviyesi karşılaştırıldığında, egzersiz yapanların dolaşımdaki irisin düzeylerinde iki kat artış gösterildi (53). İrisin insan plazmasında (57) ve farelerde (53) kolayca saptanabilen bir proteindir. Araştırmacılar birçok farklı çalışmalarla fare ve insan serum irisin düzeylerin egzersizle nasıl değişim gösterdiğini analiz etmişlerdir.

FNDC5 gen ekspresyonunun artışına egzersizle uyarılan ve enerji harcanmasına neden olan transkripsiyonel koaktivatör PGC-1 α 'dır. PGC-1 α enerji metabolizmasının düzenlenmesi, mitokondriyal biyogenez ve oksidatif metabolizmanın kontrolü gibi birçok biyolojik olayda hücre içi iletişimi sağlayan bir proteindir.

Transgenik olarak kasta PGC-1 α miktarı yükseltilmiş fareler yaşla ilgili obezite ve diyabete karşı direnç göstermiştir ve bu farelerin daha uzun bir yaşam süresine sahip olduğu belirtilmiştir. Daha önceki çalışmalarda diyabetik olmayan kontrol grubuyla tip 2 DM bireyler karşılaştırıldığında tip 2 DM'li hastaların miyositlerinde düşük PGC-1 α ekspresyonu ve aktivitesi ile düşük serum irisin seviyesi göstermiştir (57). FNDC5 hem hücre kültürü hem de fare modellerinin her ikisinde UCP1 (uncoupling protein1) seviyelerini arttırarak subkutan beyaz adipoz dokunun (white adipose tissue =WAT=BAD) kahverengi adipoz dokusuna (brown adipose tissue = BAT=KAD) dönüşmesine ve termogeneze katkıda bulunduğu gösterilmiştir (53). Karaciğer FNDC5 mRNA seviyesi adenoviral vektörlerle 15 kat artırıldığında, serum irisin seviyesinde ancak 3-4 kat bir artış gösterilmiştir (53). İrisin serum seviyesi egzersiz sonrası artış gösterirken, yüksek yağlı diyetle beslenen farelerin glukoz toleranslarında iyileşmeye neden olmuştur (53). Araştırmacılar dolaşımdaki irisin seviyesinin egzersizle yükselmiş olduğunu göstermişlerdir. İrisinin temel görevine bakıldığında beyaz adipoz dokunun

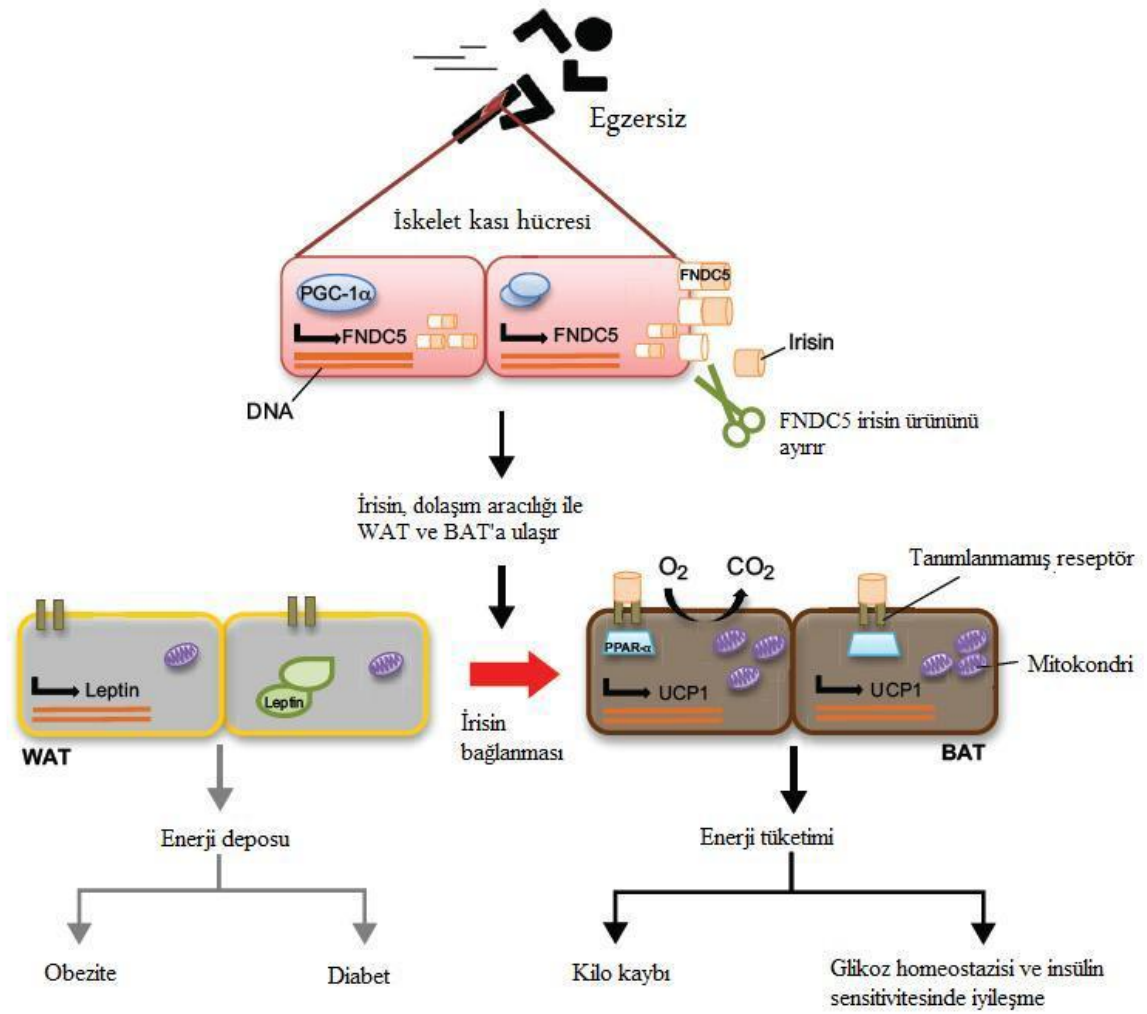
“kahverengileşmesi” olarak bilinen bir süreçle KAD depolarında kahverengi adipositlerin indüksiyonudur.



Şekil 3: Beyaz yağ dokusunda irisinin kahverengileşmeye etkisi (57)

Sempatik sinir sonlanmaları tarafından salgılanan norepinefrin termojenik aktiviteyi artırarak KAD'ı aktifleştirir. Aktifleşen KAD temizlenmek ve ısı üretmek için oksidasyona girer ve sonuçta dolaşıma verilen glukoz ve lipid için çok önemli bir kaynağı oluşturur (58). Bu indüklenebilir bej ya da brite isimli kahverengi adipositler, gelişimsel programlı kahverengi adipositlerden farklı soydan gelmektedirler (59). Bej adipositlerin esmerleşmeleri sürecindeki hücresel mekanizmalar halen tartışılmaya devam etmektedir.

İnsan ve farelerde egzersizle uyarılan irisin seviyesindeki artış hareket ve ya besin alımında hiçbir değişiklik olmamasına rağmen enerji harcanmasında bir artışa neden olarak kilo kaybına yol açar. Böylece obezitenin yol açtığı bozulmuş glukoz homeostazisi ve insülin sensitivitesinin iyileşmesine neden olur (Şekil 3). Bu özelliklerinden dolayı irisin insan metabolik hastalıkları ve egzersizle geliştirilmiş diğer hastalıklar için terapotik bir ajan olabilir.



Şekil 4: PGC-1α ve İrisin ile egzersize bağlı yağ doku kahverengileşmesi (60)

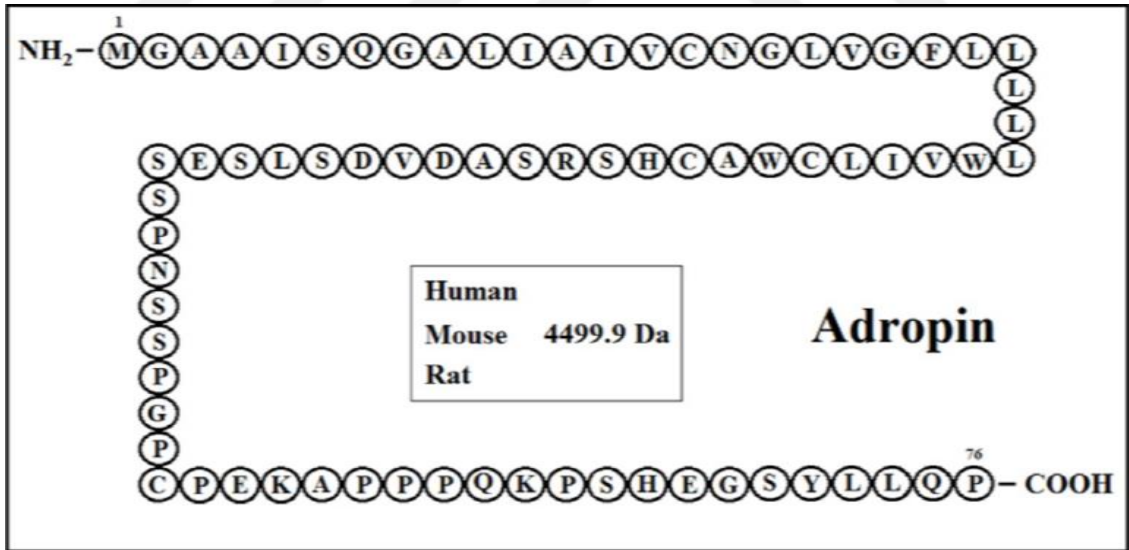
Farelerde yapılan çalışmalar sonucunda irisinin obezite ile ilişkili insülin direncine karşı bir koruma sağladığı ve toplam vücut enerji tüketiminde önemli bir artışa neden olarak kilo kaybına neden olduğu bildirilmiştir. Ayrıca insan çalışmalarında irisinin salgılanmasında fiziksel aktivitenin çelişkili sonuçları ortaya konmuştur. Bazı araştırmalarda egzersiz sonrası irisin miktarı artarken bazı araştırmalarda herhangi bir değişiklik olmadığı ifade edilmiştir (61,62).

Son yapılan çalışmalarda, dolaşımdaki irisin seviyesi ile adiponektin seviyesi arasında negatif bir korelasyonun olduğu ancak BKİ, açlık kan şekeri ve total kolesterol (TK) ile pozitif korelasyonlu olduğu belirtilmiştir. Ayrıca, obez bireylerin gastrik by-pass cerrahisine bağlı kilo kaybından sonra, dolaşımdaki irisin seviyelerinin azalmasının yanı sıra kas dokusundaki FNDC5 gen ekspresyonu da önemli derecede azalmıştır (63). Araştırmacılara göre, bu sonuçlar irisinin vücutta çeşitli biyolojik mekanizmalarda rol

oyunarak obezite ile ilişkili olan insülin direnci ve glukoz/lipid metabolizması bozulmasında kompanzatuvar bir rol oynayabileceğini düşündürmektedir (64). Daha önceki çalışmalar sonucunda insan dokusundaki bej adipositlerin uyarılmasının obezitenin tedavisinde veya obeziteyle ilişkili metabolik bozuklukları düzeltmek için muhtemel bir tedavi olarak öne sürülmüştür (6). Farelerde bej yağ hücrelerini aktive eden bir dolaşım faktörü olan irisin (64) benzer şekilde insanlarda da aynı görevi yapabilir.

2.9. Adropin

Kumar ve arkadaşları tarafından tanımlanan, karaciğer ve beyin dokusunda gösterilen, enerji homeostazisi ile ilişkili gen (Energy homeostasis associated gene =ENHO) tarafından kodlanan, 76 aminoasit içeren ve molekül ağırlığı 4499.9 dalton olan proteindir (Şekil 5). İnsan, fare ve sıçan adropin aminoasit dizilimi %100 aynı olup evrimsel olarak yüksek derecede korunmuşluk göstermektedir (5). Enerji homeostazisinin ve insülin yanıtının sürdürülmesinde rol oynar ve ilk 33 aminoasidi sinyal peptidi olarak görev yapmaktadır (65). Adropin salınımı enerji durumu ve diyet besin içeriği ile düzenlenmektedir (66).



Şekil 5: Adropin aminoasit dizilimi. (5)

A: Alanin, C: Sistein, D: Aspartat, E: Glutamik Asit, F: Fenilalanin, G: Glisin, H: Histidin, I: İzölösün, K: Lizin, L: Lösün, M: Metionin, N: Asparajin, P: Prolin, Q: Glutamin, R: Arjinin, S: Serin, T: Treonin, V: Valin, W: Triptofan, Y: Tirozin

Karaciğer sinüzoidal hücrelerinde ve beynin vasküler bölgelerinde, piamaterin nöroglial hücre ve nöronlarında, serebellumun vasküler bölgesinde, purkinje hücrelerinde,

nörogial hücrelerinde ve granüler tabakasında, endokard, miyokard ve epikard dokusunda immuno-histokimyasal reaktivite gösterdiği bildirilmiştir (67). Adropin 'in dolaşımına beyne geldiği, arkuat nükleus dorsomedial, ventromedial, paraventriküler bölgeler ve beyin sapı gibi beynin çeşitli bölgelerine beslenme durumuyla ilgili sinyaller göndererek enerji balansını regüle ettiği bilinmektedir (68).

Diyetle indüklenmiş obez farelerde, adropinin insülinin hedef dokularındaki lipid metabolizmasını regüle edici peptidlerin salınımını uyararak insülin direncini, glukoz intoleransını ve hepatosteatozu anlamlı derecede azalttığı gösterilmiştir (65). Yapılan bir çalışmada on yıldan daha uzun süre diyabetik olan hastalarda adropin düzeyi daha kısa süreli diyabet özgeçmişine sahip olan hastalara göre daha düşük bulunmuş, diyabetik olan hastalarda daha şiddetli anjiyografik koroner ateroskleroz bulguları saptanmıştır. Araştırmacılar diyabetik olan ve diyabetik olmayan koroner aterosklerozlu hastalarda dolaşımdaki düşük adropin seviyelerinin koroner aterosklerozun gelişimiyle yakından ilişkili olduğunu ve bir ateroskleroz göstergesi olarak görülebileceğini ifade etmişlerdir (66).

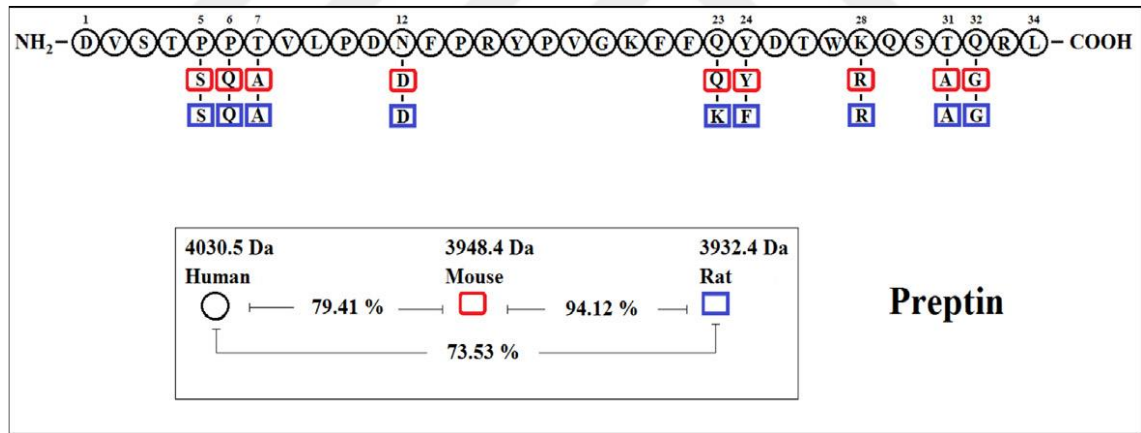
Aydın ve arkadaşları kalp kası hücreleri hasarı sonrasında kana adropin salındığını öne sürmüşler, sentetik katekolamin olan ve adrenerjik agonist etki gösteren kalp kasında strese neden olan isoproterenol ile (69) farelerde deneysel olarak akut miyokard enfarktüsü (AME) indüklemişlerdir. İnflamatuvar hücrelerde konjesyon, ödem ve doku bütünlüğünün bozulmasında dikkat çekici bir artış ve ISO ile indüklenen AME'li farelerde endokard, miyokard ve epikarda adropin sentezi daha fazla saptanmıştır. Araştırmacılar bu sonuçlarla farelerdeki hasarlı kalp dokularındaki adropin sentezinin infarktın güvenilir bir göstergesi olabileceğini düşünmüşlerdir (70).

Vasküler homeostazisin sağlanmasında endotel merkezi bir role sahiptir ve bozulmuş endotel fonksiyonu aterotrombozun geniş klinik etkisiyle çeşitli inflamatuvar, metabolik, infeksiyöz hastalıkların gelişmesine ve ilerlemesine katkıda bulunur (7). Adropinin endotel fonksiyonunun düzenlenmesi ile de ilişkili olabileceği düşünülmektedir (65). Lovren ve arkadaşları, adropinin umbilikal ven ve koroner arter endotel hücrelerinden salındığını, endotel hücrelerinde yeniden düzenleme ile VEGF reseptör2 (VEGFR2) fosfatidilinozitol3-kinaz ve VEGFR2-ekstraselüler sinyal regüle edici kinaz yolları üzerinden endotelial nitrik oksit sentezini (eNOS) ayarladığını göstermişler ve adropinin

potansiyel olarak endoteli koruma kapasitesi olduğunu iddia etmişlerdir (7). Bir çalışmada Tip 2 DM'li hastaların plazma adropin düzeyi ile endotel disfonksiyonunu gösteren brakial arterlerde akıma bağlı dilatasyonu gösteren flow-mediated dilation testi sonuçları arasında pozitif korelasyon olduğu ve adropinin endotel disfonksiyonu belirteci olabileceği ileri sürülmüştür (71).

2.10. Preptin

İlk kez 2001 yılında sıçanlarla yapılan deneylerde tespit edilmiş olan preptin, pankreasın β hücrelerinden insülinle birlikte salgılanan, 34 amino asitten oluşan peptid yapılı bir hormondur (8). İnsan ve fare preptin aminoasit dizilimi % 79,41 oranında benzerlik gösterirken, insan ve sıçan preptin aminoasit dizilimi % 73,53 oranında benzemektedir. Fare ve sıçan aminoasit diziliminde ise bu oran % 94,12 olarak belirlenmiştir (Şekil 6). Şekil 6'nın üst kısmında görülen insan preptin aminoasit dizilimiyken onun altında yer alan kırmızı kutu içindeki aminoasitler fare ile mavi kutu içindeki aminoasitler ise sıçan ile olan farklılığı göstermektedir.

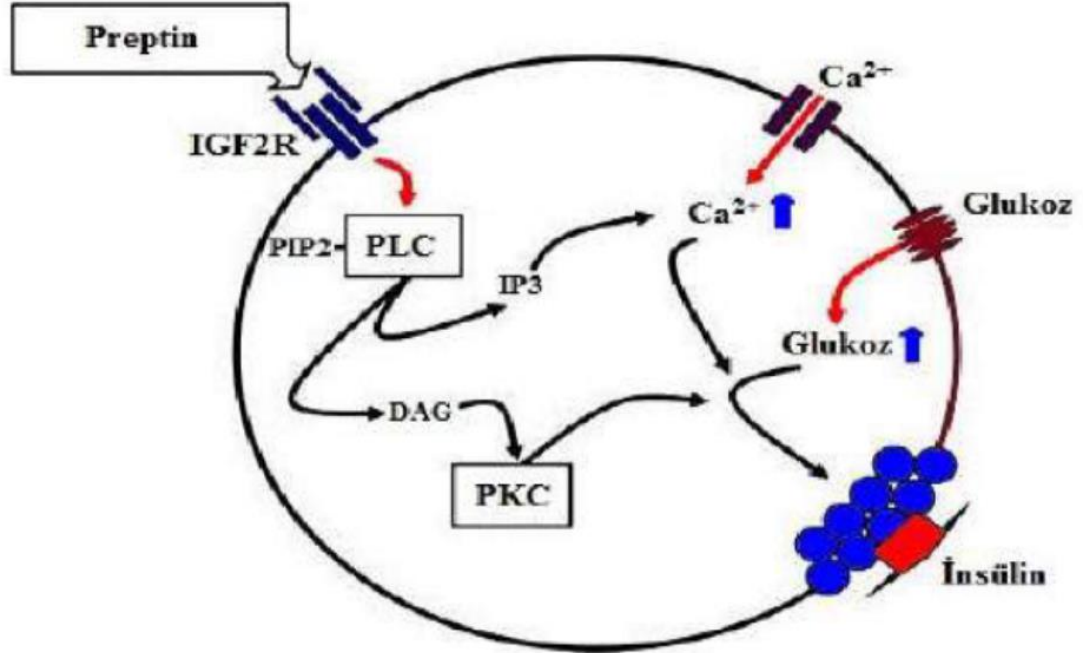


Şekil 6: Preptin aminoasit dizilimi (5)

D: Aspartat, F: Fenilalanin, G: Glisin, K: Lizin, L: Lösin, N: Asparajin, P: Prolin, Q: Glutamin, R: Arjinin, S: Serin, T: Treonin, V: Valin, W: Triptofan, Y: Tirozin

Proinsülin benzeri büyüme faktörü II (pro IGF II) derivesi olup, insülin salgısını artırmaktadır. Pro IGF-II'nin Asp (69)- Leu (102) dizinine karşılık gelmektedir (8). Pankreatik β hücrelerden salınan endokrin bir peptid olan preptinin, insülin benzeri büyüme faktörü 2 reseptörünü (IGF2R) aktive ettiği ve bunun sonucunda protein kinaz C (PKC) hücre içi ikinci haberci sistemini aktifleştirerek, fosfolipaz C (PLC) ile bağlantılı

olarak yüksek glukoz konsantrasyonlarında kalsiyum bağımlı insülin sekresyonunu indüklediği düşünülmektedir (Şekil 7).



Şekil 7: Preptin ile IGF2 ile insülin sekresyonunun düzenlenmesi (72)

İmmünohistokimyasal çalışmalar, preptin prokürsörü olan ProIGF-II'nin normal ve diyabetik sıçanların salgı granüllerinde insülinle aynı lokalizasyonda olduğunu göstermiştir (8). Preptin; insülin, gastrik intestinal peptid ve endokrin peptid ailesinin bir üyesidir (72).

Sentetik preptin, glukoz tarafından stimüle edilen pankreas adacık hücrelerinden konsantrasyon bağımlı olarak insülin sekresyonunu artırır. İzole edilmiş sıçan pankreasına preptin infüzyonu, glukoz aracılı insülin salgısının ikinci fazını %30 artırırken, anti-preptin immüno globulin infüzyonu birinci fazını %29, ikinci fazını %26 azaltır. Bu bulgular preptinin, glukoz ile oluşan insülin salgısını fizyolojik olarak artırdığını düşündürmektedir. Preptinin insülin salgısını başlatmaktan ziyade artırdığı bildirilmiştir. Preptin glukozu cevap olarak, β hücrelerinden insülin ile birlikte salgılanır (8).

Yang ve ark.'nın yaptığı çalışmada dolaşımdaki preptin seviyesinin normal bireylerde 398 ± 13 ng/L olduğu belirtilmiştir. Aynı çalışmada tip 2 DM bireylerde preptin düzeyinin normal bireylere göre daha yüksek olduğu ve plazma preptin seviyesi ile diyastolik kan

basıncı, trigliserit, total kolesterol, HDL kolesterol, HbA1c ve HOMA-IR indeksi arasında pozitif bir ilişki olduğu bildirilmiştir. Ayrıca plazma preptin düzeylerinin erkeklerde kadınlara göre daha düşük seviyede olduğu saptanmıştır (73).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Gaziantep ve Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalında gerçekleştirildi. Gaziantep Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun 19.10.2015 tarihli ve 2015/271 sayılı kararı alındıktan sonra çalışmaya başlandı.

3.1. Deney Gruplarının Belirlenmesi

Aşırı kilolu veya obez grupların belirlenmesinde BKİ kullanıldı. BKİ kilogram cinsinden vücut ağırlığının, metre cinsinden boyun karesine bölünmesiyle [Vücut ağırlığı/boy²] kolayca hesaplanabilir. Çalışmaya alınacak aşırı kilolu veya obez kişiler belirlenirken BKİ > 25,00 kg/m² olması gerekmektedir. Ayrıca çalışmaya dahil edilen aşırı kilolu veya obez kişilerin herhangi bir sağlık sorununun olmaması ve düzenli bir egzersiz programı uyguluyor olmasına dikkat edildi.

Sporcu grupların belirlenmesindeki kriterler ise, düzenli aerobik egzersiz yapan bireyler olarak belirlendi. Egzersiz protokolü haftada 3-4 gün, günde en az 40 dakika 120 nabız üzerinde düzenli egzersiz yapılıyor olmasına dikkat edildi. Ayrıca sporcu grubun BKİ < 25 kg/m² olması dikkate alındı.

Kontrol grubunun (sedanter) belirlenmesindeki kriterler ise, düzenli bir egzersiz programı yapmıyor olmak, BKİ < 25 kg/m² olması ve herhangi bir sağlık probleminin olmaması olarak belirlenmiştir.

3.2. Kan Örneklerinin Toplanması

Çalışmaya dahil edilen tüm gruplardan 8 saatlik gece açlığından sonra brakiyal venden 5 ml'lik jelli tüplere kan alındı. Serum örneklerinde proteinlerinin çalışılması amacıyla jelli düz tüplere alınan kanlar 4°C' de 4000 rpm de 10 dakika santrifüj edildi. Serum kısmı ependorflara ayrılarak analiz yapıncaya kadar -20°C'de saklandı. Kan toplama işlemi bittikten sonra irisin, adropin ve preptin ticari olarak bulunan ELISA kitleri kullanılarak, serum örneklerinde çalışıldı.

3.3. Serum İrisin Miktarının Belirlenmesi

Serum irisin miktarının belirlenmesinde Cusabio marka kit (Katalog No: CSB-EQ027943HU) kullanıldı ve çalışmalar Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji

Anabilim Dalında yapıldı. Daha önceden elde edilmiş olan serum örneklerinden ELISA yöntemiyle üretici firmanın direktifleri doğrultusunda irisin çalışıldı. Bu testte sayısal sandviç enzim immunoassay tekniği kullanıldı. Teknik genel olarak şu şekilde gerçekleşmiştir. İrisin için spesifik olan antikorlar mikrotplate üzerine kaplandı. Örnekler ve standartlar kuyucuklara pipetlendi ve immobilize edilmiş antikorlarla bağlanan irisinler bulundu. Bağlanmamış maddeleri yıkamayla kaldırdıktan sonra, irisin için spesifik olan biotine bağlanmış antikorlar kuyucuklara eklendi. Tekrar yıkama yapıldıktan sonra, avidine bağlanmış Horseradish Peroxidase (HRP) kuyucuklara eklendi. Avidin enzimiyle bağlanmamış reaktifleri ortamdaki uzaklaştırmak için yıkadıktan sonra kuyucuklara substrat solüsyonu eklenip irisin miktarı renk yoğunluğu tayinine göre saptandı. Sonrasında mikrotplate reader'da 450 nm' de okuma yapıldı. Sonuçların hesaplanmasında "Curve Expert 1,3" profesyonel bilgisayar yazılımı kullanıldı. Sonuçlar ng/ ml olarak elde edildi ve veriler kaydedildi.

3.4. Serum Adropin Miktarının Belirlenmesi

Serum adropin miktarının belirlenmesinde Cusabio marka Human Adropin (ENHO) ELISA kiti (Katalog No: CSB-EL007669HU) kullanıldı ve çalışmalar Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalında yapıldı. Daha önceden elde edilmiş olan serum örneklerinden ELISA yöntemiyle üretici firmanın direktifleri doğrultusunda adropin çalışıldı. Serum adropin miktarının belirlenmesinde kullanılan yöntem yukarıda genel olarak açıklanan irisin miktarının belirlenmesi yöntemiyle aynıdır.

3.5. Serum Preptin Miktarının Belirlenmesi

Serum preptin miktarının belirlenmesinde Sunred marka Human Preptin ELISA kiti (201-12-1449) kullanıldı ve çalışmalar Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalında yapıldı. Daha önceden elde edilmiş olan serum örneklerinden ELISA yöntemiyle üretici firmanın direktifleri doğrultusunda preptin çalışıldı. Teknik genel olarak şu şekilde özetlenebilir. Örneklerdeki preptin miktarını ölçmek için ikili antikor sandviç ELISA tekniği kullanıldı. Preptin için spesifik olan antikorlar mikrotplate üzerine kaplandı. Örnekler ve standartlar kuyucuklara pipetlendi ve immobilize edilmiş antikorlarla bağlanan preptinler bulundu. Bağlanmamış maddeleri yıkamayla kaldırdıktan sonra, immün kompleks oluşturmak amacıyla preptin için spesifik olan biotinle işaretlenmiş ve streptavidin-HRP ile birleşmiş antikorlar kuyucuklara eklendi. 37 C⁰ de 60 dakika inkübasyonun ardından bağlanmamış enzimleri ortadan kaldırmak için yıkama yapıldı.

Ardından kromojen A ve B solüsyonlarının eklenmesiyle sıvının rengi maviye döndü. Asidin etkisiyle renk sonunda sarı oldu. Oluşan rengin parlaklığı ve örneklerdeki preptin konsantrasyonu pozitif ilişkiliydi. Sonrasında mikroplate reader'da 450 nm' de okuma yapıldı. Sonuçlar ng/ ml olarak elde edildi ve veriler kaydedildi.

3.6. İstatistiksel Yöntem

Sayısal değişkenlerin normal dağılıma uygunluk kontrolünde Kolmogorov Smirnov testi kullanılmıştır. Normal dağılmayanlar değişkenlerin 2 bağımsız grupta karşılaştırılması için Mann Whitney U Testi kullanıldı. Demografik verilerin değerlendirilmesinde değişkenler normal dağılıma uyduğundan One-Way ANOVA testi ve Post Hoc Tukey testi kullanılmıştır. Tanıtıcı istatistik olarak sayısal değişkenler için ortalama±std.sapma değerleri verilmiştir. İstatistiksel analizler için SPSS for Windows version 22.0 paket programı kullanılmış ve $P<0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmamıza 25 aşırı kilolu veya obez, 25 sporcu ve 25 kontrol (sedanter) olmak üzere toplam 75 kişi katıldı. Çalışma gruplarımızın tamamı erkek bireylerden oluşmaktadır.

Yaş ortalaması kontrol grubunda $32,52 \pm 4,53$ yıl, obez grubunda $32,60 \pm 3,77$ yıl ve sporcu grubunda $31,84 \pm 3,66$ yıl olarak bulundu. Boy ortalaması kontrol grubunda $1,74 \pm 0,06$ m, obez grubunda $1,75 \pm 0,06$ m ve sporcu grubunda $1,77 \pm 0,06$ m olarak bulundu. Gruplar arasında yaş ve boy açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur ($p > 0,05$).

Ağırlık ortalaması kontrol grubunda $71,80 \pm 6,45$ kg, obez grubunda $93,50 \pm 11,36$ ve sporcu grubunda $76,14 \pm 8,45$ kg olarak bulundu. BKİ kontrol grubunda $23,46 \pm 1,20$ kg/m², obez grubunda $30,24 \pm 2,48$ kg/m² ve sporcu grubunda $24,19 \pm 2,21$ kg/m² olarak bulundu. Obez grubun ağırlık ve BKİ verileri hem kontrol hem de sporcu grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p < 0,01$).

Tablo 5: Deney gruplarının demografik özellikleri

	Kontrol (Ortalama \pm Sd) (n=25)	Obez (Ortalama \pm Sd) (n=25)	Sporcu (Ortalama \pm Sd) (n=25)
Boy (m)	$1,74 \pm 0,06$	$1,75 \pm 0,06$	$1,77 \pm 0,06$
Ağırlık (kg)	$71,80 \pm 6,45$	$93,50 \pm 11,36$ #,*	$76,14 \pm 8,45$
BKİ (kg/m²)	$23,46 \pm 1,20$	$30,24 \pm 2,48$ #,*	$24,19 \pm 2,21$
Yaş	$32,52 \pm 4,53$	$32,60 \pm 3,77$	$31,84 \pm 3,66$

Obez grup kontrol grubu ile karşılaştırıldığında ($p < 0,05$).

* Obez grup sporcu grubu ile karşılaştırıldığında ($p < 0,05$).

Serum irisin miktarı kontrol grubunda $34,87 \pm 26,23$ ng/ml, obez grupta $60,85 \pm 25,30$ ng/ml ve sporcu grubunda $38,60 \pm 14,50$ ng/ml olarak bulundu. Serum irisin miktarı

açısından kontrol ve sporcu grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. Ancak obez grubun serum irisinin miktarı hem kontrol grubundan hem de sporcu grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p < 0.01$).

Serum adropin miktarı kontrol grubunda $2387,54 \pm 694,38$ ng/ml, obez grubunda $1911,06 \pm 386,73$ ng/ml ve sporcu grubunda $2296,88 \pm 610,55$ ng/ml olarak saptandı. Serum adropin miktarı obez grupta hem kontrol grubuna hem de sporcu grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu. Kontrol ve sporcu grupları serum adropin miktarı açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı.

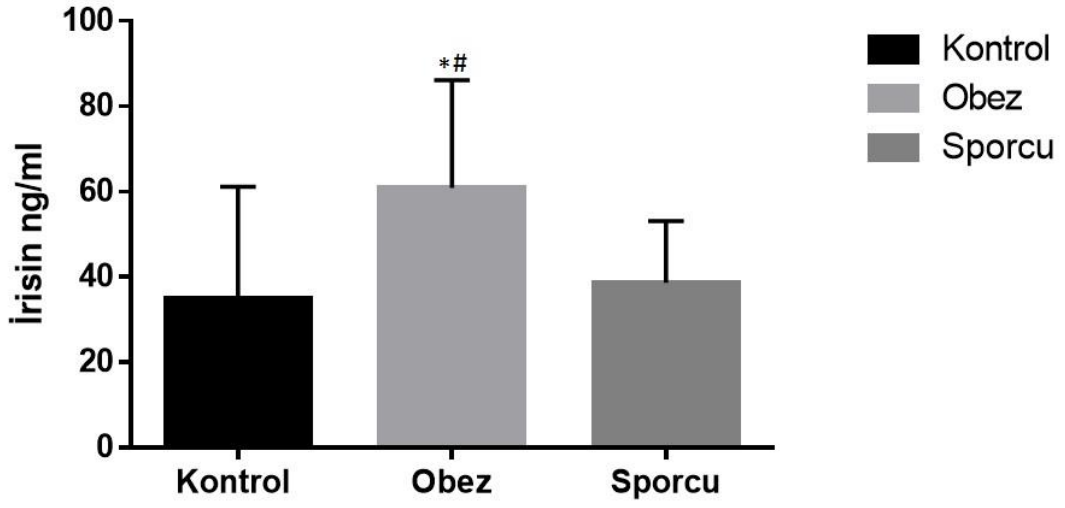
Serum preptin miktarı ise kontrol grubunda $294,13 \pm 240,21$ ng/ml, obez grubunda $169,70 \pm 151,65$ ve sporcu grubunda $152,52 \pm 80,45$ ng/ml olarak belirlendi. Yapılan istatistiksel analizler sonucunda serum preptin miktarı açısından gruplar arasında anlamlı bir fark saptanamadı.

Tablo 6: Grupların serum irisinin, adropin ve preptin miktarları

	Kontrol (Ortalama \pm Sd) (n=25)	Obez (Ortalama \pm Sd) (n=25)	Sporcu (Ortalama \pm Sd) (n=25)
İrisin (ng/ml)	$34,87 \pm 26,23$	$60,85 \pm 25,30^{*#}$	$38,60 \pm 14,50$
Adropin (ng/ml)	$2387,54 \pm 694,38$	$1911,06 \pm 386,73^{*#}$	$2296,88 \pm 610,55$
Preptin (ng/ml)	$294,13 \pm 240,21$	$169,70 \pm 151,65$	$152,52 \pm 80,45$

Obez grup kontrol grubu ile karşılaştırıldığında ($p < 0.05$).

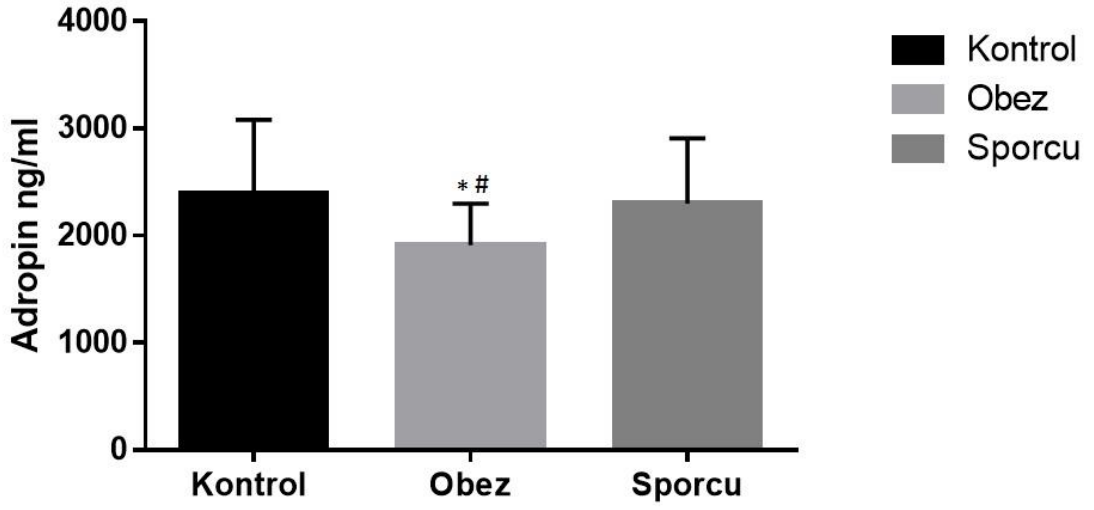
* Obez grup sporcu grubu ile karşılaştırıldığında ($p < 0.05$).



Şekil 8: Grupların serum irisin miktarı

Obez grup kontrol grubu ile karşılaştırıldığında ($p < 0.01$).

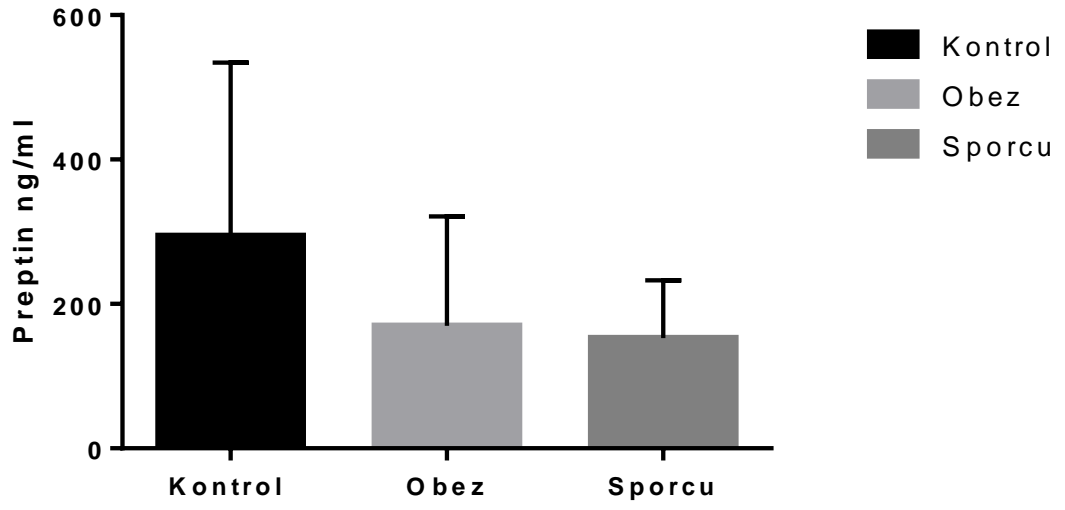
* Obez grup sporcu grubu ile karşılaştırıldığında ($p < 0.01$).



Şekil 9: Grupların serum adropin miktarı

Obez grup kontrol grubu ile karşılaştırıldığında ($p < 0.05$).

* Obez grup sporcu grubu ile karşılaştırıldığında ($p < 0.05$).



Şekil 10: Grupların serum preptin miktarları

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Obezite, tüm dünyada hızla yayılan ve birçok hastalığın altında yatan temel faktörlerden biridir. Kardiyovasküler morbidite ve mortalitenin artışına neden olan bu hastalığın prevalansı tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de hızlı bir şekilde artmaktadır. Obezite sık sık ve yüksek kalorili beslenme düzeniyle yaşayan, fiziksel aktivitenin az olduğu kişilerde veya metabolik patolojiler sonrasında görülebilir. Düzenli egzersizin obezite ile mücadelede en etkili yöntemlerden biri olduğu düşünülmektedir (1). Egzersiz, bireylerin mental ve fiziksel olarak daha etkin bir yaşam sürmelerine de katkıda bulunur. Ayrıca birçok kronik hastalığın gelişmesini engeller. Dahası obezite, tip 2 DM, demans, osteoporozis, depresyon, bazı kanser türleri ve daha birçok hastalığın kontrolü için mükemmel bir terapötik müdahaledir. Etkinlik açısından egzersiz, yukarıda bahsedilen hastalıkların birçoğu için öngörülen ilaçlar kadar yararlı olabilir. Örneğin; tip 2 DM, hiperkolesterolemi ve obezite egzersizle iyi bir şekilde kontrol edilebilir (3,4). Ancak; bu terapötik etkilerin hangi biyolojik araçlar ve hangi mekanizmalarla oluştuğu günümüz biliminin önemli çalışma alanlarındandır.

İrisin; özellikle kas orijinli olup, beyaz adipoz dokuyu kahverengi adipoz dokuya çevirerek, enerji harcanmasına neden olan bir proteindir (5). Tip 1 membran proteini olan FNDC5'in proteolitik olarak kesilmesi sonucu dolaşıma salınır. İrisin, beyaz adipositlerin mitokondrilerinde UCP 1 ekspresyonunu arttırarak termogeneze ve subkutanöz adipositlerin kahverengileşmesini indükleyerek metabolizma üzerine egzersizin yararlı etkilerini ortaya koyar (53). İrisin toplam enerji harcamasında artışa, glukoz toleransında iyileşmeye, açlık insülininde azalmaya ve fare modellerinde diyetle indüklenmiş obezite ve diyabete karşı koruma sağlamaya neden olur (53,74). İrisin ile ilgili yapılan çalışmalarda bir uyumsuzluk olup bazı araştırmacılar egzersiz sonrası serum irisin seviyesinin arttığını ifade ederken diğer bazı araştırmacılar kronik egzersiz sonrası artış olmadığını sadece akut egzersiz sonrası bir artış olduğunu göstermişlerdir. Boström ve ark. 10 haftalık dayanıklılık egzersizinden sonra sağlıklı kişilerde dolaşımdaki irisin miktarının arttığını göstermişlerdir (53). Oysa diğer çalışmalar kronik egzersiz sonrası serum irisin seviyesinde anlamlı bir değişikliğin olmadığını göstermişlerdir. Timmons ve ark. (2012), 20 haftalık dayanıklılık egzersizinden sonra irisinin serum seviyesinde artış olmadığını (61), Norheim ve ark. (2014), 12 haftalık dayanıklılık ve kuvvet egzersizi

sonrası irisin seviyesinin artmadığını (74), Pekkala ve ark. (2013), 21 haftalık dayanıklılık ya da 21 haftalık dayanıklılıkla kombine edilmiş kuvvet egzersizi sonrası serum irisin seviyesinin artmadığını (86) ve Huh ve ark (2012) sağlıklı kişilerde akut ve 8 haftalık sürat koşusu eğitimi sonrası serum irisin seviyesini karşılaştırmışlar ve sonuç olarak irisin seviyesinin akut olarak arttığını ancak 8 haftalık egzersiz sonrası değişmediğini göstermişlerdir (64). Benzer şekilde bizim çalışmamızda önceki çalışmalarla (61,74,64) paralellik göstermiş ve egzersiz sonrası serum irisin seviyesinde artış görülmemiştir. Bunun sebebi olarak serum irisin seviyesinde akut bir artış olduğu ve dinlenme periyodundan sonra tekrar sedanter yani normal düzeye düştüğünü düşünmekteyiz.

Huh ve ark gibi Norheim ve ark (2014) da yapmış oldukları bir çalışmada, 12 haftalık dayanıklılık egzersizi sonrası yaşlı grupta serum irisin konsantrasyonunda artış olmadığını göstermişlerdir. Bunun sebebi olarak UCP1 mRNA ekspresyonunun subkutanöz adipoz dokuda ya da iskelet kasında FNDC5 ekspresyonuyla ilgili olmadığını ileri sürmüşlerdir. Artan FNDC5 mRNA'sının irisine çevrilmediğini dolayısıyla dolaşımda irisin seviyesinin düşük çıktığını belirtmişlerdir (74). Loffler ve ark (2015) akut yorucu egzersiz ve 30 dakika yoğun egzersiz sonrası çocuk ve genç bireylerde serum irisin seviyesi artarken, uzun ve kronik fiziksel aktivitenin serum irisin seviyesini etkilemediğini belirtmişlerdir (75). Kim ve ark (2015) yaptıkları çalışmada 28 obez ve aşırı kilolu bireyi 8 haftalık egzersiz programından önce ve sonra karşılaştırdılar. Direnç egzersizi sonrası serum irisin miktarı anlamlı olarak artarken, aerobik egzersiz sonrası artış olmadığını buldular. Bu durumun sonucunda direnç egzersizinin obezlerdeki etkili egzersiz tipi olabileceğini düşünmüşlerdir (76). Huh ve ark yaptıkları çalışmada yüksek yoğunluklu egzersiz, orta yoğunluklu egzersiz ve direnç egzersizinden hemen sonra dolaşımdaki irisin seviyesinin arttığını fakat 1 saat sonra düştüğünü belirlemişlerdir. Ayrıca aynı çalışmada metabolik sendromlu olan ve olmayan bireyler arasında serum irisin seviyesinde anlamlı bir farkın olmadığını göstermişlerdir. Metabolik sendromlu bireylerdeki normal irisin seviyesinin hedef organlardaki irisin direncinden olabileceğini ifade etmişlerdir (77). Park ve ark 148 bireyde yaptıkları bir çalışma sonucunda metabolik sendromlu bireylerin serum irisin seviyesini metabolik sendrom olmayan bireylerden anlamlı şekilde yüksek bulmuşlardır. Araştırmacılar obezitede artmış irisin seviyesinin artan kas ve adipoz dokuyla ilişkili olduğunu ya da obeziteyle başa çıkmak için irisin seviyesinin artmasının telafi edici bir mekanizma olduğunu belirtmişlerdir. Ayrıca araştırmacılar obezite ve metabolik sendromda görülen leptin direnci, insülin direnci yani

sıra irisin direncinden de bahsetmektedirler (78). Bizim çalışmamızda 12 saatlik dinlenme sürecinden sonra kan alınıp serum miktarı ölçüldüğü için serum irisin miktarı düşük çıkmış olabilir. Çünkü irisin proteini egzersiz sonrası hemen artmış ve daha sonra sedanterdeki düzeyine dönmüş olabilir. Yapılan literatür taraması sonucunda irisin proteinin yarılanma ömrü ile ilgili herhangi bir bilgiye ulaşamamıştır. Bundan dolayı 12 saatlik dinlenme periyodundan sonra irisin proteini parçalanarak normal değerlere düşmüş olabilir.

Stengel ve ark. obez, morbid obez, süper obez, anoreksiya nervosa hastaları ve kontrol gruplarından oluşan ve her grupta 8 kişinin bulunduğu bir çalışma yapmış ve sonuçta serum irisin seviyesi ile BKİ, yağ kütlesi ve insülin düzeyi arasında pozitif bir ilişki olduğunu göstermişlerdir. Obezitede artmış olan irisin miktarını telafi edici bir mekanizma olarak değerlendirmişlerdir (79). Raschke ve ark. egzersiz öncesi ve sonrasında dayanıklılık ve kuvvet antrenman programına katılan kişilerin iskelet kas biyopsilerinde FNDC5 mRNA miktarını incelemiş ve egzersiz öncesi ve sonrasında farklılık olmadığını göstermişlerdir. Sonuç olarak egzersizin farelerde görülen yararlı etkilerinin insanlara uygulanamayacağını belirtmişlerdir (80).

Hecksteden ve ark 102 bireyin katıldığı 26 haftalık aerobik dayanıklılık egzersizi ve kuvvet dayanıklılık egzersizi sonrası serum irisin seviyesinin değişmediğini ortaya koydular. Araştırmacılar donmuş örneklerin uzun sürede parçalanmaya eğilimli olduklarını bundan dolayı donmuş örneklerde serum irisin seviyesinin düşük çıktığını belirtmişlerdir (81).

Scharhag-Rosenberger ve ark. direnç egzersizlerinin potansiyel yararlarından biri olan dinlenme metabolik hızı (resting metabolic rate) artışıyla serum irisin seviyesi arasındaki ilişkiyi araştırmışlardır. 74 sağlıklı erkek ve kadının katıldığı çalışmada 6 aylık yüksek tekrarlı direnç eğitimi sonrasında dinlenme metabolik hızında bir artış olduğunu fakat bu artışın serum irisin seviyesi ile ilişkili olmadığını göstermişlerdir. Araştırmacılar, serum irisin konsantrasyonunun saklama süresiyle ters ilişkili olduğunu ve dolaşımdaki irisin konsantrasyonunun egzerden 48 saat sonrasında incelendiği için artmadığını belirtmişlerdir (82).

Huh ve ark. sürekli orta yoğunlukta egzersiz yapan grupla yüksek yoğunlukta egzersiz yapan grubun egzersiz sonrası serum irisin seviyelerini incelemiştir. Araştırma sonucunda orta yoğunlukta egzersiz sonrasında serum irisin seviyesi artmazken, yüksek yoğunlukta egzersizden 5 dakika sonra serum irisin seviyesi %30 oranında arttığını ve 1 saat boyunca yüksek kaldıktan sonra normal düzeye döndüğünü göstermişlerdir. Araştırmacılar egzersiz çalışmalarından elde edilen verilerin akut sürekli egzersizden sonra serum irisindeki geçici bir artışı ifade ettiğini, irisindeki artışın egzersizin yoğunluğuna bağlı olduğunu ifade etmişlerdir. Ayrıca araştırmacılar FNDC5 ekspresyonunun primer organı kas olduğundan yaşlılardaki düşük kas kitlesinin irisindeki düşüşün sebebi olabileceğini, sporculardaki düşük irisin seviyesi ise muhtemelen yüksek kas kapasitesine adaptif cevabın sonucunda olabileceğini belirtmişlerdir (83). Aynı bilim adamlarının yapmış oldukları bir başka çalışmada serum irisin konsantrasyonunun egzersizden 30 dakika sonra arttığını ancak 8 haftalık egzersiz sonrası serum irisin konsantrasyonunda herhangi bir değişiklik olmadığını bulmuşlardır. Araştırmacılar bu durumu kasta ATP konsantrasyonu azaldığında irisin üretiminin arttığını, irisinin ATP homeostazisinin düzenlemek için kısa süreli bir etkiye sahip olabileceğini ancak ATP seviyesi normale döner dönmez irisin seviyesinin tekrar normal seviyeye dönebileceği şeklinde açıklamışlardır (62).

Thuchiya ve ark., yapmış oldukları bir başka çalışmada ise direnç egzersizinin, sadece dayanıklılık egzersizi ya da dayanıklılık ve direnç egzersizinin birlikte uygulandığı kişilerde serum irisin konsantrasyonunda önemli oranda daha fazla artışa neden olduğunu buldular. İrisin miktarında önemli bir artış, direnç egzersizinden 1 saat sonra gözlenmiştir. Ayrıca araştırmacılar serum irisin seviyesinde diurnal değişim olmadığını da gösterdiler. Akut egzersizden yaklaşık üç saat sonra PGC 1-a ekspresyonu arttığı için egzersizden üç saat sonra serum irisin seviyesinin maksimuma ulaşacağı hipotezini ortaya atmışlardır. Fakat araştırmacılar akut egzersizden 1 saat sonra irisin konsantrasyonunun arttığını gözlemlemişler ve bu artışın PGC 1-a aktivasyonundan bağımsız başka bir yolla olabileceğini belirtmişlerdir. Çünkü irisin sadece kas dokusu değil birçok farklı dokudan üretilen bir miyokin olduğundan diğer miyokinlerle ilişkili olabilmektedir (IL-6, BDNF, Myostatin, FGF21 vs.). İskelet kasındaki birikmiş PGC 1-a'nın aktivasyonu kas kasılmasıyla dolaşıma irisin akışına yol açabilir (84).

Daha önce yapılan çalışmalar, bu çalışma ile benzer biçimde serum irisin seviyesi ile BKİ arasında pozitif bir ilişki göstermiş ve bu ilişkinin obeziteyi telafi etmek için uyarılan bir mekanizmadan dolayı olabileceğini tartışmışlardır (80). Ayrıca pek çok çalışma düzenli egzersiz sonrası serum irisin seviyesinde artış olmadığını, ancak akut egzersizde ve egzersizden hemen sonra alınan kan örneklerinde serum irisin seviyesinin arttığını göstermiştir (64). Çalışmamızda obez bireylerin serum irisin seviyesinin anlamlı şekilde yüksek bulunması, bu bireylerin vücut ağırlıklarını kaldırmak için akut ATP ihtiyacının ve akut kas aktivitesinin, sedanter ve sporculara kıyasla çok daha fazla olmasından dolayı oluşabileceğini düşündürmüştür. Bununla beraber bulgularımız irisin seviyesinde sadece kas aktivitesi sırasında artış olduğunu, dolayısıyla sporcularda aktivitenin azalması halinde, yani 12 saatlik dinlenme periyodundan sonra tekrar sedanter düzeye düştüğünü göstermektedir. Sonuç olarak, bizim çalışmamız da serum irisin seviyesinin kas dokusunun aktif olduğu dönemde arttığını desteklemekte, ayrıca irisinin fizyolojik faydalarından (adipoz dokunun enerji olarak kullanılması vb.) yararlanmak için hareketli bir yaşam tarzını desteklemektedir.

Adropin 2008 yılında Kumar ve arkadaşları tarafından tanımlanan, karaciğer ve beyin dokusunda tespit edilen, enerji homeostazisi ile ilişkili ENHO geni tarafından kodlanan, 76 aminoasit içeren ve molekül ağırlığı 4499,9 dalton olan proteindir. Enerji homeostazisinin ve insülin yanıtının sürdürülmesinde rol oynar ve ilk 33 aminoasidi sinyal peptidi olarak görev yapmaktadır (63). Salınımı, enerji durumu ve diyet besin içeriği ile düzenlenmektedir. Adropin özellikle dislipideminin önlenmesi ve insülin duyarlılığının sürdürülmesi gibi metabolik homeostazisin düzenlenmesi için gereklidir (85).

Adropin'in karaciğer sinüzoidal hücrelerinde ve beyin vasküler bölgelerinde, piamaterin nöroglial hücre ve nöronlarında, purkinje hücrelerinde, serebellumun vasküler bölgesinde, nöroglial hücrelerinde ve granüler tabakasında, endokard, miyokard ve epikard dokusunda immuno-histokimyasal reaktivite gösterdiği bildirilmiştir (90). Adropin'in dolaşımına beyne geldiği, arkuat nükleus dorsomedial, ventromedial, paraventriküler bölgeler ve beyin sapı gibi beyin çeşitli bölgelerine beslenme durumuyla ilgili sinyaller göndererek enerji homeostazisini düzenlediği bilinmektedir (4). Diyetle indüklenmiş obez farelerde, adropinin insülinin hedef dokularındaki lipid metabolizmasını düzenleyici peptidlerin salınımını uyararak insülin direncini, glukoz intoleransını ve hepatosteatozu anlamlı derecede azalttığı gösterilmiştir (65).

Yapılan bir çalışmada on yıldan daha uzun süre diyabetik olan hastalarda adropin düzeyi daha kısa süreli DM özgeçmişine sahip olan hastalara göre daha düşük bulunmuş, diyabetik olan hastalarda daha şiddetli anjiyografik koroner ateroskleroz bulguları saptanmıştır. Araştırmacılar diyabetik olan ve diyabetik olmayan koroner aterosklerozlu hastalarda dolaşımdaki düşük adropin seviyelerinin koroner aterosklerozun gelişimiyle yakından ilişkili olduğunu ve bir ateroskleroz göstergesi olarak görülebileceğini ifade etmişlerdir (65).

Andrew A. Butler ve ark yaptıkları bir çalışmada 85 kadın, 45 erkek ve 19 Roux-en-Y gastrik by-pass sonrası olmak üzere üç grupta adropin seviyelerini incelemişlerdir. Sonuçta adropin seviyesi ile BKİ arasında negatif bir ilişkinin bulunduğunu belirtmişlerdir. Yine aynı çalışmada araştırmacılar aynı yaştaki erkeklerde kadınlardan daha fazla adropin olduğunu göstermişlerdir. Aynı yaştaki kişilerde aşırı kilolu ve obez bireylerde sağlıklı kontrole göre daha az adropin bulunmuştur. Yazarlar obeziteyle ilişkili dislipidemi gibi insülin direnci ve metabolik sendromun diğer özelliklerinin gelişmesi için risk faktörü olabileceğini düşünmüşlerdir (87).

Sayın ve ark. (2014) 30 obez alkolik olmayan yağlı karaciğer hastası, 34 sağlıklı obez ve 36 sağlıklı kontrol gruplarında serum adropin seviyesini değerlendirdi. Serum adropin konsantrasyonu alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı olan obezlerde normal obezlere ve sağlıklı kontrollere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu. Ayrıca serum adropin seviyesindeki düşüş, obez yetişkinlerde sağlıklı kontrollere göre anlamlı derecede düşük bulundu. Obezlerdeki düşük adropin seviyesi alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı için risk faktörü olarak değerlendirildi. Serum adropin konsantrasyonunun belirlenmesi obezlerdeki hepatosteatozun güvenilir bir belirleyicisi olabilir (88). Liang-ping Zhao ve ark (2015) yapmış oldukları bir çalışmada 116 koroner arter hastalığı olan ve 116 sağlık kontrol grupları arasında serum adropin seviyelerini karşılaştırdı. Koroner arter hastalığı olan bireylerin serum adropin seviyeleri kontrol grubundan anlamlı şekilde düşük bulundu. Düşük serum adropin seviyesinin koroner arter hastalığı için önemli bir belirteç olabileceğini belirtmişlerdir. Araştırmacılar ayrıca koroner ateroskleroz ile adropin arasında yakın bir ilişki olduğunu ifade etmişlerdir (89).

Yu ve ark 138 akut miyokart enfarktüs (MI) hastası, 114 anjina pektorisli hasta ve 75 sağlıklı kontrol gruplarında serum adropin seviyesini karşılaştırdı. Serum adropin

değerinin akut MI hastalarında anjina pektorisli hastalar ve kontrol gruplarına göre anlamlı derecede düşük olduğunu belirlemişlerdir. Düşük serum adropin değeri akut MI için bağımsız bir belirteç olabilir. Akut MI hastaların da serum adropin seviyesi BKİ ile negatif ilişkili bulundu. BKİ ile negatif ilişkili olması, lipogenezisi engelleyerek ve enerji harcanmasını artırarak adropinin biyolojik etkisiyle açıklanabileceğini ifade etmişlerdir (91).

Bizim çalışmamızda da yukarıda bahsedilen çalışmalarda olduğu gibi serum adropin seviyesi obez kişilerde normal ve sporcularla karşılaştırıldığında anlamlı derecede düşük bulundu. Çalışmamızda yer alan obez bireylerin herhangi bir sağlık probleminin olmaması göz önüne alındığında bu kişilerin ateroskleroz, dislipidemi, insülin direnci, hepatosteatoz, koroner arter hastalığı, MI gibi sağlık sorunlarıyla karşılaşmalarının olası olduğu düşünülmektedir. Ayrıca egzersiz sonrası serum adropin seviyesinin değerlendirildiği yalnızca bir çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmada da sonuçlar bizim sonuçlarımızla aynı bulunmuş ve serum adropin seviyesinin egzersiz sonrası kontrol grubuyla karşılaştırıldığında aralarında bir farkın olmadığı belirtilmiştir. Diğer araştırmacılar gibi biz de egzersizin serum adropin seviyesini belirlemede yararlı bir strateji olmadığını düşünmekteyiz. Bu çalışmada uygulanan egzersiz programı sonrasında alınan kan örneklerinde, sedanterler ile bir farkın bulunmaması, bu egzersiz programının serum adropin seviyesini yükseltme eğilimini değiştirmediğini göstermiştir.

Preptin pankreasın β hücrelerinden insülinle birlikte sekrete edilen, 34 aminoasitten oluşan, pro IGF 2 türevi olup, insülin sekresyonunu arttıran peptid yapılı bir hormondur (8). Yang ve ark 50 T2DM'li hasta, 56 IGT'li hasta ve 54 sağlıklı kontrol grubunda serum preptin seviyelerini karşılaştırdı. Serum preptin seviyesi T2DM'li hastalarda IGT'li ve kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulundu. Plazma preptin seviyesi, diyastolik kan basıncı, TG, TC, HDL, FFA, 2h OGTT glukoz, HbA1c ve HOMA-IR ile pozitif ilişkili bulundu. T2DM hastalarında artmış preptin seviyesinin preptin salgılanmasındaki artış ya da preptin metabolizmasındaki azalmadan olabileceğini ifade etmişlerdir. Ayrıca araştırmacılar serum preptin seviyesi ile BKİ arasında bir ilişki olmadığını belirtip bu sonucun preptin ile glukoz-lipid metabolizması ve insülin direnci arasında bir ilişkiden olabileceğini, ancak insülin salgısıyla bir bağlantısının olmayacağını belirtmişlerdir (72).

Mervat El-Eshmawy ve ark., 100 obez ve aşırı kilolu birey ve 50 sağlıklı kontrol grubu arasındaki serum preptin seviyesini karşılaştırdılar. Serum preptin seviyesinin obez ve aşırı kilolularda kontrole göre anlamlı şekilde yüksek olarak bulmuşlardır. Araştırmacılar yükselmiş serum preptin seviyesinin insülin direnciyle birlikte obeziteyle ilişkili olabileceğini ifade etmişlerdir (92).

Obezitedeki insülin direnci, pankreatik β hücrelerinden insülinin aşırı artışına yol açar. Çalışmamızda ise obez bireylerin henüz insülin direnci göstermemiş olması, serum preptin seviyelerinin kontrole göre değişmemiş olmasının bir nedeni olarak düşünülmektedir. Literatürde preptin ve egzersizin ilişkisini araştıran bir çalışmaya rastlanamamıştır. Serum preptin seviyesinin sporcu bireylerde değişmemiş olması ilk kez bu çalışmayla gösterilmiştir.

Sonuç olarak; bu çalışma serum irisin, adropin ve preptin seviyesinin birlikte değerlendirildiği ilk çalışma olması bakımından oldukça önemlidir. Ayrıca egzersizin bu enerji düzenleyicileri üzerine olan etkileri değerlendirilmiş olup adropin için yalnız bir çalışma, preptin için ise hiçbir çalışma bulunmaması çalışmanın önemini daha da artırmaktadır. İrisin seviyesi obez bireylerde yüksek bulunmuştur. Bunun nedeni, obez bireyler sürekli olarak kendi vücut ağırlıklarını kaldırmak zorunda olduklarından daha fazla akut ATP ihtiyaçlarının olmasından olabilir. Sporcu grupta serum irisin seviyesinin sedanter grupla farklı bulunmamasının nedeni olarak ise irisin seviyesinin egzersizden hemen sonra artarak gerekli enerji ihtiyacını karşıladıktan sonra tekrar sedanter düzeyine düştüğünü düşünmekteyiz. Adropin seviyesinin obez bireylerde düşük bulunması, insülin metabolizması veya endotel fonksiyon bozukluğu vs. gibi hastalıklar açısından obez bireylerin risk altında olduğunu düşündürmektedir. Egzersiz sonrası serum adropin seviyesinin sedanterlerle aynı olması ise bize adropin miktarının da akut olarak artıp, dinlenme periyodundan sonra normal düzeye düştüğünü düşündürmektedir. Serum preptin seviyesinin tüm gruplar arasında farksız bulunması, obez bireylerin şu an için herhangi bir metabolik hastalıklarının olmamasıyla yakından ilgili olabilir. Obez bireylerde serum adropin seviyesinin düşük, preptin seviyesinin kontrole aynı olması bize obez bireylerin eğer BKİ kontrolü yapmaz ya da zayıflamazlarsa sonraki yaşantılarında yüksek ihtimalle insülin metabolizması bozukluğu gibi metabolik bir hastalık oluşması için gerekli olan zeminin mevcut olduğunu düşündürmektedir. Ancak bu çalışmanın bazı parametreler için ilk kez yapıyor olması veya bazı literatür

bilgilerinin birbiriyle uyumsuz sonuçlar göstermesi gibi nedenlerden dolayı daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.



6. KAYNAKLAR

1. Spiegelman BM, Kormsmeier SJ. Irisin and the therapeutic benefits of exercise. *BMC Proceedings* 2012;6 (Suppl. 3):O23
2. Memi G. Obezite ile İndüklenen Kardiyak Hemodinamik Değişimler Üzerine Egzersiz ve Obestatinin Koruyucu Rolü Edirne: Trakya Üniversitesi; 2015.
3. Irving BA, Still CD. Does irisin have a brite future as a therapeutic agent in humans? *Curr. Obes. Rep.* 2014; 3, 235–241
4. Aydın S. Three new players in energy regulation: preptin, adropin and irisin. *Peptides.* 2014;56: 94-110
5. Stanford KI, Middelbeek RJ, Townsend KL, An D, Nygaard EB, Hitchcox KM, Markan KR, Nakano K, Hirshman MF, Tseng YH, Goodyear LJ. Brown adipose tissue regulates glucose homeostasis and insülin sensitivity. *J. Clin. Invest.* (2013) 123, 215–223.
6. Kumar KG, Trevaskis JL, Lam DD, Sutton GM, Koza RA, Chouljenko VN, Kousoulas KG, Rogers PM, Kesterson RA, Thearle M, Ferrante AW, Jr, Mynatt RL, Burris TP, Dong JZ, Halem HA, Culler MD, Heisler LK, Stephens JM, Butler AA. Identification of adropin as a secreted factor linking dietary macronutrient intake with energy homeostasis and lipid metabolism. *Cell Metab.* 2008;8: 468–481
7. Lovren F, Pan Y, Quan A, Singh KK, Shukla PC, Gupta M, Al-Omran M, Teoh H, Verma S. Adropin is a novel regulator of endothelial function. *Circulation* 2010;122(Suppl):S1 85 – 92
8. Cheng KC, Li YX, Asakawa A, Ushikai M, Kato I, Sato Y, Cheng JT, Inui A. Characterization of preptin-induced insülin secretion in pankreatic B-cells. *J Endocrinol* 2012; 215: 43-49.
9. El-Eshmawy M, Aal IA. Relationships between preptin and osteocalcin in obese, overweight, and normal weight adults. *Appl. Physiol. Nutr. Metab.* 2015. 40: 218–222
10. Bozbora A, Özarmağan S. Obezite ve Tedavisi. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevi; 2002.
11. Obezite Tanı ve Tedavi Kılavuzu. Ankara 2015.
12. Güven SP. Obezitenin Temel Boyutları, Diyarbakır'da Obezite ve Obeziteye Karşı alınması Gereken Önlemler. İstanbul: Beykent Üniversitesi; 2014.

13. World Health Organization. Obesity and Overweight Fact Sheet No:311, Geneva, WHO. <http://who.int/mediacentre/factsheets/fs3117en/print.html>
14. Çömlekçi N. Kilonun Yaşam Kalitesi Üzerine Etkisi Ölçeği (IWQOL-LİTE) Türkçe Versiyonunun Psikometrik Değerlendirmesi, İÜ,SBE,YYLT,İstanbul,2011
15. T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu. Türkiye Sağlıklı Beslenme ve Hareketli Hayat programı(2013- 2017), Ankara, 2013, s.13
16. Çelik AD. Obezite Tedavisinde Kullanılan Fitoterapotikler. Ankara: Gazi Üniversitesi; 2011.
17. Türkiye Obezite (şişmanlık) ile mücadele ve kontrol programı (2010-2014)
18. Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL. Harrison's Principles of Internal Medicine. 15th ed, New York: McGraw Hill; 2001.
19. Wadden TA, Stunkard AJ. Handbook of Obesity Treatment. 1th ed, New York: The Guilford Press; 2003.
20. Obezite tedavi kılavuzu ve yaşam tarzı önerileri
21. Onat A. Türkiye'de Obezitenin Kardiyovasküler Hastalıklara Etkisi. Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi 2003; 31:279-89.
22. Kopelman P G, Stock J M. Klinik obezite. 1. baskı, İstanbul: And yayıncılık, 2000
23. Hatemi H, Turan N, Arık N, Yumuk V. Türkiye'de obezite ve hipertansiyon taraması sonuçları (TOHTA), Endokrinolojide Yönelişler Dergisi, 11(Ek-1):1-16, 2002.
24. Satman İ, Yılmaz T, Şengül A, Salman S, Salman F et al. Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey. Diabetes Care; 25(9):1551-1556, 2002.
25. Bağrıaçık N, Onat H, İlhan B, Tarakci T, Oşar Z, Özyazar M, Hatemi H ve Yıldız G, Obesity Profile in Turkey, International Journal of Diabetes and Metabolism, 17: 5-8, 2009.
26. Sağlıklı Beslenelim, Kalbimizi Koruyalım Projesi Araştırma Raporu, Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü, Ankara, 2004.
27. Sağlık Bakanlığı Sağlık Araştırmaları Genel Müdürlüğü, Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi. Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması 2010: Beslenme Durumu ve Alışkanlıklarının Değerlendirilmesi Sonuç Raporu. Sağlık Bakanlığı Yayın No: 931, Ankara 2014

28. R. Doğan, Eskişehir Büyükdere Aile Sağlığı Merkezine Başvuran Gebelerde Obezite Sıklığının ve Obezitenin Yaşam Kalitesine Etkisinin İncelenmesi, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi(ESOGÜ), SABE, YYLT, Eskişehir, 2012,s.10
29. World Health Organization. Growth Reference Data for 5-19 years. WHO Reference2007.http://www.who.int/growthref/who2007_bmi_for_age/en/index.htm
30. Arslan M, Başkal N, Çorakçı A ve ark. Ulusal Obezite Rehberi, Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Yayını, 1999.
31. Guyton AC, Hall JE. Textbook of Medical Physiology. İstanbul, Nobel Kitapevi, 2001:797-800
32. Fox EA, Byerly MS. A mechanism underlying mature-onset obesity: evidence from the hyperphagic phenotype of brain-derived neurotrophic factor mutants. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 286: 994-1004, 2004
33. Killgore WD, Young AD, Femia LA, Bogorodzki P, Rogowska J, Yurgelun-Todd DA. Cortical and limbic activation during viewing of high- versus lowcalorie foods. Neuroimage, 19: 1381-1394, 2003
34. Berthoud HR. Mind versus metabolism in the control of food intake and energy balance. Physiol Behav, 81: 781-793, 2004
35. King BM, Cook JT, Rossiter KN, Rollins BL. Obesity-inducing amygdala lesions: examination of anterograde degeneration and retrograde transport. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 284: 965- 982, 2003
36. Bouchard C. The genetics of human obesity: recent progress. Bull Mem Acad R Med Belg, 156: 455- 462, 2001.
37. Yılmaz C. Obezite ve Tedavisi. Dizgi Tasarım, Baskı ve Cilt Mart Matbacılık. 1999, İstanbul
38. Korugan U, Damcı T, Özbey N, Özer E. Klinik Obezite. Argos İletişim Hizmetleri. Karakter Color Matbası, 2000
39. Aslan D, Attila S. Önemli Bir Sağlık Sorunu: Şişmanlık. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk sağlığı A.D. Dergisi, 2002, 11(5), 169-170
40. Gedik O. Obezite ve çevresel faktörler. Turkish Journal Of Endocrinology And Metabolism,2003.
41. Yılmaz C, Tuzun N, Kabalak T. Obezite ve Tedavisi. Yılmaz C (ed). Mart Matbaacılık Sanatları Ltd. 1. basım 1999; 1-190

42. Arslan P, Karaağaoğlu N, Mercanlıgil S, Erge G. Yeterli-dengeli Beslenme ve Zayıflama Rehberi. Özgür Yayınları, 2001, İstanbul
43. Bayraktar, E. Obezitenin psikolojik yönleri. (Editor: Candeğer Yılmaz). Obezite. İzmir. Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti., 2006, 107-137.
44. Duran Paola MD; Kramer, Robert E. Pediatric Obesity: Concerns and Controversies. 2002 Lippincot Williams& Wilkins, Inc. July, pp: 168- 179.
45. Aslan D, Attila, S. Önemli Bir Sağlık Sorunu: Şişmanlık. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk sağlığı A.D. Dergisi, 2002, 11(5), 169-170.
46. Eker E, Şahin M. Birinci basamakta obeziteye yaklaşım. Sted, 11(7),2002, 246- 249.
47. Silver T, Randolp J, Robbins S. Long-term morbidity and mortality in morbidly obese adolescents after jejunoileal bypass. J Pediatr 1986; 108: 318-322
48. Strauss RS, Bradley LJ, Brolin RE. Gastric bypass surgery in adolescents with morbid obesity. J Pediatr 2001; 138: 499-504
49. Caspersen C.J, Powell K.E, Christenseon G.M. Physical activity, exercise, and physical fitness: Definitions and distinctions for health related research. Public Health Rep. 1985, 100(2):126-31
50. Özer K. Fiziksel Uygunluk, Nobel Yayın Dağıtım, Ankara, 2001.
51. Baranowski T, Bouchard C, Bricker T, Heath G, Strong W B, Truman B, Washington R. Assessment, prevalence and cardiovascular benefits of physical activity and fitness in youth. Medicine Science and Sports Exercise, (24) 6: 237–247, 1992.
52. Sağlık Bakanlığı Yayınları, Şişmanlık (Obezite) ve Beslenme, 2002.
53. Boström P, Wu J, Jedrychowski MP, Korde A, Ye L, Lo JC, Rasbach KA, Boström EA, Choi JH, Long JZ, Kajimura S, Zingaretti MC, Vind BF, Tu H, Cinti S, Højlund K, Gygi SP, Spiegelman BM. A PGC1- α -dependent myokine that drives browning of white fat and thermogenesis. Nature. ; 481(7382): 463–468. doi:10.1038/nature10777.Nature 2012;481:463-8. 2012
54. Grimal P. The dictionary of classical mythology. Wiley-Blackwell; 1996, ISBN978-0-631-20102-1
55. Ferrer-Martínez A, Ruiz-Lozano P, Chien KR. Mouse PeP: a novel peroxisomal protein linked to myoblast differentiation and development. Developmental Dynamics, vol. 224, no. 2, pp. 154–167, 2002.
56. Hashemi MS, Ghaedi K, Salamian A, Karbalaie K, Emadi-Baygi M, Tanhaei S, Nasr-Esfahani MH, Baharvand H. FNDC5 knockdown significantly decreased neural

- differentiation rate of mouse embryonic stem cells. *Neuroscience*, vol. 231, pp. 296–304, 2013
57. Villarroya F. Irisin, Turning Up the Heat. DOI 10.1016/j.cmet.2012.02.010.
 58. Seale P, Bjork B, Yang W, Kajimura S, Chin S, Kuang S, Scime A, Devarakonda S, Conroe HM, Erdjument-Bromage H, Tempst P, Rudnicki MA, Beier DR, Spiegelman BM. PRDM16 controls a brown fat/skeletal muscle switch. *Nature*. (2008). 454, 961–967.
 59. Barbera M.J, Schluter A, Pedraza N, Iglesias R, Villarroya F, Giralt M. Peroxisome proliferator-activated receptor alpha activates transcription of the brown fat uncoupling protein-1 gene. A link between regulation of the thermogenic and lipid oxidation pathways in the brown fat cell. *J. Biol. Chem.* (2001). 276, 1486–1493.
 60. Timmons JA, Baar K, Davidsen PK, Atherton PJ. Is irisin a human exercise gene? *Nature*. 2012;488:E9–E10
 61. Lecker SH, Zavin A, Cao P, Arena R, Allsup K, Daniels KM, Joseph J, Schulze PC, Forman DE. Expression of the irisin precursor FNDC5 in skeletal muscle correlates with aerobic exercise performance in patients with heart failure. *Circ Heart Fail*. 2012;5(6): 812–818.
 62. Huh JY, Panagiotou G, Mougios V, et al. FNDC5 and irisin in humans: I. Predictors of circulating concentrations in serum and plasma and II. mRNA expression and circulating concentrations in response to weight loss and exercise. *Metabolism*. 2012; 61(12): 1725–1738
 63. Wu J, Bostrom P, Sparks LM, Ye L, Choi JH, Giang AH, Khandekar M, Virtanen KA, Nuutila P, Schaart G, Huang K, Tu H, van Marken Lichtenbelt WD, Hoeks J, Enerbäck S, Schrauwen P, Spiegelman BM. Beige adipocytes are a distinct type of thermogenic fat cell in mouse and human. *Cell*. 2012;150: 366–376.
 64. Moreno-Navarrete JM, Ortega F, Serrano M, Guerra E, Pardo G, Tinahones F, Ricart W, Fernandez-Real JM. Irisin is expressed and produced by human muscle and adipose tissue in association with obesity and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab*, April 2013, 98(4):E769–E778.
 65. Wu L, Fang J, Chen L, Zhao Z, Luo Y, Lin C, Fan L. Low serum adropin is associated with coronary atherosclerosis in type 2 diabetic and non-diabetic patients. *Clin Chem Lab Med*. 2014 May;52(5):751-8

66. Aydın S, Aydın S, Kuloğlu T, Yılmaz M, Kalaycı M, Şahin I, Çiçek D. Alterations of irisin concentrations in saliva and serum of obese and normal-weight subjects, before and after 45 min of a Turkish bath or running. *Peptides* 2013;50:13–8
67. Abizaid A, Gao Q, Horvath TL. Thoughts for food: brain mechanisms and peripheral energy balance. *Neuron* 2006;51:691–702
68. Milei J, Núñez RG, Rapaport M. Pathogenesis of isoproterenol-induced myocardial lesions: its relation to human ‘coagulative myocytolysis’. *Cardiology* 1978;63:139–51
69. Aydın S, Kuloğlu T, Aydın S, Kalaycı M, Yılmaz M, Çakmak T, Eren N. *Peptides* 58 2014; 91–97
70. Verma S, Buchanan MR, Anderson TJ. Endothelial function testing as a biomarker of vascular disease. *Circulation*. 2003; 108:2054–2059
71. Burcanan CM, Philips AR, Cooper GJ. Preptin derived from proinsulin-like growth factor II (proIGF-II) is secreted from pancreatic islet β cells and enhances insulin secretion. *BiochemJ* 2001; 360: 431-439
72. Yang G, Li L, Chen W, Liu H, Boden G, Li K. Circulating preptin levels in normal, impaired glucose tolerance, and type 2 diabetic subjects. *Ann Med* 2009;41:52–56
73. Lee P, Linderman JD, Smith S, et al. Brychta RJ, Wang J, Idelson C, Perron RM, Werner CD, Phan GQ, Kammula US, Kebebew E, Pacak K, Chen KY, Celi FS. Irisin and FGF21 are cold-induced endocrine activators of brown fat function in humans. *Cell Metab* 2014; 19(2): 302–309.
74. Norheim F, Langlete TM, Hjorth M, Holen T, Kielland A, Stadheim HK, Gulseth HL, Birkeland KI, Jensen J, Drevon CA. The effects of acute and chronic exercise on PGC-1alpha, irisin and browning of subcutaneous adipose tissue in humans. *FEBS J* 281: 739-749, 2014.
75. Löffler D, Müller U, Scheuermann K, Friebe D, Gesing J, Bielitz J, Erbs S, Landgraf K, Wagner IV, Kiess W, Körner A. Serum irisin levels are regulated by acute strenuous exercise. *J Clin Endocrinol Metab* 100: 1289-1299, 2015.
76. Kim HJ, So B, Choi M, Kang D, Song W. Resistance exercise training increases the expression of irisin concomitant with improvement of muscle function in aging mice and humans *Experimental Gerontology* 70 (2015) 11–17.
77. Huh JY, Siopi A, Mougios V, Park KH, Mantzoros CS. Irisin in response to exercise in humans with and without Metabolic Syndrome. *Clin Endocrinol Metab* 100: E453–E457, 2015.

78. Park KH, Zaichenko L, Brinkoetter M, Thakkar B, Sahin-Efe A, Joung KE, Tsoukas MA, Geladari EV, Huh JY, Dincer F, Davis CR, Crowell JA, Mantzoros CS. Circulating irisin in relation to insulin resistance and the Metabolic Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 98: 4899–4907, 2013
79. Stengel A, Hofmann T, Goebel-Stengel M, Elbelt U, Kobelt P, Klapp BF. Circulating levels of irisin in patients with anorexia nervosa and different stages of obesity correlation with body mass index. *Peptides* 2013;39:125–30.
80. Raschke S, Elsen M, Gassenhuber H, Sommerfeld M, Schwahn U, Brockmann B, Jung R, Wisløff U, Tjønnå AE, Raastad T, Hallén J, Norheim F, Drevon CA, Romacho T, Eckardt K, Eckel J. Evidence against a beneficial effect of irisin in humans. *PLoS One*. 2013 Sep 11;8(9):e73680. doi: 10.1371/journal.pone.0073680. eCollection 2013.
81. Hecksteden A, Wegmann M, Steffen A, Kraushaar J, Morsch A, Ruppenthal S, Kaestner L, Meyer T. Irisin and exercise training in humans - results from a randomized controlled training trial. *BMC Med* 11: 235, 2013.
82. Scharhag-Rosenberger F, Meyer T, Wegmann M, Ruppenthal S, Kaestner L, Morsch A, Hecksteden A. Irisin does not mediate resistance training-induced alterations in resting metabolic rate. *Med Sci Sports Exerc*.2014;
83. Huh JY, Vassilis Mougios V, Kabasakalis A, Fatouros I, Siopi A, Douroudos II, Filippaios A, Panagiotou G, Park KH, Mantzoros CS. Exercise-induced irisin secretion is independent of age or fitness level and increased irisin may directly modulate muscle metabolism through AMPK activation. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014; 99: E2154–E2161
84. Tsuchiya Y, Andob D, Takamatsuc K, Goto K. Resistance exercise induces a greater irisin response than endurance exercise. *Metabolism*. 2015; <http://dx.doi.org/10.1016/j.metabol.2015.05.010>
85. Topuz M, Çelik A, Aslantaş T, Demir AK, Aydın S, Aydın S. Plasma adiponin levels predict endothelial dysfunction like flow-mediated dilatation in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Investig Med* 2013;61:116 1–4
86. Pekkala S, Wiklund PK, Hulmi JJ, Ahtiainen JP, Horttanainen M, Pollanen E, Makela KA, Kainulainen H, Hakkinen K, Nyman K, Alen M, Herzig KH, Cheng S: Are skeletal muscle FNDC5 gene expression and irisin release regulated by exercise and related to health? *J Physiol*. 2013; 591: 5393-5400

87. Butler AA, Tam CS, Stanhope KL, Wolfe BM, Ali MR, O’Keeffe M, St-Onge MP, Ravussin E, Havel PJ. Low circulating Adropin concentrations with Obesity and aging correlate with risk factors for Metabolic Disease and increase after Gastric Bypass surgery in Humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012; 97: 3783–3791
88. Sayın O, Tokgöz Y, Arslan N. Investigation of adropin and leptin levels in pediatric obesity-related nonalcoholic fatty liver disease. DOI 10.1515/jpem-2013-0296 *J Pediatr Endocr Met* 2014; 27(5-6): 479–484
89. Zhao LP, Xu WT, Li Wang, Tao You, Chan SP, Zhao X, Yang XJ. Serum Adropin Level in Patients with Stable Coronary Artery Disease. *Heart, Lung and Circulation* (2015), <http://dx.doi.org/10.1016/j.hlc.2015.03.008>
90. Aydın S, Kuloğlu T, Aydın S, Eren MN, Yılmaz M, Kalaycı M, Şahin İ, Kocaman N, Cital C, Kendir Y. Expression of adropin in rat brain, cerebellum, kidneys, heart, liver, and pancreas instreptozotocin-induced diabetes. *Mol Cell Biochem* 2013;380: 73–81.
91. Yu HY, Zhao P, Wu MC, Liu J, Yin W. Serum adropin levels are decreased in patients with acute myocardial infarction. *Regul Pept* 2014;190–191
92. El-Eshmawy M, Aal IA. Relationships between preptin and osteocalcin in obese, overweight, and normal weight adults. *Appl. Physiol. Nutr. Metab.* 2015; 40: 218–222