

**T.C.  
AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**OBEZ HASTALARDA KLASİK YAŞAM TARZI  
DEĞİŞİKLİKLERİ İLE AEROBİK EGZERSİZ  
PROGRAMININ METABOLİK PARAMETRELER  
VE FGF 21 DÜZEYİ ÜZERİNE ETKİLERİ**

**UZMANLIK TEZİ  
Dr. MERYEM ÜMİT KURBAN**

**DANIŞMAN  
Doç. Dr.SERAP DEMİR**

**AFYONKARAHİSAR 2012**

**T.C.**  
**AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ**  
**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**Tez Başlığı** : Obez hastalarda klasik yaşam tarzı değişiklikleri ile aerobik egzersiz programının metabolik parametreler ve FGF 21 düzeyi üzerine etkileri

**Tezi Hazırlayan** : Dr. Meryem Ümit KURBAN

**Tez Savunma Tarihi** : 28.12.2012

**Tez Kabul Tarihi** : 31.12.2012

**Tez Danışmanı** : Doç. Dr. Serap DEMİR

İş bu çalışma jürimiz tarafından İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI'nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Başkan  
Doç. Dr. Gürsel ACARTÜRK  
İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Üye  
Doç. Dr. Serap DEMİR  
İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Üye  
Doç. Dr.Şeref YÜKSEL  
İç Hastalıkları Anabilim Dalı

ONAY  
DEKAN v.

## TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim süresince bilgisinden ve deneyimlerinden yararlandığım, tezimin planlanması ve yürütülmesinde destek ve yardımlarını esirgemeyen sayın hocam Doç. Dr. Serap DEMİR'e, eğitimime büyük katkı sağlayan ve bir İç Hastalıkları uzmanı olarak yetişmemde emeği geçen değerli hocalarım Doç. Dr. Gürsel ACARTÜRK'e, Doç. Dr. Şeref YÜKSEL'e, Yrd. Doç. Dr. Mükremin UYSAL'a, Yrd. Doç. Dr. Ahmet AHSEN'e, birlikte çalıştığımız tüm asistan arkadaşlarıma, İç Hastalıkları Anabilim Dalı çalışanlarına,

Çalışma örneklerimin biyokimyasal değerlendirilmesinde önemli katkıları olan Prof. Dr. Tülay KÖKEN'e, sevgili meslektaşım Dr. Buğra KOCA'ya ve Biyokimya Anabilim Dalı çalışanlarına,

Eğitim hayatım boyunca hep yanımda olan, sevgi ve desteklerini esirgemeyen fedakâr anneme, babama ve kardeşlerime,

Hayat arkadaşım, en iyi dostum, bana her zaman destek olan sevgili eşim Fatih KURBAN'a sonsuz hoşgörüsü ve desteği için;

TEŞEKKÜR EDERİM...

Dr. Meryem ÜMİT KURBAN

AFYONKARAHİSAR 2012

## İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	I
İÇİNDEKİLER.....	II
KISALTMALAR.....	III
TABLolar ÇİZELGESİ.....	V
ŞEKİLLER ÇİZELGESİ.....	VI
1.GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. OBEZİTE.....	2
2.1.1. OBEZİTENİN TANIMI VE SINIFLANDIRILMASI.....	2
2.1.2. OBEZİTE TİPLERİ.....	4
2.1.3. OBEZİTEYİ SAPTAMA VE DEĞERLENDİRME YÖNTEMLERİ.....	5
2.1.4. OBEZİTENİN EPİDEMİYOLOJİSİ.....	8
2.1.5. OBEZİTENİN ETYOLOJİSİ.....	9
2.1.6. OBEZİTENİN KOMPLİKASYONLARI.....	14
2.1.7. OBEZİTENİN TEDAVİSİ.....	16
2.2. İNSÜLİN DİRENCİ.....	24
2.2.1. İNSÜLİN DİRENCİNİN HÜCRESEL SINIFLAMASI.....	25
2.2.2. İNSÜLİN DUYARLILIĞI ÖLÇÜM YÖNTEMLERİ.....	25
2.3. METABOLİK SENDROM.....	27
2.4. PLAZMA ATEROJENİK İNDEKSİ.....	28
2.5 . QT İNTERVALI.....	28
2.6. FİBROBLAST GROWTH FAKTÖR 21.....	31
2.6.1. FGF 21 İN METABOLİZMAYA ETKİLERİ.....	32
2.6.2. İNSANLARDA FGF 21.....	34
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	36
3.1. ÇALIŞMA ŞEKLİ VE OLGU SEÇİMİ.....	36
3.2. ÇALIŞMAYA ALINMA KRİTERLERİ.....	36
3.3. ÇALIŞMADAN DIŞLANMA KRİTERLERİ.....	36
3.4. ANTROPOMETRİK ÖLÇÜMLER.....	37
3.5. OLGULARIN SINIFLANDIRILMASI.....	37
3.6. BİYOKİMYASAL ANALİZLER.....	38
3.7. ÇALIŞMA DÜZENİ.....	38
3.8. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME.....	40
4. BULGULAR.....	41
5. TARTIŞMA.....	54
6. SONUÇ.....	61
7. ÖZET.....	62
8. SUMMARY.....	64
9.KAYNAKLAR.....	66

## KISALTMALAR

<b>AIP:</b>	Plazma aterojenite indeksi
<b>AKŞ :</b>	Açlık kan şekeri
<b>β :</b>	Beta
<b>BKO:</b>	Bel / kalça oranı
<b>BT:</b>	Bilgisayarlı Tomografi
<b>CRH:</b>	Kortikotropin-salgılatıcı hormon
<b>cQT:</b>	Corrected QT
<b>ÇDKD:</b>	Çok düşük kalorili diyet
<b>DASH:</b>	Dietary Approaches to Stop Hypertension
<b>DKD:</b>	Düşük kalorili diyet
<b>DM:</b>	Diabetes Mellitus
<b>ELISA:</b>	Enzyme-linked immunosorbent assay
<b>ERK 1/2:</b>	Extrasellüler sinyal düzenleyici kinaz 1 ve 2
<b>FGF 21:</b>	Fibroblast growth faktör 21
<b>FGFR:</b>	Fibroblast growth factor reseptör (FGFR)
<b>GH:</b>	Growth hormon
<b>GLUT1:</b>	Glucose Transporter 1 (Glukoz Taşıyıcısı 1)
<b>HDL :</b>	Yüksek yoğunluklu lipoprotein
<b>HR max:</b>	Maximum kalp hızı
<b>HOMA IR:</b>	Homeostasis Model Assesment Insulin resistance
<b>HPLC :</b>	Yüksek performanslı sıvı kromatografisi
<b>IDF:</b>	Uluslararası Diyabet Federasyonu
<b>IRR:</b>	İnsülin reseptör-ilişkili reseptörü
<b>LDL :</b>	Düşük dansiteli lipoprotein
<b>LPL:</b>	Lipoprotein Lipaz
<b>MR:</b>	Manyetik Rezonans
<b>MS:</b>	Metabolik Sendrom
<b>NCEP 1:</b>	National Cholesterol Education Program, Adult Treatment Panel 1
<b>NHANES III:</b>	National Health and Nutrition Examination Survey
<b>TEKHARF :</b>	Türk Erişkinlerinde Koroner Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri

<b>TOHTA :</b>	Türkiye Obezite ve Hipertansiyon Araştırması
<b>TURDEP :</b>	Türkiye Diyabet, Obezite, Hipertansiyon ve Epidemiyoloji Çalışması
<b>TG:</b>	Trigliserid
<b>T. kol:</b>	Total kolesterol
<b>PGC-1 alpha:</b>	Peroxisome proliferator-activated receptor- gamma coactivator 1 alpha
<b>PPAR<math>\alpha</math>:</b>	Peroxisome Proliferator-Activated Receptor $\alpha$
<b>PPAR<math>\gamma</math>:</b>	Peroxisome Proliferator-Activated Receptor $\gamma$
<b>VKİ :</b>	Vücut kitle indeksi
<b>VO2 max:</b>	Maksimal oksijen alımı
<b>WHO:</b>	Dünya Sağlık Örgütü

## TABLolar ÇİZELGESİ

Tablo I: Dünya Sağlık Örgütü (WHO) 'ne Göre Obezite Sınıflaması.....	3
Tablo II: Vücut Yağ Oranı ve Obezite.....	3
Tablo III: Obezitenin Etyolojisi .....	9
Tablo IV: Egzersiz yoğunluğunun hesaplanması.....	21
Tablo V: Fiziksel egzersiz, kalori kısıtlaması, egzersiz + diyet tedavisinin Kardiyo- vasküler ve metabolik parametreler üzerine uzun dönem etkisi.....	22
Tablo VI: QT uzaması tanısında kullanılan Bazett formülü ile düzeltilmiş cQT değerleri.....	30
Tablo VII: İnsülin ve FGF 21 in Enerji Dengesi, Karbonhidrat ve Lipid Metabolizması Üzerine Etkisi.....	35
Tablo VIII: Çalışmaya katılan tüm obez bireylerde FGF 21 düzeyi ile metabolik parametreler arasındaki ilişki.....	42
Tablo IX: İnsülin direnci ile FGf 21 düzeyi arasındaki ilişki.....	43
Tablo X: Kilo değişimlerinin gruplara göre dağılımı .....	43
Tablo XI: Grupların egzersiz ve diyet programı öncesi karşılaştırılması.....	45
Tablo XII: Kilo veren Grup 1 ve Grup 2 hastalarının tedavi programı öncesi-sonrası karşılaştırılması.....	47
Tablo XIII: Grup 1 de tedavi öncesi ve sonrası verilerin karşılaştırılması.....	49
Tablo XIV: Grup 2 de tedavi öncesi ve sonrası verilerin karşılaştırılması.....	51
Tablo XV: Verilerin diyet ve egzersiz öncesi ile sonrası arasındaki değişimin miktarlarındaki gruplara göre değişen farklar.....	53

## ŞEKİLLER ÇİZELGESİ

Şekil 1: cQT nin hesaplanması.....30

Şekil 2: Farelerde ve insanlarda FGF 21'in fizyolojisi.....34



# 1. GİRİŞ

Yaygınlığı giderek artan obezite; çağımızın en önemli hastalıklarından birisidir. Obezite, sağlığı bozacak ölçüde yağ dokuda anormal veya aşırı miktarda yağ birikmesi olup, VKİ'nin 30 kg/ m<sup>2</sup> veya üzerinde olması durumudur. (1)

Obez bireylerde vücuttaki yağ miktarına ve dağılımına göre hastalıkların morbidite ve mortalite riski değişkenlik göstermekte, yaşam kalitesi ve süresi olumsuz etkilenmektedir. Pek çok hastalığa zemin hazırlayan obezitenin tedavisinde temel amaç, vücut ağırlığını istenen düzeye indirmek ve bu düzeyin korunmasını sağlamaktır. Bu amaca yönelik uygulanacak en iyi tedavi yöntemleri diyet ve egzersiz tedavileridir. (2)

Fibroblast growth factor 21 (FGF 21) karaciğer, yağ dokusu ve pankreastaki karbonhidrat ve lipid metabolizmasında rolü olan, baskın olarak karaciğerde üretilen yeni bir adipokindir. FGF 21 düzeyinin metabolik parametrelerle olan ilişkisini araştıran insan çalışması sınırlı sayıdadır. Ancak yapılan hayvan çalışmaları ve kısıtlı sayıdaki insan çalışmaları, FGF21'in diabetes mellitus, dislipidemi ve obeziteyi içeren metabolik sendromun bazı bileşenlerinin tedavisinde rol oynayabileceği konusunda ümit vericidir. (3)

FGF 21'in ağırlık kaybı ile ilişkisine yönelik sınırlı sayıda araştırma mevcut olup; bizim çalışmamızda; FGF 21 düzeyinin obez bireylerde metabolik parametrelerle ilişkisini araştırmak, diyet ve bir profesyonel merkeze başvurmadan yapılabilecek egzersiz (yürüyüş) ile 60 seanslık düzenli aerobik egzersiz programının (%75 veya % 50 kalp hızında) FGF 21 düzeyi ve obez hastalardaki vücut kompozisyonu (bel çevresi, bel/kalça oranı, vücut yağ oranı, vücut su oranı, vücut kitle indeksi), metabolik parametreler (AKŞ, total kolesterol, trigliserid, HDL, LDL), insülin, HOMA IR ve cQT üzerine etkisini karşılaştırmak amaçlanmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. OBEZİTE

#### 2.1.1. Obezitenin Tanımı ve Sınıflandırılması

Obezite; vücut kitle indeksi (VKİ) nin 30 kg/m<sup>2</sup> ve üzerinde olması olarak tanımlanan yağ dokuda anormal veya aşırı miktarda yağ birikmesi durumudur. Vücutta besinler ile alınan enerjinin, harcanan enerjiden fazla olmasından kaynaklanan ve vücut yağ kitlesinin, yağsız vücut kitlesine oranla artması ile karakterize olan kronik bir hastalıktır. (1)

Obezite, başta kardiyovasküler ve endokrin sistem olmak üzere vücudun tüm organ ve sistemlerini etkileyerek çeşitli bozukluklara ve hatta ölümlere yol açabilen önemli bir sağlık problemidir. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından en riskli 10 hastalıktan biri olarak kabul edilmiştir. (4)

Obezite kompleks, multifaktöriyel bir hastalıktır ve gelişiminde genotip ve çevre koşullarının karşılıklı etkileşimi söz konusudur . (5)

Vücut kitle indeksi (VKİ) 1835 yılında, Quetelet tarafından tanımlanmıştır. Bu index; ölçülen ağırlığın (kg) boyun (m) karesine oranıdır. (6)

$$\text{VKİ: } \frac{\text{ağırlık (kg)}}{\text{boy}^2 \text{ (m)}}$$

VKİ ile vücut yağ oranı arasında kuvvetli bir ilişki olduğu bilinmektedir. Bu ilişki sayesinde VKİ obeziteyi sınıflamak için kullanılmaktadır. (7)

Tablo I'de VKİ' ne göre obezite sınıflaması görülmektedir.

Tablo I: Dünya Sağlık Örgütü (WHO) 'ne Göre Obezite Sınıflaması

VKİ	WHO Sınıflaması	Yaygın Kullanılan Tanımlama
<18.5 kg/m <sup>2</sup>	Düşük Kilolu	Zayıf
18.5-24.9 kg/m <sup>2</sup>	Normal	Normal
25.0-29.9 kg/m <sup>2</sup>	Grade 1	Fazla kilolu
30.0-34.9 kg/m <sup>2</sup>	Grade 2a	Obez
35.0-39.9 kg/ m <sup>2</sup>	Grade 2b	Obez
≥40.0 kg/ m <sup>2</sup>	Grade 3	Morbid obez

Tablo II'de Vücut Yağ Oranı ve Obezite ilişkisi görülmektedir. (8)

Tablo II:Vücut Yağ Oranı ve Obezite

	Yağ miktarı (%)	
	Erkek	Kadın
Normal	12-20	20-30
Sınır	21-25	31-33
Obez	>25	>33

Son yıllarda araştırmacılar vücuttaki toplam yağ miktarından çok, yağın vücutta bulunduğu bölge ve dağılımı üzerinde durmaktadırlar. Vücuttaki yağın bulunduğu bölge ve dağılımı hastalıkların morbidite ve mortalitesi ile ilişkilendirilmektedir. Bölgesel yağ dağılımı genetik olarak erkek ve kadınlarda farklılık göstermektedir. (9)

Yağ depolanması ya iç organların yağlanmasıyla seyreden karın bölgesi yağlanması veya kol bacak, kalça gibi bölgelerinde olan periferik yağlanma şeklinde olmaktadır. Menopoz öncesi bayanlarda daha çok periferik yağlanma olurken, erkeklerde karın bölgesinde yağ depo etme eğilimi mevcuttur. Seks steroidlerinin

etkisiyle, erkeklerde abdominal bölgede yağ depo edilmesi, bayanlarda ise gluteo-femoral bölgede yağ birikmesi cinsiyete spesifik yağ dağılımına kanıt olmaktadır. (10)

### **2.1.2. Obezite Tipleri**

Vücuttaki yağ birikimine göre iki tip obezite tanımlanmıştır:

#### **Jinoid tip obezite**

Gluteal ve femur üzerinde yağ toplanmasına jinoid tip, kadın tipi, periferik tip, armut tipi veya femoral obezite denilmektedir. Hiperplastik yani yağ hücre sayısı artışı ile birlikte. Jinoid obezite ile venöz dolaşım bozuklukları arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur ancak obeziteden kaynaklanan diğer komplikasyonlar ile arasında herhangi bir ilişki bulunmamıştır. (11)

#### **Android tip obezite**

Her iki cinste de batin bölgesinde yağ toplanması, android tip, erkek tipi, santral, abdominal, sentripedal, elma tipi veya visseral obezite olarak adlandırılmaktadır. İnsülin direnci ya da metabolik rahatsızlıklar daha çok visseral yağlanma ile ilişkilendirilmiştir. Bu metabolik rahatsızlıklardan bazıları; Tip 2 diyabet, polikistik over sendromu ve hipertansiyondur. (12)

Vücutta biriken yağ hücrelerinin sayısı ve büyüklüğüne göre obezite 2 grupta incelenmektedir:

#### **Hiperplazik Tip Obezite**

Çocukluk yaşlarında başlar ve yağ hücrelerinin sayısında artışla karakterizedir. Bazı araştırmacılar çocukluk yaşlarında gereğinden fazla kalori almanın yağ hücrelerinin sayısında artışa neden olduğunu ileri sürmüşlerdir. Bu tip obezitenin tedaviye dirençli olduğu ileri sürülmüşse de, yağ hücrelerin sayısında

büyük yanımların olabileceğinin anlaşılması ve çocukken şişmanlayanların zayıflayabildiği görüldüğünde bu iddiaların geçerliliği azalmıştır. (13)

### **Hipertrofik Tip Obezite**

Yağ hücrelerinin sayısında artış olmadan hacimlerinin artıp irileşmesi (hipertrofi) ile ortaya çıkan ve genelde yetişkinlikte görülen sonradan olan obezite tipidir. Hipertrofiye olmuş intraabdominal adipozitler, artmış lipolize duyarlı bir durumla karakterizedir. (14) Bunun sonucunda bozulan serbest yağ asidi metabolizmasının visseral obeziteli bireyler arasında gözlenen insüline dirençli duruma katkıda bulunabildiğine dair güçlü kanıtlar vardır. (15)

Visseral yağ dokusu depoları abdomende mezenterik ve büyük, küçük omental depolardan ve iç organları çevreleyen yağ dokularından oluşmaktadır. Vücut yağlarının geri kalan bölümünü de esas itibariyle subkutan yağ dokusu ve ayrıca karaciğer ve kaslardaki trigliseridler oluşturur. Visseral yağ dokusu depoları erkeklerde total yağın %10-20'sini, kadınlarda da %5-10'unu oluşturmaktadır. (16)

### **2.1.3. Obeziteyi Saptama ve Değerlendirme Yöntemleri**

#### **Obezitenin Tanımlamasında Kullanılan Laboratuvar Yöntemleri**

Vücut yağ dağılımı ve özellikle visseral yağın belirlenmesinde ultrasonografi, Bilgisayarlı Tomografi (BT), Manyetik Rezonans (MR), Dual-Enerji X-Işını Absorbsiyometrisi (DEXA) ,total vücut suyu ölçümü, in vitro nötron aktivasyon yöntemi, biyoelektrik impedans ve antropometrik ölçümler kullanılmaktadır. Dansitometre, BT, MR, izotop verilmesi ile total vücut suyu ölçülmesi veya nötron aktivasyon analizi gibi yöntemler vücut yağ miktarı hakkında net bir sonuç verebilmesine rağmen ekonomik açıdan uygun değildir. Biyoelektrik impedans ve antropometrik ölçümler gibi yöntemler ekonomik ve taşınabilir aletler olmaları klinik ve epidemiyolojik çalışmalar için daha uygundur. Obezite tanısında rutin uygulamada, en az zamanı ve deneyimi gerektiren basit ve pratik yöntemlere ihtiyaç

vardır. Ağırlık ve boy ölçümleri gibi basit ölçümlerin genellikle yeterli olduğu varsayılır ve bu indeksler arasında en yaygın olarak VKİ kullanılmaktadır. (17)

### **Antropometrik Ölçümler**

Antropometri, insan vücudunun ebadı, ağırlık, uzunluk, segment uzunlukları, vücut çevreleri ve orantılarının ölçümleri ile vücut bileşiminin belirlenmesinde kullanılmaktadır. (18)

Antropometrik ölçümler iki ayrı özelliği yansıtabilir:

#### 1-Vücut Yağ Miktarını Yansıtanlar

- a)Vücut ağırlığı ve boy parametreleri
- b)İdeal vücut ağırlığı
- c)Vücut kitle indeksi
- d)Deri kıvrım kalınlıkları
- e)Ponderal indeks

#### 2-Vücut Yağ Toplama Özelliğini Yansıtanlar

- a)Bel çevresi
- b)Kalça çevresi
- c)Sagittal bel yüksekliği
- d)Bel çevresi/ Kalça çevresi oranı

Bunların içerisinde, abdominal obezitenin saptanmasında yaygın olarak kullanılan antropometrik ölçümler bel çevresi ölçümü ve bel/kalça oranıdır.

### **Bel kalça oranı (BKO)**

Bel çevresinin (cm), kalça çevresine (cm) oranlanması ile elde edilir. BKO abdominal obezite ile gluteal-femoral obezite arasındaki ayrımı yapmak için

kullanılır. BKO'nun masrafsız ve iyi bir intraabdominal yağ oranı göstergesi olması değerini arttırmaktadır. (19)

BKO erkeklerde 0.9, kadınlarda 0.85'nin üzerinde olması abdominal obezite olarak kabul edilmektedir. (20)

Kalça çevresi ölçümü ayaktaki pozisyonda trokanter majorisler üzerindeki en geniş çap olarak alınmalıdır. Kalça çevresi intraabdominal yağ kitlesinden çok subkutan yağ ile yakından ilişkidir. Kalça çevresini kişiler arasında değişkenlik gösteren gluteal kas kitlesi, pelvis boyutu ve yağ miktarı etkilediğinden, kalça çevresinin değeri vücut bileşiminin hesaplanmasında sınırlıdır. (21)

İsveç'te yapılan prospektif bir çalışmada BKO yüksek bulunanlarda iskemik kalp hastalığı, stroke ve mortalite oranının artmış olduğu gösterilmiştir. (22) Yüksek BKO, diabetes mellitus (DM), hipertansiyon, safra kesesi hastalıkları ile ilişkilidir. (23) Iowa Kadın Sağlığı çalışmasında yüksek BKO'ya sahip kadınların düşük olanlara göre iki kat fazla kanser mortalite oranına sahip oldukları bildirilmiştir. (24)

### **Bel çevresi ölçümü**

Bel çevresi total yağ miktarından daha çok vücut yağ dağılımı hakkında bilgiler vermektedir. WHO tarafından önerilen bel çevresi ölçümü noktaları; kosta alt kenarı ile spina iliaca arasındaki mesafenin ortasından yapılan ölçümdür. Bel çevresi ölçümlerinde en büyük problem ölçümün içine hem visseral, hem de cilt altı yağ dokusu kalınlığının girmesi, yani ölçümün hem visseral yağ doku miktarını hem de cilt altı yağ dokusu miktarını yansıtmamasıdır. (25)

Artmış bel çevresi, toplum ya da ülke için özelleştirilmesi gereken bir tanımdır. Avrupa kökenliler için erkeklerde  $\geq 94$  cm, kadınlarda  $\geq 80$  cm üzeri abdominal obezite olarak değerlendirilir. (26)

Bel çevresindeki yağ, tüm vücut yağına oranla hastalık prevalansları ile daha çok ilişkilidir. Abdominal obezite Tip 2 DM bakımından güçlü bir risk oluşturmaktadır. (21)

#### **2.1.4. Obezitenin Epidemiyolojisi**

Obezitenin prevalansına bakıldığında Hindistan'da %2.1, Almanya'da %14.7, İspanyada %16 olduğu izlenmiştir. (27) Amerika Birleşik Devletlerinde (ABD) 1988-1994 yıllarında yapılan National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) çalışması ile 1971-1974 yılları arasında yapılan NHANES I ve 1976-1980 yılları arasında yapılan NHANES II'nin sonuçları karşılaştırıldığında yıllar içinde obezite prevalansındaki artış oldukça dikkat çekicidir. VKİ'ne göre yapılan değerlendirmelere göre obezite prevalansının %16,5'dan %25'e, erkeklerde ise %12'den %20'ye çıktığı görülmüştür. (28)

Türkiye'de obezite prevalansı özellikle kadınlarda oldukça yüksek oranlardadır. Ülkemizde 1999 yılında Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi, DETAM ve Sağlık Bakanlığının gerçekleştirdiği 24.788 kişinin tarandığı TURDEP I çalışmasında kadınlarda %30, erkeklerde %13, genelde ise %22.3 oranında obezite prevalansı tespit edilmiştir. Yaş dağılımı incelendiğinde obezite sıklığının üçüncü dekada arttığı, 45-65 yaşları arasında pik yaptığı saptanmıştır. Obezite prevalansı kırsal kesimde %19.6 iken, kentsel yerleşimde %23.8 olarak tespit edilmiştir. Diğer bölgelerle karşılaştırıldığında doğu illerinde obezite oranı daha düşük bulunmuştur. Bel çevresine göre değerlendirilen santral obezite prevalansı kadınlarda %49, erkeklerde %17, genelde ise %35 olarak saptanmıştır. (29)

2010'da tamamlanan TURDEP II çalışmasının sonuçlarına göre ise Türkiye'de obezite sıklığı %32'dir ve 1998' de yapılan TURDEP-I'e göre, 12 yılda obezite sıklığı %44 artmıştır. (30) TEKHARF çalışmasında Onat ve arkadaşları, 1990'dan 2000 yılına kadar ülkemizde obezite prevalansının kadınlarda %36,



erkeklerde %75 oranında arttığını; 2000 yılında obezite prevalansının erişkin kadınlarda %43, erkeklerde ise %21.1 olduğunu bildirmişlerdir. (31)

Hatemi ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği ve yaklaşık 25.000 kişinin tarandığı TOHTA (Türkiye Obezite ve Hipertansiyon Araştırması) araştırmasında ise VKİ'ne göre obezite insidansı kadınlarda %36, erkeklerde %21.5 ve genelde %25 olarak bulunmuştur. (32)

### 2.1.5. Obezitenin Etyolojisi

Obezitenin nedenleri arasında genetik, metabolik, hormonal, psikolojik, sosyoekonomik faktörler, beslenme ve fiziksel aktivite düzeyi gibi birçok faktör yer almaktadır. (33)

Obezitenin etyolojisini genel olarak Tablo III'deki gibi özetleyebiliriz:

Tablo III: Obezitenin Etyolojisi

<p><b>1.Nutrisyonel Dengesizlik</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Yüksek yağlı, özellikle sature yağlı diyet</li><li>• Kafeterya diyetleri</li></ul> <p><b>2.Nöroendokrin Obeziteler</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Hipotalamik Sendrom</li><li>• Cushing Sendromu</li><li>• Hipotiroidi</li><li>• Polikistik Over Sendromu</li><li>• Psödohipoparatiroidi</li><li>• Hipogonadizm</li><li>• GH eksikliği</li><li>• İnsülinoma</li><li>• Hiperinsülinizm</li><li>• Leptin yetersizliği ve reseptör defekti</li></ul>	<p><b>3.İyatrojenik Obeziteler</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• İlaçlar</li><li>• Hipotalamik cerrahi</li></ul> <p><b>4.Fiziksel İnaktivite</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Post operatif dönem</li><li>• Yaşlılık</li><li>• Sedanter yaşam</li></ul> <p><b>5.Genetik Obeziteler</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Monogenik</li><li>• Mendeliyen</li><li>• Poligenik</li></ul> <p><b>6.Cinsiyet</b></p> <p><b>7.Sosyokültürel faktörler</b></p> <p><b>8.Yaşlılık</b></p>
--	--

## **1.Nutrisyonel Dengesizlik**

Yeme bozuklukları, progressif hiperfajik obezite, sık yemek yeme, büyük porsiyonlarda besin tüketimi, yüksek yağlı yemeklerin yenmesi, beslenme kültürünün değişmesi, fast food tarzı yüksek kalorili besinlerin tüketilmesi, tatlandırıcı kullanılmış hazır içeceklerin tüketilmesi, bol, çeşitli ve ucuz yiyeceklerin bulunduğu kafeteryalar ve süpermarketler obezitenin gelişimindeki beslenme ile ilgili faktörlerdir. (34)

## **2.Nöroendokrin Obezite**

Hipotalamik sendrom, cushing sendromu, hipotirodizm, insülinoma, polikistik over sendromu, hipogonadizm, GH eksikliği, hiperinsülinizm, leptin yetersizliği obezitiye neden olmaktadır.

Enerji dengesi özellikle beynin hipotalamusu, adipoz ve yeme organları arasındaki homeostatik mekanizmaları içeren sinyallerle düzenlenir. Hipotalamustaki lezyonlar sonucu obezite ve hiperfaji meydana gelebilmektedir. (35)

Leptin, hipotalamik AMP-aktive protein kinazın aktivitesini artırarak besin alımını azaltır. Bu nedenle leptin yetersizliği ya da direnci durumlarında kilo alımı artmaktadır. (36)

Growth hormon (GH), enerji harcanmasını arttıran lipolitik bir hormondur. Eksikliği, artmış iç organ yağlanması ve insülin direnci ile ilişkilidir ve erişkin obezlerde büyüme hormonu sekresyonunun azaldığı bilinmektedir. (37)

Endokrin hastalıklar içinde obezite ile en sık birlikte olan hastalık cushing sendromudur. (34) Cushing sendromunda santral obezite çok sık görülmektedir. Supraklavikuler ve dorsoservikal yağ dokuda da artış vardır. Steroidlerin katabolik etkisine bağlı olarak cilt ve cilt altı doku incelendiğinden kollar ve bacaklar incedir. Bu hastalarda plazma ve idrar kortizolu, plazma ACTH düzeyleri ve dekzametazon supresyon testleri ile tanıya gidilir. (38,39)

Polikistik over sendromu olan hastalarda meydana gelen hiperinsülinizm vücut ağırlığının ve yağ birikiminin artmasına neden olmaktadır. (38,39)

Hipotiroidizm de artmış yağ birikimine neden olmaktadır. Tiroid hormonu tarafından düzenlenen birçok hücresel süreç istirahat sırasında harcanan enerji ile ilgilidir. (40) Potansiyel bazal metabolizma hızı ile ilgili metabolik yolun tiroid hormonu tarafından düzenlendiği gösterilmiştir. (41) Hipotiroidizmdeki yağ birikiminin nedeninin bazal metabolizma hızının düşmesinden kaynaklandığı düşünülmektedir. (10)

### **3.İyatrogenik Obezite**

- **İlaç Kullanımının Neden Olduğu Obezite**

Antipsikotikler, antidepresanlar (lityum, trisiklik antidepresanlar, mono amino oksidaz inhibitörleri), antikonvülzanlar, antihistaminikler, glukokortikoidler, antidiyabetikler (sulfonilüreler, insülinler, glitazonlar) sex hormonları ve bazı antineoplastik ajanlar obeziteye yol açabilir. (42)

- **Hipotalamik cerrahi**

### **4.Fiziksel İnaktivite**

Kentlerde araba kullanımının artması, yeşil alanların azalması, ev ve işyerlerinde yaşamı kolaylaştıran araçların kullanımının çoğalması, en yaygın boş zaman değerlendirme yolunun televizyon ve bilgisayar olması gibi nedenler kişileri daha az hareket etmeye itmektedir. (43)

Modern yaşam koşullarında, günlük yaşamı kolaylaştıran bu değişiklikler, kişilerin günlük enerji harcamasını giderek azaltmakta ve obezitenin artış nedenlerinden biri olmaktadır. (44)

## 5.Genetik Nedenler

Genler enerji alımında rol oynadıkları gibi harcanmasında da rol oynarlar. Bazı araştırmacılar, genetik faktörlerin ağırlıktaki farklılıklarda % 30-80 oranında etkilerinin olabileceğini göstermiştir. (35) Kilo regülasyonunda 400'den fazla genin etkili olduğu bulunmuştur. Kalıtımın pozitif enerji dengesini nasıl etkilediği günümüzde tam olarak aydınlatılamamıştır.

Obeziteye yol açan genetik faktörlerin bazıları şunlardır:

- **Monogenik Obezite**

Tek mutasyon ile obezitenin meydana gelmesidir. Monogenik obezite genellikle nadir gözlenen çocukluk çağında başlayan obezite çeşididir. (45,46) Monogenik obezitenin ana nedenlerinin leptin ve melanokortin yollarının enerji homeostazisi üzerine etkileri olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. (45) Leptin, leptin reseptörü, proopiomelanokortin, prohormon konvertaz 1 genlerindeki nadir mutasyonlar obeziteye neden olmaktadır. (45,46)

- **Mendeliyen Obezite**

Obezite, 20-30 kadar Mendeliyen hastalıklarla ilişkilidir. Hastaların klinik tablolarında obezitenin yanısıra mental retardasyon, dismorfik özellikler spesifik organlarda anormal gelişim gibi ayırt edici özellikleri bulunmaktadır. Örneğin, Bardet-Biedl, Prader –Willi ve Alström sendromlarından sorumlu genler belirlenmiştir. (45)

- **Poligenik Obezite**

Çeşitli genetik varyantlar ile çevrenin etkileşimi sonucu meydana gelen obezite formudur. Poligenik obezitede rol alan genler tek tek incelendiğinde bireylerin ağırlıklarında çok az etkili oldukları tesbit edilmiştir. Bu genlerin

kümülatif katkısı önemli iken aşırı yemek yeme, azalmış fiziksel aktivite, hormonlardaki değişimler, sosyoekonomik faktörler gibi çevresel faktörlerin hepsi genlerin fenotipik ifadesini etkilerler. (35,45,46)

## **6.Cinsiyet**

Kadın cinsiyette obezite sıklığı daha fazladır. (47)

## **7.Sosyokültürel Faktörler**

Ailelerin beslenme düzeni, toplumların yeme alışkanlıkları, yaşanılan ortam, iş koşulları, öğrenim düzeyi obezite sıklığını etkilemektedir. (48)

Eğitim durumuyla ilgili çeşitli çalışmalar ile farklı sonuçlara varılmıştır. Bazı çalışmalarda eğitim düzeyi ve kilo durumu arasında anlamlı bir ilişki tespit edilememiş bazı çalışmalarda da ikisi arasında ters orantılı bir ilişkinin olduğu saptanmıştır. (48) Ülkemizde eğitim düzeyi ile obezite arasında ters orantılı ilişkinin olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır. (49,50)

Obezite ile meslek ilişkisinin araştırıldığı bir çalışmada çalışanlar ve çalışmayanlar karşılaştırıldıklarında, çalışmayanların boş vakitlerinin çalışanlara göre daha fazla olduğu ve çalışanlara göre VKİ değerlerinin istatistiksel olarak daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. (51)

Obezite ve medeni durum ilişkisi pek çok çalışma ile değerlendirilmiş ve çalışmalarda çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. (52) Özellikle erkeklerde evlilik ve obezite arasındaki doğrusal ilişkiyi gösteren çalışmalar çoğunluktadır. (53)

## **8.Yaşlılık**

İlerleyen yaşlarda obezite görülme sıklığı artar. İlerleyen yaşla birlikte bazal metabolik hız yavaşlamakta, enerji harcaması azalmaktadır. (54)

## 2.1.6. Obezitenin komplikasyonları

Obezitenin komplikasyonları şunlardır: (55)

### **Metabolik komplikasyonlar**

- Tip 2 DM
- İnsülin direnci, hiperinsülinemi
- Dislipidemi
- Hipertansiyon
- Gut
- Uyku bozukları

### **Hormon ve diğer dolaşım faktörü anomalileri**

- Sitokinler
- Ghrelin
- Büyüme hormonu
- Hipotalamik-hipofizer-adrenal aks
- Leptin
- Renin-anjiotensin sistemi

### **Kardiyovasküler sistem hastalıkları**

- Serebrovasküler hastalık
- Konjestif kalp yetersizliği
- Koroner kalp hastalığı
- Hipertansiyon
- Tromboembolik hastalık

### **Solunum sistemi hastalıkları**

- Obezite-hipoventilasyon sendromu
- Uyku apne

### **Sindirim sistemi hastalıkları**

- Kolelitiazis
- Hepatosteatoz
- Reflü özofajit
- Hiatus hernisi

### **Üreme sistemi anomalileri**

- Menstrüel düzensizlikler
- İnfertilite

### **Sinir sistemi**

- Adiposis dolorosa
- Psödötümör serebri

### **İmmün sistem disfonksiyonu**

### **Deri hastalıkları**

### **Göz hastalıkları**

### **Cerrahi komplikasyonlar**

- Perioperatif riskler: anestezi, yara komplikasyonları, enfeksiyonlar, insizyonal herni.

### **Kanser**

- Meme
- Kolon
- Dişi üreme: serviks, endometrium, over
- Safra kesesi
- Böbrek
- Prostat

### **Kas iskelet sistemi hastalıkları**

- Osteoartrit
- Topuk dikeni
- Gut Hastalığı

### **Psiko-sosyal komplikasyonlar**

- Özgüvende azalma
- Depresyon
- Fizik aktivitede azalma
- Sosyal yaşamdan uzaklaşma
- Ekonomik etki

### **2.1.7. Obezitenin tedavisi**

Kilo verilmesi ve verilen kilonun korunması, uzun süreli davranış değişikliği, dengeli ve sağlıklı beslenme ve fiziksel aktivitenin artırılmasına bağlıdır. Bu amaca yönelik olarak tedavide ana nokta enerji alımının azaltılması ve enerji harcanmasının artırılmasıdır. Tedavi başlangıcında gerçekçi hedefler belirlenmelidir. 6 ayda %5-10 oranında kilo kaybı hedeflenmelidir. (56)

Obezite tedavisinde diyet (sağlıklı beslenme) tedavisi, fiziksel aktivite (egzersiz), davranış tedavisi, ilaç tedavisi, kombine tedavi ve cerrahi gibi çeşitli tipte tedavi yöntemleri uygulanmaktadır. (56)

### **Obezitede Tıbbi Beslenme Tedavisi**

Obezitenin temel tedavisi tıbbi beslenme tedavisidir. Tedavinin başlangıcında birey; şişmanlık ve sakıncaları konusunda bilgilendirilerek, hızlı ağırlık kaybı sağlayan diyetlerin sakıncaları anlatılmalı ve tedavi için ikna edilmelidir. Tedavi süresince belirli aralıklarla izlem çok önemlidir. (57)

Diyetle tedavide amaç, enerji açığı oluşturarak vücut yağ depolarında azalma sağlamaktır. Kas ve vital organlarda hücre kütlesi kaybı olmadan yağ depolarında azalma sağlanmalı ve vitamin, mineral, elektrolit kaybı önlenmelidir. Diyet tedavisi obezlerin tedavisinde basit, kolay uygulanabilir, ucuz ve güvenli bir yoldur. (58)

Uzun dönemde kabul edilebilir bir diyet programında:

- Enerji alımı enerji harcanmasından az olmalı,
- Diyet içeriğinde proteinler, vitamin ve mineraller, esansiyel yağ asitlerinden yeterince bulunmalı,
- Diyet doyma etkisi sağlamalı,
- Diyet günlük kullanıma uygun olmalı ve major komplikasyona yol açmadan uzun süre uygulanabilmeli,



- Diyet kişilerin damak tadı ve alışkanlıklarına uygun olmalı,
- Yeterli lif ve protein içermelidir. (58)

Obezite tedavisinde kullanılan kalori içeriği azaltılmış diyetler; açlık diyeti: <200 kkal/gün (kardiyak aritmi, ani ölümler nedeniyle tercih edilmez), çok düşük kalorili diyetler (200-800 kkal/gün) ve düşük kalorili diyetler (800-1200 kkal/gün) olarak sıralanabilir.

**Düşük kalorili diyetler (DKD)** : Yüksek karbonhidrat (günlük total enerji alımının %55-60'ı), düşük yağ (enerji alımının <30) ve enerji alımının kısıtlanması esasına dayanır. (60) Bu kategorideki diyetlere Ulusal Kolesterol Eğitim Programı (NCEP) basamak I diyeti (61) ve DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension) (62) diyeti örnek verilebilir. Düşük kalorili diyet yüksek posa (lif-fiber) ve düşük glisemik indeksli besinler olmalıdır. Böylece tokluk hissi artırılır, postprandial glisemik cevap azalır ve insülin düzeyleri düşer. Bu diyetler ABD Ulusal Sağlık Enstitüsü (NIH) tarafından çoğu kişide kilo kaybının sağlanması için önerilmektedir. (59, 63)

**Çok düşük kalorili diyetler (ÇDKD)** : Kısıtlı ancak biyolojik değeri yüksek olan proteinler içermekte olup, VKİ >30 kg/ m<sup>2</sup>'nin üzerindeki kişilerle veya major sağlık riski olan diğer tedavilerin başarısız olduğu kişilerle sınırlandırılmıştır. (64,65) Genellikle daha hızlı kilo kaybı gereken kişiler için hastanede doktor kontrolünde uygulanır. 200-400 kkal/gün ile başlanılır, hasta belli bir kiloya indiğinde 400-800 kkal/gün'e artırılır. ÇDKD haftada 1,5-2,5 kg kaybı ile sonuçlanır. DKD ise haftada 0,4-0,5 kilo kaybı olmaktadır. Çoğunlukla ÇDKD uygulanması uzun dönemde kilo kontrolünde başarılı değildir ve 16 haftadan fazla uygulanması önerilmez. (66)

**Düşük karbonhidratlı diyetler:** Göreceli olarak yüksek yağ ve protein içerir (Atkins diyeti, Protein Power diyeti gibi). Yüksek protein içeriği tokluk sağlar ve termogenezi artırır. Düşük karbonhidratlı diyetler kısa sürede daha fazla kilo kaybına neden olmaktadır. Uzun sürede çeşitli kronik hastalıklarda, hipertansiyon ve kanser riskinde artış görülmüştür. Yüksek protein diyeti renal fonksiyonları etkiler, üre ve

amonyak sentezi artar. Karaciğer ve renal yetersizliği olanlarda ve özellikle diyabetiklerde tehlikelidir. Diyabetiklerde nefropati ilerleyebilir. Fazla protein alımında üriner kalsiyum atılımı artar bu da osteoporoz için potansiyel risk oluşturabilir. Bu diyetler ketojenik olup, yan etkiler nedeniyle önerilmemektedir. (67,68)

**Çok düşük yağlı diyetler (ÇDYD) :** Total yağ alınan kalorinin %10-15'ini içerir. Düşük yağ alımı toplam kalorinin azalmasına neden olur. Çok düşük yağlı diyetlerin en iyi bilineni ve şimdilerde kilo kaybı için de kullanılan Ornish ve Pritikin programlarıdır. (69) ÇDYD de yüksek karbonhidrat ve posa vardır. Bol lif içeren diyetler olup doyumluk hissine yol açarlar. Emilim yavaşlar, konstipasyon önlenir, di yet uyumu artar. Ancak trigliseridlerde artış nedeniyle Amerikan Kalp Cemiyeti bu diyetlere karşı çıkmaktadır. (70)

**Yüksek proteinli diyetler:** Yüksek protein alımı obezitenin diyetle kontrolünde en yaygın yaklaşımlardan biridir. Tercihe bağlı olarak tüketilen yağı azaltılmış bir diyet içindeki bazı karbonhidratların proteinle değiştirilmesinin herhangi istenmeyen etkiler oluşturmaksızın kilo kaybını artırdığı görülmüştür. Protein alımı doymayı teşvik eder ve yiyeceklerin termik etkisini artırır. Yüksek proteinli diyetlerin popülaritesine rağmen daha fazla kilo kaybına sebep olduğuna dair kanıtlar çok fazla değildir. (71,72,73)

İdeal beslenmede total enerjinin %55-60'ı karbonhidratlardan, %15'i proteinlerden, %20-25'i ise yağlardan sağlanmalıdır. Kompleks karbohidratlar tercih edilmeli, bol su alımı sağlanmalıdır. Glisemik indeks, aynı miktarda karbonhidrat içeren farklı gıdaların vücutta oluşturduğu kan şekeri yanıtıdır. İdeal bir diyetle glisemik indeksi düşük besinler tercih edilmelidir. (74)

### **Egzersiz Tedavisi**

Obezitenin en iyi bilinen nedeni fiziksel aktivite yetersizliğidir. İnsanlar çalışma hayatının getirdiği güçlükler ve stres, modern yaşamın sunduğu imkanlar

nedeniyle çocukluktan, erişkin döneme doğru gittikçe daha az hareket etmektedir. (75)

Egzersiz, kilo kaybını sağlamada ve ideal kilonun sürdürülmesinde sıklıkla önerilen bir tedavi yöntemidir. Obezite tedavisine ilişkin veriler gözden geçirildiğinde, kilo kaybı sağlamada diyet ve egzersiz birlikteliğinin sadece diyet yada sadece egzersize göre kilo kaybında daha etkili bir yöntem olduğu görülmektedir. Uzun süreli kilo düzenlenmesinin başarısı enerji harcamak ve hassas diyet değişikliklerinin kombinasyonuna bağlıdır. (76,77)

Egzersiz, enerji tüketimini arttırırken, yağsız vücut kütlesini korumakta ve bazal metabolik hızı arttırarak ağırlık kaybının devamını sağlamaktadır.(55) Egzersizin 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 (78,79)

Kaslarda Tip 1 ve Tip 2 olmak üzere iki tip kas lifi vardır. Kaslardaki dağılımı genetikdir ve farklı toplumlarda oldukça değişik dağılım gösterir. Tip 1 kas lifleri daha çok mitokondri ve myogloblin içerir ve daha yaygın kapiller ağına ve daha yüksek oksidasyon kapasitesine sahiptir. Ön planda uzamış aerobik egzersizde kullanılırlar. Tip 2 kas liflerinin glikolitik kapasitesi daha yüksektir. Ön planda anaerobik egzersizde kullanılırlar. Kas glikojeni ve kreatinin fosfatı enerji kaynağı olarak kullanılırlar.(80)

Anaerobik ve aerobik olmak üzere iki tip egzersiz vardır.

### **Anaerobik egzersiz:**

Sürat koşusu veya ağırlık kaldırma örnek verilebilir. Genellikle kısa sürelidir fakat aşırı bir kuvvet harcanmasını gerektirir. Hızlı kasılan (Tip 2) kas liflerinin aktivitesi ön plandadır. (81)

Anaerobik egzersizin anahtar özelliği, kısa sürede daha fazla enerjinin yapılmasının gerekliliğidir. Bunun için gerekli olan enerji, kasın kendi enerji depolarından yani fosfokreatin ve glikojenden sağlanır. Anaerobik metabolizma glikojen veya glikozun laktata ve hidrojen iyonlarına aşamalı yıkımı sırasında ATP rejenerasyonu için kullanılır. Hiç oksijen kullanmaz. (82) Kreatin fosfat; ATP'nin ADP'den yeniden fosforilasyonu için hızlı devreye giren sistemdir. Acil kullanım için kreatin fosfat kasta depolanır. Dinlenme sırasında mitokondride sürekli yeniden fosforile olur. (83)

### **Aerobik egzersiz:**

Daha uzun süreli fakat daha az kuvvet harcanarak yapılır. Uzun mesafe koşuları, yüzme ve kayak aerobik egzersiz tipindeki egzersizlerdir. Aerobik egzersizde sadece kasdaki depolanmış enerji kullanılmaz, vücudun diğer enerji kaynakları (yağ dokusundaki yağ ve karaciğer glikojeni) da kullanılmaktadır. Kas lifleri ön planda oksidatif (Tip 1) liflerdir. Aerobik denmesinin nedeni, maksimum etkinlik için yağ asidi ve glukoz gibi substratların tamamen okside olmaları ve laktik asit oluşturmamalarıdır. Bu şekilde sağlanan enerji (1 molekül glukozdan 38 molekül ATP oluşması) anaerobik şartlarda sağlanan enerjiye göre (1 molekül glukozdan 3 ATP oluşması) çok daha fazladır. Egzersiz sırasında kardiyovasküler, hormonal ve nöral yanıtlar ortaya çıkmaktadır Kasların asıl metabolik yakıtı glukoz ve yağ asitleridir. Bunlar karaciğer ve yağ dokusundan dolaşıma verilmektedir. (84)

Alfa adrenerjik uyarımın artışı sonucu insülin salgısı baskılanır. Egzersiz sırasında insülin karşıtı düzenleyici hormonların düzeyi artar ve glukoz homeostazisinin devamında önemli rol oynar. Bunlar GH, glukagon, kortizol, norepinefrin ve epinefrindir. Norepinefrin hem karaciğer hem de kaslarda glikojenolizi uyarır ve yağ dokusunda lipolizi aktive eder. Epinefrin de norepinefrin gibi lipolizin güçlü uyarıcısıdır. Glukogon; hepatik glukoz yapımında, hem glukoneogenezi hem de glikojenolizisi artırarak etkili olmaktadır. GH ve kortizol kısa süreli egzersize yanıtta daha az önemlidir, uzamış periyotta ise hepatik glukoneogenezi artırır. (85)

İnsülinin primer rolü kasların glukoz geri alımını sağlamaktır. Kasların glukoz kullanımı için çok düşük düzeylerde insülinin gerekliliği bilinmektedir. (86) Egzersiz sırasında glukoz kullanımı için istirahattekinden daha az insülin ihtiyacı olmaktadır. Bu yüzden devamlı egzersiz yapanlarda günlük insülin ihtiyacı da azalmaktadır. (87)

Egzersiz yoğunluğu maksimal oksijen alımının (VO<sub>2</sub> max) yüzdesi olarak belirlenir, ancak pratikte bunu değerlendirmek güç olduğu için kalp hızı kriter olarak alınır. Maximum kalp hızı (HR max) normal kilolularda “220- yaş”, obezlerde “220-yaş/2” formülü ile hesaplanır. (88)

Tablo IV’de egzersiz yoğunluğunun hesaplanması gösterilmiştir.

Tablo IV: Egzersiz yoğunluğunun hesaplanması

Maximum kalp hızı (HR max)= Normal kilolularda 220- yaş, obezlerde 220-yaş/2
Düşük yoğunluktaki egzersiz= %40-50 HR max
Orta yoğunluktaki egzersiz=%50-70 HR max
Yüksek yoğunluktaki egzersiz=%70-90 HR max

Çok hareketsiz yaşam tarzı olanlarda ve başlangıçta çok hafif egzersizlerle başlanılmalı, egzersiz şiddeti kişinin uyumuna göre artırılmalıdır. (89) Egzersiz süresi ve yoğunluğu, kondüsyon düzeyi, önceki diyet tedavisi ve egzersiz sırasında ve öncesinde alınan yiyecekler, egzersiz sırasında glukoz ve serbest yağ asidi kullanımını etkileyen faktörlerdir. Egzersizin ilk 20-30 dakikasında kasların başlıca enerji kaynağı glikojen formundaki karbonhidratlardır. Egzersiz süresi 30 dakikayı aştığında gerekli enerjinin yağ depolarından sağlanmasında artış olur. Egzersizin süresi ve yoğunluğu yağ salınımını etkiler. Düşük yoğunluklu egzersizlerde özellikle

egzersiz süresi 90 dakikanın üzerinde ise kasların başlıca enerji kaynağı yağlar olmaktadır. (90)

Tablo V: Fiziksel egzersiz, kalori kısıtlaması, egzersiz + diyet tedavisinin kardiyovasküler ve metabolik parametreler üzerine uzun dönem etkisi. (91)

	Obezite	Egzersiz	Diyet	Diyet+egzersiz
<b>Kardiyovasküler sistem</b>				
Kalp hızı	----	↓	----	↓
Çalışma kapasitesi	↓	↑↑	↓	↑
Kan basıncı	↑	↓	↓	↓
<b>Karbonhidrat metabolizması</b>				
Plazma glukozu	↑	↓	↓	↓↓
Glukoz toleransı	↓	↑	↓	↑ →
Plazma insülin	↑	↓	↓↓	↓↓↓
İnsülin duyarlılığı	↓	↑	↑	↑↑
<b>Yağ metabolizması</b>				
Trigliserid	↑	↓	↓↓	↓↓↓
HDL kolesterol	↓	↑	↓	↑
LDL kolesterol	↑	↓	↓	↓

### İlaç Tedavisi

Farmakolojik tedavinin ancak VKİ >30 kg/m<sup>2</sup> olan veya VKİ > 27 kg/m<sup>2</sup> olduğu halde ilave morbidite faktörleri olan hastalara uygulanması tavsiye edilmektedir. Obezite, enerji alımı ve enerji harcanması arasındaki denge bozukluğu sonucu olduğundan, tedavide kullanılan ilaçlar; gıda alımını azaltmayı, yağ emilimini değiştirmeyi ve enerji harcanmasını arttırmayı hedefler. (92)

Obezite tedavisinde kullanılmakta olan ilaçların bazıları şunlardır:

**Orlistat:** Gastrik ve pankreatik lipazı irreversible inhibe ederek, gıdalarla alınan trigliseridlerin hidrolizini bloke eder. İntestinal lipazlar, besinlerle alınan trigliseridlerin, yağ asitleri ve monogliseridlere yıkılarak mukoza hücrelerinden absorpsiyonunu sağlar. (93) Gastrointestinal lipazın orlistat ile inhibe olması yağ absorpsiyonunu %30 oranında azaltarak feçesle atılmasını sağlar. (94)

**Sibutramin:** Sinir terminallerinde norepinefrin, serotonin ve daha az oranda da dopamin geri alım inhibitörü olarak etki gösterir. (95) Artan serotonin tokluk hissini uyarır, diğer yandan artan noradrenalin ile termogeneze artışa ve gıda alımında azalmaya yol açar. Hipotalamusta bu temele dayanan etkisi ile yemek yemeye başladıktan sonra doyma veya tokluk duygusunu artırarak az yemeyi sağlar. (96)

**Fentermin:** Adrenerjik ya da serotoninergik transmisyonu veya her ikisini etkileyerek merkezi sinir sistemi üzerinde etki eden bir ilaçtır. Etki prensibi açlığın azaltılmasıdır. (97)

Kilo kaybı ile ilişkili ancak obezite tedavisi için onay almamış ilaçlar ise şunlardır:

A-Antidepressanlar

Selektif serotonin geri alım inhibitörleri, bupropion

B-Antiepileptikler

Topiramet, zonisamid

C-Antidiyabetikler

Metformin, exenatid, pramlintid

Subtip-selektif serotonin reseptör agonistleri, ghrelin, leptin, peptid yy, oksintomodulin, atomoxetine, melanokortin 4 reseptör agonistleri, nöropeptid y, melanin konsantre edici hormon ilaçları halen deneysel aşamadır. (98)

### **Obezitenin Cerrahi Tedavisi**

Obezitede cerrahi endikasyonları şunlardır;

1.VKİ>40 olması

2.Yaş 18-60 aralığında olması

3.Diğer tedavi yöntemlerini denemiş (diyet, ilaç tedavileri) ve başarısız olması

4.Şişmanlığa bağlı olarak gelişen hastalıkların varlığı (artrit, hipertansiyon, uyku apne sendromu) varlığı

5.Obezitenin 5 yıldan fazla sürmesi

Günlük yaşam koşullarına şişmanlık nedeniyle uyamamak, şişmanlık nedeniyle psikolojik sorunların belirmesi relatif endikasyonlardır. (99) Obezitede uygulanan cerrahi tedavi yöntemleri; implantable gastrik stimülasyon (mide uyarıcı yerleştirilmesi), ayarlanabilir silikon mide bandı, vertikal gastroplastik, intragastrik balon, gastrik bypass, jejunoleal bypass, biliopankreatik diversiyondur. (100)

## **2.2. İNSÜLİN DİRENCİ**

İnsülin direnci kavramı ilk kez 1936 yılında gündeme getirilmiştir. (101) İnsülin direnci, insülinin hücre düzeyindeki metabolik olaylara etkisinin azalması veya insüline karşı hücre düzeyinde normaldeki duyarlılığın azalması olarak tarif edilebilir. Klinik açıdan ise kişinin günlük metabolik işlevlerini fizyolojik olarak sürdürebilmesi için pankreastan salgılamak zorunda olduğu insülin miktarını aşan düzeyde insülin üretmek ya da kullanmak zorunda kalmasıdır. İnsülin direnci hücreler olarak prereseptör, reseptör ve postreseptör olmak üzere üç düzeyde sınıflandırılmaktadır. İnsülin direncinin oluşmasında reseptör ve özellikle postreseptör düzeyindeki defektler daha önemli olup, prereseptör düzeyindeki defektler daha az rol oynar. Ayrıca insülin direnci anatomo-patolojik olarak da iskelet kasında, yağ dokusunda ve karaciğerde olmak üzere sınıflandırılmaktadır. (102)



### 2.2.1. İnsülin Direncinin Hücresel Sınıflaması

İnsülin reseptörü 2 alfa ve 2 beta alt ünite içeren bir tetramerik proteindir. Tirozin kinaz reseptörünün bir alt ailesine aittir ve insulin-like growth factor-1 (IGF-1) reseptör ve insülin reseptör-ilişkili reseptörü (IRR) içerir. İnsülin reseptörü insüline duyarlı ve duyarsız olan dokularda vücudun her yanına dağılmıştır. (103)

İnsülinin biyolojik etkisini gösterebilmesi için mutlaka kendi insülin reseptörüne bağlanması gerekir. İnsülin reseptörünün alfa alt ünitesi insülini bağlar ve insüline duyarlı protein kinaz aktivitesine sahip beta alt ünitesi kendi kendisini fosforilize eder. Reseptör düzeyinde insülin direnci insülinin bağlanma defekti olup bundan iki bozukluk sorumludur:

1. Reseptör sayısının azalması
2. Reseptör mutasyonları

İnsülin direnci oluşmasındaki en önemli katkıyı postreseptör düzeyindeki defektlerin sağladığı ileri sürülmektedir. Bunlar;

1. İnsülin reseptör tirozin kinaz aktivitesinin azalması
2. İnsülin reseptör sinyal ileti sisteminde anomaliler
3. Glukoz transportunda azalma
4. Glukoz fosforilasyonunda azalma
5. Glikojen sentetaz aktivitesinde bozulma
6. Glikoliz / glukoz oksidasyonunda defektler

İnsülin reseptörlerine bağlandığında ortaya çıkan sinyallerin iletiminde reseptördeki tirozin kinazın önemli bir rolü vardır. Tip 2 diyabetiklerde, reseptör tirozin kinaz aktivitesinin reseptör sayı ve bağlanmasının azalmasından bağımsız olarak azaldığı gösterilmiştir. (104)

### 2.2.2. İnsülin Duyarlılığı Ölçüm Yöntemleri

Günümüzde periferik insülin duyarlılığını değerlendirme metodlarını şu şekilde sınıflayabiliriz: (105)

## **Direkt Metodlar**

Hiperinsülinemik öglisemik glukoz klempi

İnsülin supresyon testi

## **İndirekt Metodlar**

Oral glukoz tolerans testi

Sık aralıklı intravenöz glukoz tolerans testi Minimal model analizi

## **İnsülin direncini ve sekresyonunu birlikte ölçen metodlar:**

A)Açlık durumunda yapılan dengeli testler

Homeostasis model assessment (HOMA)

Kantitatif insülin sensitivitesi kontrol indeksi (Quantitative insulin sensitivity check index -QUICKI)

B)Dinamik testler

OGTT ya da yemek esnasında belirli örnekleme protokolleri ile yapılan testlerdir.

Matsuda indeksi

Stumvoll indeksi

Avignon indeksi

Oral glukoz insulün sensitivite indeksi

Gutt indeksi

Belfiore indeksi

## **Homeostasis Model Assesment Yöntemi**

HOMA yöntemi 1985 yılında geliştirilmiştir. Bazal insülin ve bazal glukoz seviyelerinin kullanıldığı HOMA yönteminde  $HOMA\ IR = \frac{\text{insülin düzeyi } (\mu U/ml) \times \text{plazma glukoz düzeyi } (mmol/L)}{22,5}$  denklemi kullanılarak insülin direnci hesaplanmaktadır. Burada kullanılan 22,5 değeri normalizasyon faktörüdür. Açlık

plazma glukoz düzeyi 4.5mmol/l ve açlık plazma insülin düzeyi 5 U/ml olan sağlıklı bir bireyde HOMA IR = 1 dir.(4,5x5/22,5). (106)

### 2.3. METABOLİK SENDROM

Metabolik sendrom koroner arter hastalığı, strok ve Tip 2 DM riskinde artışa neden olan bir grup risk faktörü birlikteliğine verilen bir isimdir. (107) Metabolik sendrom için en önemli iki risk faktörü ise santral obezite ve insülin direncidir. Diğer risk faktörleri ise yaşlanma, genetik nedenler, hormonal değişiklikler ve egzersiz yapmamadır.

Metabolik sendrom tanı kriterleri:

1) Artmış bel çevresi: Toplum ya da ülke için özelleştirilmesi gereken bir tanımdır. Avrupa kökenliler için Erkeklerde  $\geq 94$ cm, Kadınlarda  $\geq 80$ cm üzeri abdominal obezite olarak değerlendirilir.

2) Artmış trigliserid düzeyi: Trigliserid düzeyinin  $\geq 150$ mg/dl olması ya da artmış trigliserid düzeyi için ilaç tedavisi alıyor olmak.\*

3) Azalmış HDL-kolesterol düzeyi: Erkekler için HDL-C  $< 40$  mg/dl, Kadınlar için  $< 50$  mg/dl olması ya da azalmış HDL-C için tedavi alıyor olmak.\*

4) Artmış kan basıncı: Kan basıncının sistolik 130 mmHg ve/veya diyastolik kan basıncının 80mmHg' nin üzerinde olması ya da anti hipertansif tedavi alıyor olmak.

5) Artmış açlık glukozu: Açlık kan glukoz düzeyinin  $> 100$  mg/dl nin üzerinde olması veya artmış kan glukoz düzeyleri için tedavi alıyor olmak.

\*Artmış Trigliserid düzeyleri ve azalmış LDL-C düzeyleri için yaygın olarak kullanılan ilaçlar fibratlar ve nikotinic asit türevleridir. Bu iki ilaçtan birini kullananlar artmış trigliserid düzeyine ve azalmış LDL-C düzeyine sahip olarak değerlendirilebilir.

Abdominal obezite metabolik sendrom tanı kriterlerinden birisidir ve bir ön şart kriter olarak kabul edilmemelidir. Bu beş risk faktöründen üçünün varlığında metabolik sendrom tanısı konulur. (26)

#### **2.4. PLAZMA ATEROJENİK İNDEKSİ (AIP)**

Trigliserid ve HDL kolesterol aterojenik lipoproteinlerdir ve ateroskleroz patogenezinde önemli bir yere sahiplerdir. (108) Plazma aterojenik indeksi  $AIP = \log(TG/HDL)$  olarak tanımlanmıştır. Hesaplamada TG ve HDL düzeylerinin molar konsantrasyonları esas alınmıştır.  $AIP < 0,11$  düşük risk,  $AIP (0,11 - 0,21)$  aralığı orta risk,  $AIP > 0,21$  artmış riski yansıtır. (109)

TG ve HDL kolesterol arasındaki bu basit oranın koruyucu ve risk oluşturan lipoprotein düzeyleri arasındaki dengeyi yansıtabileceği belirtilmiştir. (110) TG/HDL oranının myokard enfarktüsü için önemli bir belirleyici olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur. (111)

#### **2.5. QT İNTERVALI**

QT intervali kardiyak depolarizasyon ve repolarizasyon sürecinin bir ölçüsüdür. QT intervali yüksek kalp hızlarında kısa, düşük kalp hızlarında uzundur. Uzamış QT intervali myokardın elektriksel instabilitesi ile ilişkilidir ve ventriküler fibrilasyon ve ani ölüm gibi advers kardiyak olaylara yol açar. (112) Sağlıklı bireylerde bile QT intervalindeki uzamanın kardiyovasküler mortalite ve morbidite ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. (113) Gerek çocukluk gerekse yetişkin dönemde QT intervalini etkileyen birçok antropometrik ve otonomik faktör tanımlanmıştır. Metabolik hastalıklar ve/veya elektrolit dengesizliklerinin olmadığı durumlarda bile bu faktörlerin QT intervalinde önemli değişim ve farklılıklar oluşturabileceği ortaya konmuştur. Yaş faktörü araştırılan faktörlerden birisidir. Yaşla birlikte QT intervalinin uzadığı gösterilmiştir. (114) Cinsiyetle ilgili yapılan tüm çalışmalarda kadınlarda QT aralığının daha uzun olduğu gösterilmiştir. (115,116)

Metabolik sendrom QT intervalinde uzamaya yol açan bir diğer nedendir. (117,118) Serum insülin düzeyleri metabolik sendrom tanısı almış hastalarda normal bireylerden daha yüksektir. İnsülin uyarılabilir ve uyarılabilir olmayan dokularda hücre membranını hiperpolarize eder ve QT intervalinde uzamaya neden olur. Geçirilmiş myokard infarktüsü veya bilinen diyabeti olan yaşlı bireylerde yapılan bir çalışmada QT intervalinde uzamanın insülin direncinin bir parçası olduğu gösterilmiştir. (119)

Obezitenin QT intervalini uzattığı yönünde veriler olduğu gibi (120) farklı yönde görüşler de (121) mevcuttur. Yine bazı ilaçların da QT intervalinde uzamaya neden olduğu bildirilmiştir. (122)

### **QT intervali ölçümü**

Uzun QT sendromu konusunda uzman bir grup 2000 yılı Ağustos ayında yaptıkları bir toplantıda QT intervali ölçümünde kılavuz niteliği taşıyan 4 maddelik bir öneriyi kabul etmişlerdir. (123)

Buna göre:

1) QT intervali 12 derivasyonlu EKG de manuel olarak T dalgasının sonunu en iyi gösteren ekstremite derivasyonu tercih edilerek ölçülmelidir.

2) QT intervali QRS kompleksinin başlangıcından T dalgasının sonuna kadar ölçülmeli ve 3 ila 5 vurunun ortalaması alınmalıdır. U dalgaları mid myokardiumdaki hücrelerin geç depolarizasyonun yansıttığı olabilir ancak T dalgası ile birleşecek kadar geniş ise ölçüme dahil edilmelidir.

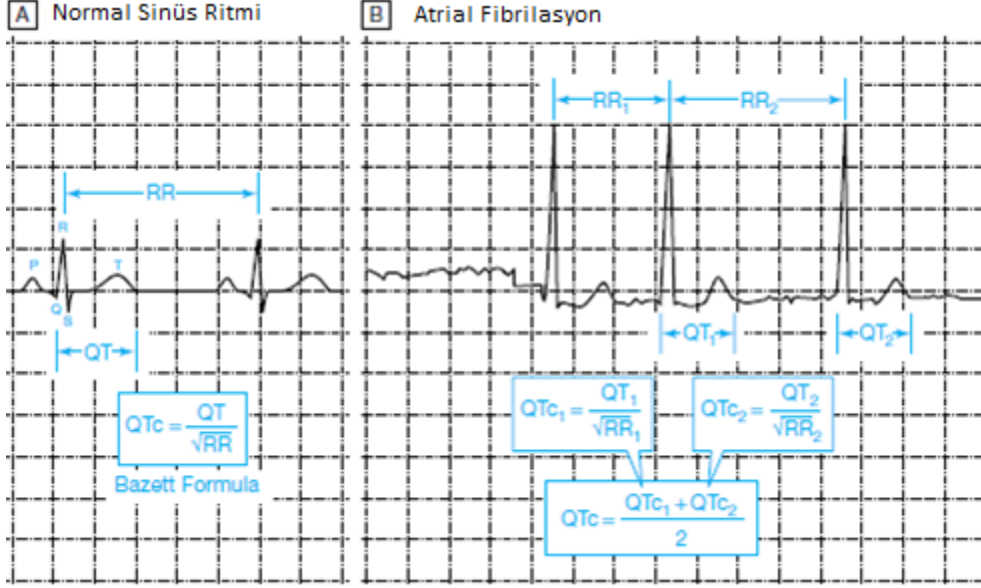
3) QT intervali QT uzamasına neden olan medikasyonun pik plazma konsantrasyonu esnasında ölçülmelidir.

4) QT intervali kalp hızına göre düzeltilmelidir. Hangi yöntemin düzeltmede en iyi yöntem olduğunu gösterir prospektif bir çalışma olmadığında bu yönde bağlayıcı bir öneride bulunulmamıştır.

Düzeltilme için en sık kullanılan formül Bazett formülüdür. Kalp hızına göre düzeltme yapmak için QT mesafesi RR mesafesinin kareköküne bölünür. ( $QT_{cb}$

$=QT/\sqrt{RR}$ ). Bu formül yüksek kalp hızlarında doğru sonuç vermediği yönünde eleştirilmektedir. (124) Diğer formüller Fredericia küp kök düzeltmesi ( $QT_{CF} = QT / \sqrt[3]{RR}$ ) ve Framingham lineer regresyon denklemidir. (125)

Şekil 1’de cQT nin hesaplanması görülmektedir. (126)



cQT: (düzeltilmiş QT intervali);RR R-R intervali .A;normal sinüs ritminde Bazett formülü QT intervalini kalp hızına göre düzeltmek için kullanılmıştır. B;Atrial fibrilasyonda QT intervali takip eden en uzun ve en kısa RR intervaline sahip QT intervallerinin ortalaması alınarak hesaplanmıştır.

Şekil 1: cQT nin hesaplanması

Tanısal kriterler büyük ölçüde Bazett formülü esas alınarak belirlenmiştir. (127)

Tablo VI: QT uzaması tanısında kullanılan Bazett formülü ile düzeltilmiş QTc değerleri

	1-15 yaş arası(msn)	Erişkin erkek(msn)	Erişkin kadın(msn)
Normal	<440	<430	<450
Sınır değerler	440–460	430–450	450–470
Uzamış	>460	>450	>470

## 2.6. FİBROBLAST GROWTH FAKTÖR 21

İnsan fibroblast growth factor (FGF) ailesinin 23 üyesi olup, çoğunluğu asıl olarak mitozis, gelişme, transformasyon, anjiyogenezis ile ilişkilendirilir. (128) Bunlardan FGF 19, FGF 21 ve FGF 23 ise FGF reseptörleriyle etkileşim ile hormon benzeri metabolik etkilere neden olan endokrin faktörler olarak kanıtlanmışlardır. (129)

Fibroblast growth faktör 21 (FGF 21) FGF ailesinin endokrin hormon olarak etki gösteren yeni bir üyesidir. FGF 21 büyük ölçüde karaciğer, pankreas ve beyaz adipoz dokuda eksprese olur. FGF 21 sinyalleri, klasik FGF yüzey reseptörleri üzerinden iletilir. Memeli fibroblast growth factor reseptör (FGFR) ailesi FGFR1, FGFR2, FGFR3 ve FGFR4 olmak üzere dört üyeden oluşur. Bu reseptörler kofaktör olan  $\beta$  klotho ile kompleks yapmış tirozin kinaz reseptörleridir. İn vitro çalışmalar FGF 21 in diğer dört FGF reseptörüne göre FGFR 1c/  $\beta$  – klotho kompleksini daha çok tercih ettiğini göstermiştir. (130,131) FGF reseptörleri birçok dokudan eksprese olurken,  $\beta$  – klotho karaciğer, beyaz adipoz doku, pankreas ve testislerin içinde bulunduğu sınırlı sayıda dokudan eksprese olur. Bu nedenle FGF-21'in önemli etkileri bu dokularda yer alır. (130,132)

FGF 21, FGFR1 e bağlandıktan sonra, hücre içinde sinyal molekülleri aracılığıyla hücre çekirdeğindeki peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs) ile etkileşime girerek gen ekspresyonu düzeyinde değişikliklere neden olur. Hücre çekirdeğindeki reseptörler, karaciğerde peroxisome proliferator-activated receptor  $\alpha$  (PPAR $\alpha$ ), yağ dokusunda peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  (PPAR $\gamma$ ) dir. (133)

FGF 21 in bağlanması adipoz dokuda, sinyal molekülü olan FGFR substrat 2 ve extrasellüler sinyal düzenleyici kinaz 1 ve 2 nin (ERK1/2) fosforilasyonuna neden olur. (134) Adipoz dokuda bu etkileşim glukoz taşıyıcısı-1 (Glut 1) mRNA sının ekspresyonunu uyarır ve PPR  $\gamma$  ya bağımlı olarak glukoz kullanımında artışa neden olur. (135)

### 2.6.1. FGF 21' in Metabolizmaya Etkileri

FGF 21 in metabolizmayı düzenleyici etkileri ilk kez 2005 yılında Kharitononkov ve arkadaşları tarafından gösterilmiştir. Kharitononkov ve arkadaşları fare adipositlerinde ve primer insan adiposit hücre kültürlerinde glukoz kullanımını uyardığını göstermişlerdir. FGF 21 in etkisi insülinden bağımsız gerçekleşir. Glukoz geri alımı analizinde FGF 21 ve insülin etkisi arasında belirgin bir etkileşim yoktur. Buna karşın insülinle beraber uygulandığında insülin aktivitesine katkı sağladığı gözlemlenmiştir. (136)

Primatlarda ve ratlarda yapılan farmakolojik çalışmalarda, FGF 21 in geniş bir metabolik etkinliği olduğu, insülin duyarlılığını artırdığı, trigliserid düzeyini azalttığı ve kilo kaybına neden olduğu gösterilmiştir. Zayıf ratlarda, uzamış açlık durumunda karaciğerdeki FGF 21 ekspresyonunun bir nükleer reseptör olan PPAR $\alpha$  aracılığı ile güçlü bir şekilde uyarıldığı saptanmıştır. FGF 21 transkripsiyonel koaktivatör protein, peroksizom proliferatör aktive reseptör gama, koaktivatör protein 1 alfayı indükleyerek, hepatik glukoneogenezi, yağ asidi oksidasyonunu ve ketogenezisi uyarır. FGF 21 ayrıca somatik büyümeyi inhibe eder ve farelerde kış uykusu hali oluşturur. Bu şekilde FGF 21 adaptif açlık yanıtında koordinatör rol üstlenir. (137)

Farelerde FGF-21'in hepatik ekspresyonu ve dolaşımdaki düzeyleri, açlık (12-24 saat) ile güçlü bir şekilde indüklenir ve tekrar beslenmeyle hızlı bir şekilde baskılanır. (138) Karaciğerde FGF-21 ekspresyonu beslenme durumunda çok düşüktür. FGF-21 karaciğerde açlık durumunda sekrete edildikten sonra, adipoz dokuda da etkisini gösterir. (139) Spesifik olarak, karaciğerde açlıkta salındıktan sonra, adipositlere etki ederek lipolizi uyarır ve açığa çıkan yağ asitlerinden ketonların oluşmasını sağlar. (138)

FGF 21 in pankreas üzerine direkt etkileri olduğuna yönelik de kanıtlar vardır. FGF 21 adacık hücre çoğalmasına neden olmamaktadır. İn vitro çalışmalarda,



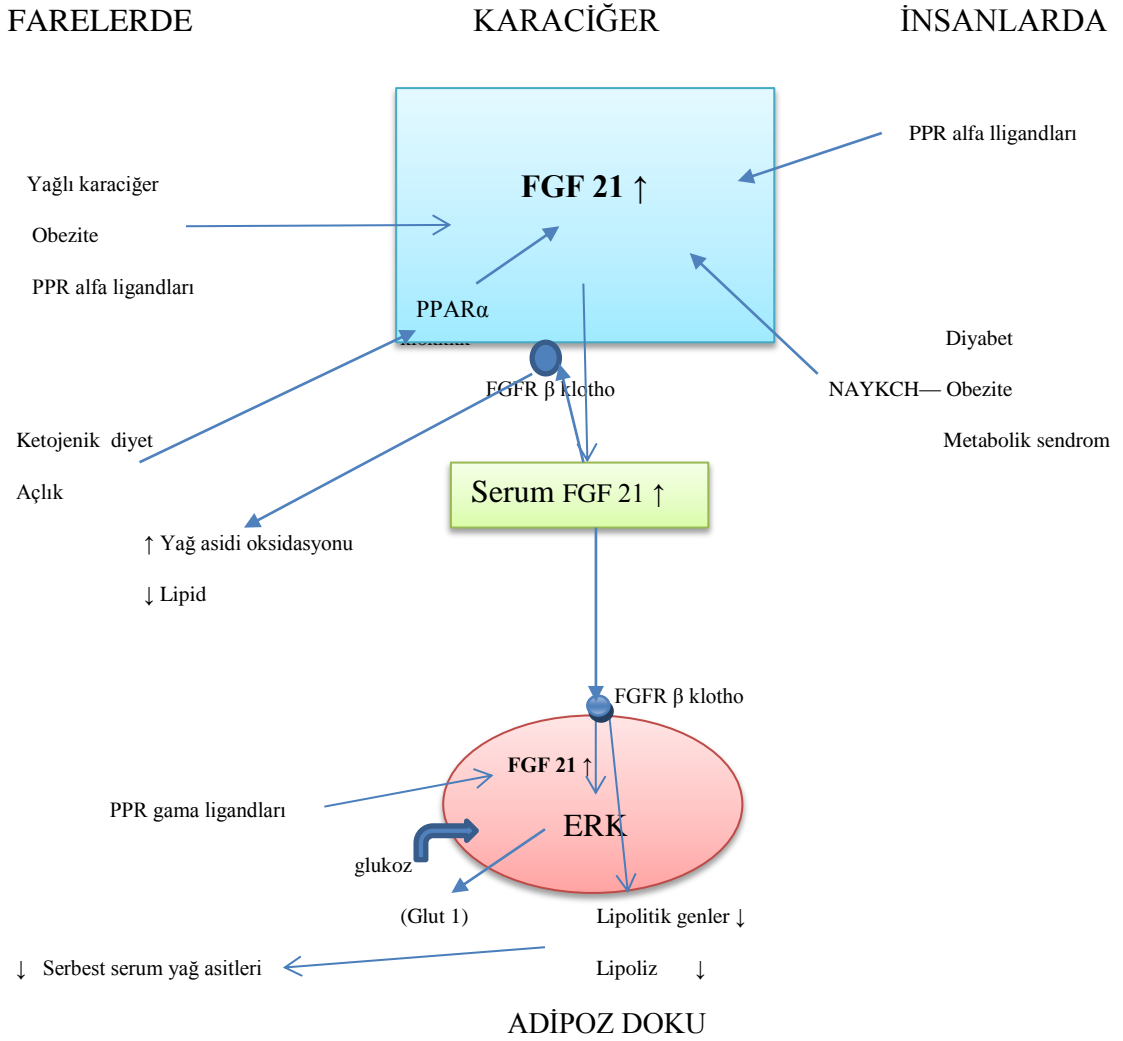
FGF 21 in insülin mRNA sentezini uyardığı, insülin miktarını artırdığı ancak salınımını etkilemediği saptanmıştır. Ayrıca adacık hücrelerini glukolipotoksiteden ve sitokin aracılı apoptozdan koruduğu gösterilmiştir. FGF 21 normal ve diyabetik farelerde glukoz toksisitesinde iyileşmeye neden olmuştur. Ayrıca diyabetik farelerin FGF 21 ile uzun dönem tedavisinin  $\beta$  hücre kitlesi ve fonksiyonunu koruduğu gösterilmiştir. (140) İnsülin üzerine etkileri dışında FGF 21 rat adacık hücre kültürlerinde glukagon sekresyonunu azaltmıştır. (136)

Diyetle obezleştirilmiş farelerde obeziteye FGF 21 e direncin neden olduğu ve FGF 21 mRNA ekspresyonunun karaciğer ve beyaz adipoz dokuda arttığı gösterilmiştir. (141)

Yüksek yağlı diyetle obezleştirilmiş farelerde FGF 21 in yağların kullanımını ve enerji tüketimini uyardıkları, plazma glukoz, insülin, lipid ve hepatik trigliserid konsantrasyonlarını azalttığı gösterilmiştir. (136,142) FGF 21 ayrıca hepatik ve periferik insülin duyarlılığını artırmıştır. (142)

Diyabetik rhesus maymunlarında yapılan bir çalışmada FGF 21 in açlık plazma glukozu, insülin ve trigliserid düzeylerinde anlamlı bir düşüşe neden olduğu gösterilmiştir. FGF 21 ayrıca LDL kolesterol düzeyini azaltmış, HDL kolesterol düzeyini artırmış ve anlamlı kilo kaybına neden olmuştur. En önemlisi ise FGF 21 hipoglisemiye neden olmamıştır. (143)

Transgenik fareler üzerinde yapılan bir çalışmada; FGF 21 in GH konsantrasyonlarında düşmeye neden olmaksızın IGF-1 düzeylerinde yaklaşık % 50 lik düşüşe neden olduğu saptanmıştır. Böylelikle FGF 21 in GH direncine neden olduğu düşünülmüştür. (137)



\*NAYKCH:Non alkolik yağlı karaciğer hastalığı, FGF 21:Fibroblast Büyüme Faktörü 21, FGFR:Fibroblast büyüme faktör reseptörü, Glut-1: Glukoz taşıyıcısı 1

Şekil 2: Farelerde ve insanlarda FGF 21'in fiziolojisi (144)

### 2.6.2. İnsanlarda FGF 21

Yakın zamanda yapılan çalışmalarda FGF 21 in insanlardaki görevi araştırılmıştır. Yapılan bir çalışmada, sağlıklı bireylerde FGF 21 konsantrasyonları

arasında 250 kata kadar ulaşan farklılıklar saptanmış, FGF 21 konsantrasyonunun yaş, cinsiyet, VKİ, serum lipid ve glukoz düzeyleri ile ilişkili olmadığı gösterilmiştir. Ayrıca FGF 21 in 7 günlük açlık/perhizden sonra arttığı, hipertrigliseridemik hastalarda düzeyinin 2 kat arttığı ve yine PPAR $\alpha$  agonisti olan fenofibrat tedavisi ile düzeyinin arttığı saptanmıştır. Bu veriler FGF 21 in uzamış açlıkta PPAR $\alpha$  bağımlı bir mekanizma ile uyarıldığı tezini desteklemektedir. (137) Ayrıca FGF 21 in konsantrasyonunun fazla kilolu veya Tip 2 DM olan veya bozulmuş glukoz toleransı olan hastalarda arttığı saptanmıştır. (145,146,147).

ATP III tanı kriterleri ile metabolik sendrom tanısı almış bir grup hasta üzerinde yapılan bir çalışmada ise FGF 21 düzeyi obezitenin parametreleri olan VKİ, bel çevresi, bel kalça oranı ve yağ oranı arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. FGF 21 konsantrasyonu vücut ağırlığı ve adiposite ile korele bulunmuştur. (147)

Tablo VII: İnsülin ve FGF 21 in Enerji Dengesi, Karbonhidrat ve Lipid Metabolizması Üzerine Etkisi (148)

<b>Etki</b>	<b>İnsülin</b>	<b>FGF 21</b>
Glukoz uptake	↑	↑
Trigliserid düzeyi	↓	↓
LDL düzeyi	↓	↓
HDL düzeyi	↑	↑
Glut- 1 ekspresyonu	-	↑
Lipogenez*	↑	↑
Ketogenez	↓	↑
İnsülin direnci durumundaki düzeyi	↑	↑
Metabolik sendrom durumunda düzeyi	↑	↑
Diyabetes Mellitus durumunda düzeyi	↑	↑

\*FGF 21 in farelerde lipolizi artırdığı gösterilmiştir.

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. Çalışma Şekli ve Olgu Seçimi

Afyon Kocatepe Üniversitesi (AKÜ) Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun onayı alındıktan sonra Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi İç Hastalıkları Polikliniği'ne Nisan 2012 ile Aralık 2012 tarihleri arasında obezite nedeniyle başvurmuş olan, VKİ 30 ve üstünde olan, 18-65 yaş arasındaki diyabetik olmayan bireyler çalışmaya alındı. Çalışmaya alınan tüm bireyler çalışma hakkında detaylı olarak bilgilendirildi ve kabul edenlerden yazılı bilgilendirilmiş gönüllü onamı alındı.

Çalışmaya alınma ve çalışmadan dışlanma kriterleri aşağıda özetlenmiştir.

#### 3.2. Çalışmaya Alınma Kriterleri

1.Olguların klinik ve tanısal tetkiklerle AKÜ İç Hastalıkları bölümü tarafından sekonder obezite nedenleri dışlanarak obezite tanısının konmuş olması

2.Cinsiyet ayrımı gözetmeksizin; olguların 18- 65 yaş arasında,  $VKİ \geq 30$   $kg/m^2$  olan kişiler olması

3.Hastaların düzenli obezite ilacı kullanmaması, henüz zayıflamak için diyet tedavisi almamış olması

4.Her iki gruptaki hastaların çalışmaya gönüllü olarak katılmayı kabul etmiş olması ve hasta bilgilendirme formunu okuduktan sonra onam formuna imza vermiş olması

#### 3.3. Çalışmadan Dışlanma Kriterleri

1.Hamilelik veya hamilelik şüphesi olması

2.Sekonder obezite nedeni olabilecek hastalık bulunması (hipotiroidi, cushing sendromu, glukokortikoid alanlar, polikistik over sendromu, hipotalamik hastalıklar)

3.Fiziksel aktiviteye engel olabilecek yapısal , metabolik, kardiyovasküler veya respiratuvar sistem hastalığı bulunması

4.Kronik karaciğer hastalığı bulunması

5.Böbrek yetmezliği

6.Diabetes mellitus

7.Polikliniğe başvurduğunda 18 yaşın altında olanlar

8.Çalışmaya katılmak istemeyen ve bilgilendirilmiş onam vermek istemeyen hastalar, kendi iradesi ile onam veremeyecek durumda olan hastalar

### **3.4. Antropometrik Ölçümler**

Hastaların boy ve kilo ölçümleri yapılarak vücut kitle indeksleri hesaplandı. Obezitenin tanımlanmasında kullanılan VKİ; kilonun, metrekare cinsinden boyun karesine bölünmesi ile hesaplandı.  $VKİ \geq 30 \text{ kg/m}^2$  olanlar obez olarak kabul edildi. Bel çevresi ve kalça çevresi ölçümleri yapıldı. Bel çevresi olarak, arkus kostarum ile processus spina iliaca anterior süperior ortasındaki çap, kalça çevresi olarak da trokanter majorisler üzerindeki en geniş çap kabul edildi. Bel çevresi (cm) / kalça çevresi (cm) hesaplanarak BKO elde edildi. BKO, erkeklerde 0.95, kadınlarda 0.80'nin üzerinde olan olgularda abdominal obezite varlığı kabul edildi. (20)

### **3.5. Olguların Sınıflandırılması**

Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi İç Hastalıkları Polikliniği'ne başvuran dışlanma ve çalışmaya alınma kriterlerine uyan, diyabetik olmayan 18-65 yaş arası 184 obez birey çalışmaya alındı. Tüm hastalara programlı aerobik egzersiz programı ve diyet önerildi.

Diyet + klasik yaşam tarzı değişikliklerini tercih eden (Grup 1) ve

Diyet + programlı aerobik egzersiz programını tercih eden (Grup 2) obez bireyler olmak üzere iki grup oluşturuldu.

### 3.6. Biyokimyasal Analizler

Olguların biyokimyasal analizleri tercih ettikleri program öncesi ve sonrası 12 saat açlık periyodunun ardından yapıldı.

İnsülin direnci değerlendirmesi için ölçülen açlık plazma glukoz ve insülin değerleri kullanılarak homeostaz modeli değerlendirmesi (HOMA IR) kullanıldı. HOMA değeri 2.7'nin üzerinde olanlar, insülin direnci olan olgular olarak kabul edildi. Bu değerlendirmede  $HOMA = \text{açlık insülin değeri } (\mu\text{IU/ml}) \times \text{açlık glukoz değeri (mg/dl)} / 405$  formülü kullanıldı.

Plazma aterojenik indeksini hesaplamak için  $AIP = \log(\text{TG}/\text{HDL-C})$  formülü kullanıldı.

Serum FGF 21 düzeyi Biovendor Research and Diagnostic Products marka (antikor kaplı 96-well plate human FGF-21) ELISA kiti kullanılarak Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) metodu ile saptandı. Biomedical Technologies Inc. USA ELx800 (Bio-Tek Instruments, INC.) microplate okuma cihazında 450 nm'de absorbans ölçümleri gerçekleştirildi. ELISA kit prospektüsüne göre FGF-21 düzeylerinin ölçümü için serum örnekleri analizden önce buffer dilüsyonuyla 1:2 oranında seyreltildi. Analiz için standart eğri aralığı 30 – 1920 pg/mL, sensitivite 7 pg/mL, intraassay ve interassay değişim sırasıyla % 3.0-4.1 ve % 3.6-3.9 idi.

Tüm hastaların, TANİTA marka cihaz ile vücut yağ ve su oranları ölçüldü.

### 3.7. Çalışma Düzeni

İşlem öncesi tüm hastalardan kapsamlı anamnez alındı ve fizik muayeneleri yapıldı. Hastaların yaşı, cinsiyeti gibi demografik bilgileri, diyabet öyküsü, obezite için ilaç kullanım öyküsü sorgulandı. Programlı egzersiz programını tercih etmeyen hastalara haftada 5 gün 1 saat saat tempolu yürüyüş önerildi. Programlı aerobik egzersiz programını tercih eden hastalar, Fizik Tedavi Ünitemize kabul edilen her hasta gibi Kardiyoloji bölümü tarafından egzersiz yapmalarında sakınca olup

olmaması açısından değerlendirildi. Egzersiz yapmasında sakınca görülmeyen hastaların egzersiz hızları; Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon bölümünce tolere edebildikleri kalp hızları olarak % 50 ve % 75 olarak belirlendi. Programlı aerobik egzersiz programını tercih eden gönüllüler, egzersizlerini Afyon Kocatepe Üniversitesi Hastanesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Servisi' nde bir doktor ve bir hemşire gözetiminde yaptılar. Aerobik egzersiz sırasında monitörize olup; her 3 dk'da bir tansiyon, oksijen saturasyonu, EKG takibi otomatik olarak ekrandan doktor tarafından takip edildi. Egzersiz programı toplam 60 seans süre ile haftada 5 gün 60 dk rehabilitasyon programı olarak planlandı. Bu gruba egzersiz öncesi 10 dakika bisiklet ergometresinde ısınma egzersizi verildi. Aerobik egzersizler Ergoline marka bisikletlerde yapıldı.

Bütün olgular için yandaş hastalıkları da gözetilerek yaklaşık olarak 20 kcal/kg/gün değerinde, düşük kalorili diyet programı hazırlandı. Önerilen diyet programının içeriği %55-60 karbonhidrat, %25-30 yağ, %15-20 protein içermekteydi. Olguların beslenme programına uyumları her ay aynı beslenme-diyet uzmanı ile birebir görüşme yapılarak değerlendirildi.

Aerobik egzersiz programına alınan ve alınmayan tüm hastaların plazma açlık glukozu, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri, TG, HDL, LDL, insülin düzeyi çalışıldı. Ayrıca tüm hastalardan steril koşullar altında egzersiz öncesi ve sonrası düz biyokimya tüpüne 5 cc venöz kan örneği alındı. Alınan kanlar Afyon Kocatepe Üniversitesi Biyokimya AD. Laboratuvarlarında FGF 21 düzeyleri çalışılmak üzere -40°C de dondurucuda analiz gününe kadar saklandı.

Çalışmaya alınan 184 obez bireyden 52 tanesi diyet ve klasik yaşam tarzı değişiklikleri, 33 olgu ise diyet ve programlı aerobik egzersiz programı tedavilerini tamamlayabildiler. Çalışmayı tamamlayan 85 olgunun diyet ve egzersiz programı sonrası biyokimyasal tetkikleri ve FGF 21 düzeyleri tekrar çalışıldı. Hastaların program öncesi, 1. ay sonu, 2. ay sonu ve program sonrası muayeneleri yapıldı, TANİTA ölçümleri yapılarak vücut su oranları ve vücut yağ oranları ölçüldü. . Egzersiz öncesi ve 3 ay sonra elektrokardiyogramları çekilip, QTc ye bakıldı.

Yukarıda belirtilen ölçümler, oluşturulan obezite takip formlarına kaydedildi.

### **3.8. İstatistiksel Değerlendirme**

Verilerin istatistiksel değerlendirmesinde “SPSS 18.0 İstatistik Programı” kullanıldı.

Çalışmaya katılan tüm obez bireylerde FGF 21 düzeyi ile yaş, VKİ, BKO, bel çevresi, Hb, lökosit, trombosit sayısı, glukoz, T. kol, LDL, TG, HDL, kreatinin, AST, ALT, insülin, HOMA IR, vücut yağ oranı, vücut su oranı, cQT arasındaki ilişki korelasyon analizi ile değerlendirildi. Verilerin istatistiksel analizinde iki grubun başlangıç verileri ki-kare ve bağımsız örnekleme t testi ile karşılaştırıldı. Her bir grubun kendi içinde tedavi öncesi-sonrası değerlendirilmesinde, VKİ, BKO, bel çevresi, açlık kan şekeri, lipidler, AIP, AST, ALT, insülin, HOMA IR, vücut yağ oranı, vücut su oranı, FGF 21 düzeyi, cQT sonuçları arasında istatistiksel anlamlı farklılık olup olmadığı parametrik ise bağımlı gruplarda paired t-testi, non-parametrik ise wilcoxon t testi ile karşılaştırıldı. Verilerin diyet ve egzersiz öncesi ile sonrası arasındaki değişim miktarlarındaki gruplara göre değişen fark, bağımsız örnekleme t-testi (student t-testi) ile değerlendirildi. Veriler ortalama  $\pm$  standart sapma olarak gösterildi. Tüm istatistiksel değerlendirmelerde  $P < 0.05$  değeri anlamlı olarak kabul edildi.



## 4. BULGULAR

### **Çalışmaya katılan tüm obez bireylerde FGF 21 düzeyi ile metabolik parametreler arasındaki ilişki**

Çalışmaya katılan 184 hastanın 50 si erkek, 134 ü kadındı. Hastaların 78 inde insülin direnci yokken, 106 sında insülin direnci mevcuttu.

Çalışmaya katılan 184 obez bireyde; FGF 21 düzeyi ile VKİ, bel çevresi, AKŞ, TG, insülin, HOMA IR, vücut yağ oranı arasında pozitif korelasyon gözlenirken, vücut su oranı arasında negatif korelasyon gözlendi. ( $p<0.05$ ) FGF 21 düzeyi ile yaş, BKO, Hb, lökosit, trombosit sayısı, T. kol, LDL, HDL, kreatinin, AST, ALT arasında anlamlı ilişki saptanmadı. ( $p>0.05$ ) (Tablo VIII)

Tablo VIII: Çalışmaya katılan tüm obez bireylerde FGF 21 düzeyi ile metabolik parametreler arasındaki ilişki

n:184	Ortalama Değerler	FGF 21 ile ilişkisi	
		P	R
Yaş	43,85 ± 10,54	0,124	0,114
VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	36,25 ± 5,23	0,013	0,182
BKO	0,93 ± 0,07	0,219	0,091
Bel çevresi (cm)	114,23 ± 10,96	0,000	0,261
Yağ oranı (%)	39,04 ± 7,56	0,031	0,159
Su oranı (%)	44,62 ± 5,53	0,031	-0,159
Hb (g/dl)	14,08 ± 1,48	0,526	-0,047
WBC (/u)	7487,06 ± 1659,74	0,293	0,078
AKŞ (mg/dl)	93,73 ± 13,67	0,016	0,178
HDL (mg/dl)	44,67 ± 10,21	0,256	-0,084
LDL (mg/dl)	129,92 ± 32,11	0,132	0,112
TG (mg/dl)	158,86 ± 85,55	0,005	0,206
Kreatinin (mg/dl)	0,66 ± 0,14	0,681	-0,030
AST (U/L)	21,90 ± 10,15	0,068	0,135
ALT (U/L)	24,39 ± 16,12	0,059	0,139
İnsülin (uU/ml)	14,15 ± 7,35	0,002	0,229
HOMA IR	3,31 ± 1,84	0,000	0,286
cQT (ms)	401,19 ± 15,79	0,495	-0,051

### İnsülin direnci ile FGF 21 düzeyi arasındaki ilişki

İnsülin direnci olanlarda FGF 21 düzeyi insülin direnci olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı. (p=0.018)

Tablo IX: İnsülin direnci ile FGF 21 düzeyi arasındaki ilişki

	FGF 21
HOMA IR < 2.7 (n:78)	251,67 ± 146,54
HOMA IR ≥ 2.7 (n:106)	310,72 ± 187,90

Çalışmaya katılan 184 obez bireyin 85'i çalışmanın prospektif bölümünü tamamlayabildi. Bu olguların 52 si Grup 1, 33 ü ise Grup 2 den idi. 85 olgunun 61 inin diyet ya da egzersiz programı sonrası kilo verdiği, 21 olgunun kilo aldığı, 3 olgunun ise kilosunun aynı kaldığı belirlendi. Kilo veremeyen 24 olgunun tümünün 1. gruptan olduğu tespit edildi. Bu olgular çalışma protokolüne uymadıkları öngörülerek çalışmaya dahil edilmedi. Sonuçta Grup 1 den yalnızca 28, Grup 2 den 33 hastanın verileri tedavi öncesi ve sonrası değerlendirmelere dahil edildi.

Tablo X: Kilo değişimlerinin gruplara göre dağılımı

	Grup 1 (Diyet)	Grup 2 (Diyet+egzersiz)
Kilo verenler	28	33
Kilo alanlar	21	-
Kilosu aynı kalanlar	3	-

Kilo veren 61 olgunun; 14 ü erkek, 47 si kadındı. Hastaların 27 sinde insülin direnci yokken, 34 ünde insülin direnci mevcuttu. Tüm hastaların cQT leri normal aralıkta saptandı.

### **Gruplardaki bireylerin egzersiz ve diyet programı öncesi karşılaştırılması**

Tedavi öncesinde Grup 1 ve Grup 2 arasında yaş, BKO, bel çevresi, T. kol, AIP, LDL, TG, AST, ALT, FGF 21 düzeylerinde anlamlı farklılık saptandı. ( $p<0.05$ ) Belirtilen parametreler Grup 1 de daha yüksek değerlere sahipti. Vücut ağırlığı, VKİ, vücut yağ oranı, vücut su oranı, Hb, lökosit, trombosit, AKŞ, HDL, kreatinin, insülin, HOMA IR, cQT düzeylerinde anlamlı farklılık saptanmadı. ( $p>0.05$ ) (Tablo XI)

Tablo XI: Grupların egzersiz ve diyet programı öncesi karşılaştırılması

	Grup 1 (n:28)	Grup 2 (n:33)	P
Yaş	45,85 ± 9,38	38,90 ± 9,56	0,006
Ağırlık (kg)	98,50 ± 16,93	96,58 ± 15,84	0,651
VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	37,82 ± 5,88	36,23 ± 5,85	0,298
BKO	0,95 ± 0,05	0,89 ± 0,06	0,001
Bel çevresi (cm)	119,32 ± 12,56	109,15 ± 10,25	0,001
Yağ oranı (%)	41,31 ± 7,34	39,19 ± 8,43	0,299
Su oranı (%)	42,96 ± 5,37	44,50 ± 6,17	0,303
Hb (g/dl)	14,17 ± 1,25	13,81 ± 1,63	0,337
WBC (/u)	71953,35 ± 1345,58	7481,81 ± 1698,06	0,465
Trombosit (/u)	266107,14 ± 49854,11	281090,90 ± 65440,50	0,315
AKŞ (mg/dl)	94,53 ± 8,29	92,75 ± 9,07	0,428
HDL (mg/dl)	44,75 ± 9,84	46,78 ± 8,97	0,405
T. kol. (mg/dl)	213,03 ± 39,64	189,30 ± 39,71	0,023
LDL (mg/dl)	142,32 ± 33,45	123,45 ± 34,09	0,034
Trigliserit (mg/dl)	188,85 ± 103,71	122,27 ± 52,46	0,004
AIP	0,58 ± 0,27	0,38 ± 0,22	0,004
Kreatinin (mg/dl)	0,67 ± 0,15	0,68 ± 0,16	0,814
AST (U/L)	22,21 ± 6,62	18,27 ± 5,92	0,018
ALT (U/L)	26,32 ± 20,51	17,87 ± 7,78	0,048
İnsülin (uU/ml)	13,57 ± 5,51	13,56 ± 6,67	0,993
HOMA IR	3,18 ± 1,43	3,08 ± 1,43	0,774
FGF 21 (pg/ml)	302,44 ± 185,63	218,36 ± 126,73	0,048
cQT (ms)	400,53 ± 14,12	401,36 ± 14,10	0,820

### **Çalışmaya alınan tüm hastaların egzersiz ve diyet programı öncesi-sonrası karşılaştırılması**

Grup 1 ve Grup 2 deki tüm hastaların program sonrası VKİ, BKO, bel çevresi, vücut yağ oranı, TG, AIP, ALT düzeylerinde anlamlı azalma saptandı. ( $p<0.05$ ) Total vücut su oranında anlamlı artış saptandı. AKŞ, T. kol, HDL, LDL, kreatinin, AST, insülin, HOMA IR, FGF 21, cQT düzeylerinde anlamlı farklılık saptanmadı. ( $p>0.05$ ) (Tablo XII)

Tablo XII: Kilo veren Grup 1 ve Grup 2 hastalarının tedavi programı öncesi-sonrası karşılaştırılması

n:61	Kilo vermeden önce	Kilo verdikten sonra	P
Ağırlık (kg)	97,46 ± 16,24	93,20 ± 15,53	0,000
VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	36,96 ± 5,87	35,36 ± 5,68	0,000
BKO	0,92 ± 0,06	0,90 ± 0,06	0,000
Bel çevresi (cm)	113,36 ± 13,01	110,21 ± 11,92	0,000
Yağ oranı (%)	40,16 ± 7,96	38,61 ± 8,56	0,000
Su oranı (%)	43,79 ± 5,82	44,94 ± 6,28	0,000
AKŞ (mg/dl)	93,57 ± 8,69	95,12 ± 10,65	0,162
T. kol. (mg/dl)	200,19 ± 41,12	192,31 ± 34,28	0,063
HDL (mg/dl)	45,85 ± 9,36	46,17 ± 9,95	0,662
LDL (mg/dl)	132,11 ± 34,83	125,65 ± 29,08	0,089
TG (mg/dl)	152,83 ± 86,18	133,36 ± 68,26	0,028
AIP	0,47 ± 0,26	0,42 ± 0,24	0,038
Kreatinin (mg/dl)	0,68 ± 0,16	0,70 ± 0,15	0,163
AST (U/L)	20,08 ± 6,51	19,03 ± 5,10	0,093
ALT (U/L)	21,75 ± 15,48	18,45 ± 8,23	0,046
İnsülin (uU/ml)	13,57 ± 6,12	12,88 ± 6,20	0,405
HOMA IR	3,12 ± 1,42	3,05 ± 1,55	0,702
FGF 21 (pg/ml)	256,96 ± 160,80	267,62 ± 179,69	0,631
cQT (ms)	400,98 ± 14,00	400,83 ± 16,65	0,948

## **Gruplardaki bireylerin grup içi karşılaştırılması**

### **Grup 1 de tedavi programı öncesi ve sonrası verilerin değerlendirilmesi**

Grup 1 de 3 aylık izlem sonrası en az kilo kaybının 0,2 kg, en fazla kilo kaybının 17 kg olduğu saptandı. Vücut ağırlığı, VKİ, vücut yağ oranı, bel evresi, BKO, T. kol, LDL, TG düzeylerinde istatistiksel anlamlı azalma saptandı. ( $p<0.05$ ) Vücut su oranında istatistiksel anlamlı artış saptandı. ( $p<0.05$ ) AKŞ, kreatinin, HDL, AIP, AST, ALT, insülin, HOMA IR, FGF 21, cQT düzeylerinde istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı. ( $p>0.05$ ) (Tablo XIII)



Tablo XIII: Grup 1 de tedavi öncesi ve sonrası verilerin karşılaştırılması

n:28	Diyet öncesi	Diyet sonrası	P
Ağırlık (kg)	98,50 ± 16,93	94,00 ± 15,54	0,000
VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	37,82 ± 5,88	36,11 ± 5,34	0,000
Bel çevresi (cm)	119,32 ± 12,56	115,82 ± 11,67	0,000
BKO	0,95 ± 0,05	0,93 ± 0,05	0,001
AKŞ (mg/dl)	94,53 ± 8,29	96,81 ± 12,04	0,208
T. kolesterol	213,03 ± 39,64	193,32 ± 34,41	0,006
TG (mg/dl)	188,85 ± 103,71	152,00 ± 75,07	0,032
LDL (mg/dl)	142,32 ± 33,45	128,17 ± 28,99	0,019
HDL (mg/dl)	44,75 ± 9,84	44,15 ± 9,87	0,582
AIP	0,58 ± 0,27	0,50 ± 0,25	0,062
AST (U/L)	22,21 ± 6,62	20,67 ± 5,42	0,086
ALT (U/L)	26,32 ± 20,51	20,46 ± 9,05	0,089
Kreatinin (mg/dl)	0,68 ± 0,15	0,71 ± 0,15	0,235
İnsülin (uU/ml)	13,57 ± 5,51	13,32 ± 6,85	0,783
HOMA IR	3,18 ± 1,43	3,18 ± 1,66	0,996
FGF 21 (pg/ml)	302,44 ± 185,63	319,19 ± 227,01	0,697
Yağ oranı (%)	41,31 ± 7,34	39,79 ± 7,75	0,003
Su oranı (%)	42,96 ± 5,37	44,08 ± 5,67	0,003
cQT (ms)	400,53 ± 14,12	399,82 ± 17,86	0,835

## **Grup 2 de tedavi programı öncesi ve sonrası verilerin değerlendirilmesi**

Grup 2 de yer alan olgulara tolere edebildikleri maximum kalp hızına göre egzersiz programı önerildi. Olguların 19 u % 50 kalp hızına ulaşan, 14 ü % 75 kalp hızına ulaşan egzersiz programını tamamladı. Grup 2 de en az kilo kaybının 0,1 kg, en fazla kilo kaybının 9 kg olduğu saptandı. 3. ayın sonunda vücut ağırlığı, VKİ, vücut yağ oranı, bel çevresi, BKO da istatistiksel anlamlı azalma saptandı. ( $p<0.05$ ) Vücut su oranında istatistiksel anlamlı artış saptandı. ( $p<0,05$ ) AKŞ, T. kol, LDL, HDL, TG, AST, ALT, kreatinin, insülin, HOMA IR, AIP, FGF 21, cQT düzeylerinde istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı. ( $p>0,05$ ) (Tablo XIV)

Tablo XIV: Grup 2 de tedavi öncesi ve sonrası verilerin karşılaştırılması

Grup 2 n:33	Egzersiz öncesi	Egzersiz sonrası	P
Ağırlık (kg)	96,58 ± 15,84	92,52 ± 15,72	0,000
VKİ (kg/ m <sup>2</sup> )	36,23± 5,85	34,72 ± 5,96	0,000
Bel çevresi (cm)	109,15 ± 10,25	105,45 ± 10,03	0,000
BKO	0,89 ± 0,06	0,87 ± 0,05	0,000
AKŞ (mg/dl)	92,75 ± 9,07	93,69 ± 9,26	0,501
T. kol (mg/dl)	189,30 ± 39,71	191,45 ± 34,69	0,647
TG (mg/dl)	122,27 ± 52,46	117,54 ± 58,47	0,529
LDL (mg/dl)	123,45 ± 34,09	123,51 ± 29,43	0,990
HDL (mg/dl)	46,78 ± 8,97	47,87 ± 9,85	0,275
AIP	0,38 ± 0,22	0,36 ± 0,21	0,338
AST (U/L)	18,27 ± 5,92	17,63 ± 4,42	0,473
ALT (U/L)	17,87 ± 7,78	16,75 ± 7,16	0,238
Kreatinin (mg/dl)	0,68 ± 0,16	0,69 ± 0,16	0,460
İnsülin (uU/ml)	13,56 ± 6,67	12,50 ± 5,67	0,427
HOMA IR	3,08 ± 1,43	2,94 ± 1,48	0,650
FGF 21 (pg/ml)	218,36 ± 126,73	223,87 ± 112,96	0,782
Yağ oranı (%)	39,19 ± 8,43	37,61 ± 9,20	0,000
Su oranı (%)	44,50 ± 6,17	45,67 ± 6,75	0,000
cQT (ms)	401,36 ± 14,10	401,69 ± 15,78	0,913

### **Verilerin diyet ve egzersiz öncesi ile sonrası arasındaki değişimin miktarlarındaki gruplara göre değişen farklar**

Grup 1 ve Grup 2 de istatistiksel anlamlı azalma saptanan vücut ağırlığı, VKİ, bel çevresi, BKO, vücut yağ oranı, düzeylerindeki değişim miktarları arasında anlamlı farklılık saptanmadı. ( $p>0.05$ ) LDL, TG, T. kol. düzeyinde Grup 1 de anlamlı azalma saptanırken ( $p<0.05$ ), Grup 2 de istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ( $p>0.05$ ). Her iki grupta da istatistiksel anlamlı farklılık saptanmayan AST, ALT, AIP, kreatinin, insülin, HOMA IR, FGF 21, cQT düzeylerindeki değişim miktarları arasında da anlamlı farklılık saptanmadı. ( $p>0.05$ ) (Tablo XV)

Tablo XV: Verilerin diyet ve egzersiz öncesi ile sonrası arasındaki değişimin miktarlarındaki gruplara göre değişen farklar

	Grup 1 (n:28)	Grup 2 (n:33)	P
$\Delta$ VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	1,71 ± 1,81	1,51 ± 0,93	0,603
$\Delta$ BKO	0,01 ± 0,02	0,02 ± 0,02	0,273
$\Delta$ Bel çevresi (cm)	3,5 ± 3,64	3,69 ± 2,96	0,820
$\Delta$ Yağ oranı (%)	1,51 ± 2,48	1,57 ± 2,11	0,919
$\Delta$ Su oranı (%)	1,12 ± 1,81	1,16 ± 1,54	0,918
$\Delta$ AKŞ (mg/dl)	2,27 ± 9,35	0,93 ± 7,92	0,553
$\Delta$ T. kol (mg/dl)	19,71 ± 35,07	2,15 ± 26,71	0,009
$\Delta$ HDL (mg/dl)	0,59 ± 5,63	1,09 ± 5,64	0,250
$\Delta$ LDL (mg/dl)	14,14 ± 29,96	0,06 ± 27,19	0,059
$\Delta$ TG (mg/dl)	36,85 ± 86,16	4,72 ± 42,69	0,081
$\Delta$ AIP	0,07 ± 0,20	0,02 ± 0,15	0,296
$\Delta$ Kreatinin (mg/dl)	0,02 ± 0,12	0,01 ± 0,10	0,592
$\Delta$ AST (U/L)	1,53 ± 4,55	0,63 ± 5,03	0,467
$\Delta$ ALT (U/L)	5,85 ± 17,56	1,12 ± 5,36	0,179
$\Delta$ İnsülin (uU/ml)	0,25 ± 4,86	1,05 ± 7,54	0,619
$\Delta$ HOMA IR	0,00 ± 1,23	0,13 ± 1,66	0,724
$\Delta$ FGF 21 (pg/ml)	16,74 ± 225,29	5,50 ± 113,43	0,812
$\Delta$ cQT (ms)	0,71 ± 18,02	0,33 ± 17,36	0,819

## 5. TARTIŞMA

Obezite, vücut yağ oranının artması endokrin ve metabolik bozukluklar ve davranış değişiklikleri ile karakterize kompleks, multifaktöryel bir hastalıktır. (149) Hipertansiyon, koroner kalp hastalığı, diabetes mellitus, bazı malignitelerin gelişimi, osteoartrit, uyku apnesi, solunum problemleri, safra kesesi hastalıkları, inme gibi sağlık sorunları ile ilişkili morbiditeyi artıran bir durum olarak kabul edilmektedir. (150) Obezitenin tedavisinde diyet, fiziksel aktivitenin artırılması, psikolojik faktörler ve günlük yaşamın modifikasyonu, ilaç tedavisi ve bariatrik cerrahi tedavisi yer almaktadır. (151)

Fibroblast growth factor (FGF) ailesinin yeni bir üyesi olan FGF 21, başta karaciğer olmak üzere, adipoz doku ve pankreas organlarında eksprese edilir. (143) FGF 21 metabolizmanın güçlü bir düzenleyicisidir. Glukoz ve lipid metabolizması üzerine spesifik etkilerinin yanı sıra enerji dengesini de düzenler. (136,152)

Primatlarda ve ratlarda yapılan farmakolojik çalışmalarda, FGF 21 in geniş bir metabolik etkinliğinin olduğu, insülin duyarlılığını artırdığı, plazma glukoz, insülin, lipid düzeylerini azalttığı, yağların kullanımını ve enerji tüketimini uyardığı ve kilo kaybına neden olduğu gösterilmiştir. (136,137,142) Ayrıca FGF 21 in konsantrasyonunun fazla kilolu veya Tip 2 DM olan veya bozulmuş glukoz toleransı olan hastalarda arttığı saptanmıştır. (145, 146, 147).

Glukoz ve lipid metabolizması ve insülin sensitivitesi üzerinde FGF-21'in birçok faydalı etkileri ileri sürüldüğünden bu polipeptidin diyabet ve diğer obezite ilişkili metabolik bozuklukların tedavisi için ümit verici bir ajan olabileceği düşünülmüştür. (153) Yapılan insan çalışmaları FGF 21 in insanlardaki etkilerini henüz tam olarak ortaya koyamamıştır.

184 obez bireyin katıldığı çalışmamızda FGF 21 düzeyi ile VKİ, bel çevresi, AKŞ, TG, insülin, HOMA IR, vücut yağ oranı arasında pozitif korelasyon gözlenirken, vücut su oranı arasında negatif korelasyon gözlemlendi. FGF 21 düzeyi ile

yaş, BKO, T. kol, LDL, HDL, kreatinin, AST, ALT, cQT arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Ayrıca çalışmamızda insülin direnci olanlarda FGF 21 düzeyini insülin direnci olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptadık.

ATP III tanı kriterleri ile metabolik sendrom tanısı almış bir grup hasta üzerinde Zhang ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, çalışmamızın sonuçları ile uyumlu olarak; FGF 21 düzeyi obezitenin parametreleri olan VKİ, bel çevresi, BKO ve vücut yağ oranı arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. FGF 21 konsantrasyonu vücut ağırlığı ve adiposite ile yakın ilişkili bulunmuştur. (147)

Görrar ve arkadaşlarının 38 obez ve 19 sağlıklı kontrol grubu olmak üzere, diyabetik olmayan toplam 57 kadın olgu ile yaptığı bir çalışmada FGF 21 düzeyleri obez olgularda kontrol grubu olgularına göre istatistiksel anlamlı yüksek saptanmıştır. Çalışmamızın sonuçlarıyla uyumlu olarak FGF 21 ile VKİ, HOMA IR, TG arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Ayrıca çalışmamızdan farklı olarak LDL düzeyi ile de ilişkili olduğu bulunmuştur. (154)

Eto ve arkadaşlarının 143 Tip 2 DM, 11 Tip 1 DM, 6 pankreas yetmezliğine bağlı DM olmak üzere toplam 160 birey ile yaptıkları çalışmada FGF 21 düzeyi bel çevresi, VKİ, sistolik kan basıncı, TG, LDL düzeyi ile ilişkili bulunmuştur. HOMA IR düzeyleriyle ise ilişki saptanmamıştır. Bu çalışmada Tip 2 diyabetes mellitus olanların insülin kullananları çalışma dışında bırakılmıştır. Ayrıca bu çalışma bizim çalışmamızdan farklı olarak diyabetik bireylerden oluşmaktaydı, çalışmaya alınanların VKİ<30 ( $25.9 \pm 4.9$ ) ve irksal farklılık da mevcut idi. (155)

Sarruf ve arkadaşlarının ratlar üzerinde yaptığı bir çalışmada FGF 21 in intraserebroventriküler sürekli infüzyonu sonucu vücut ağırlıkları ve kompozisyonda değişiklik olmadığı halde insülin sensitivitesinde gelişen artış saptanmıştır. Bunun nedeni olarak glukoneogenik gen supresyonu ve hepatik glukoz üretiminin insülin aracılı olarak azalmış olması gösterilmiştir. (156)

Serum FGF 21 düzeyi ve insülin direnci arasındaki ilişkiyi araştıran Li ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise FGF 21 düzeyi ile insülin direnci arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Bu çalışmaya normal glukoz toleransına sahip 134 (VKİ  $22\pm 2.3$  kg/m<sup>2</sup>), bozulmuş açlık glukozuna sahip 101 (VKİ  $25.2\pm 3.4$  kg/m<sup>2</sup>) ve bozulmuş glukoz toleransına (VKİ  $24.9\pm 3.3$  kg/m<sup>2</sup>) sahip; 116 sı erkek, 237 si kadın toplam 353 Çin’li birey dahil edilmiştir. Çalışmada FGF 21 düzeyi bozulmuş glukoz toleransına sahip grupta anlamlı olarak yüksek bulunmakla birlikte, HOMA-IR ve hiperglisemik klemp teknikleri ile hesaplanan insülin dirençleri ve FGF 21 düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Serum FGF 21 düzeyleri ile VKİ, GGT, T. kol, TG ve LDL kolesterol düzeyleri arasında ise pozitif bir korelasyon saptanmıştı. (157) Li ve arkadaşları; çalışmasında bizden farklı olarak prediyabetik bireylerde FGF 21 düzeyini ayrıca değerlendirmişlerdi ve bozulmuş glukoz toleransı olanlarda FGF 21 düzeyini anlamlı olarak artmış bulmuşlardı. HOMA-IR ve hiperglisemik klemp teknikleri ile hesaplanan insülin dirençleri ve FGF 21 düzeyleri arasında ise anlamlı bir ilişki saptanmamıştı. Ancak bu ve bizim çalışmamız arasında katılımcıların ırksal özellikleri ve VKİ leri açısından fark olduğu unutulmamalıdır.

Yine FGF 21 ve insülin direnci arasındaki ilişkiyi inceleyen in vitro bir çalışmada rat hücre kültürlerinde metforminin FGF 21 mRNA sentezini 5 kat arttırdığı gösterilmiştir. Metforminin plazma glukoz düzeyini düşürücü ve insülin duyarlılaştırıcı etkisi yıllardır bilinen bir gerçektir. Bu çalışmayı metformin etkisinin FGF 21 aracılı olabileceğinin dolaylı bir kanıtı olarak değerlendirmişlerdir. (158)

Chavez ve arkadaşlarının FGF 21 ve insülin direnci arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmasında; 8 zayıf normal glukoz toleransı, 9 obez normal glukoz toleransı, 12 bozulmuş glukoz toleransı, 12 Tip 2 DM olan birey olmak üzere 41 kişi çalışmaya alınmıştır. Diyabet tedavisi olarak insülin ve tiazolidindion alanlar dışlanmıştır. FGF 21 düzeyi, normal glukoz toleransı olan obez grupta, normal glukoz toleransı olan zayıf gruba göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Ayrıca bozulmuş glukoz toleransına sahip veya Tip 2 DM olan bireylerde FGF 21 düzeyleri anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Plazma FGF 21 düzeyi VKİ, AKŞ, HbA1c ile korele bulunmuştur. Aynı zamanda FGF 21 ile hepatik insülin direnci indeksi ve



adiposit insülin direnci indeksi arasında korelasyon bulunmuştur. Bu sonuçlar FGF 21 in obezite, bozulmuş glukoz toleransı, Tip 2 DM gibi insülin direncindeki artış ile seyreden durumlarda arttığını, FGF 21 düzeyindeki artışın periferik ve hepatik insülin sensitivitesi ile ters orantılı olduğunu düşündürmüştür. (3)

Fisher ve arkadaşlarının diyetle obezleştirilmiş fareler üzerinde yaptığı çalışmada, obez farelerde endojen FGF 21 düzeyi yüksek saptanmış, eksojen FGF 21 e yanıtın belirgin azaldığı gösterilmiştir. FGF 21 e yanıt kaskadında görevli olan ekstrasellüler mitojen protein kinaz 1 ve 2 (ERK 1/2) fosforilasyonunda belirgin düşüklük saptamışlardır. Aynı çalışmada, obez olmayan farelerde ise FGF 21 in eksojen uygulanması adipoz dokuda ERK 1/2 fosforilasyonunda hızlı bir uyarıya neden olmuştur. Bunun sonucunda obezitenin FGF 21 e direnç bir durum olduğu kanaatine varmışlardır. (159)

FGF 21'in ağırlık kaybı ile ilişkisine yönelik ise sınırlı sayıda araştırma mevcuttur.

Çalışmamızda diyet ve diyet+egzersiz programına katılarak kilo veren 61 hastanın program sonrası VKİ, BKO, bel çevresi, vücut yağ oranı, TG, AIP, ALT düzeylerinde anlamlı azalma saptandı. AKŞ, T. kol, HDL, LDL, kreatinin, AST, insülin, HOMA IR, FGF 21, cQT düzeylerinde anlamlı farklılık saptanmadı.

Çalışmamızda programlı aerobik egzersiz programı+diyet tedavisini tercih eden gruba (Grup 2) tolere edebildikleri maximum kalp hızına göre egzersiz programı önerildi. Olguların 19 u % 50 HR max. ulaşan, 14 ü % 75 HR max. ulaşan egzersiz programını tamamladı. 3. ayın sonunda vücut ağırlığı, VKİ, vücut yağ oranı, bel çevresi, BKO da istatistiksel anlamlı azalma saptandı. AKŞ, T. kol, LDL, HDL, TG, AST, ALT, kreatinin, insülin, HOMA IR, AIP, FGF 21, cQT düzeylerinde istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı. Hastaların % 44.26 sında insülin direncinin olmaması nedeniyle kilo kaybı sonucu HOMA IR değerlerinde beklendiği kadar düşme olmamış olabilir. Ayrıca, her iki grupta test edilen parametreler üzerinde meydana gelen değişiklik miktarı (bulgular bölümünde  $\Delta$  dağılım olarak verilmişti) yönünden T. kol düzeyi dışında fark olmadığı görülmüştür.

Mai ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 24 kadın 6 erkek 30 obez birey, 6 ay süren bir ağırlık kaybı programına dahil edilmişlerdir. Çalışmaya katılan hastaların 8 'i diyabetikti. Ağırlık kaybı programının temeli hipokalorik diyet ve haftada 60 dakika süreyle yapılan orta yoğunluklu egzersize dayanıyordu. 6 ay süren bu program sonrasında; beklendiği gibi vücut ağırlığı ve VKİ 'nde ılımlı ancak istatistiksel olarak anlamlı bir azalma meydana geldiği tespit edildi. Bunun yanı sıra çalışmamızın sonuçlarına benzer şekilde subkutan adipoz dokuda, bel çevresinde, kalça çevresinde ve yağ kitlesinde azalma saptandı. Ayrıca yağsız vücut kitlesinde artış, serbest yağ asidi düzeylerinde ,HDL kolesterol ve açlık plazma glukoz düzeylerinde düzelme mevcuttu. İnsülin duyarlılığını gösteren HOMA IR değerinde iyileşme olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı değildi.

FGF 21 ile vücut ağırlığı, VKİ, kalça çevresi, BKO, açlık insülin, açlık glukoz, HDL kolesterol ve HOMA IR değerleri arasında anlamlı bir korelasyon saptanmadı. FGF 21 in serbest yağ asitleri, total kolesterol, LDL ve trigliserid düzeyleri ile ilişkisine bakıldığında ise anlamlı bir ilişki mevcuttu. Bu çalışmada ağırlık kaybının neden olduğu antropometrik ve metabolik değişiklikler bazal FGF 21 ve FGF 21 düzeylerinde meydana gelen değişiklikler ile korelasyon göstermiyordu. Ayrıca bazal FGF 21 düzeyi yada FGF 21 düzeylerindeki değişiklikler ile VKİ, bel/kalça oranı, yağ kitlesi, yağsız vücut kitlesi, serbest yağ asitleri, total kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol, trigliserid ve HOMA IR değerleri arasında da herhangi bir korelasyon saptanmamıştı. (160)

Mai ve arkadaşlarının diyet+egzersiz programının neden olduğu ılımlı ağırlık kaybının FGF 21 ve HOMA IR değerleri ile ilişkili olmadığı yönündeki bulguları bizim bulgularımız ile benzerlik gösteriyordu. Mai ve arkadaşlarının yaptığı bu çalışmada diyabetik bireyler de çalışmaya dahil edilmişti. Bizim çalışmamızdan daha uzun süreli bir diyet+egzersiz programı uygulanmış ve VKİ 'de ılımlı ancak istatistiksel olarak anlamlı bir azalma elde edilmişti. Saptanan bulgular ılımlı bir ağırlık kaybının FGF 21 düzeylerinde herhangi bir değişikliği indüklemediği yönünde idi. Biz de çalışmamızda ılımlı bir ağırlık kaybı ile FGF 21 ve HOMA-IR değerlerinde anlamlı bir değişiklik olmadığını tespit ettik.

40 Koreli non diyabetik obez bayan üzerinde Yang ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada egzersizin arteriyel stiffness, FGF 21, Fetuin A üzerine etkileri araştırılmıştı. Obezite sınırı ise WHO ve Kore Obezite Çalışma Grubu kriterleri esas alınarak 25 kg/m<sup>2</sup> olarak kabul edildi. VKİ ortalaması 27±2.4 kg/ m<sup>2</sup> idi. Bu araştırmada katılımcılar; 3 ay boyunca haftada 5 gün, günde 45 dakika süreyle, orta yoğunlukta aerobik egzersiz ve 20 dakika süreli kas güçlendirme egzersizi programına alındılar. Programın sonunda VKİ, bel çevresi ve TG ve FGF 21 düzeylerinde anlamlı bir azalma saptandı, HOMA IR düzeyleri değişmedi. 3 ay süreli kombine egzersiz programının FGF 21 düzeylerinde anlamlı azalmaya neden olduğu sonucuna varıldı. (161) Ancak bu çalışmada bizim çalışmamızdan farklı olarak daha yoğun bir egzersiz programı uygulanmış ve diyet modifikasyonu yapılmamıştı. Bu çalışma ve bizim çalışmamız karşılaştırıldığında, çalışmaya alınanlar arasında VKİ farklılığının yanı sıra ırksal farklılık da mevcuttu.

Ramos ve arkadaşları tarafından; yaşları 18-35 arası değişen non obez 63 bayan hasta üzerinde yapılan bir çalışmada egzersizin FGF 21 düzeyi ile ilişkisi araştırılmıştı. Bu çalışmada metabolik sendromu, diyabeti, dislipidemisi, hipertansiyonu, astımı ve tiroid hastalığı olanlar dışlanmıştı. Bu çalışmada katılımcılar 2 hafta süreyle koşu bandında haftada beş gün 21 dakika süreli yüksek yoğunluklu egzersiz programına dahil edilmişlerdi. Çalışma sonucunda katılımcıların antropometrik ölçümlerinde bir değişiklik saptanmazken, serum FGF 21 ve serbest yağ asidi düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış saptandı. Serum leptin ve adiponektin düzeylerinde ise anlamlı bir değişiklik olmadı. (162) Bizim çalışmamızdan farklı olarak çalışmaya alınan katılımcılar non obez idi. Daha kısa süreli ve daha yoğun bir egzersiz programı tercih edilmişti. Bu sonuç FGF 21 düzeylerindeki bu artışın adipozite ile doğrudan ilişkili olmayıp egzersizin neden olduğu hızlı katabolik etkiden kaynaklandığını düşündürebilir. Bizim çalışmamızda FGF 21 düzeylerinin değişmemesinin nedeni verilen egzersiz şiddetinin ılımlı dozda ve kısa süreli olup, Ramos ve arkadaşlarının çalışmasındaki kadar hızlı katabolik etkiye yol açmaması olabilir.

Yaptığımız çalışmada diyet ve klasik yaşam tarzı değişikliklerini tercih eden grupta (Grup 1) 3 aylık izlem sonrası vücut ağırlığı, VKİ, vücut yağ oranı, bel çevresi, BKO, T. kol, LDL, TG düzeyinde istatistiksel anlamlı azalma saptandı . Vücut su oranında istatistiksel anlamlı artış saptandı. AKŞ, kreatinin, HDL, AIP, AST, ALT, insülin, HOMA IR, FGF 21, cQT mesafesinde istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı.

Dushay ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada FGF 21 düzeyi VKİ ile ilişkili bulunmuş ancak 16-72 saat süreli açlık ve 12 gün süreli ketojenik diyet uygulanan FGF 21 düzeylerinde anlamlı bir değişikliğe neden olmamıştır. Yine obezite ile ilişkili olduğu bilinen non alkolik yağlı karaciğer hastalığı ve non alkolik steatohepatit olgularında FGF 21 düzeyleri anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Bu çalışmaya, çalışmamızdan farklı olarak diyabetik obez, zayıf sağlıklı, sağlıklı non obez ve non alkolik yağlı karaciğer hastalığı olan bireyler dahil edilmişti ve bireylerin bir kısmına açlık diyeti ve ketojenik diyet uygulanmıştı. (163)

3 hafta süreyle çok düşük kalorili diyet verilen ve ılımlı miktarda ağırlık kaybı sağlanan Mraz ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada ise FGF 21 düzeylerinde anlamlı bir artış saptandı. Bu çalışmada ayrıca hastaların VKİ ve HOMA indekslerinde anlamlı bir düşüş saptandı. Ancak serum insülin, glukoz, kolesterol, trigliserid, leptin ve adiponektin düzeylerinde anlamlı bir farklılık saptanmadı. (164) Bu çalışmada bizim çalışmamızdan farklı olarak katılımcılara çok düşük kalorili diyet uygulanmış ve 3 haftalık bir sürede ılımlı bir ağırlık kaybı elde edilmiştir. Burada göz önünde tutulması gereken nokta ise çok düşük kalorili diyetin neden olduğu güçlü katabolik etkinin yağ kitlesinin kaybından farklı bir mekanizma ile FGF 21 düzeyinde değişikliğe neden olabileceği noktasıdır. Mai ve arkadaşları da çalışmalarında bu noktaya dikkat çekmişlerdi.

Çalışmamızın kısıtlayıcı yönleri; prospektif izleme alınabilen ve çalışmayı tamamlayan grup sayılarının az olması, hasta takibinin kısa süreli (3 ay) yapılmış olması ve hastaların diyetlerine uyup uymadıklarının kontrolü için objektif yöntemlerin kullanılmamış olmasıdır.

## 6. SONUÇ

Sonuç olarak çalışmamız obezitede VKİ, bel çevresi ve vücut yağ oranı arttıkça FGF 21 düzeyinin de arttığını göstermiştir. Lipid düzeylerinden yalnızca serum TG düzeyi ile FGF 21 düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. İnsülin direncindeki artış, FGF 21 düzeyindeki artış ile yakın ilişkili görünmektedir. Kilo kaybıyla VKİ, BKO, bel çevresi, vücut yağ oranı, TG, AIP, ALT düzeylerinde anlamlı azalma saptanmıştır. Programlı aerobik egzersizin veya ılımlı kilo kaybının FGF 21 üzerinde ise bir etkisinin olmadığı saptanmıştır. Kilo kaybı ile vücut yağ oranının ve TG düzeyinin azalmasına rağmen FGF 21 düzeyinin değişmemiş olması FGF 21 ile adipozite ilişkisinin yeniden gözden geçirilmesi gerektiğini düşündürmektedir. Ayrıca FGF 21 ile obezite ve insülin direnci arasındaki ilişkinin bir neden-sonuç ilişkisi mi olduğu yoksa bir direnç mekanizmasının mı var olduğunun tespiti için yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

## 7. ÖZET

### **Obez Hastalarda Klasik Yaşam Tarzı Değişiklikleri ile Aerobik Egzersiz Programının Metabolik Parametreler ve FGF 21 Düzeyi Üzerine Etkileri**

FGF 21 glukoz ve lipid metabolizmasıyla ilişkili yeni bir adipokindir. İnsanlarda diyabetik bireylerde, obezlerde veya insülin direnci olanlarda yüksek olduğu bildirilmektedir. Ancak bu hastalıkların etyopatogenezindeki rolü, diyet ve egzersiz ve diyetin FGF 21 düzeyleri ile ilişkisi bilinmemektedir. Çalışmamızın amacı; nondiyabetik obez bireylerde FGF 21 in metabolik ve antropometrik parametrelerle ilişkisini araştırmak, diyet ve programlı aerobik egzersizin FGF 21 düzeyi üzerine etkilerini araştırmaktır.

Çalışmaya sekonder obezite nedenleri dışlanmış olan, nondiyabetik 184 obez ( $VKİ \geq 30 \text{ kg/ m}^2$ ) birey alındı. Tüm olgularda rutin biyokimyasal tetkikler ve serum FGF 21 düzeyleri çalışıldı. Antropometrik ölçümler kaydedildi, EKG leri çekildi. Tüm hastalara diyet ve programlı aerobik egzersiz (tolere edebildikleri % 50 veya % 75 kalp hızında) önerildi. Kabul etmeyenlere diyet ve haftada 5 gün bir saat tempolu yürüyüş önerildi. 3 aylık prospektif izlemi tamamlayabilen 85 olguda programdan sonra biyokimyasal tetkikler, serum FGF 21 düzeyi ve EKG kontrolü yapıldı. Antropometrik ölçümler tekrarlandı. Olguların 61 inin kilo verdiği gözlemlendi.

Bazal FGF 21 düzeyi ile VKİ, bel çevresi, açlık kan şekeri, trigliserid, insülin, HOMA IR ve vücut yağ oranı arasında pozitif korelasyon saptandı. FGF 21 düzeyleri kilo kaybı ile değişmedi. Kilo kaybı sonrası elde edilen antropometrik ve metabolik değişiklikler ile FGF 21 düzeyi ve FGF 21 düzeyindeki değişim arasında korelasyon saptanmadı.

Sonuç olarak çalışmamız; obezitede VKİ, bel çevresi ve vücut yağ oranı arttıkça FGF 21 düzeyinin de arttığını göstermiştir. Lipid düzeylerinden yalnızca serum TG düzeyi ile FGF 21 düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. İnsülin direncindeki artış, FGF 21 düzeyindeki artış ile yakın ilişkili görünmektedir. Programlı aerobik egzersizin veya ılımlı kilo kaybının ise FGF 21 üzerinde bir

etkisinin olmadığı saptanmıştır. Ancak FGF 21 ile obezite ve insülin direnci arasındaki ilişkinin bir neden-sonuç ilişkisi mi olduğu yoksa bir direnç mekanizmasının mı var olduğunun tespiti için yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

## **8. SUMMARY**

### **The Effect of Classical Life Style Changes And Aerobic Exercise Program On Metabolic Parameters and FGF 21 Levels In Obese Patients**

FGF 21 is a novel adipokine which suggested to be an important metabolic regulator of glucose and lipid metabolism. Serum FGF 21 levels in overweight /obese subjects were significantly higher than lean individuals. It is also associated with insulin resistance and diabetes mellitus. However its role in the pathogenesis of these diseases remains to be defined. The aim of our study was to measure FGF 21 level in patients with obesity and the relationship between obesity and various cardiometabolic parameters in humans. We examined FGF 21 serum levels in obese individuals without diabetes or secondary causes and changes in FGF 21 levels in response to dietary manipulation and exercise.

A hundred eighty four non diabetic obese individuals with BMI  $\geq 30$ kg/m<sup>2</sup> were included in the study. Anthropometric and biochemical evaluation were carried out and 12 derivation EKG was obtained. Dietary intervention and programmed exercise for three months (with %50 or % 75 of maximum heart rate) was recommended to all participants. Individuals who did not accept to participate in programmed exercise group was advised an hour of walking for 5 days in a week. Eighty five of participants completed the prospective part of the study. Anthropometric, biochemical measurements, serum FGF 21 levels and EKG was repeated in those individuals. We obtained moderate weight loss in sixty one subjects who participated in the study.

Baseline FGF levels were positively correlated with BMI, waist circumference, fasting plasma, glucose, triglyceride, plasma insulin, HOMA IR, and adiposity. However FGF 21 levels were not changed by the weight loss. The anthropometric and metabolic changes induced by weight reduction did not correlate with baseline FGF 21 levels or changes in the FGF 21 levels.

As a result of our study; we found that FGF 21 level was positively correlated with BMI, waist circumference, adiposity and plasma triglyceride levels. In our study



its shown that FGF 21 levels were not modified by a moderate weight reduction which was obtained by programmed exercise or dietary intervention. But the mechanism of the relationship between FGF 21 levels and obesity, insulin resistance and adiposity remained unclear. More detailed studies will be required to further analyse that relation and whether high FGF 21 level is reason or is a result of insulin resistance and related disorders.

## 9. KAYNAKLAR

1. WHO Expert Committee. Physical status:the use and interpretation of anthropometry. World Health Organ Tech Rep Ser 1995; 854:1–452.
2. Özata M. Obezite tanı ve tedavisi. Ankara: Gata Basımevi, 2003:5-112.
3. Chavez AO, Molina-Carrion M, Abdul-Ghani MA, Folli F, Defronzo RA, Tripathy D. Circulating fibroblast growth faktör-21 is elevated in impaired glucose tolerance and Type 2 diabetes and correlates with muscle and hepatic insülin resistance. Diabetes care 2009; 32:1542-1546.
4. Prevention and management of the global epidemic of obesity. Report of the WHO Consultation on Obesity 1997; 98:1-158.
5. Blundell JE, Cooling J. High-fat and low-fat (behavioral) phenotypes: biology or environment? Proc Nutr Soc. 1999; 58:773-777.
6. Garrow JS, Webster J. Quetelet's Index (W/H<sup>2</sup>) as a measure of fatness. Int J Obes 1985; 9:147-215.
7. Pescatello LS, Van Heest JC. Physical activity mediates a healthier body weight in te presence of obesity. Br. J. Sports Med 2000; 34:86-89.
8. James PT, Leach R, Kalamara E, Shayeghi M. The Worldwide Obesity Epidemic Research 2001; 9:228–233.
9. Onat A, Türkiye'de Obezitenin Kardiyovasküler Hastalıklara Etkisi, Türk Kardiyoloji Dergisi 2003; 31:279-289.
10. Gooren L. Obesity: new aspects. JMC 2008; 5:249–256.
11. Aronne L J, Nelinson D S, Lillo J L. Obesity as a Disease State: A New Paradigm for Diagnosis and Treatment .Clin Cornerstone 2009; 9:9-25.
12. Janjic D. Android-type obesity and gynecoid-type obesity. Praxis (Bern 1994). 1996; 85:1578-1583.
13. Yılmaz C. Obezite. 1. Baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri 1985: 1-20.
14. Mittelman SD, Van Citters GW, Kirkman EL, Bergman RN. Extreme insulin resistance of the central adipose depot in vivo. Diabetes 2002; 51:755–761.
15. Després JP, Lemieux I. Abdominal obesity and metabolic syndrome. Nature 2006; 444:881-887.

16. Lebovitz HE. Clinician's Manual on Insulin Resistance. Science Press, London, UK. 2002:1-15.
17. Fuller N, Jebb SA, Goldberg G. Inter-observer variability in the measurement of body composition. *Eur J Clin Nutr* 1991; 45:43-49.
18. Özbey N, Orhan Y. Vücut Yağ Miktarı ve Dağılımının Belirlenmesi; Ed. Bozboru A, Obezite ve Tedavisi; Nobel Tıp Kitabevleri 2002:27-59.
19. Ashwell M, Cole TJ, Dixon AK. Obesity. New insight into the antropometric classification of fat distribution shown by computed tomography. *Br med J*, 1985; 290:1692-1694.
20. World Health Organization. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Report of a WHO consultation 1999:1-452.
21. Björntorp P. International Textbook of Obesity (Türkçe). Kahramanoğlu M (çeviren) 2002:305-322.
22. Larsson B, Svardsudd K, Welin L, Wilhelmsen L, Bjorntorp P, Tibblin G. Abdominal adipose tissue distribution, obesity and risk of cardiovascular disease and death. 13 year follow up of participants in the study of men born in 1913. *Br Med J* 1984; 288:1401-1440.
23. Hartz AJ, Rupley DC, Rimm AA. The association of girth measurements with disease in 32856 women. *Am J Epidemiol*, 1984; 119:71-80.
24. Simon GC, Manson J:Obesity and mortality. A review of epidemiological data. *Am J Clin Nutr* 1997; 66:1044-1050.
25. Pouliot MC, Depres JP, Lemieux S. Waist circumference and abdominal sagittal diameter. Best simple anthropometric indexes of abdominal visceral adipose tissue accumulation and related cardiovascular risk in men and women. *AM J Cardiol* 1994; 73:460-468.
26. Alberti KGM, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, Fruchart JC, James WPT, Loria CM, Smith SC. Harmonizing the Metabolic Syndrome: A Joint Interim Statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity Circulation. 2009; 120:1640-1645.

27. OECD report series, Health at a Glance 2011: OECD Indicators. OECD Publishing 2011:55.
28. Kuczmarski R, Flegal K, Campbell S, Johnson C. Increasing prevalence of overweight among US adults: The National Health and Nutrition Examination Surveys, 1960 to 1991. JAMA 1994; 272:205-211.
29. Satman I, Sengul AM, Uygur S, TURDEP study group. Population based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: results of the Turkish diabetes epidemiology study (TURDEP). Diabetes Care 2002; 25:1551-1556.
30. Satman I, Alagöl F, TURDEP II Çalışma Grubu. [http://www.turkendokrin.org/files/file/TURDEP II 2011;1-22](http://www.turkendokrin.org/files/file/TURDEP%20II%202011;1-22).
31. Onat A, Yıldırım B, Çetinkaya A. Erişkinlerimizde Obezite ve santral Obezite göstergeleri ve ilişkileri: 1990-98'de düşündürücü obezite artışı erkeklerde daha belirgin. Türk Kardiyoloji Arşivi 1999; 27:209-217.
32. Hatemi H, Turan N, Arık N, Yumuk V. Türkiye Obezite ve Hipertansiyon taraması sonuçları (TOHTA). Endokrinde Yönelişler Dergisi 2002; 11:1-15.
33. World Health Organization Expert Committee: Physical Status: The Use and Interpretation of Anthropometry. WHO Technical Report Series no. 854. Geneva, World Health Organization 1995; 1-36.
34. Bray G A. Risks and pathogenesis of obesity. Meat Science, 2005; 71: 2-7.
35. Schwartz M B, Brownell K D. Obesity and body image. Body Image 2004; 1: 43-56.
36. Montague CT, Farooqi IS, Whitehead JP. Congenital leptin deficiency is associated with severe early-onset obesity in humans. Nature 1997; 387:903-908.
37. Misra M, Bredella MA, Tsai P, Mendes N, Miller KK, Klibanski A. Lower growth hormone and higher cortisol are associated with greater visceral adiposity, intramyocellular lipids, and insulin resistance in overweight girls. Am J Physiol Endocrinol Metab 2008; 295:385-392.
38. Bray GA. Classification and evaluation of the obesities. Med Clin North Am 1989; 73:161-184.
39. Sencer E. Endokrinoloji, Metabolizma ve Beslenme Hastalıkları, 1.Baskı, Nobel Tıp kitabevleri 2001.

40. Danforth Jr E, Burger A. The role of thyroid hormones in the control of energy expenditure. *Clin. Endocrinol. Metab* 1984; 13:581–595.
41. Reinehr T. Obesity and thyroid function. *Mol Cell Endocrinol* 2010; 316:165–171.
42. Kushner RE, Roth JL. Assessment of the obese patient. *Endocrin & Metab Clin North Am* 2003; 32:915-933.
43. Yalçın SS, Tugrul B, Naçar N, Tuncer M, Yurdakök K. Factors that effect television viewing time in preschool and primary schoolchildren. *Pediatr Int* 2002; 44:622-627.
44. Erkol A, Khorshid L.(Eds): Obezite; Predispozan Faktörler ve Sosyal Boyutun Değerlendirilmesi, Ege Üniversitesi Hemşirelik Yüksekokulu Hemşirelik Esasları Anabilim Dalı, SSK Tepecik Hast. Dergisi 2004;14:101-107.
45. Mutch D M, Clément K. Genetics of human obesity. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2006; 20:647-664.
46. Clément K. Genetics of human obesity .*C. R. Biologies* 2006; 329: 608 – 622.
47. Onat A, Keleş I, Sansoy V, Ceyhan K, Uysal O, Cetinkaya A. Rising obesity indices in 10-year follow-up of Turkish men and women: Body mass index independent predictor of coronary events among men. *Turk Kardiyoloji Derneği Arşivi* 2001; 29:430-436.
48. Ball K, Crawford D. Socioeconomic status and weight change in adults: a review. *Soc Sci Med* 2005; 60:1987-2010.
49. Erem C, Arslan C, Hacıhasanoğlu A. Prevalence of obesity and associated risk factors in a Turkish population (Trabzon city, Turkey). *Obes Res* 2004; 12:1117-1127.
50. Tanyolac S, Sertkaya C, Cikim A, Dogan A, Orhan Y. Correlation between educational status and cardiovascular risk factors in an overweight and obese Turkish female population. *Anadolu Kardiyol Derg* 2008; 8: 336-341.
51. Wagner A, Simon C, Ducimetière P. Leisure-time physical activity and regular walking or cycling to work are associated with adiposity and 5 y weight gain in middleaged men: the PRIME Study. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001; 25:940-948.

52. Kahn HS, Williamson DF, Stevens JA. Race and weight change in US women: the roles of socioeconomic and marital status. *Am J Public Health* 1991; 81:319-323.
53. Janghorbani M, Amini M, Rezvanian H. Association of body mass index and abdominal obesity with marital status in adults. *Arch Iran Med* 2008; 11:274-281.
54. Hellerstein MK, Parks EJ. Obesity and Overweight. In: Gardner DG, Shobeck D; eds. *Greenspan's Basic and Clinical Endocrinology*. New York; McGrawHill 2007; 796-816.
55. İliçin G, Biberoglu K, Süleymanlar G, Ünal S. Obezitenin Komplikasyonları. İç Hastalıkları-Güneş Kitabevi. Copyright 2012; 2320-2330.
56. Jakicic JM, Clark K, Coleman E, Donnelly JE, Foreyt J, Melanson E, Volek J, Volpe SL. Appropriate intervention strategies for weight loss and prevention of weight regain for adults. *Med Sci Sports Exerc* 2001; 33:2145-2156.
57. Karağaoğlu, N. Bilimsel Zayıflama Diyetlerinin İlkeleri. I. Ulusal Obezite Kongresi Diyetisyenler Sempozyumu Sunuları 2001; 99-112
58. Clinical Guidelines on the Identification, Evolution, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults, The Evidence Report, NIH 1998; 98:4083 [http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/obesity/ob\\_home.htm](http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/obesity/ob_home.htm)
59. Strychar I. Diet in the management of weight loss. *CMAJ*. 2006; 174:56-63.
60. Freedman MR, King J, Kennedy E. Popular diets: a scientific review. *Obes Res* 2001; 9:1-40.
61. Yu-Poth S, Zhao G, Etherton T. Effects of the National Cholesterol Education Program's Step I and Step II dietary intervention programs on cardiovascular disease risk factors: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 1999; 69:632-646.
62. Miller ER, Erlinger TP, Young DR. Results of the Diet, Exercise, and Weight Loss Intervention Trial (DEW-IT). *Hypertension* 2002; 40:612-618.
63. Pawlak DB, Ebbeling CB, Ludwig DS. Should obese patients be counselled to follow a low-glycemic index diet? Yes. *Obes Rev* 2002; 3:235-243.
64. Position of the American Dietetic Association. Weight management. *J Am Diet Assoc* 2002; 102:1145-1155.
65. American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) Obesity Statement.

66. AACE/ACE position statement on the prevention, diagnosis, and treatment of obesity *Endocr Pract* 1998; 297-330.
67. National Task Force on the Prevention and Treatment of Obesity. Very low-calorie diets. *JAMA* 1993; 270:967-974.
68. St. Jeor ST, Howard BV, Prewitt E. AHA Nutrition Committee. AHA Science advisory. Dietary protein and weight reduction. A statement for healthcare professionals from the nutrition committee of the Council on nutrition, physical activity, and metabolism of the American Heart Association. *Circulation* 2001; 104:1869-1874.
69. Kappagoda CT, Hyson DA, Amsterdam EA. Low-carbohydrate-high-protein diets. Is there a place for them in clinical cardiology? *J Am Coll Cardiol* 2004; 43:725-730.
70. Ornish D, Scherwitz LW, Billings JH. Intensive lifestyle changes for reversal of coronary heart disease. *JAMA* 1998; 280:2001-2007.
71. Lichtenstein AH, Van Horn L, for the AHA Nutrition Committee. AHA Science advisory. Very low fat diets. A statement for healthcare professionals from the nutrition committee of the Council on nutrition, physical activity, and metabolism of the American Heart Association. *Circulation* 1998; 98:935-939.
72. Eisenstein J, Roberts SB, Dallal G. High-protein weight-loss diets:are they safe and do they work? A review of the experimental and epidemiologic data. *Nutr rev* 2002; 60:189-200.
73. Luscombe ND, Clifton PM, Noakes M. Effect of a highprotein, energy-restricted diet on weight loss and energy expenditure after weight stabilization in hyperinsulinemic subjects. *Int J obes Relat metab Disord* 2003; 27:582-590.
74. Farnsworth E, Luscombe ND, Noakes M. Effect of a highprotein, energy-restricted diet on body composition, glycemic control, and lipid concentrations in overweight and obese hyperinsulinemic men and women. *Am J Clin Nutr* 2003;78:31-39.
75. Strychar I. Diet in the management of weight loss. *CMAJ*. 2006; 174:56-63.
76. Amisola RV, Jacobson MS. Physical activity, exercise, and sedentary activity: relationship to the causes and treatment of obesity *Adolesc Med*. 2003; 14:23-35.

77. Miller W, Koceje D, Hamilton E. A meta-analysis of the past 25 years of weight loss research using diet, exercise or diet plus exercise intervention. *Int J Obes* 1997; 21:941-947.
78. McGuire MT, Wing RR, Klem ML. Behavioral strategies of individuals who have maintained long-term weight losses. *Obes Res* 1999; 7:334-341.
79. Wareham N. Physical activity and obesity prevention. *Obesity Reviews* 2007; 8:109-114.
80. Pedersen BK, Saltin B. Evidence for prescribing exercise as therapy in chronic disease, *Scand J Med Sci Sports* 2006; 16:3-63.
81. Essén B, Jansson E, Henriksson J, Taylor AW, Saltin B. Metabolic Characteristics of Fibre Types in Human Skeletal Muscle. *Acta Physiologica Scandinavica Volume* 1975; 2:153–165
82. McArdle WD, Katch FI, Katch VL. *Essentials of exercise physiology*. Lippincott Williams & Wilkins 2006; 204.
83. Huckabee WE. Relationships of pyruvate and lactate during anaerobic metabolism. Effects of infusion of pyruvate or glucose and of hyperventilation. *J Clin Invest*. 1958;37:244-254.
84. Wyss M, Kaddurah-Daouk R. Creatine and Creatinine Metabolism. *Physiol Rev* 2000; 80:1107-1213.
85. Hopkins PM. Skeletal muscle physiology. *Contin Educ Anaesth Crit Care Pain*. 2006; 6:1-6
86. Silverman HG, Mazzeo RS. Hormonal responses to maximal and submaximal exercise in trained and untrained men of various ages. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 1996; 51:30-37.
87. Febbraio MA, Keenan J, Angus DJ, Campbell SE, Garnham AP. Preexercise carbohydrate ingestion, glucose kinetics, and muscle glycogen use: effect of the glycemic index *J Appl Physiol* 2000; 89:1845-1851
88. Hayashi T, Wojtaszewski JF, Goodyear LJ. Exercise regulation of glucose transport in skeletal muscle. *Am J Physiol*. 1997; 273:1039-1051.
89. Karvonen M.J, Kentala E, Mustala O. The effects of training on heart rate: a longitudinal study. *Ann Med Exper Fenn* 1957; 35:307-315.



90. Hasbay A. Ağırlık yönetiminde fiziksel aktivitenin rolü, Yetişkinlerde Ağırlık Yönetimi , Türkiye Diyetisyenler Derneği Yayını 2008;138-151.
91. Grubbs L. The critical role of exercise in weight control. Nurse Pract. 1993; 18:20.
92. Erdoğan M, Özgen AG. Obezite Tedavisinde Farmakolojik Olmayan Tedavi İlkeleri.Türkiye Klinikleri J Int Med Sci 2005; 1:72-84.
93. Chaput JP, St-Pierre S, Tremblay A. Currently Available Drugs for the Treatment of Obesity: Sibutramine and Orlistat. Mini-Reviews in Medical Chemistry. 2007; 7: 3-10.
94. Scheen AJ, Ernest P. New antiobesity agents in type 2 diabetes: overview of clinical trials with sibutramine and orlistat. Diabetes Metab. 2002; 28:437-445.
95. Leung WYS, Thomas GN, Chan JCN, Tomlinsan B. Weight Maagement and Current Options in Pharmacotherapy: Orlistat and Sibutramine. Clinical Therapeutics. 2003; 1:58-80.
96. Bray G.A, Blackburn G.L, Ferguson J.M. Sibutramine produces dose related weight loss. Obes Res 1999; 7:189-198.
97. Hainer V, Kabrnova K, Aldhoon B, Kunesova M, Wagenknecht M. Serotonin and Norepinephrine Reuptake Inhibition and Eating Behavior. Ann N Y Acad Sci 2006; 1083: 252-269.
98. Balcioğlu A, Wurtman RJ. Effects of phentermine on striatal dopamine and serotonin release in conscious rats: in vivo microdialysis study. Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord. 1998; 22:325–328.
99. Glandt M, Raz I.Present and future: Pharmacologic treatment of obesity. J Obes. 2011; 1-13.
100. Bozbora A. Obezitenin Cerrahi Tedavisi Ankem Dergisi;2002; 16:337-339. Bult MJ, van Dalen T, Muller AF. Surgical treatment of obesity. Eur J Endocrinol.2008;158:135-145.
101. Himsworth HP. Diabetes mellitus: its differentiation into insulin-sensitive and insulin-insensitive types. Lancet 1936;227:127–130.
102. DeFronzo RA, Ferrannini E. Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. Diabetes Care 1991;14:173–194.

103. Goalstone M L, Draznin B. Insulin signaling. *West J Med.* 1997; 167:166–173.
104. Virkamäki A, Ueki K, Kahn RC . Protein–protein interaction in insulin signaling and the molecular mechanisms of insulin resistance. *J Clin Invest* 1999; 103:931–943.
105. Muniyappa R, Lee S, Chen H, and J. Quon M. Current approaches for assessing insulin sensitivity and resistance in vivo: advantages, limitations, and appropriate usage. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2008; 294:15–26.
106. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985; 28:412–419.
107. Mule G, Nardi E, Cottone S, Cusimano P, Volpe V, Piazza G. Influence of metabolic syndrome on hypertension-related target organ damage. *J Intern Med* 2005; 257:503–513.
108. Carmena R, Duriez P, Fruchart JC. Atherogenic lipoprotein particles in atherosclerosis. *Circulation* 2004; 109:2–7.
109. Tan MH, Johns D, Glazer NB. Pioglitazone reduces atherogenic index of plasma in patients with type 2 diabetes. *Clin Chem* 2004; 50:1184–1188.
110. Dobias̃ova´ M, Atherogenic Index of Plasma Theoretical and Practical Implications *Clinical Chemistry* 2004; 50:1113–1115.
111. Gaziano JM, Hennekens CH, O’Donnell CJ, Breslow JL, Buring JE. Fasting triglycerides, high-density lipoprotein, and risk of myocardial infarction. *Circulation* 1997; 96:2520–2525.
112. Dekker JM, Schouten EG, Klootwijk P, Pool J, Kromhout D: Association between QT interval and coronary heart disease in middle-aged and elderly men. The Zutphen Study. *Circulation.* 1994; 90:779–785.
113. Goldberg RJ, Bengtson J, Chen ZY, Anderson KM, Locati E. Duration of the QT interval and total and cardiovascular mortality in healthy persons (The Framingham Heart Study experience). *Am J Cardiol* 1991; 67:55–58.
114. Gryglewska B, Grodzicki T, Czarnecka D, Kawecka-Jaszcz K, Kocemba J. QT dispersion and hypertensive heart disease in the elderly. *J Hypertens* 2000; 18:1–4.

115. Chapman N, Mayet J, Ozkor M, Foale R, Thom S, Poulter N. Ethnic and gender differences in electrocardiographic QT length and QT dispersion in hypertensive subjects. *J Hum Hypertens* 2000; 14:403-405.
116. James AF, Choisy SC, Hancox JC. Recent advances in understanding sex differences in cardiac repolarization. *Prog Biophys Mol Biol.* 2007; 94:265-319.
117. Li W, Bai Y, Sun K, Xue H, Wang Y, Song X, Fan X, Han Y, Hui R, Patients with Metabolic Syndrome Have Prolonged Corrected QT Interval (QTc) .*Clin. Cardiol.* 2009; 32:93–99.
118. Paksoy F, Ulaş T, Bes C, Dal MS, Borlu F, Metabolik sendromlu hastalarda düzeltilmiş Qt süresi. *Dicle Medical Journal*; 2011; 38: 274-277.
119. Dekker JM, Feskens EJ, Schouten EG, Klootwijk P, Pool J. QTc duration is associated with levels of insulin and glucose intolerance. The Zutphen Elderly Study. *Diabetes.* 1996; 45:376-380.
120. Girola A, Enrini R, Garbetta F, Tufano A, Caviezel F. QT dispersion in uncomplicated human obesity. *Obes Res* 2001; 9:71-77.
121. Nomura A, Zareba W, Moss AJ. Obesity does not influence electrocardiographic parameters in coronary patients. *Am J Cardiol* 2000; 85:106-108.
122. The Clinical Evaluation of QT/QTc Interval Prolongation and Proarrhythmic Potential for Nonantiarrhythmic Drugs <http://www.fda.gov/cder/calendar/meeting/qt4jam.pdf>. 2003.
123. Anderson ME, Al-Khatib SM, Roden DM, Califf RM. Cardiac repolarization: current knowledge, critical gaps, and new approaches to drug development and patient management. *Am Heart J.* 2002; 144:769-781.
124. Milne JR, Ward DE, Spurrell RA, Camm AJ. The ventricular paced QT interval: the effects of rate and exercise. *Pacing Clin Electrophysiol.* 1982; 5:352-358.
125. Hnatkova K, Malik M. “Optimum” formulae for heart rate correction of the QT interval. *Pacing Clin Electrophysiol.* 1999; 22:1683-1687.
126. Al-Khatib SM, LaPointe NM, Kramer JM, Califf RM. What clinicians should know about the QT interval. *JAMA.* 2003; 289:2120-2127.

127. Goldenberg I, Moss AJ, Zareba W. QT Interval: How to Measure It and What Is “Normal. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2006;17:333-336.
128. Ornitz DM, and Itoh N. Fibroblast growth factors. *Genome Biol.* 2001; 2:3005.
129. Fukumoto S. Actions and mode of actions of FGF19 subfamily members. *Endocr J.* 2008; 55:23-31.
130. Suzuki M, Uehara Y, Motomura-Matsuzaka K, Oki J, Koyama Y, Kimura M, Asada M, Komi-Kuramochi A, Oka S, Imamura T. Beta Klotho is required for fibroblast growth factor (FGF) 21 signaling through FGF receptor (FGFR) 1c and FGFR3c. *Mol Endocrinol* 2008; 22:1006–1114.
131. Ogawa Y, Kurosu H, Yamamoto M, Nandi A, Rosenblatt KP, Goetz R, Eliseenkova AV, Mohammadi M, Kuro-o M. BetaKlotho is required for metabolic activity of fibroblast growth factor 21. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104:7432–7437.
132. Ito S, Kinoshita S, Shiraishi N, Nakagawa S, Sekine S, Fujimori T, Nabeshima YI. Molecular cloning and expression analyses of mouse betaklotho, which encodes a novel Klotho family protein. *Mech Dev* 2000; 98:115–119.
133. Badman MK, Kennedy AR, Koukos G, Flier JS, Maratos-Flier E. Hepatic fibroblast growth factor 21 is regulated by PPAR $\alpha$  and is a key mediator of hepatic lipid metabolism in ketotic states. *Cell Metab* 2007; 5:426–437.
134. Micanovic R, Raches DW, Dunbar JD, Driver DA, Bina HA, Dickinson CD, Kharitononkov A. Different roles of N- and C- termini in the functional activity of FGF21. *J Cell Physiol* 2009 ;219:227-234.
135. Muijs ES, Azzolina B, Kuo DW, El-Sherbeini M, Tan Y, Yuan X, Mu J, Thompson JR, Berger JP, Wong KK. Adipose fibroblast growth factor 21 is up-regulated by peroxisome proliferator-activated receptor gamma and altered metabolic states. *Mol Pharmacol* 2008;74:403-412
136. Kharitononkov A, Shiyanova TL, Koester A, Ford AM, Micanovic R, Galbreath EJ, Sandusky GE, Hammond LJ, Moyers JS, Owens RA, Gromada J, Brozinick JT, Hawkins ED, Wroblewski VJ, Li DS, Mehrbod F, Jaskunas SR, Shanafelt AB. FGF-21 as a novel metabolic regulator. *J Clin Invest* 2005;115:1627–1635.

137. Klierer SA, Mangelsdorf DJ. Fibroblast Growth factor 21: From pharmacology to physiology. *Am. J. Clin. Nutr.* 2010; 91:254-257.
138. Inagaki T, Dutchak P, Zhao G, Ding X, Gautron L, Parameswara V, Li Y, Goetz R, Mohammadi M, Esser V, Elmquist JK, Gerard RD, Burgess SC, Hammer RE, Mangelsdorf DJ, Klierer SA. Endocrine regulation of the fasting response by PPAR $\alpha$ -mediated induction of fibroblast growth factor 21. *Cell Metab* 2007; 5:415–425.
139. Dostalova I, Haluzikova D, Haluzik M. Fibroblast growth factor 21: a novel metabolic regulator with potential therapeutic properties in obesity/type 2 diabetes mellitus. *Physiol Res.* 2009; 58:1-7.
140. Wente W, Efanov AM, Brenner M, Kharitononkov A, Köster A, Sandusky GE, Sewing S, Treinies I, Zitzer H, Gromada J. Fibroblast growth factor-21 improves pancreatic beta-cell function and survival by activation of extracellular signal-regulated kinase 1/2 and Akt signaling pathways. *Diabetes* 2006; 55:2470–2478.
141. Fisher M, Chui P.C, Antonellis P. J, Bina H. A, Kharitononkov A, Flier J. S, Maratos-Flier E Obesity Is a Fibroblast Growth Factor 21 (FGF21)-Resistant State *Diabetes* November 2010; 59:2781-2789.
142. Xu J, Lloyd DJ, Hale C, Stanislaus S, Chen M, Sivits G, Vonderfecht S, Hecht R, Li YS, Lindberg RA, Chen JL, Jung DY, Zhang Z, Ko HJ, Kim JK, Véniant MM. Fibroblast growth factor 21 reverses hepatic steatosis, increases energy expenditure, and improves insulin sensitivity in diet-induced obese mice. *Diabetes* 2009; 58:250–259.
143. Kharitononkov A, Wroblewski VJ, Koester A, Chen YF, Clutinger CK, Tigno XT, Hansen BC, Shanafelt AB, Etgen GJ. The metabolic state of diabetic monkeys is regulated by fibroblast growth factor-21. *Endocrinology* 2007; 148:774–781.
144. Domouzoglou E.M, Maratos-Flier E. Fibroblast growth factor 21 is a metabolic regulator that plays a role in the adaptation to ketosis. *Am J Clin Nutr* 2011; 93:901–905.
145. Chen WW, Li L, Yang GY, Li K, Qi XY, Zhu W, Tang Y, Liu H, Boden G. Circulating FGF-21 levels in normal subjects and in newly diagnosed

- patients with type 2 diabetes mellitus. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2008; 116:65–68.
146. Li L, Yang G, Ning H, Yang M, Liu H, Chen W. Plasma FGF-21 levels in type 2 diabetic patients with ketosis. *Diabetes Res Clin Pract* 2008; 82:209–213.
  147. Zhang X, Yeung DC, Karpisek M, Stejskal D, Zhou ZG, Liu F, Wong RL, Chow WS, Tso AW, Lam KS, Xu A. Serum FGF21 levels are increased in obesity and are independently associated with the metabolic syndrome in humans. *Diabetes* 2008; 57:1246–1253.
  148. Cuevas-Ramos D, Valdes PA, Salinas CA, Cuevas Ramos G, Sosa AC, Gomez-Perez FJ, The Role of Fibroblast Growth Factor 21 (FGF 21) on Energy Balance, Glucose and Lipid Metabolism. *Current Diabetes Reviews* 2009; 5:216-220.
  149. Prevention and management of the global epidemic of obesity. Report of the WHO Consultation on Obesity 1997; 1-158.
  150. National Institute of Health, National Heart, Lung and Blood Institute. Practical Guide, Evaluation and Treatment of Overweight and Obesity in Adults. NIH 2000; 100:4084.
  151. Hainer V, Toplak H, Mitrakou A. Treatment modalities of obesity: what fits whom? *Diabetes Care* 2008; 31:269-277.
  152. Coskun T, Bina HA, Schneider MA, Dunbar JD, Hu CC, Chen Y, Moller DE, Kharitonov A. Fibroblast growth factor 21 corrects obesity in mice. *Endocrinology* 2008; 149:6018–6027.
  153. Reitman ML. FGF21: a missing link in the biology of fasting. *Cell Metab.* 2007; 5:405-407.
  154. Görar S, Çulha C, Dellal F.D, Alphan Z, Koç G, Yıldırım A, Aral Y. FGF 21'in obezite ve kardiyovasküler risk faktörleri ile ilişkisi *Türkiye Klinikleri J Endocrin* 2011; 6:6-14.
  155. Eto K, Tumenbayar B, Nagashima S, Tazoe F, Miyamoto M, Takahashi M, Ando A, Okada K, Yagyu H, Ishibashi S. Distinct association of serum FGF21 or adiponectin levels with clinical parameters in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Prac* 2010; 89:52-57.

156. Sarruf D. A, Thaler J. P, Morton G. J, German J, Fischer J. D, Ogimoto K, Schwartz M. V. Fibroblast Growth Factor 21 Action in the Brain Increases Energy Expenditure and Insulin Sensitivity in Obese Rats Diabetes 2010; 59:1817-1824.
157. Li H, Bao Y, Xu A, Pan X, Lu J, Wu H, Lu H, Xiang K, Jia W. Serum fibroblast growth factor 21 is associated with adverse lipid profiles and gamma-glutamyl transferase but not insulin sensitivity in Chinese subjects. Metabolism 2010; 59:33-37.
158. Nygaard EB, Vienberg SG, Orskov C, Hansen HS, Andersen B. Metformin Stimulates FGF 21 Expression in Primary Hepatocytes. Exp Diabetes Res. 2012; 46:5282.
159. Fisher M, Antonellis PJ, Bina HA, Kharitonov A, Flier JS, Maratos-Flier E. Obesity Is a Fibroblast Growth Factor 21 (FGF21)-Resistant State. Diabetes. 2010; 59:2781-2788.
160. Mai K, Schwarz F, Bobbert T, Andres J, Assmann A, Pfeiffer AF, Spranger J. Relation between fibroblast growth factor-21, adiposity, metabolism, and weight reduction Metabolism 2011; 60:306-311.
161. Yang SJ, Hong HC, Choi HY, Yoo HJ, Cho GJ, Hwang TG, Baik SH, Choi DS, Kim SM, Choi KM. Effects of a three-month combined exercise programme on fibroblast growth factor 21 and fetuin-A levels and arterial stiffness in obese women. Clin Endocrinol (Oxf) 2011; 75:464-469.
162. Cuevas-Ramos D, Almeda-Valdés P, Meza-Arana CE, Brito-Córdova G, Gómez Pérez FJ, Mehta R, Oseguera-Moguel J, Aguilar-Salinas CA Exercise increases serum fibroblast growth factor-21 (FGF 21) levels PLoS One 2012; 7:31.
163. Dushay J, Chui P. C, Gopalakrishnan G. S, Rey M. R, Crawley M, Fisher F.M Badman M. K, Martinez-Chantar M. L, Flier E. Increased Fibroblast Growth Factor 21 in Obesity and Nonalcoholic Fatty Liver Disease. Gastroenterology 2010; 139:456-463.
164. Mraz M, Bartlova M, Lacinova Z, Michalsky D, Haluzikova D, Mataulek M, Dostalova I, Humenska V, Haluzik M. Serum concentrations and tissue expression of a novel endocrine regulator fibroblast growth factor-21 in

patients with type 2 diabetes and obesity. Clin Endocrinol (Oxf) 2009; 71:369-375.