

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

**OBEZ BİREYLERDE OREKSİJENİK VE ANOREKSİJENİK
PEPTİDLERİN ARAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Esra Suay TİMURKAAN**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Yusuf ÖZKAN**

**ELAZIĞ
2010**

DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. İrfan ORHAN

DEKAN

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

Prof. Dr. Emir DÖNDER

İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı

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

Doç. Dr. Yusuf ÖZKAN

Danışman

Uzmanlık Sınavı Jüri Üyeleri

..... _____

..... _____

..... _____

..... _____

..... _____

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim sürecinde, eğitimime büyük katkıları olan, İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Emir DÖNDER ve diğer saygıdeğer hocalarım, Prof. Dr. Ahmet IŞIK, Prof. Dr. Hüseyin ÇELİKER, Prof. Dr. İbrahim Halil BAHÇECİOĞLU, Prof. Dr. Ayhan DOĞUKAN, Doç. Dr. Mehmet YALNIZ, Doç. Dr. Emin Tamer ELKIRAN, Doç. Dr. Süleyman Serdar KOCA, Doç. Dr. Bilge AYGEN, Yrd. Doç. Dr. Cem AYGÜN'e teşekkür ederim.

Tezimin tüm aşamalarında değerli bilgilerini aktaran, her konuda destek olan tez danışmanı değerli hocam Endokrinoloji Bilim Dalı öğretim üyesi Doç. Dr. Yusuf ÖZKAN'a, biyokimyasal değerlendirilmesi aşamasında Doç. Dr. Süleyman AYDIN'a, tezimin istatistiklerinin yapılması ve sonuçların yorumlanma safhasında emeği geçen Romatoloji Öğretim üyesi Uzm. Dr. Metin ÖZGEN'e içten yardımlarından dolayı teşekkür ederim.

Birlikte çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma, hemşire, personel ve kliniğimiz çalışanlarına teşekkür ederim.

Bana ve kızıma büyük emek veren fedakâr anneme, varlıklarından güç aldığım babama, kardeşlerim Esin ve Buğra'ya yürekten teşekkür ederim.

Sevgi ve desteğini yanımda hissettiğim ve asistanlık süreci ile başlayan beraberliğimizde, elimi hiç bırakmadığı için, sevgili eşim Mustafa'ya, heyecanım, umudum, mutluluğum, hayattaki güzelliğin adı küçük kızım Lamra'ya sonsuz teşekkürler.

Bu tez Fırat Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (FÜBAP) yönetim birimi başkanlığı tarafından 1855 numaralı proje ile desteklenmiştir.

ÖZET

Obezite gelişiminde oreksijenik (iştahı artıran) ve anoreksijenik (iştahı azaltan) peptidlerin etkili olduğu bilinmektedir. Bu çalışma gönüllü bireylerde nesfatin-1, preptin, leptin, desaçile ve açile ghrelin ile VKİ arasında bir ilişki olup olmadığını değerlendirmek amacıyla yapıldı.

Çalışmaya toplam 150 birey dahil edildi. Bu bireylerden VKİ'lerine göre; Grup I (n=31): VKİ <18.5 kg/m², grup II (n=28): VKİ 18.5-24.9 kg/m², grup III (n=31): VKİ 25-29.9 kg/m², grup IV (n=30): VKİ 30-39.9 kg/m², grup V (n=30): VKİ >40 kg/m² olacak şekilde 5 grup oluşturuldu.

Serum nesfatin-1 düzeyleri, VKİ'ye göre gruplar arasında dalgalanma gösterdi. Grup I'den III'e doğru istatistiksel olarak anlamlı olmayan düzeyde bir artış gösterdi. Grup IV ve V'de, yani obez bireylerde grup II'ye göre istatistiksel olarak anlamlı bir azalma oldu (p<0.01, p<0.05). Grup V'de grup IV'e göre nesfatin-1 düzeyi daha yüksekti, ancak bu istatistiksel olarak anlamlı değildi (p>0.05). Serum preptin seviyelerinde, grup I, III, IV, V birbiri ile kıyaslandığında grup V'e doğru gidildikçe artış olduğu görüldü. Grup IV ve V serum preptin seviyeleri sırasıyla grup I ve II ile karşılaştırıldığında; anlamlı yükseklik saptandı (sırasıyla p<0.05, p<0.001). Serum leptin seviyelerinin VKİ ile korele bir şekilde ve anlamlı olarak arttığı gözlemlendi (p<0.01). Açile ghrelin düzeylerinde gruplar arası farklılıklar olmasına karşın, bu sonuçlar anlamlı değildi (p>0.05). Desaçile ghrelin düzeylerinde VKİ ile korele bir şekilde azalma gözlemlendi. Bu sonuçlardan grup I ve II desaçile ghrelin düzeyleri grup IV ve grup V ile karşılaştırıldığında anlamlı yükseklik saptandı (p<0.001). Grup III için yalnızca grup V ile karşılaştırıldığında anlamlı farklılık gözlemlendi (p<0.01).

Bu sonuçlar; nesfatin-1, preptin, leptin, açile ve desaçile ghrelinin insülin direnci yollarında pozitif veya negatif rol oynayarak obezite gelişiminde rol oynayabileceğini göstermektedir. Bu peptidler obezite gelişiminde yada önlenmesinde terapötik rol oynayabilirler.

Anahtar kelimeler: Obezite, nesfatin-1, preptin, leptin, açile/desaçile ghrelin.

ABSTRACT

THE INVESTIGATION OF EFFECTS OF THE OREXIGENIC AND ANOREXIGENIC PEPTIDES IN OBESE INDIVIDUALS

It is known that orecsigenic and anorecsigenic peptides have role on the genesis of the obesity. In this study we investigated the relationship between nesfatin-1, preptin, leptin, deacylated ghrelin, acylated ghrelin levels and BMI of volunteers.

This study comprises 150 volunteers. We organised 5 groups according to BMI as; group I (n=31): BMI< 18.5 kg/m², group II (n=28): BMI 18.5-24.9 kg/m², group III (n=31) BMI 25-29.9 kg/m², group IV (n=30): BMI 30-39.9 kg/m², group V (n=30) BMI>40 kg/m².

Serum nesfatin-1 levels according to BMI between groups had ondulations. From group I to III, there was an insignificant tendency of increase. Nesfatin-1 levels of group IV and V (obese groups) decreased significantly more than group II, (p<0.01 and p<0.05 respectively). Nesfatin-1 levels of groups were insignificantly higher than group IV (p>0.05). In comprasion of group I, III, IV, V; serum preptin levels had tendency to increase towards group V. Preptin levels of group IV and V were statistically significantly higher than group I and II (p<0.001 respectively). We observed significant increase of serum leptin levels correlated with BMI (p<0.01). Although there were different levels of acylated ghrelin in groups, these results were statistically insignificant (p>0.05). Deacylated ghrelin levels decreased correlated with BMI. Deacylated ghrelin levels of group I and II were significantly higher than group IV and V (p<0.001). Deacylated ghrelin levels of group III were significantly different from only group V (p<0.01).

All these results showed that nesfatin-1, preptin, leptin, acylated and deacylated ghrelin may have role on the genesis of obesity by their positive or negative influences on insulin resistance. These peptides may have therapeutic role on the genesis or prevention of obesity.

Keywords: Obesity, nesfatin-1, preptin, leptin, acylated /deacylated ghrelin.

İÇİNDEKİLER

BAŞLIK	i
DEKANLIK ONAYI	ii
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
TABLolar LİSTESİ	ix
ŞEKİLLER LİSTESİ	x
KISALTMALAR LİSTESİ	xi
1. GİRİŞ	1
1.1. Obezite	2
1.1.1. Obezitenin Tanımı	2
1.1.2. Obezitenin Sınıflandırılması	2
1.1.3. Obezitenin Epidemiyolojisi	3
1.1.4. Obeziteyi Saptama ve Değerlendirme Yöntemleri	3
1.1.4.1. Antropometrik Ölçümler	4
1.1.4.1.1. Boy ve Ağırlık Ölçümleri	4
1.1.4.1.2. Çevre ve Çap Ölçümleri	5
1.1.4.1.3. Deri Kıvrım Kalınlığı (DKK)	6
1.1.5. Obezite Etyolojisi	6
1.1.6. Obezite Fizyopatolojisi	9
1.1.7. Obezitenin Komplikasyonları	10
1.1.8. Obezitenin Sağlık Üzerine Etkileri	12
1.1.8.1. Obezite ve İnflamasyon	12
1.1.8.2. Obezite, İnsülin Direnci ve Tip 2 Diabetes Mellitus İlişkisi	12
1.1.9. Obezite ve Sağlık Harcamaları	14
1.2. Obezite ile İlişkili Peptid Yapılı Hormonlar	14
1.2.1. Nesfatin	15
1.2.1.1. Nesfatin-1'in Yapısı	15
1.2.1.2. Nesfatin-1'in İştah Üzerine Etkisi	15

1.2.1.3. Nesfatin-1 ve İnsülin	16
1.2.1.4. Nesfatin-1 ve Obezite	16
1.2.2. Preptin	17
1.2.2.1. Preptinin Yapısı	17
1.2.2.2. Preptin ve İnsülin	17
1.2.3. Leptin	17
1.2.3.1. Leptinin Yapısı	18
1.2.3.2. Leptinin Doku Dağılımı	18
1.2.3.3. Leptin ve Endokrin Sistem	18
1.2.3.4. Leptin ve İnsülin	19
1.2.3.5. Leptin ve Obezite	19
1.2.4. Ghrelin	20
1.2.4.1. Ghrelinin Yapısı	20
1.2.4.2. Ghrelinin Doku Dağılımı	21
1.2.4.3. Ghrelin Düzeyini Etkileyen Faktörler	21
1.2.4.3.1. Gıda Alımı ve Açlık	21
1.2.4.3.2. Glukoz	21
1.2.4.3.3. İnsülin	21
1.2.4.3.4. Bağırsak Hormonları	22
1.2.4.4. Obezite ve Ghrelin	22
1.2.4.5. Ghrelinin İştah Üzerine Etkisi	22
1.2.4.6. Ghrelinin Endokrin Etkileri	22
1.2.4.7. Ghrelinin Leptin Üzerine Etkileri	23
1.2.5. Desaçile Ghrelin	23
1.2.5.1. Desaçile Ghrelin ve Gıda Alımı	24
2. GEREÇ VE YÖNTEM	25
2.1. Hasta Seçimi ve Takibi	25
2.2. Kan Örneklerinin Toplanması	25
2.3. Laboratuvar Analiz	25
2.4. İstatistiksel Analiz	26
3. BULGULAR	27
3.1. Serum Nesfatin Düzeyleri	28

3.2. Serum Preptin Düzeyleri	29
3.3. Serum Leptin Düzeyleri	29
3.4. Serum Desaçile Ghrelin Düzeyleri	30
3.5. Serum Açile Ghrelin Düzeyleri	30
3.6. Nesfatin-1, Preptin, Leptin, Açile ve Desaçile Ghrelin Düzeylerinin VKİ ile Korelasyonları	31
3.7. Oreksijenik ve Anoreksijenik Peptidlerin Tip 2 DM ile İlişkisi	33
4. TARTIŞMA	35
5. KAYNAKLAR	45
6. ÖZGEÇMİŞ	64

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1. WHO tarafından VKİ'ye göre yapılan obezite sınıflaması	2
Tablo 2. Obeziteye neden olan etyolojik faktörler	6
Tablo 3. Obezitenin komplikasyonları	11
Tablo 4. VKİ'ye göre grupların sınıflandırılması	25
Tablo 5. Çalışma gruplarında demografik özellikler ve rutin biyokimyasal parametreler	27
Tablo 6. Çalışma gruplarının Nesfatin, Preptin, Leptin, Desaçile ghrelin, Açile ghrelin düzeyleri ortalamaları	28
Tablo 7. Çalışma gruplarında Nesfatin-1, Preptin, Leptin, Desaçile ghrelin ve Ghrelin düzeylerinin VKİ ve yaş ile korelasyonları	32
Tablo 8. Çalışma gruplarında Tip 2 DM tanısı olan bireylerde serum nesfatin-1, preptin, leptin, desaçile ve açile ghrelin düzeyleri arasındaki ilişki	33
Tablo 9. Çalışma gruplarında Tip 2 DM tanısı olmayan bireylerde serum nesfatin-1, preptin, leptin, desaçile ve açile ghrelin düzeyleri arasındaki ilişki	34

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Leptinin vücuttaki glukoz kullanımına ilişkin fizyolojik mekanizma	20
Şekil 2. VKİ'lerine göre serum nesfatin düzeyleri	28
Şekil 3. VKİ'lerine göre serum preptin düzeyleri	29
Şekil 4. VKİ'lerine göre serum leptin düzeyleri	29
Şekil 5. VKİ'lerine göre serum desaçile ghrelin düzeyleri	30
Şekil 6. VKİ'lerine göre serum açile ghrelin düzeyleri	31

KISALTMALAR LİSTESİ

AgRP	: Agouti-ilişkili peptid
ACTH	: Adrenokortikotropik hormon
BYD	: Beyaz yağ dokusu
DKK	: Deri kıvrım kalınlığı
DM	: Diabetes Mellitus
ELISA	: Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
GH	: Büyüme hormonu
GHS	: Büyüme hormonu salgılatıcı
HDL	: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein
HOMA-IR	: İnsülin rezistansı
HPLC	: High Pressure Liquid Chromatography
IGF-1	: İnsülin benzeri büyüme faktörü-1
KYD	: Kahverengi yağ dokusu
LDL	: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
NHANES	: Ulusal Sağlık ve Beslenme İnceleme Anketi
NUCB2	: Nucleobindin 2
NPY	: Nöropeptid Y
pro IGF	: Proinsülin benzeri büyüme faktörü
RIA	: Radioimmunoassay
SHBG	: Seks hormonu bağlayan globulin
SYA	: Serbest yağ asidi
TEKHARF	: Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri Sıklığı Taraması
TG	: Trigliserid
TNF-α	: Tümör nekroz faktörü-alfa
TOHTA	: Türkiye Obezite ve Hipertansiyon Taraması
TURDEP	: Türkiye Diyabet Epidemiyolojisi Araştırması
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi

1. GİRİŞ

Tüm dünyada sıklığı giderek artan obezite; çağımızda gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde yaşamı tehdit edecek düzeylere ulaşan önemli bir halk sağlığı sorunu olarak tanımlanmaktadır. Her geçen gün obez popülasyonu daha da artmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ: World Health Organization: WHO) 2005 yılında yayınladığı araştırmaya göre küresel olarak; 5 yaş altındaki en az 20 milyon çocuğun, 15 yaş ve üstü yaklaşık 1.6 milyar yetişkinin fazla kilolu olduğu ve 400 milyonun üzerinde çocuğun da obez olduğu bildirilmiştir. Dünyada obezite prevalansı gelişmiş olan ülkeler başta olmak üzere bütün dünyada hızla artmakta olup, WHO verilerine göre obezite prevalansı 1995 yılından 2000 yılına kadar dünyada %50 artarak 200 milyondan 300 milyon obez erişkine ulaşmıştır. Tüm dünyadaki obezite prevalansı %8.2'dir. WHO verilerine göre, 400 milyonun üzerinde obez ve 1.6 milyar da hafif şişman birey bulunmaktadır. 2015 yılında bu oranın sırasıyla 700 milyon ve 2.3 milyara ulaşabileceği öngörülmektedir (1).

Obezite sıklığı sosyo-ekonomik düzeye göre değişim göstermektedir. Obezite gelişmiş ülkelerin az gelirli ve sosyo kültürel seviyesi düşük insanlarında, gelişmekte olan ülkelerde ise sosyo ekonomik düzeyi yüksek tabakalarında daha sık görüldüğü tespit edilmiştir (2). WHO verilerine göre, tüm bölgeler içinde ortalama vücut kitle indeksi (VKİ) değeri açısından en yüksek ortalama; yaklaşık %26.5 ile Avrupa bölgesine aittir. Bölgenin farklı ülkelerinden gelen son verilere göre, yetişkin erkeklerde obezite prevalansı %5 ile %20, yetişkin kadınlarda ise %30'a kadar çıkmıştır (3). Ne yazık ki, obez yetişkin kadınlarda uluslararası düzeyde en yüksek prevalans Türkiye'den (yaklaşık %30) bildirilmiştir. Ayrıca, obez yetişkin erkeklerde prevalans Türkiye'de yaklaşık %13 ile birçok ülkeden fazladır (4).

Genetik faktörlerle birlikte çevresel faktörler ve düşük fiziksel aktivite artan prevalanstan sorumlu tutulmaktadır (5, 6). Obezite artık günümüzde bir hastalık olarak kabul gördüğünden, obezite ve obeziteye bağlı problemler, ülkelerin sağlık harcamalarında büyük pay almaya başlamıştır (7).

1.1. Obezite

1.1.1. Obezitenin Tanımı

Şişman anlamına gelen ‘Obese’ sözcüğü Yunanca ‘obere’ sözcüğünden türeyen bir isim olup, ‘çok yemek yiyen’ anlamına gelmektedir. Muhtemelen Türkçe’deki ‘obur’ sözcüğü de aynı kökten gelmektedir. İnsan yaşam süresinin çok uzun olmadığı dönemlerde obezite güç, refah ve sağlık göstergesiyken; günümüzde tedavi edilmesi gereken bir hastalık olarak kabul edilmektedir (8). Obezite; enerji alımı ve enerji harcanması arasındaki, kronik uygunsuzluklar sonucu fazla enerjinin, adipoz dokuda trigliserid (TG) formunda ve vücut fonksiyonu için gerekenden fazla yağ olarak depolanmasıyla oluşur (9). Pratik olarak obezite, vücut yağ oranının ortalama olarak erkekte %25, kadında ise %35’in üzerine çıkması ile tanımlanır (10).

Obezitenin tanımı WHO tarafından; ‘Sağlığı bozacak ölçüde yağ dokularında anormal ve aşırı miktarda yağ birikmesidir’ şeklinde yapılmıştır (1, 11). Bu tanım, obeziteyi hem sağlık hem de vücut yağ miktarı ile ilişkilendirmektedir. Sıklıkla artmış vücut ağırlığı ile eşdeğer olarak görülse de, bu her zaman doğru değildir.

1.1.2. Obezitenin Sınıflandırılması

Quatlet İndeks olarak da bilinen VKİ, obezitenin klinik olarak ölçümünde en çok kullanılan yöntemdir. 1997’de WHO tarafından fazla kilo ve obezitenin belirlenmesinde, VKİ hesaplanması standart olarak önerilmiştir (1). İnceleme kriterlerine bağlı olarak farklı şekillerde sınıflandırılabilen obezite çeşitli sınıflandırma ölçütleri ve bunlara bağlı obezite tipleri bir araya getirilerek Tablo 1 de gösterilmiştir (12).

Tablo 1. WHO tarafından VKİ’ye göre yapılan obezite sınıflaması (12).

Sınıflandırma	VKİ (kg/m ²)
Düşük kilo	<18.5
Normal aralık	18.5-24
Fazla kilolu	>25
Preobez	25-29.9
Obez sınıf I	30.0-34.9
Obez sınıf II	35.0-39.9
Obez sınıf III	>40

1.1.3. Obezitenin Epidemiyolojisi

Fazla kilo ve obezite prevalansı tüm dünya çapında alarm verici oranda artmaktadır. Örneğin; Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) 1980-2000 yılları arasında obezite prevalansı %15'den %30.9'a yükselmiştir ve gelişmekte olan ülkelerde de benzer bulgular rapor edilmiştir. Obezite tüm dünyada yaklaşık 300 milyon insanı etkileyen global bir problemdir (13).

WHO 2002 raporunda, tüm bölgeler içinde ortalama VKİ değeri açısından en yüksek ortalama yaklaşık 26.5 kg/m² ile Avrupa bölgesine aittir. Bölgenin farklı ülkelerinden gelen son verilere göre, yetişkin erkeklerde obezite prevalansı %5 ile %20, yetişkin kadınlarda ise %30'a kadar çıkmıştır. Ne yazık ki, obez yetişkin kadınlarda uluslararası düzeyde en yüksek prevalans Türkiye'den (yaklaşık %30) bildirilmiştir (4).

1.1.4. Obeziteyi Saptama ve Değerlendirme Yöntemleri

Toplum genelinde problem yaratan, bu sebeple halk sağlığı sorunu kabul edilen bir hastalıkla mücadele edebilmek için mücadele edilen hastalığın iyi tanınması, görüldüğünde hızlı ve doğru değerlendirilmesi gerekir (14). Obezite tanısı koymak için vücut kompozisyonunu bilmek gerekir. Wang ve ark. vücut bileşimini belirleme yöntemlerini 5 grup halinde sınıflandırmaktadır (15, 16).

Vücut bileşimini belirleme yöntemleri (15, 16).

1. Atom düzeyi (Nükleer Manyetik Rezonans (NMR), kadavra kimyasal analizi)
2. Moleküler düzey (Dual foton absorpsiyometrisi)
3. Hücre düzeyi
4. Doku düzeyi (kadavra analizi, bilgisayarlı tomografi, ultrasonografi)
5. Tüm vücut düzeyi (antropometrik yöntemler)

Deurenberg (17) sınıflamasında ise; bu sınıflama vücudun yağ ve yağsız kitle olarak iki kompartımandan oluştuğu hipotezine dayandırılmıştır.

Vücut bileşimini belirleme yöntemleri (Deurenberg sınıflaması) (17);

I- Direkt

a-Nekropsi bulgular

b-Nötron aktivasyon bulguları

II- İndirekt

- a-Vücut dansitesi (Dansitometre)**
- b-Total vücut suyu**
- c-Total vücut potasyumu**
- d-Bilgisayarlı Tomografi (BT)**
- e-Dual-Enerji X-Işını Absorbsiyometrisi (DEXA)**
- f-Nükleer Manyetik Rezonans (NMR)**
- g-Siklopropan veya Kripton ile yağ miktarı tayini**

III- Çift İndirekt

- a-Total vücut geçirgenliği (TOBEK-TRIM)**
- b-Biyoelektrik impedans (BIA)**
- c-Antropometrik ölçümler**
 - Ağırlık ve Boy
 - 1-İdeal vücut ağırlığı**
 - 2-Beden kitle indeksi**
 - 3-Ponderal indeks (somatik indeks)**
- d-Deri altı yağ dokusu miktarı**
 - Deri kıvrım kalınlığı (DKK)
- e-İnfraruj Absorbsiyometrisi**
- f-İdrarla kreatin atımı**
- g-İdrarla N-Metil Histidin atımı**

1.1.4.1. Antropometrik Ölçümler

1.1.4.1.1. Boy ve Ağırlık Ölçümleri

Klinikte ve alan çalışmalarında, vücut kompozisyon belirlenmesi amacıyla en çok kullanılan yöntem, boy ve ağırlık ölçümleridir. Ağırlık ölçümü, bireyin çıplak ayakla ve oda giysileriyle tartı aletine çıkmasıyla yapılır. Ağırlık ve uzunluk ölçümünden çeşitli parametreler çıkarılabilir (18).

1.1.4.1.1.1. Vücut Kitle İndeksi (VKİ)

Quatlet İndeks olarak da bilinen VKİ, obezitenin klinik olarak ölçümünde en çok kullanılan yöntemdir. Bu yöntem ile yapılan obezite sınıflaması cinsiyetten bağımsızdır (19). Fazla kilo ve obezite için VKİ, kolay elde edilen ve güvenilir bir ölçümdür ve total vücut yağı ile yakın korelasyon gösterir. Klinik uygulamalarda en pratik ve basit yöntem olan VKİ değeri, vücut ağırlığı (kg), boy uzunluğunun metre olarak karesine (m²) bölünerek hesaplanır. 1997'de WHO tarafından fazla kilo ve

obezitenin belirlenmesinde, VKİ hesaplanması standart olarak önerilmiştir (1). VKİ'nin önemli bir eksikliği obezitenin çok önemli komplikasyonlarıyla ilişkili olan vücut yağ dağılımı hakkında bir fikir vermemesidir (12). WHO tarafından yapılan VKİ sınıflaması Tablo 1'de görülmektedir.

Vücut kitle indeksi total vücut yağını tahmini olarak ortaya koysa da; yaşlılarda, bazı etnik gruplarda ve yoğun kas kitlesine sahip bireylerde (Ör: sporcular) olduğu gibi bazı özel durumlarda da (Ör: konjestif kalp yetmezliği, hamilelik) sapmalar olabilir (20).

1.1.4.1.1.2. İdeal Vücut Ağırlığı

Hekimler, hayat sigorta şirketleri ve beslenme uzmanları yaşa, cins, vücut yapısına göre değişmek üzere, her boy uzunluğu için en uzun ömür beklentisine göre hazırlanmış ideal vücut ağırlığını gösteren tablolar geliştirmiştir. VKİ'den önce sık olarak kullanılan boya göre ideal vücut ağırlığı “İdeal ağırlık= [boy-100]-[(boy-150)/4]” formülü ile hesaplanır. Bu formülde çıkan boya göre kilonun %20 fazlası obezite olarak kabul edilir (8).

1.1.4.1.2. Çevre ve Çap Ölçümleri

1.1.4.1.2.1. Bel/Kalça Oranı

Deri altı ve karın içi adipoz doku dağılımını gösteren android ve gynoid şişmanlığı tanımlayan basit bir yöntemdir (21). Ölçüm öncesi kişi gece yarısından itibaren aç kalmalıdır. Ayakta dik dururken kollar iki yanda ve ayaklar birleşik vaziyette ölçüm yapılmalıdır. Bel/kalça oranının normal değeri 0.72 olarak kabul edilir ve bu oranın erkeklerde 1.0'ın, kadınlarda 0.9'un üstünde olması obeziteye bağlı komplikasyonların artışı ile birlikte (13).

1.1.4.1.2.2. Bel Çevresi

Obezite ile mücadelenin yaygınlaştığı son yıllarda kolaylığı ve bel/kalça oranı ile olan yüksek korelasyonu nedeniyle bel çevresinin tek başına ölçülmesi ile risk belirlenmesi yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. İliak kristalların üst seviyesinden yere paralel olarak mezro ile karın çevresi ölçümü hem çok kolay, hem de visseral yağ dağılımını iyi yansıtan bir metoddur (22). Diğer antropometrik ölçümlerden farklı bel çevresi total yağ miktarından daha çok, vücut yağ dağılımı ve yağ toplanma biçimi ile ilgili bilgiler vermektedir. Bel çevresi, vücut ağırlığının

aksine, boy uzunluğu ve yaştan fazla etkilenmemektedir (23). Bel evresi erkeklerde ≥ 94 cm ve kadınlarda ≥ 80 cm risk artışını ve bel çevresi erkeklerde ≥ 102 cm, kadınlarda ≥ 88 cm koroner kalp hastalığı ve metabolik komplikasyonlar için önemli risk artışını göstermektedir (24).

1.1.4.1.2.3. Bel/Uyluk Oranı

Bel/uyluk oranı; metabolik risk faktörleri ile ilişkili yağ dağılımlı için bir indeks olarak kullanılmaktadır. Bu oran, uyluğun yağ kitlesi, kas kitlesi ve kemik yapıları kadar abdominal yağdan etkilenmektedir. Bu nedenle risk durumunu belirlemede güçlü bir gösterge olabilir (22).

1.1.4.1.3. Deri Kıvrım Kalınlığı (DKK)

İdeal lm dört deri kıvrımından (biceps, triceps, supskapular ve suprailiak) elde edilen verilerle sağlanır. Ancak kabul edilebilir değerler için iki ölçüm yeterlidir. Denklemler ve nomogramlar ile deri kıvrım kalınlığından total vücut yağı hesaplanmaya çalışılır. Bazı obezlerde yağ dağılımlının genel, bazılarında abdominal olması bu yöntemin dezavantajıdır. Ayrıca yaşla birlikte vücut yağı artmakla beraber, deri kıvrım kalınlığı değişmez. Tüm bu potansiyel zorluklara karşın deri kıvrım kalınlığı ölçümü geniş çaplı çalışmalarda vücut bileşimi hakkında kullanışlı ve diğer yöntemleri destekleyici bilgiler verir (20).

1.1.5. Obezite Etyolojisi

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

Obezite, sadece basit bir irade güçsüzlüğü veya kişisel bir kontrol problemi değil, aynı zamanda enerji metabolizması hastalıkları ve iştah regülasyonu ile ilişkili, kompleks bir düzensizliktir (23). Obezitenin gelişmesinde etkili olan faktörleri şu başlıklar altında toplayabiliriz;

1. Genetik Faktörler: Vücudun endokrin sistem ve sinir sistemi tarafından kontrolü, genetik kontrol altındadır. Elchebly ve ark. (26) yaptığı bir çalışmaya göre peroksizom tiyoesteraz proteini (PTP-IB) geni yağ metabolizmasını etkilediği anlaşılan, peroksizomal tiyoesterazların yapımını kodlar.

Tablo 2. Obeziteye neden olan etyolojik faktörler (25, 26).

Obezitenin Etyolojik Sınıflandırılması	
İyatrojenik nedenli obezite:	İlaçlar ve hormonlar Hipotalamus cerrahisi
Diyete bağlı obezite:	Progresif hiperfajik obezite Sık yemek yeme Yüksek yağlı yemekler Aşırı yemek yeme Gece yeme sendromu Çok aşırı yemek yeme bozukluğu
Nöroendokrin obezite:	Hipotalamik sendrom Cushing sendromu Hipotiroidizm Polikistik over sendromu Hipogonadizm Büyüme hormonu yetmezliği Psödohipoparatiroidizm Hiperkortizolemi
Sosyal ve davranışlara bağlı obezite:	Sosyoekonomik faktörler Etnisite Psikolojik faktörler Mevsimsel affektif bozukluklar Sedanter yaşam
Sosyal ve davranışlara bağlı obezite:	Sigarayı bırakma Postoperatif inaktivite Yaşlılık Gebelik
Genetik obezite:	Kromozomal anormallikler Otozomal resesif veya dominant, X-linked trait

Bu geni taşımayan farelerin yağ ve şeker metabolizmasını etkileyen insülin duyarlılığı artmıştır. Obezitenin genetiği ile ilgili çalışmalar genellikle ikizler üzerinde yapılmış olup; VKİ'nin genetik geçişle aktarılabilceği düşünülmüştür (27, 28). Evlat edinilen ve kendi ailesiyle yaşayan ikizler incelendiğinde VKİ ve yağ oranlarının %25 ile %40 oranları arasında farklı olduğu rapor edilmiştir. Daha yakın zamanda yapılan çalışmalar da VKİ'nin kalıtımla aktarılabilceğini göstermiştir (29). Obez olma riski ile ilişkili birçok araştırmada obez çocukların sıklıkla obez

ebeveynlere sahip oldukları görülmektedir (28). Özetle, ailesinde obezite hikayesi olan insanlarda obezite riski ortalama iki-üç kat artar (27, 30). Ayrıca yaşam şekli, enerjisi fazla olan yiyecek seçimi ve fiziksel aktivite için azalmış motivasyon da genetik faktörlere ek olarak obezite oluşumuna katkıda bulunmaktadır (23). Obezitenin ortaya çıkışında genetik faktörler silahlı saldırıdır, çevresel etkenler ise tetiği çeker şeklinde ifade edilmektedir (31).

2. Beslenme Regülasyon Bozukluğu: Normal bir insanda yağ ve karbonhidrat depoları optimal düzeyi aştığında aşırı depolanmayı önlemek amacıyla beslenme hızı azaltılmaktadır. Oysaki obez kişilerde bu durum gerçekleşmez ve besin alımı vücut ağırlığının çok üzerine çıkmadığı sürece azaltılamaz. Bu durumun, ya düzenlenmeyi etkileyen psikolojik faktörlerden ya da düzenleyici sistemin kendisindeki anormalliklerden kaynaklandığı düşünülmektedir (32).

3. Yaş: Çocuklarda ilk yılda yağ hücreleri 2 kat artma gösterir, ancak gelişiminde belirleyici olmadığı düşünülmektedir. 4-11 yaş grubu çocuklarda ve adolesanlarda gelişen obezitenin kalıcı olma ihtimali yüksektir (33). Vücut yağ kitlesi, yaşla birlikte artmakta ve 60'lı yaşlarda pik yapmakta, daha sonraki yaşlarda ise azalmaktadır (34).

4. Cinsiyet: Obezite hem erkek, hem de kadın cinsinde görülmeyle birlikte, genellikle kadınlarda oran daha yüksektir. Özellikle yetişkin dönemde kadınlarda obezitenin başlama ve kalıcı olma riski erkeklerden daha yüksektir. Türkiye'de 20 yaş ve üzeri kişilerde gerçekleştirilen Türkiye Diyabet Epidemiyolojisi Araştırması (TURDEP) adlı epidemiyolojik çalışmada kadınlarda obezite oranı %30 olarak bulunmuştur (35).

5. Sosyoekonomik Faktörler: Sosyoekonomik gelişme düzeyi ile obezite arasında korele olmayan bir ilişki olup, bazı çalışmalarda, sosyoekonomik düzeyi yüksek toplumlarda, obezite yaygınlığının yüksek olduğu bildirilirken, bazı çalışmalarda ise sosyoekonomik düzeyi düşük toplumlarda yaygınlığın yüksek olduğu bildirilmektedir. Bu durum gelişme düzeyi ile obezite arasında korele olmayan bir ilişki olduğunu düşündürmektedir (36, 37). Türkiye'de ise obezite daha çok yüksek ve orta sosyoekonomik düzeylerdeki bireylerde görülmektedir (2).

6. Psikojenik Faktörler: Obezite, depresyon ve stres aşırı yemek yeme davranışına neden olabilmektedir. Obezitenin en önemli bileşeni yeme davranışı ve

fiziksel aktivitedir. Bu iki özellik depresyon ve obezite ilişkisinde de önemli rol oynar. Depresyon ölçütleri arasında aşırı yemek yeme ve fiziksel hareket azalması yer alsa da obezite depresyon ilişkisini açıklamada yetersiz kalmaktadır. Fiziksel aktivite kilo vermenin yanında depresyonun düzelmesine de katkı sağlamaktadır (38).

7. Hormonal Nedenler: Obezite gelişiminde hipotalamusdaki iştah merkezi önemli rol oynamakla birlikte, ventromedial hipotalamusda tokluk, lateral hipotalamusda ise, açlık sinyallerini alan merkezin mevcut olduğu görülmektedir (39). Endokrin hastalıkların bir kısmında obezite klinik bulgulardan birini oluşturmaktadır. Androjen, östrojen ve bu hormonların transportunu sağlayan seks hormonu bağlayan globulin (SHBG) obezitenin gelişiminde rol oynar. SHBG düzeyi östrojen, tiroid hormonu, büyüme hormonu, androjen ve insülin tarafından regüle edilir. Hiperinsülinemiye bağlı olarak santral obezitesi olanlarda periferik obezitesi olanlara göre SHBG düzeyinin daha düşük olduğu gösterilmiştir (40). Obezite ve hiperandrojenizm arasındaki ilişki puberte döneminde başlamakla birlikte, insülin ve insülin benzeri büyüme faktörü-1'in (IGF-1) ortak patogenezi de rol oynadığı ileri sürülmektedir (41). Erkeklerde obezite ile testesteron düzeyi arasında ters ilişki vardır. Obez erkeklerde kilo artışı ile azalan SHBG düzeyi testesteron klirensinin artmasına neden olarak serum düzeyinin azalmasına katkıda bulunur (42). Obez bireylerde tiroid hormon düzeylerinin değerlendirilmesi önemlidir. Hipokalorili diyet önerilen olgularda ötiroid hasta sendromuna benzer değişimlerin olduğu, total T4 ve T3'ün azaldığı, reverse T3'ün arttığı gösterilmiştir (43). Obezitede kortizol metabolizması hakkında bilgiler çelişkili olmasına rağmen, yapılan çalışmalarda visseral yağ dokusunda glukokortikoid reseptör sayısının arttığı gösterilmiştir (44). Ayrıca visseral obezitesi olanlarda adrenokortikotropik hormon (ACTH) pulsatil salınımının bozulduğu ileri sürülmüştür (45).

1.1.6. Obezite Fizyopatolojisi

Enerji dengesi primer olarak hipotalamustan yönetilir. Yeme merkezi lateral hipotalamusda iken, ventromedial çekirdekte ise tokluk merkezi bulunur (44). Arkuat çekirdeğin oreksijenik nöronlarından salgılanan en önemli peptidler ise nöropeptid Y (NPY) ve AgRP (agouti-related peptide)'dir (46). Leptin ve insülin bu peptidlerin salgısını baskılayarak, mideden salgılanan ve büyüme hormonu düzeyini de arttıran

ghrelin hormonu NPY/AgRP nöronlarını uyarıcı etki gösterir. Ghrelin düzeyi yemeklerden önce artar, yemekten sonra ise azalır. Oreksijenik nöronların uzantıları hem anoreksijenik nöronlara hem de paravizüel paraventriküler çekirdeğe (PVN) ulaşır ve her iki bölgede de baskılayıcı bir etki ortaya çıkar: Anoreksijenik nöronlarda NPY ve GABA etkisiyle α -MSH yapımı ve salgısı baskılanırken, PVN'de AgRP etkisiyle reseptör düzeyinde α -MSH'nin etkisi durdurulur. Dolayısıyla NPY/AgRP nöronları aktif oldukları sürece anoreksijenik mekanizma işleyememektedir. Açlık durumunda kan düzeyleri artan bu peptidlerin obezite modellerinde de yüksek olduğu ve iştahı arttırdıkları gözlenmiştir (47).

Vücutta beyaz yağ dokusu (BYD) ve kahverengi yağ dokusu (KYD) olmak üzere iki tip yağ dokusu vardır. KYD'nin temel görevi enerji harcanması ve termogenezdur. KYD çok sayıda UCP-1 (uncoupling protein-1) içeren mitokondriye sahiptir. Isı dengesini korumak amacıyla yaygın kapiller ağı mevcuttur. BYD ise vücut ağırlığının %10-20'sini oluşturur. Görevi TG, yani enerji depolamaktır. Ayrıca adipokin adı verilen peptid ve hormonları sentezlerler (48, 49). BYD, obezite ile birlikte artış gösterirken lipoatrofik durumda azalır. Abdominal yağ dokusu, femoral ve subkutan yağ dokusuna göre lipolitik hormonlara daha duyarlıdır. Bu nedenle abdominal obezitede hem açlık hem de yemek sonrası dönemde, plazma serbest yağ asidi (SYA) düzeyi, diğer obezite tiplerine göre önemli ölçüde yüksektir (50). Yapılan çalışmalarda, artmış plazma SYA konsantrasyonunun, kas hücresinde de artmış TG birikimine neden olduğu, glukoz metabolizmasını engellediği ve bu hücrelerde insülin direncine katkıda bulunduğu gösterilmiştir (51, 52).

1.1.7. Obezitenin Komplikasyonları

Obezite genel olarak ömrü kısaltan bir durum olarak bilinmekte ve araştırmalarda bunu doğrulamaktadır. Kırk yaş grubu bireylerden yapılan bir çalışmada sigara içmeyen obez insanların her iki cinste de, obez olmayanlara göre 6-7 yıl daha erken öldükleri tespit edilmiştir (53). Obezlerde ölümün nedenleri arasında ilk sırada kanser, kardiyovasküler hastalıklar, diyabet ve hipertansiyon bulunmaktadır (54). Obezitenin psikolojik, davranışsal ve tıbbi sonuçları bulunmaktadır. Oluşturduğu tıbbi sorunlar pek çok çalışma ile gösterilmiştir (55, 56). Ayrıca obez gebe kadının, istenmeyen gebelik sonuçları olan gestasyonel DM, preeklampsi, sezeryan ve fetal makrozomi ile karşı karşıya olduğu da

görülmüştür (57). ABD’de ölüm nedenleri arasında obezite, sigaradan sonra ikinci sırada yer almaktadır. Morbid obezitenin prevalansı kardiyovasküler hastalıklar, DM, pulmoner hastalıklar ve safra taşları gibi birçok hastalıkta artar. Kadınlarda uterus, serviks ve meme kanseri riski obeziteyle birlikte artmıştır. Obeziteyle ilişkili komplikasyonlar Tablo 3’de gösterilmektedir (25, 54, 56).

Tablo 3. Obezitenin komplikasyonları (25, 54, 56).

-
- 1- DM, insülin direnci
 - 2- Hipertansiyon
 - 3- Dislipidemi
 - 4- Kalp hastalığı: Aterosklerotik hastalık, konjestif kalp yetmezliği
 - 5- Alveolar hipoventilasyon (Pickwick Sendromu)
 - 6- Serebrovasküler hastalık
 - 7- Kanser: Kolorektal, meme, endometriyum, over, safra kesesi, prostat kanseri
 - 8- Safra kesesi hastalıkları: Taş, infeksiyon
 - 9- Hepatosteatoz
 - 10- Karaciğer sirozu
 - 11- Osteoartrit
 - 12- Venöz staz, derin ven trombozu, lenfödem
 - 13- Gastroözefajiyal reflü hastalığı (GÖRH)
 - 14- Üriner inkontinans
 - 15- Reprodüktif disfonksiyon
 - 16- Polikistik over sendromu
 - 17- Gut, hiperürisemi
 - 18- Uyku apnesi
 - 19- Artmış intraabdominal basınç sendromu: Hiatus hernisi, fitiklar
 - 20- Psödotümör serebri
 - 21- Gebelik komplikasyonları: Toksemi, DM
 - 22- Cerrahi komplikasyonları: Pnömoni, yara infeksiyonu, tromboflebit
 - 23- Psikolojik ve emosyonel problemler
 - 24- Sosyal ve ekonomik problemler
 - 25- Erken ölüm
-

1.1.8. Obezitenin Sağlık Üzerine Etkileri

Obezitenin yapılan prospektif çalışmalar sonucu birçok organ ve sistemde komplikasyonlara neden olduğu saptanmıştır. Vücudun üst kısmında özellikle bel çevresinde yağ doku yoğunlaşması (Android tip), bacaklarda yağ doku yoğunlaşmasına (Jinoid tip) göre daha yüksek komplikasyon riskine sahiptir. Obezite, erişkinlerde VKİ ile orantılı olarak bel çevresinin artışı ile; DM, hipertansiyon, lipid anormallikleri, kalp hastalığı, dejeneratif artrit, uyku apnesi, infertilite, safra kesesi hastalıkları ve bazı kanser türleri (endometrium, meme, prostat, kolon) gibi hastalıkların insidansını artırmaktadır (6, 58).

1.1.8.1. Obezite ve İnflamasyon

Son yıllarda yapılan çalışmalarda, metabolizma ile bağışıklık sistemi arasında yakın ilişki olduğu gösterilmiş ve obezitenin kronik, düşük düzeyde bir inflamasyona neden olduğu bildirilmiştir (59, 60). Obezite, kronik inflamasyon ve DM arasındaki bağlantı ise ilk olarak obezite modellerinde yapılan çalışmalarda, adipoz dokudan bol miktarda tümör nekroz faktörü alfa (TNF- α) salındığının bulunmasıyla saptanmıştır. Daha sonra hayvan modellerinde ve insanda yapılan çalışmalarda, adipoz dokuda yüksek miktarda TNF- α üretiminin obezitenin önemli bir komponenti olduğu ve insülin direnci/ Tip 2 DM ile doğrudan ilişkili olduğu gösterilmiştir (61, 62). TNF- α , proinflamatuvar bir sitokindir ve farklı sinyal iletim kaskadlarını uyarabilir. Obezite modellerinde TNF- α ya da reseptörü olmadığına, insülin duyarlılığında ve glukoz homeostazında iyileşme gözlenmiştir. Obez insanlarda TNF- α 'nın sadece adipoz dokuda değil kas dokusunda da fazla miktarda yapıldığı ve ekzojen olarak verildiğinde insülin direncine neden olduğu bildirilmiştir (62). Romatoid artrit gibi inflamatuvar hastalıklar nedeniyle anti-TNF- α tedavisi alan hastalarda ise insülin duyarlılığının arttığı gözlenmiştir (63).

1.1.8.2. Obezite, İnsülin Direnci ve Tip 2 Diabetes Mellitus İlişkisi

Tip 2 DM gelişiminde temel mekanizmanın aşırı beslenme ve obezite ile tetiklenen inflamatuvar bir süreç olduğu öne sürülmektedir (62-63). Doku hasarı ve travma sonrası kısa sürede gelişen, çok sayıda sitokin ve inflamatuvar mediatörün rol aldığı, dokuyu tamir eden akut inflamasyondan farklı olarak obezitede kronik, düşük şiddette bir inflamasyon söz konusudur (63).

Obezitede inflamatuvar yolakların aktive olması ve inflamasyonun gelişimiyle ilgili olarak endoplazmik retikulum (ER) stresinin rolü olduğu gösterilmiştir (64). ER stresi metabolik sinyallerin, stres sinyallerine ve inflamatuvar cevaba dönüşmesine yol açmaktadır. Hotamışlıgil ve ark. (65) obezitenin, hücre içinde lipid birikimi ve büyüme, enerji akışında bozulma, dokuda genişleme ve yapı bozukluğuna neden olarak ER stresi meydana getirdiğini göstermiştir. ER stresi C-Jun N-terminal kinaz (JNK) gibi inflamatuvar kinazların aktivasyonuna neden olarak, insülin sinyal iletiminde bozukluğa neden olmaktadır.

Hiperinsülinemi ve insülin rezistansı ile obezite arasında yüksek bir korelasyon vardır ve bu vücut ağırlığı ile birlikte artar (53, 55, 66). Bu hastalarda vücut ağırlığı artışı insülin direncine, insülin direnci hiperinsülinemiye, hiperinsülinemi de insülin reseptör sayısında down regülasyon ile azalmaya sebep olmaktadır. Bu durumda kan glukoz değeri yükselmektedir (67). Yüksek kan glukoz değeri pankreas β hücrelerini uyarmaktadır. Beta hücrelerine ihtiyacın artması β hücrelerinin fonksiyonunun bozulmasına, bu bozulma da açlık hiperglisemisine neden olmaktadır. İnsülin direnci nedeniyle kaslarda insülin kullanımı belirgin olarak bozulur ve besin alımı sonrası plazma glukoz konsantrasyonlarında önemli yükselmeler görülür. İnsülin artışı açlık glukozunu ve hepatik glukoz yapımını bir süre normal sınırlar içinde tutabilir ancak insülin direnci ağırlaşınca kompensatuvar hiperinsülinemi açlık glukoz düzeylerini normal sınırlar içinde tutamaz. Açlık ve toklukta kan şekeri yükselmesi β hücrelerini devamlı uyarır ve ortaya çıkan hiperinsülinemi, insülin reseptör sayısını down regülasyon ile azaltarak ve post reseptör olaylar da insülin etkilerini bozarak insülin direncini daha da artırır. İnsülin eksikliği olunca postreseptör defektler oluşur. Ayrıca adipositlerde üretilen ve obez adipositlerinde daha fazla bulunan sitokin tümör nekroz faktörü alfa (TNF- α), insülini inhibe eder. Tüm bunlar tip 2 DM'deki insülin direncinin genetik temeline bağlı olsa da obezite, fiziksel aktivite azlığı gibi edinsel faktörler de insülinin etkisinin bozulmasına katkıda bulunur. Çok az bile olsa vücut ağırlığının azalması, DM'de glukoz kontrolünü düzeltir (25, 55, 66). Bununla birlikte, çok sayıda obez bireyde görülen normal glukoz toleransından bozulmuş glukoz toleransına ve tip 2 diyabete progresyon, önemli miktarda ve sürekli bir vücut ağırlığı azalması ile geri

döndürülebilir. Diyabeti olan obez hastalarda %10-15'lik vücut ağırlığı kaybı, kan glukozu kontrolünü anlamlı olarak iyileştiren bir durumdur (54).

Obezite ile beraber gözlenen pek çok hastalığın da artan yağ dokusu fonksiyonuyla ilişkili olduğu düşünülmektedir. Özellikle artan yağ kitlesi ile tip 2 DM, metabolik sendrom, hipertansiyon ve astım gibi pek çok metabolik ve immunolojik hastalığın ortaya çıkması da bu durumu ispatlamaktadır (68, 69).

İnsülin direncini saptamak için tanıya yaklaşımda çeşitli metodlar kullanılmaktadır. İnsülin direncini belirlemek için Homeostasis Model Assesment Insulin Resistance (HOMA-IR) metodu kullanılabilir (70). $HOMA-IR = \text{açlık plazma insülini } (\mu U/ml) \times \text{açlık plazma glukozu } (mmol/L) / 22.5$ formülü ile hesaplanır. Normal değeri 1-1.2 iken, bu oran >2 ise insülin direnci lehine değerlendirilmektedir (71).

1.1.9. Obezite ve Sağlık Harcamaları

Bir halk sağlığı sorunu olan obezite neden olduğu morbidite, mortalite ve oluşturabileceği komplikasyonları nedeniyle insanların ve ülkelerin ekonomilerini de olumsuz yönde etkilemektedir. Gelişmiş ülkelerde obezite, gelişmemiş ve gelişmekte olan ülkelere göre daha yüksek bir morbidite ve mortalite oranlarına neden olmaktadır. 1998'de ABD'de işverene maliyetin 2.4 milyar dolar olduğu tespit edilmiş olup, 2007'de İngiltere'de obezite ve komplikasyonlarına yönelik olarak 4.2 milyar avro harcama yapıldığı gösterilmiştir. Bu rakamın prevalansı artması beklenen obezite nedeniyle 2015'te 6.3 milyar avroya ulaşabileceği tahmin edilmektedir. Maliyeti yüksek bir hastalık olan obeziteyi tedavi etmek için büyük harcamalar yapılmaktadır (72).

1.2. Obezite ile İlişkili Peptid Yapılı Hormonlar

Obezitenin etyolojisi tam olarak bilinmemekle Tablo 2'de görülen maddelere ek olarak endokrin sistemle bağlantısı olduğu uzun yıllardır bilinmektedir. Keşfedilen pekçok hormon obezite araştırmalarında yol gösterici olmuştur. Obezitede enerji regülasyonunu düzenleyen endokrin sistemle ilişkili peptidler, oreksijenik (iştahı arttıran) ve anoreksijenik (iştahı kesen) peptidler olmak üzere 2 temel başlık altında toplanabilir (73);

Oreksijenik peptidler; Ghrelin, Nöropeptid Y (NPY), Agouti-Related Peptid (AgRP), Endokannaobinoidler, Galanin, Büyüme hormonu salgılatıcı hormon

(Growth Hormone-Releasing Hormon: GHRH), Melanin-Concentrating Hormon (MCH, Opiad peptidler (β endorfinler: β -endorphins) ve preptinden oluşmaktadır.

Anoreksijenik peptidler; Obestatin, α -Melanocyte-Stimulating Hormon (α -MSH), Amilin, Kalsitonin (Kalsitonin Gene-Related Peptid:CGRP), Kolesistokinin (CCK), Kokain ve amfetamin ilişkili transkript (Cocaine and Amphetamine-Regulated Transcript: CART), Kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH), Glukagon, Glukagon benzeri peptidler 1 ve 2 (GLP-1, GLP-2), İnsülin, Leptin, Nöromedin U (NMU), Nörotensin, Oksintomodulin, Pankreatik polipeptid (PP), Polipeptid YY (PYY ve PYY3-36), Ürokortin ve Nesfatin-1'den oluşmaktadır (73).

1.2.1. Nesfatin

Nesfatin-1 yakın geçmişte tanımlanmış olan, hipotalamusta, bir doygunluk molekülü gibi adlandırılan orijinal bir moleküldür (74).

1.2.1.1. Nesfatin-1'in Yapısı

Nesfatin-1, prohormon konvertazın varsayılan proteolitik bölümü temel alınan 82 aminoasitlik Nucleobindin 2 (NUCB2) peptid derivativesidir (74). Translasyon işlemi sonrası sonuçlarda nesfatin-1, nesfatin-2, nesfatin-3 oluşur. Sadece nesfatin-1'in yemek alımı üzerine azaltıcı etkisi gösterilmiştir (75). Son zamanlarda yapılan çalışmalarda nesfatin-1'in prekürsörü NUCB2'nin rat mide oksintik mukozasında Western blot ve RT-PCR ile doğrulanan analizlerde protein seviyesi ve mRNA ölçümlerinde daha önemli olarak eksprese edildiği gösterilmiştir. Nesfatin-1 immunreaktivitesi pankreas, testis ve hipofiz bezinde de saptanmıştır. NUCB2 mRNA önemli olarak, gastrik oksintik mukozada, beyin ve kalpten daha yüksek oranda eksprese edilmektedir (76).

1.2.1.2. Nesfatin-1'in İştah Üzerine Etkisi

Yapılan çalışmalarda nesfatin-1'in intraperitoneal uygulamaları farelerde yemek alımının karanlık fazını azalttığı görülmüştür (77). Ayrıca tekrarlanan intraperitoneal enjeksiyonlar 6 günün üzerindeki bir periyotta kilo alımını azalmaktadır (78). 82 aminoasitlik nesfatin-1'in orta segmenti (24-53 aminoasit) biyolojik olarak aktif olup, periferik enjeksiyondan sonra gıda alımını azaltır, oysaki N-23 ve C-29 aminoasit terminal parçaları inaktiftir. Nesfatin-1'in anoreksijenik rolü, zayıf, ob/ob ve yüksek yağlı diyetle oluşturulmuş obez farelerde leptin bağımsız mekanizma için delil sağladığı gözlenmiştir (77). Ayrıca ön veriler subkutan enjekte

edildiğinde (14 saat boyunca), bunun yanı sıra ratlarda intranasal uygulama (6 saat) ile nesfatin-1'in gıda alımını uzun süreli inhibe ettiği gösterilmiştir (78). Ratlarla yapılan bir çalışmada nesfatin-1 uygulaması sonucu vücut ağırlığında azalma, enerji harcamasında artış olduğu gösterilmiştir (79).

1.2.1.3. Nesfatin-1 ve İnsülin

Yapılan çalışmalarda ghrelin konsantrasyonu ile insülin rezistansı ve de tip 2 DM arasında ters ilişki olduğu gösterilmiştir. Li QC ve ark. (80) tarafından yapılan çalışmada açlık plazma nesfatin-1 seviyeleri tip1-tip2 DM ve kontrol gruplarında karşılaştırılmıştır. Tip 1 DM'de kontrol grubuna göre yüksek, tip 2 DM'de, tip 1 ve kontrol grubuna göre düşük olarak bulunmuş, açlık plazma nesfatin seviyelerinin diyabetik hiperfajinin patofizyolojisinde rol oynayabileceğini, bunun nedeni olarak tip 2 DM'li hastaların genel olarak obez olmaları ve bir diğer nedeninin insülin direnci olmasına bağlamışlardır. Nesfatin-1'in antihiperglisemik etki mekanizması halen tam olarak bilinmemekte, insülin sinyal yolu aracılığı ile etki gösterdiği tahmin edilmektedir (74). Nesfatin-1'in anti-hiperglisemik etkisinin intrasellüler mekanizması henüz bilinmemekle beraber, insülin sinyal yolağı ile etkileşimi sonucuna varılmıştır. Yapılan bir in vivo çalışmada, nesfatin-1'in anti-hiperglisemik etkisinin, insülin sinyalinin iki bilinen elementi olan Peroksizom proliferatör aktive edici reseptör-gama (PPAR- γ) antagonisti (GW9662) ve aktive protein kinaz (AMPK) inhibitör (Compound C) tarafından sağlandığı bulunmuştur. Ayrıca yarı ömrü dolaşımında 9-10 dakika olmasına rağmen nesfatin-1'in in vivo antihiperglisemik etkisi 6 saatten daha fazla olarak bulunmuştur (74).

Yapılan bir çalışma ile Nesfatin-1'in intravenöz enjeksiyonunun hiperglisemik ratlarda kan glukoz seviyesini önemli ölçüde azalttığı, bu antihiperglisemik etkinin zaman, doz ve insülin bağımlı olduğu gösterilmiştir. Nesfatin-1 yemek alımı üzerine santral etkili iken antihiperglisemik etkisinin periferik etkiyle oluştuğu tespit edilmiştir. Nesfatinin antihiperglisemik etki mekanizması halen tam olarak bilinmemekte insülin sinyal yoluyla etkileşim gösterdiği tahmin edilmektedir (74).

1.2.1.4. Nesfatin-1 ve Obezite

Nesfatin-1'in intraserebroventriküler, intraperitoneal enjeksiyonla ve intranasal kullanımında doz-zaman bağımlı olarak gıda alımını inhibe ettiği ve

böylece vücut ağırlığının azalmasına neden olduğu tespit edilmiştir (75).

Nesfatin-1'in, anoreksijenik (iştahı azaltıcı) ve antihiperglisemik etkileri nedeniyle hem yemek alımı, hem de glukoz metabolizmasıyla, vücudun metabolik kontrolünde önemli rol oynadığı düşünülmektedir (74).

1.2.2. Preptin

Pankreasın β hücrelerinden insülin, amilin ve pankreastatin ile birlikte salınan preptin, peptid yapılı yeni bir hormondur.

1.2.2.1. Preptinin Yapısı

34 aminoasit (3948 Da) içerir. Proinsülin benzeri büyüme faktörü II (pro IGF II) derivativesidir. Pro IGF II'nin Asp(69)-Leu(102) dizinine karşılık gelmektedir (81).

1.2.2.2. Preptin ve İnsülin

Preptin peptidi, insülin sekresyonunu artırmaktadır. Preptinin prekürsörü Pro IGF-II'dir. Pro IGF-II'den ayrıca insülin benzeri büyüme faktörü II (IGF-II)'de üretilir. IGF-II insülin familyasının bir üyesidir. IGF-II'nin etkisi ile hücre büyümesi, farklılaşması ve metabolizması regüle olur. Normal ve diyabetik ratlarla yapılan immünohistokimyasal çalışmalarda, preptinin prekürsörü olan ProIGF- II' nin insülinle aynı lokalizasyonda olduğu gösterilmiştir. Sentetik preptin, insülin sekresyonunu, glukozun stimüle ettiği β TC6-F7 hücrelerinden konsantrasyon bağımlı olarak ve satüre edilebilen şekilde artırır. Preptin glukozu cevap olarak, β hücrelerinden insülin ile birlikte sekrete olur (81, 82).

Preptinin, glukoz ile oluşan insülin sekresyonunun fizyolojik bir arttırıcısı olduğu düşünülmektedir. Preptinin insülin sekresyonunu başlatmaktan ziyade arttırdığı bulunmuştur. Preptin düzeyi kadınlarda erkeklere oranla daha yüksektir. Pankreasda, deneysel şartlar altında yapılan çalışmada anti-preptin-immüoglobulinle preptinin tamamen bağlanan maksimum miktarı 20 ng/dakika olarak saptanmıştır (81).

İnsülin ve amilinle beraber salınan preptinin kemik üzerindeki aktivitesi değerlendirilmiştir. Hem invivo hem de invitro olarak anabolik olduğu gösterilirken, osteoklast aktivitesini etkilemediği gösterilmiştir (83).

1.2.3. Leptin

Yapı olarak sitokinlere benzemelerinden dolayı sitokin olarak da literatürlerde yer alan leptin, 1994 yılında Zhang ve arkadaşları tarafından,

obezitenin tipik fenotipinden sorumlu obez gen klonundan (ob/ob) yola çıkılarak keşfedilmiştir (84). Ob gen defekti olan ob/ob tipi farelerde yapılan bir çalışmada, leptin üretimindeki yetersizlik olduğu ve buna bağlı olarak yağ depolanmasında artış olduğu saptanmıştır. Hücre yüzeyinde bulunan leptin reseptörlerinin birinde defekt olan db/db tipi farelerde ise leptinin etkisine karşı direnç geliştiği gözlemlendi. Dolayısıyla bu farelerde leptin düzeyinde artış görülmekle beraber kilo kaybı görülmedi (85-87).

1.2.3.1. Leptinin Yapısı

Leptin 167 aminoasitlik, 16 kDa ağırlığında bir polipeptiddir. Yağ dokusunun bir endokrin organ olarak görülmesi sürecini başlatan leptin, başlıca adipoz dokudaki adipositler tarafından salgılanmaktadır. Hem dolaşımda hem de serebrospinal sıvıda bulunur. Kan-beyin bariyerini doyurulabilir bir transport sistemiyle geçer (88). Serum seviyeleri, VKİ ve vücut yağ oranıyla koreledir (89). Cinsiyet, leptin düzeyini etkilemekte olup kadınlarda erkeklerden daha yüksektir (90). Leptin salınımı diüurnal ritim gösterir. Sabah saatlerinde en düşük düzeydedir, gece ise pik yapar (91). Ritmik salınım yemek yeme zamanından etkilenmektedir. Leptinin yarı ömrü insanlarda yaklaşık 25 dakika, sıçanlarda 3 ila 10 dakika arası, farelerde ise 1-3 saattir (92). Serum düzeyi 1-10 ng/mL arasında değişir (88).

1.2.3.2. Leptinin Doku Dağılımı

Leptin reseptör izoformları çok çeşitli dokularda gösterilmiştir. Leptin reseptörlerinin gösterildiği dokular; ön hipofiz, kalp, plasenta, akciğer, karaciğer, kas, böbrek, pankreas, dalak, timus, prostat, testis, over, ince barsak ve kolondur (93). Leptinin merkezi sinir sistemindeki (MSS) etkileri çok daha yaygındır. Leptin eksikliğinde beyin ağırlığında azalma, nöronlarda da yapısal bozuklukların ortaya çıktığı belirlenmiştir (94). Dolaşımdaki leptin düzeyini belirleyen, bu hormonun yağ dokudan sekresyonudur (95, 96). Leptin dolaşımda hem serbest halde hem de leptin bağlayıcı proteinlere bağlı olarak bulunur. Zayıf bireylerde genellikle leptin bağlı durumda iken, obez bireylerde serbest formda bulunabildiği görülmüştür (97).

1.2.3.3. Leptin ve Endokrin Sistem

Leptin nöroendokrin fonksiyonlar ile vücut ağırlığının anahtar düzenleyicisidir. Leptin eksekresyonu adipoz dokunun yanında pek çok doku ve organlar tarafında da yapılır. Serum leptin konsantrasyonu vücuttaki yağ oranı ile

orantılıdır. Kadınlarda yağ oranı, erkeklere göre fazla olduğundan ölçülen serum leptin seviyeleri daha fazladır (93).

Farelerle yapılan çalışmalarda termoregulasyon, beslenme ve hipotalamik-pituitar-endokrin organ eksenin (adrenal, tiroid, pankreatik, gonadal) regulasyonunda rol alır. İnsanlar için en önemlisi hipotalamik-pituitar-endokrin organ eksenini ve beslenme üzerine olan etkisidir. Leptinin obez bireylerdeki seviyelerini araştırmak için yapılan çalışmalarda leptin seviyeleri yüksek bulunmuştur. Ayrıca bu yükselme vücuttaki yağ kitlesi ile orantılıdır. Birçok dokuda üretilen leptin, yaşamın farklı zamanlarında karşımıza çıkmaktadır. Örneğin laktasyonda meme bezleri tarafından yapılır ve yenidoğanlar anne sütü aracılığıyla leptini alır (93). Genetik olarak leptin gen mutasyonu olan ob/ob sıçanlarda, obezite, hiperfaji ve insülin direnci görülmektedir. Bu durumda hipotalamo-hipofizer-adrenal aks aktive olurken, hipotalamo-hipofizer-tiroid ve gonadal akslar suprese olmaktadır (98).

Leptin kadın üreme organlarının gelişmesini hızlandırır, gebelik için gerekli bir hormon olabileceği düşünülmektedir (99, 100). Leptin gen mutasyonu olan bireylerde pubertal gelişimin olmadığı görülmüştür (98).

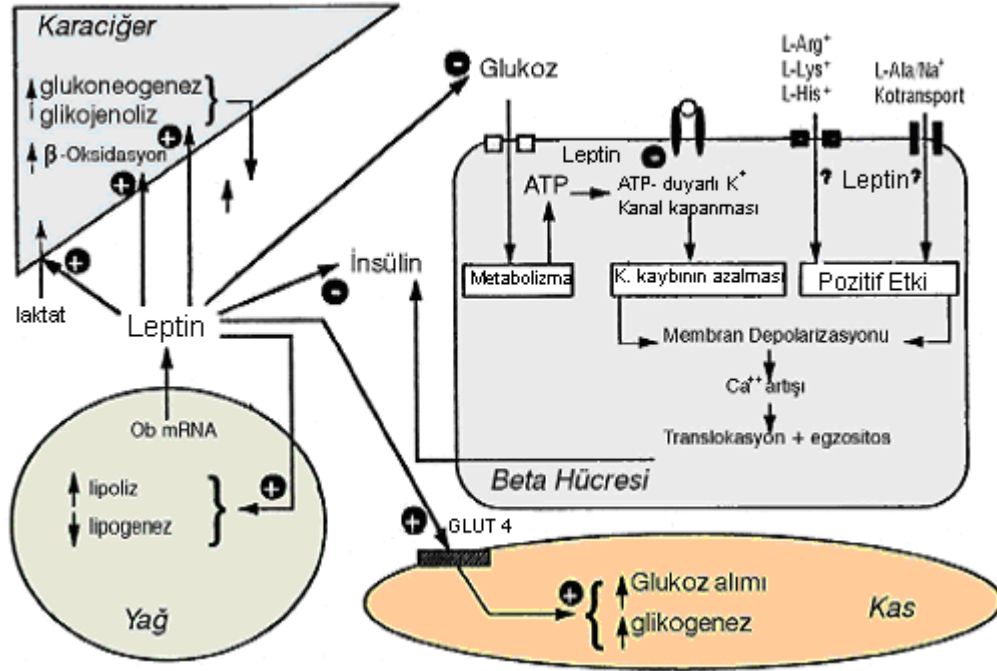
1.2.3.4. Leptin ve İnsülin

İnsülin, ob gen ekspresyonunun önemli bir düzenleyicisi olup, leptinle ilişkisi en çok araştırılan hormonlardandır (101). Çizgili kasda insülin reseptör substrat-1 ile ilişkili fosfotidilinozitol-3-kinaz aktivitesini azaltmaktadır (102). Yine adiposit ve miyositlerde GLUT-4 gen ekspresyonunu baskılar. Ayrıca insülin reseptörü tirozin kinaz aktivitesini azaltarak insülin etkisini bozmaktadır (103). Leptinin kas dokusu başta olmak üzere vücuttaki glukoz kullanımına ilişkin fizyolojik mekanizma Şekil 1’de gösterilmiştir (104).

1.2.3.5. Leptin ve Obezite

Beyinde açlık ve tokluk merkezleriyle ilişki içinde olan leptinin öncelikli rolü, enerji fazlalığından ziyade enerjinin yeterliliği açısından bir metabolik sinyal olarak görev görmesidir. Hipotalamusa ulaşan leptin sinyali yağ depolarının dolu olduğunu bildirerek oreksijenik peptidlerin ekspresyonunu, özellikle nöropeptid Y’yi baskımlarken, anoreksijenik peptidlerin ekspresyonunu artırarak besin alımının azalmasını ve enerji sarfının artışı sağlar (105). Leptin beyin her bölgesine kan beyin bariyeri yoluyla taşınır. Leptinin norepinefrin üretiminde artışa neden olması

ve bu şekilde sempatik sinir sistemini aktive etmesinin sonucu olarak enerji sarfıyatı artmaktadır (106).



Şekil 1. Leptinin vücuttaki glukoz kullanımına ilişkin fizyolojik mekanizma

1.2.4. Ghrelin

Ghrelin 28 aminoasitten oluşan peptid yapıda bir hormondur. Japon bilim adamları olan Kojima ve ark. (107) tarafından 1999 yılında ilk kez sıçan midesinin fundus ve pilor bölgelerindeki X/A hücrelerinde (ghrelin) keşfedilmiştir. “Ghrelin” sözcüğünü “ghre” büyüme ve salgılama anlamları olan “relın” sözcükleri birleştirilerek türetmişlerdir. Ancak ortak bir terminoloji henüz oluşturulamamış olup, literatürde hormon kısaltması olarak farklı şekillerde (GHR, G-HH, GHRL, GHS-R, h-GHS, Ghr, GAH) kullanılmaktadır (108, 109). İnsanlarda ise ilk kez mide P/D1 hücrelerinde gösterilmiştir. Enerji homeostazisi üzerine etkileri, üretim yerinden bağımsızdır (110).

1.2.4.1. Ghrelinin Yapısı

Ghrelinin N-terminal ucunda üçüncü aminoasite (serin) bağlı oktanil grubu adı verilen bir yağ asidi içermekte olup oktanil grubu olmadan fonksiyon yapamamaktadır. Oktanil grubu varlığına göre, açile ghrelin (oktanilli: biyoaktif) ve desaçile ghrelin (oktanilsiz: inaktif) olmak üzere iki formda bulunur. Her iki form da hem plazmada, hem de dokularda mevcuttur (111). İnsan ghrelin geni 3p25-26

kromozomu üzerinde lokalizedir ve 4 ekson ve 3 introndan meydana gelir ve matur peptidin ekson 1 ve 2’de şifre edildiği gösterilmiştir. İnsan ghrelin prekürsörleri 117 aminoasit içerir (112).

Bu hormon vücut sıvılarında “Radioimmunoassay (RIA) “, “Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA)” veya yüksek basınç sıvı kromatografisi “High Pressure Liquid Chromatography (HPLC)” ile tespit edilir. Vücut sıvılarında çalışılırken hormonu proteazlardan korumak için aprotinin eklenmelidir. Bakteri üremesini önlemek için numunelere santrifüj edildikten sonra 1 N’lik HCl’den 1/10 oranında ilave edilirse -70°C’de 12 ay saklanabilmektedir (113).

1.2.4.2. Ghrelinin Doku Dağılımı

Başlıca üretim yeri mide olan ghrelin, sadece bir organ ya da bezden salınmamakta, aksine birçok dokuda da üretilmektedir (114). Ghrelin mideden başka; hipotalamus, hipofiz, tükrük bezi, tiroit bezi, ince bağırsak, böbrekler, kalp, pankreas, santral sinir sistemi, akciğerler, plasenta, gonadlar, immun sistem, meme ve dişlerde de sentezlenmektedir. Bu organlardan salınan ghrelin düzeyi, kan ghrelin havuzunun yaklaşık olarak %30’unu oluşturmaktadır (111).

1.2.4.3. Ghrelin Düzeyini Etkileyen Faktörler

1.2.4.3.1. Gıda Alımı ve Açlık

Ghrelin seviyesi gün içinde açlık durumunda artmakta, tokluk durumunda ise azalmaktadır. En yüksek seviyesi gün içinde gece 2 ile 4 arasındadır. Gıda alımı ile 60-120 dakika içinde ghrelin seviyesi düşmektedir (115-116).

1.2.4.3.2. Glukoz

Oral veya intravenöz olarak; 50 gram glukozun verilmesiyle hiperglisemi oluşturulan insanlarda plazma glukoz düzeyinin normale inmesinden 30 dakika sonra plazma ghrelin seviyeleri de en düşük düzeye inmiştir (117). Ghrelin ve potansiyel insülin salgılatıcı olarak bilinen Glukagon benzeri peptid 1 (GLP1), glukoz alımından sonra negatif bir korelasyon göstermektedir (118).

1.2.4.3.3. İnsülin

Ghrelin düzeyi, insülin tarafından inhibe edilmektedir (119). Kademeli olarak hiperinsülinemi (1, 2 ve 4 mU/kg/dk) oluşturularak yapılan bir çalışmada ghrelin seviyeleri, normal glisemi esnasında sırasıyla %17, %27 ve %33 oranında düşmüştür (120). Normal kilolu ve obez kişilerde yapılan araştırmalarda intravenöz ghrelin

enjeksiyonunun ardından, akut olarak insülin salınımı inhibe olur ve böylece glukoz düzeyleri artar. Ghrelinin büyüme hormonu salınımını arttırması sonucu da insülin direnci ve glikoneogenez artar ve dolaşımdaki glukoz düzeyleri yükselir (121, 122).

1.2.4.3.4. Bağırsak Hormonları

Yirmi dört saat aç bırakılan ratlarda pankreatik polipeptid (PP) infüzyonu, midedeki ghrelin mRNA ekspresyonunu inhibe etmekte olup, aksine insanlarda bir etki göstermemektedir (123). Kolon mukoza hücrelerinde sentezlenip gıda alımının ardından salınan Peptid YY (PYY), ghrelin seviyesini düşürmektedir. Ayrıca ghrelin seviyesi gastrin veya kolesistokinin tarafından da düşürülmektedir (124).

1.2.4.4. Obezite ve Ghrelin

Obez bireylerde ölçülen ghrelin seviyeleri daha düşüktür (125). Yapılan çalışmalar sonucunda kilo kaybı ile dolaşımdaki ghrelin düzeylerinin arttığı gösterilmiştir (23). Vücut ağırlığındaki kayıp ile ghrelin seviyesi arasındaki ilişkinin, yağ kitlesi ve yağ dağılımına bağlı olmayıp, muhtemelen insülin aracılığı ile olabileceği düşünülmektedir (126, 127). Obez bireylerde gıda alımı sonrası serum ghrelin düzeylerinde saptanan düşmenin, normal bireylerdeki ghrelin seviyelerindeki düşmeye göre daha az olduğu görülmüştür. Oysa oktanile ghrelinin obez bireylerde değişiklik oluşturmadığı saptanmıştır (127, 128). Obezlerde insülin düzeylerindeki artışa paralel olarak serum ghrelin düzeylerinde azalma olmaktadır. Diyetle kilo kaybı sağlanan bireylerde serum ghrelin seviyelerinde artış gözlenmesi, ghrelinin vücut ağırlığıyla ilişkisinin insülin aracılığıyla düzenlendiğini düşündürmekle beraber vücuttaki yağ dağılımından etkilenmemektedir. Obezlerde leptin ve insülin salınımına bağlı olarak pozitif enerji adaptasyonunda artma gözlenmiştir, bu durumun da ghrelin seviyelerinde düşüklüğe yol açabileceği düşünülmüştür (128).

1.2.4.5. Ghrelinin İştah Üzerine Etkisi

Yemek yememizi kontrol eden sadece sinir sistemi değil, aynı zamanda hormonal mekanizmalarda etkilidir. Öğünlerde başlıca mide olmak üzere diğer dokulardan da salınımı artan ghrelininin tükürük ve kanda da düzeyi %70-80 oranında yükselmektedir, böylece iştahı arttırıp, yemek yemeyi başlatmaktadır (129).

1.2.4.6. Ghrelinin Endokrin Etkileri

Deney hayvanları ile yapılan çalışmalarda ghrelin uygulaması ile hipofizer hormonlardan olan ACTH, prolaktin, folikül stimüle edici hormon (FSH), lüteinize

edici hormon (LH), tiroid stimüle edici hormon (TSH) üzerine etki yapmadığı, büyüme hormonu (GH) salgısını arttırdığı görülmüştür (129). İnsanlarla yapılan çalışmalarda ghrelin ile iştah artmakta, GH, ACTH ve kortizolu stimüle etmektedir. Ancak leptin uygulaması ile böyle sonuçlara ulaşılamamıştır. Ghrelin, büyüme hormonu salgılatıcıya (Growth Hormone Secretary; GHS) benzer şekilde davranarak hipotalamo-hipofiz-adrenal (HPA) aksını uyarmaktadır. Ghrelin ve GHS, primer olarak insan HPA'sındaki arjinin-vazopressini uyarak ACTH salınımını etkilemektedir. Uzun süreli GHS tedavisi esnasında HPA aksının stimülasyonu zayıflamaktadır. Ayrıca cushing sendromlu bireylerde saptanan kortizol düzeyindeki artışın, ghrelin düzeyini doğrudan etkilemediği görülmüştür (111). Hipertiroidi oluşturulmuş ratlarla yapılan bir çalışmada ghrelin düzeyinin azaldığı, hipotiroidi oluşturulmuş ratlarda ise arttığı tespit edilmiştir (130). Ghrelin düzeyleri hipertiroidili hastalarda düşük, tirotoksikozlu hastalarda ise daha düşük olduğu saptanmıştır. Bu durumda antitiroid tedavi ile ötiroidizm sağlanan hastalarda normal ghrelin değerlerine ulaşılabilir (131). Dolayısıyla hipertiroidizmdeki hiperfajinin sebebinin ghrelin olmadığı düşünülmektedir. Burada tiroid hormonları direk olarak ghrelin üzerinde etkilidir (130). GH defekti olan hastalara ghrelinin verilmesiyle, serumda ölçülen ghrelin düzeylerinin düştüğü saptanmıştır (132). Büyüme hormonu salgılatıcı hormon (GHRH) antagonisti verilmesiyle ghrelin düzeyi baskılanmış sağlıklı bireylerde ghrelin seviyeleri normal olarak bulunmuştur (133). Yapılan araştırmalar neticesinde bu durumun GH tedavisi sonucu elde edilen bu sonuçların yağlanma ve insülin direncine bağlı olabileceği düşünülmektedir (132).

1.2.4.7. Ghrelinin Leptin Üzerine Etkileri

Ghrelin/leptin derişimleri “feed back” mekanizma ile hipotalamusta bulunan Y nöronları aracılığıyla kontrol edilmekte olup bireylerin vücut ağırlığı üzerinde etkilidirler. Bu iki peptidin düzeyleri açlık, tokluk, glukoz ve diyet, insülin, obezite, insülin direnci ve diabetes mellitus, hipo ve hipertiroidizm gibi birçok faktörlerden etkilenmektedir (111).

1.2.5. Desaçile Ghrelin

İnsan ghrelini N-terminal ucundaki 3. aminoasit olan serine bağlı oktanil grubu adı verilen sekiz karbonlu bir yağ asidi içermektedir. Bünyesinde yağ asidi

içermeyen ghrelin formu ise desaçile ghrelindir (dGAH). Desaçile ghrelin sirkülasyondaki toplam ghrelinin %80-90 'ını oluşturmaktadır (134).

1.2.5.1. Desaçile Ghrelin ve Gıda Alımı

Desaçile ghrelinin yemek alımı üzerine etkisi, ghrelin ile karşılaştırıldığında daha azdır (135). Bazı bulgular hala belirsiz olmasına karşın, şu anda olası bir anoreksijenik hormon ve ghrelin ile indüklenen gıda alımında modülatör olarak rol aldığı tartışılmaktadır. Başlangıçtaki çalışmalar, ad libitum ile beslenen farelerde karanlık fazda veya aç olan farelerde ışık fazda ve intraserebroventriküler veya intraperitoneal enjeksiyon ışık fazda, desaçile ghrelinin intraperitoneal enjeksiyonu takiben yemek alımını azalttığı gösterildi (136, 137). Over eksprese olan desaçile ghrelin sonrasında, transgenik farelerle, vahşi tip farelerdeki vücut ağırlıkları karşılaştırıldığında transgenik farelerin vücut ağırlığında azalma olduğu gözlemlendi (138). Bu değişimlerin gıda alımının yokluğunda vücut ağırlığı üzerine gözlenen etkilerine herhangi bir katkı sağlamadığı düşünülmektedir. Buna rağmen desaçileghrelin düzeylerinin transgenik farelerde vahşi tip farelerle karşılaştırıldığında 10-50 kat daha yüksek olduğu not edilmiştir. Dolaşımdaki desaçile ghrelinin ekspresyonu yağ asit bağlayıcı protein-4 (FABP4) ileleticisi ile arttırıldığı zaman dolaşımdaki desaçile ghrelin seviyeleri önemli ölçüde arttı. Oysaki ghrelin veya obestatin seviyeleri değişmedi (139). Vahşi tip fareler ile karşılaştırılan transgenik farelerde, epididimal ve perirenal yağ depolarının azaldığı gösterilmiştir. Oysaki kahverengi yağ depoları değiştirilmediği görülmüştür (139). Bu farelerde artmış insülin duyarlılığı gösterilmiştir. Desaçile ghrelinin sadece gıda alımı ve kontrolünde değil glukoz dengesinde de rolü olduğunu düşündürmektedir. Ayrıca, desaçile ghrelin in vitro olarak insan adipositlerinde intrasellüler yağ birikimini stimüle eder ve obez bireylerde yağ birikimine katkıda bulunabilir (140).

Bu bilgilerin ışığı altında, bu çalışmada oreksijenik ve anoreksojenik peptidlerden leptin, nesfatin, preptin ve ghrelin'in VKİ'lerine göre ayrılmış gruplardaki düzeylerinin nasıl değiştiğini ve bu peptidlerin birbiri ile ilişkisi olup olmadığını ortaya koymayı amaçladık.

2. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Ağustos 2009- Mayıs 2010 tarihleri arasında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi (FÜTF) İç Hastalıkları A.D. ve Biyokimya A.D. tarafından yürütüldü. Hastalar çalışma hakkında bilgilendirilerek, aydınlatılmış onamları alındı. Hormon ölçümleri için gerekli finansal destek, Fırat Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Proje Merkezi (FÜBAP) tarafından 1855 proje destek nosu ile sağlandı.

2.1. Hasta Seçimi ve Takibi

Enfeksiyon, malign hastalık, tiroid disfonksiyonu, adrenal yetersizlik ve adrenal hiperfonksiyon gibi sistemik hastalıkları olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. 18-70 yaş arası bireyler çalışmaya dahil edildi. Cinsiyet ayrımı yapılmadı.

Çalışma gruplarının VKİ (kg/m^2); vücut ağırlığı (kg)/boyun karesi (m^2) olarak hesaplanarak kaydedildi. Çalışmaya alınan bireyler VKİ'ye göre 5 gruba ayrıldı (Tablo 4).

Tablo 4. VKİ'ye göre grupların sınıflandırılması

Grup I (n=31)	VKİ <18,5 kg/m^2 (düşük kilolu)
Grup II (n=28)	VKİ 18,5-24,9 kg/m^2 (normal kilolu)
Grup III (n=31)	VKİ 25-29,9 kg/m^2 (fazla kilolu)
Grup IV (n=30)	VKİ 30-39,9 kg/m^2 (obez)
Grup V (n=30)	VKİ >40 kg/m^2 (morbid obez)

2.2. Kan Örneklerinin Toplanması

Tüm hastalardan, biyokimyasal analizler ve veriler için 12 saatlik açlığı takiben uygun yöntemlerle 8 mililitre (mlt) venöz kan örnekleri alındı. 4 mlt venöz kan örneği rutin biyokimyasal parametreler için alındı. Diğer 4 mlt kan örneği katkısız tüpe alınarak 4000 rpm'de 5 dakika santrifüj edildi. Santrifüj işleminin ardından elde edilen serum örnekleri açile ghrelin, desaçile ghrelin, leptin, preptin, nesfatin çalışılmak üzere, bir proteaz inhibitörü olan aprotinin ihtiva eden ependorf tüplere aktarılarak çalışma gününe kadar derin dondurucuda -20 C° 'de saklandı. Nesfatin-1, preptin, leptin, desaçile ghrelin ve açile ghrelin, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı Laboratuvarı'nda çalışıldı.

2.3. Laboratuvar Analiz

Kan örneklerinden glukoz, total kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol, VLDL kolesterol, TG, üre, kreatinin, AST, ALT, Olympus AU 600 otoanalizör

cihazında; tam kan sayımı CELL-DYN 3700 kan sayım cihazında; tiroid fonksiyon testleri (sT3, sT4, TSH, ACTH, Kortizol, insülin, C-peptid) İmmulite 2000 cihazında kemilüminesans yöntemi ile HbA1c Shimadzu Sil-20A Prominence cihazında HPLC yöntemi ile çalışıldı.

Serum nesfatin-1 ölçümleri, Human/Mouse/Rat Nesfatin Enzyme Immunoassay Kit (Cat. No: EIA-NES-1, RayBiotech, Inc.), ELISA yöntemi ile ELX 800 ELISA okuyucusunda kit içeriğine uygun olarak çalışıldı. Okumalar 450 nm dalga boyunda okutma cihazı ile spektrofotometrik olarak yapıldı.

Serum preptin ölçümleri, human preptin ELISA ticari kiti (Cat. No: CSB-E09772h, CUSABIO BIOTECH CO. LTD), ELISA yöntemi ile ELX 800 ELISA okuyucusunda kit içeriğine uygun olarak çalışıldı. Okumalar 450 nm dalga boyunda okutma cihazı ile spektrofotometrik olarak yapıldı.

Serum leptin ölçümleri, Leptin (Sandwich) ELISA Kit (Cat No: EIA-2395, DRG Instruments GmbH), ELISA yöntemi ile ELX 800 ELISA okuyucusunda kit içeriğine uygun olarak çalışıldı. Okumalar 450 nm dalga boyunda okutma cihazı ile spektrofotometrik olarak yapıldı.

Serum açile ghrelin ölçümleri, human acylated ghrelin ELISA ticari kiti (Cat. No: A05106, SPI-BIO, Human Acylated Ghrelin Enzyme Immunoassay Kit, France) kullanılarak, serum desaçile ghrelin ölçümleri ise human unacylated ghrelin ELISA ticari kiti (Cat. No: A05119, SPI-BIO, Human Unacylated Ghrelin Enzyme Immunoassay Kit) kullanılarak ELISA yöntemi ile ELX 800 ELISA okuyucusunda kit içeriğine uygun olarak çalışıldı. Okumalar 410 nm dalga boyunda okutma cihazı ile spektrofotometrik olarak okutuldu. Dilüsyon faktörü oranında çarpılarak sonuçlar hesaplandı.

2.4. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizlerde SPSS 12.0 for Windows paket programı kullanıldı. Gruplar arası parametrik verilerin olasılı farklılığı ANOVA ve gereğinde Post Hoc Tukey testi. Parametreler arasındaki olasılı ilişki Pearson korelasyon analizi yöntemi ile araştırıldı. $p < 0.05$ düzeyi istatistiksel olarak anlamlı olarak kabul edildi. Çalışmada elde edilen veriler metinde ve tablolarda, ortalama±standart sapma olarak verildi.

3. BULGULAR

Demografik özellikleri açısından gruplar karşılaştırıldığında yaş ortalaması ve VKİ değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu saptandı ($p<0,001$). Tüm grupların içinde en yüksek yaş ortalaması grup III (55.2 ± 12.8), en düşük yaş ortalaması grup I (28.8 ± 16.2) olarak saptandı. Anlamlı düzeyde en düşük VKİ; grup I (17.6 ± 0.8), daha sonra sırasıyla en düşüğe doğru; grup II (21.7 ± 1.6), grup III (27.4 ± 2.1), grup IV (34.9 ± 2.46), grup V (44.8 ± 4.2) olarak sıralandı. Hastaların demografik özellikleri tablo 5’de sunulmuştur.

Tablo 5. Çalışma gruplarında demografik özellikler ve rutin biyokimyasal parametreler

	Grup I (n=31)	Grup II (n=28)	Grup III (n=31)	Grup IV (n=30)	Grup V (n=30)
Yaş (yıl)	28.8±16.2 ^{d,i,l,o}	40.8±20.4 ^{a,g}	55.2±12.8 ^{c,d}	52.06±15.2 ^c	45.8±12.8 ^c
VKİ (kg/m ²)	17.6±0.8 ^{f,i,l,o}	21.7±1.6 ^{c,i,l,o}	27.4±2.1 ^{c,f,l,o}	34.9±2.46 ^{c,f,i,o}	44.8±4.2 ^{c,f,i,l}
AKŞ (mg/dl)	89.8±33.2 ^{i,l}	133.6±72.0 ^h	202.07±95.9 ^{c,d}	192.2±129.6 ^c	149.9±97.0
Açlık İnsülin (µU/mL)	14.1±11.2	22.4±36.5	20.3±19.4	16.5±8.8	19.7±17.7
HOMA-IR	3.3±3.1	6.9±10.5	9.8±11.1	7.9±7.7	8.4±12.0
Total Kolesterol (mg/dl)	159.7±44.2 ^{h,l}	177.8±44.8	207.0±61.5 ^b	210.3±52.7	184.7±42.6
LDL (mg/dl)	93.0±33.3 ^{i,l,m}	112.8±37.1	133.7±41.4 ^c	139.0±37.3 ^c	122.3±34.7 ^a
HDL (mg/dl)	48.4±14.5	52.9±15.2	49.4±18.8	52.2±22.5	50.06±17.5
VLDL (mg/dl)	17.2±10.1	20.1±9.5	42.8±45.6	43.9±34.2	37.8±22.1
TG (mg/dl)	91.9±54.5 ^{g,k}	106.6±50.2 ^j	208.0±228.4 ^a	219.7±171.04 ^{b,d}	18.2±111.9
AST (U/l)	22.6± 10.8	21.9±7.2	21±5.5	30.3±30.9	25.7±17
ALT (U/l)	16.5±6.5	19.9±17.6	22.1±5.5	31.2±30.2	37±51.9 ^a

Grup I ile karşılaştırıldığında : ^a $p<0.05$, ^b $p<0.01$, ^c $p<0.001$.
Grup II ile karşılaştırıldığında : ^d $p<0.05$, ^e $p<0.01$, ^f $p<0.001$.
Grup III ile karşılaştırıldığında : ^g $p<0.05$, ^h $p<0.01$, ⁱ $p<0.001$.
Grup IV ile karşılaştırıldığında : ^j $p<0.05$, ^k $p<0.01$, ^l $p<0.001$.
Grup V ile karşılaştırıldığında : ^m $p<0.05$, ⁿ $p<0.01$, ^o $p<0.001$.

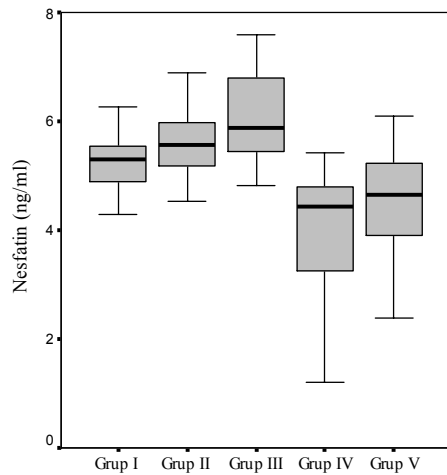
Tablo 6. Çalışma gruplarının Nesfatin, Preptin, Leptin, Desaçile ghrelin, Açile ghrelin düzeyleri ortalamaları

	Grup I (n=31)	Grup II (n=28)	Grup III (n=31)	Grup IV (n=30)	Grup V (n=30)
Nesfatin (ng/ml)	5.2±0.9	5.6±0.9 ^{k,m}	5.8±1.7 ^{l,n}	4.2±2.1 ^{c,i}	4.4±0.9 ^{d,h}
Preptin (pg/ml)	137±168 ^{j,m}	91±85 ^{l,o}	151±193	255±153 ^{a,f}	262± 166 ^{a,f}
Leptin (pg/ml)	4.3±4.4 ⁱ	6.0±9.4 ^h	14.9±9.2 ^{c,d}	23.9±9.0 ^{c,f,h}	24.6±11.3 ^{c,f,i}
Desaçile ghrelin (pg/ml)	692±345 ^{l,o}	628.4±344.2 ^{k,o}	522.0±249.5 ⁿ	356.8±219.4 ^{c,e}	257.7±16.1 ^{c,f,h}
Açile ghrelin (pg/ml)	16.0±11.1	16.07±5.8	16.8±4.1	19.6±3.6	19.7±5.6

Grup I ile karşılaştırıldığında : ^ap<0.05, ^bp<0.01, ^cp<0.001.
 Grup II ile karşılaştırıldığında : ^dp<0.05, ^ep<0.01, ^fp<0.001.
 Grup III ile karşılaştırıldığında : ^gp<0.05, ^hp<0.01, ⁱp<0.001.
 Grup IV ile karşılaştırıldığında : ^jp<0.05, ^kp<0.01, ^lp<0.001.
 Grup V ile karşılaştırıldığında : ^mp<0.05, ⁿp<0.01, ^op<0.001.

3.1. Serum Nesfatin Düzeyleri

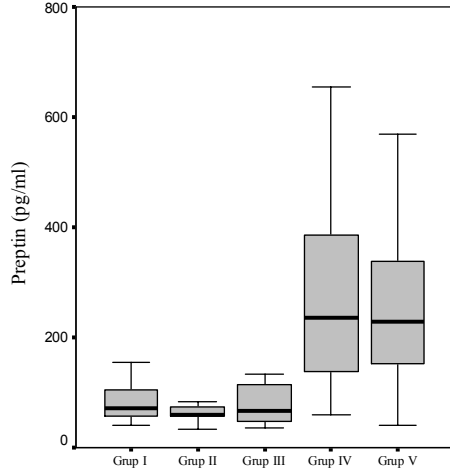
Vücut kitle indekslerine göre serum nesfatin düzeyleri Şekil 2’de gösterilmiştir. Gruplar birbiri ile tek tek kıyaslanmıştır. Buna göre; serum nesfatin düzeyleri düşükten yükseğe doğru grup IV < grup V < grup I < grup II < grup III şeklinde sıralanmıştır. Grup II serum nesfatin düzeyleri grup IV ve V ile kıyaslandığında, grup II düzeylerinde diğer iki gruba göre anlamlı yükseklik saptandı (sırasıyla p<0.01, p<0.05). Grup III nesfatin düzeyleri yine grup IV ve V ile kıyaslandığında; grup III düzeylerinde diğer iki gruba göre anlamlı yükseklik saptandı (sırasıyla p<0.001, p<0.01). Bunlar dışındaki ikili kıyaslamalarda da çeşitli farklılıklar saptanmasına karşın, bu sonuçlar istatistiksel açıdan anlamlı değildi (p>0.05) (Şekil 2).



Şekil 2. VKİ’lerine göre serum nesfatin düzeyleri

3.2. Serum Preptin Düzeyleri

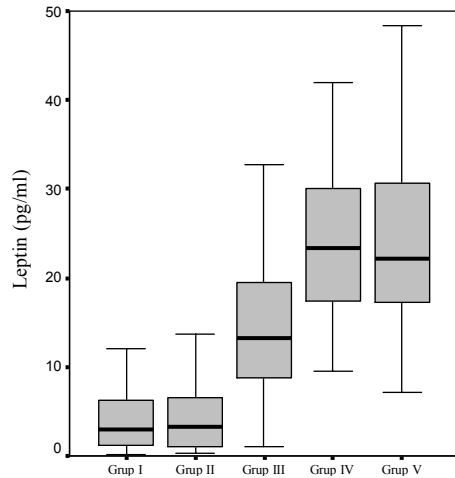
Serum preptin düzeyi normal (grup II) bireylerde en düşük olarak tespit edildi. Zayıf ve kilolu bireylerde preptin düzeyi normal gruba göre biraz yüksek olmakla birlikte anlamlı değildi ($p>0.05$). Ancak; obez ve morbid obez olan grupta preptin düzeyleri; normal, zayıf ve kilolu gruba göre anlamlı olarak yüksek tespit edildi ($p<0.001$) (Şekil 3).



Şekil 3. VKİ'lerine göre serum preptin düzeyleri

3.3. Serum Leptin Düzeyleri

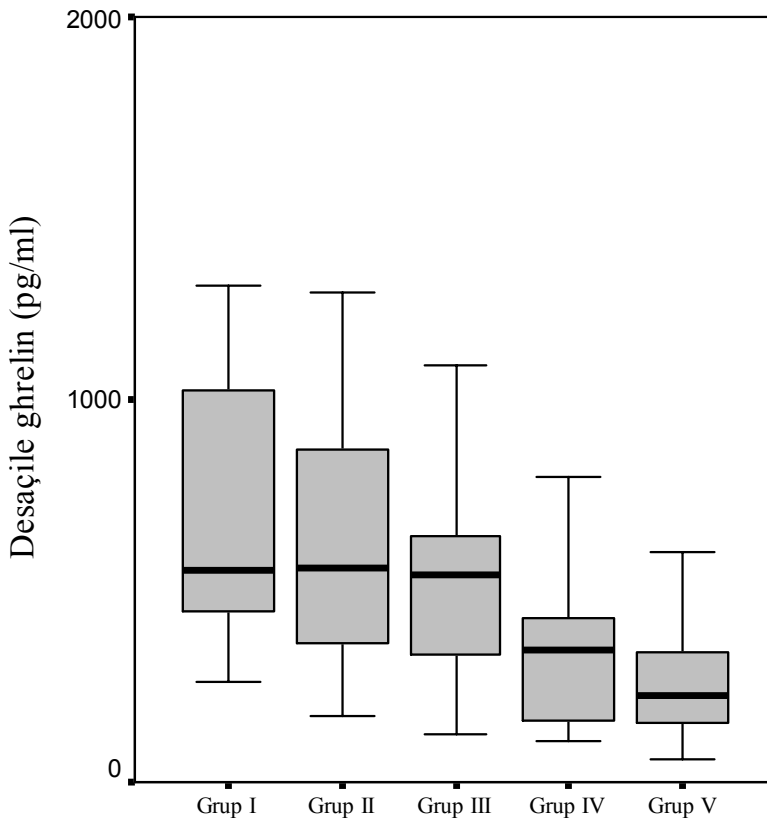
Serum leptin düzeyi zayıf bireylerde en düşük olarak ölçüldü. VKİ daha fazla olanlarda leptin seviyesi daha yüksekti. Kilolu bireylerde zayıf ve normal olanlara göre istatistiksel olarak anlamlı yükseklik tespit edildi (sırasıyla $p<0.001$, $p<0.01$). Obez bireylerde ise zayıf, normal ve kilolu bireylere göre daha yüksekti. İstatistiksel olarak anlamlıydı (sırasıyla $p<0.001$, $p<0.001$, $p<0.01$) (Şekil 4).



Şekil 4. VKİ'lerine göre serum leptin düzeyleri

3.4. Serum Desaçile Ghrelin Düzeyleri

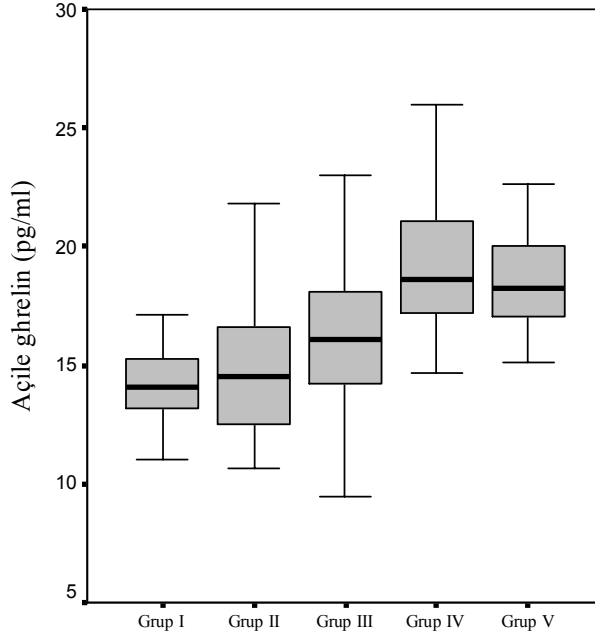
Vücut kitle indekslerine göre serum desaçile ghrelin düzeyleri Şekil 5’de gösterildi. Gruplar birbiri ile tek tek kıyaslandı. VKİ arttıkça serum desaçile ghrelin düzeyleri azalma gösterdi. En yüksek desaçile ghrelin düzeyi zayıf bireyler, en düşük ise morbid obez olan bireylerdi. Desaçile ghrelin düzeyi, normal kilolu bireylerde obez ve morbid obezlere göre anlamlı düzeyde daha düşük olarak ölçüldü (sırasıyla $p<0.01$, $p<0.001$). Bunlar dışındaki ikili kıyaslamalarda da çeşitli farklılıklar saptanmasına karşın, sonuçlar istatistiksel açıdan anlamlı değildi ($p>0.05$) (Şekil 5).



Şekil 5. VKİ’lerine göre serum desaçile ghrelin düzeyleri

3.5. Serum Açile Ghrelin Düzeyleri

Vücut kitle indekslerine göre serum açile ghrelin düzeyleri Şekil 6’da gösterildi. Gruplar birbiri ile tek tek kıyaslandı. Buna göre; serum açile ghrelin düzeyleri düşükten yükseğe doğru grup I < grup II < grup III < grup IV < grup V şeklinde sıralandı. Zayıf bireylerde açile ghrelin düzeyi zayıf bireylerde en düşük, obez bireylerde en yüksek olarak ölçüldü. Fakat yapmış olduğumuz gruplar arası ikili kıyaslamalarda istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmadı (Şekil 6).



Şekil 6. VKİ'lerine göre serum açile ghrelin düzeyleri

3.6. Nesfatin-1, Preptin, Leptin, Açile ve Desaçile Ghrelin Düzeylerinin VKİ ile Korelasyonları

Serum nesfatin düzeylerinde, VKİ'ye göre değerlendirildiğinde grup I ve grup III'te pozitif korelasyon olduğu saptandı. Yaşa göre ise grup II, III ve IV'de pozitif korelasyon göstermektedir (Tablo 7). Serum preptin düzeyleri VKİ'ye göre değerlendirildiğinde grup I, II ve V'te pozitif korelasyon göstermektedir. Yaşa göre yapılan değerlendirmede grupların hepsinde pozitif korelasyon olduğu görülmektedir. Serum leptin düzeylerinde VKİ ve yaşa göre değerlendirme yapıldığında grup II ve grup III pozitif korelasyon göstermektedir. Serum desaçile ghrelin düzeyleri VKİ'ye göre değerlendirildiğinde grup II, III ve IV'te pozitif korelasyon göstermektedir. Yaşa göre değerlendirme yapıldığında ise, grup II ve IV pozitif korelasyon göstermektedir. Serum açile ghrelin düzeyleri VKİ'ye göre değerlendirildiğinde grup III ve V pozitif korelasyon olduğu saptandı. Yaşa göre değerlendirme yapıldığında ise, grup IV ve V'de pozitif korelasyon göstermektedir.

Özetle; serum preptin ve leptin düzeylerindeki artış VKİ ile pozitif koreledir. Nesfatinde ise bir dalgalanma gözlenmiştir. Şöyle ki; VKİ 30 kg/m²'ye kadar artış gösterirken, obez (grup IV) ve morbid obez (grup V) gruplarında azalma göstermiştir. Desaçile ghrelin VKİ arttıkça tüm gruplarda azalırken; açile ghrelinde ise bir dalgalanma gözlenmiştir.

Tablo 7. Çalışma gruplarında Nesfatin-1, Preptin, Leptin, Desaçile ghrelin ve Ghrelin düzeylerinin VKİ ve yaş ile korelasyonları

		Grup I (n=31)		Grup II (n=28)		Grup III (n=31)		Grup IV (n=30)		Grup V (n=30)	
		r	p	r	p	R	p	r	p	r	p
Nesfatin (ng/ml)	VKİ	0.111	0.551	-0.37	0.853	0.180	0.342	-0.76	0.688	-149	0.433
	Yaş	-0.40	0.83	0.058	0.769	0.17	0.929	0.139	0.463	-0.015	0.936
Preptin (pg/ml)	VKİ	0.194	0.296	0.190	0.332	-0.144	0.447	-0.400	0.029	0.164	0.385
	Yaş	0.256	0.164	0.187	0.341	0.239	0.204	0.141	0.458	0.205	0.277
Leptin (pg/ml)	VKİ	-0.001	0.995	0.109	0.582	0.220	0.243	-0.111	0.561	-0.208	0.270
	Yaş	-0.130	0.484	0.091	0.646	0.285	0.127	-0.109	0.566	-0.156	0.410
Desaçile ghrelin (pg/ml)	VKİ	-0.174	0.349	0.032	0.870	0.123	0.519	0.099	0.603	-0.125	0.509
	Yaş	-0.016	0.932	0.013	0.948	-0.173	0.362	0.124	0.512	-0.028	0.883
Açile ghrelin (pg/ml)	VKİ	-0.563	0.001	-0.071	0.721	0.147	0.438	-0.213	0.258	0.031	0.870
	Yaş	-0.100	0.584	-0.018	0.926	-0.284	0.128	0.063	0.739	0.089	0.641

3.7. Oreksijenik ve Anoreksijenik Peptidlerin Tip 2 DM ile İlişkisi

Tip 2 DM olmayanlar ile karşılaştırıldığında (Tablo 8), tip 2 DM'si olanlarda serum leptin düzeyi anlamlı olarak yüksek ($p<0.05$) iken desaçile ghrelin ise anlamlı olarak düşüktü ($p<0.05$). Ancak nesfatin-1, preptin, açile ghrelin düzeyleri açısından diyabeti olanlarla, olmayanlar arasında anlamlı bir farklılık izlenmedi ($p>0.05$).

Her bir grupta diyabetik olanlar olmayanlar ile karşılaştırıldığında serum nesfatin-1, preptin, leptin, desaçile ghrelin, açile ghrelin düzeyleri açısından anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 8 ve 9).

Tablo 8. Çalışma gruplarında Tip 2 DM tanısı olan bireylerde serum nesfatin-1, preptin, leptin, desaçile ve açile ghrelin düzeyleri arasındaki ilişki

	Grup I (n=0)	Grup II (n=11)	Grup III (n=27)	Grup IV (n=17)	Grup V (n=14)
Nesfatin-1 (ng/ml)	3.0	5.44±0.73	5.66±1.80	3.95±1.25	4.38±0.73
Preptin (pg/ml)	0	84.65±94.32	144.82±185.50	274.39±150.91	272.29±194.56
Leptin (pg/ml)	0	8.17±13.73	15.03±9.77	24.02±8.81	23.98±12.11
Desaçile ghrelin (pg/ml)	0	526.3±370.78	499.88±256.36	332.44±225.70	275.53±161.25
Açile ghrelin (pg/ml)	0	15.82±6.34	16.04±3.15	20.30±4.11	19.50±2.93

Tablo 9. Çalışma gruplarında Tip 2 DM tanısı olmayan bireylerde serum nesfatin-1, preptin, leptin, desaçile ve açile ghrelin düzeyleri arasındaki ilişki

	Grup I (n=29)	Grup II (n=11)	Grup III (n=4)	Grup IV (n=9)	Grup V (n=14)
Nesfatin-1 (ng/ml)	5.30±0.88	5.5±1.42	6.23±0.73	4.69±3.27	4.56±1.18
Preptin (pg/ml)	139.89±176. 76	99.63±86.38	196.95±271.59	205.34±148.84	260.40±144.51
Leptin (pg/ml)	4.16±4.66	5.91±6.09	13.62±4.74	24.93±9.32	25.77±11.03
Desaçile ghrelin (pg/ml)	701.03±323. 91	669.09±310.3 8	671.75±137.77	370.45±208.55	248.60±168.36
Açile ghrelin (pg/ml)	16.34±11.71	15.50±6.86	21.67±7.04	18.76±2.26	19.92±7.55

Not: Grup II'deki bireylerin 6'si tip 1 DM olup istatistiksel çalışmaya katılmamıştır.

4. TARTIŞMA

Sıklığı giderek artan obezitenin dünyadaki yaygınlığı %8.2 olarak kabul edilmektedir. ABD’de Ulusal Sağlık ve Beslenme İnceleme Anketi (NHANES III), obezite prevalansının arttığı konusuna dikkat çekmiştir. 1982 ve 1984 yılları arasında yapılan NHANES II ile 1988 ve 1998 arasında yapılan NHANES III çalışmaları arasında şaşırtıcı bir artma olduğu ortaya çıkmıştır. Obezite birimi olarak VKİ ≥ 30 kg/m² alınacak olursa, ABD’de NHANES II ve NHANES III arasında kadınlarda %16.5’ten %25’e, erkeklerde ise; %12’den %20’ye çıktığı görülmüştür. ABD’de oldukça yüksek olan bu rakam, hemen hemen dünyadaki bütün gelişmiş ve gelişmekte olan ülkeler için de benzerlik göstermektedir (141).

Türkiye’de ilk olarak 1990’da yapılan Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri Sıklığı Taraması (TEKHARF) çalışmasında obezite prevalansı %18.6 olarak saptamışken, 2000 yılında bu oranın %21.9 olduğu gösterilmiştir (142). Türkiye’de obezite prevalansının gelişmiş batılı ülkelere geri kalmadığı, özellikle kadınlarda %30 gibi belirgin yüksek oranlara ulaştığı gösterilmiştir. 24.788 kişinin tarandığı TURDEP çalışmasının sonuçları değerlendirildiğinde kadınlarda %30, erkeklerde %13, genelde ise %22.3 düzeylerinde obezite prevalansı tespit edilmiştir (35). Ülkemizde daha sonra 2002 yılında yapılan Türkiye Obezite ve Hipertansiyon Taraması (TOHTA) çalışmasında 23.888 kişi taranmıştır. Bu çalışmada ise obezite prevalansı kadınlarda %36, erkeklerde %21.5 ve genelde %25.2 olarak saptanmıştır. TOHTA çalışması sonuçları Türkiye’de genel olarak obezite prevalansının sürekli olarak arttığını göstermiştir (143). Türkiye’de en son 47 ilde ve 87 noktada 4264 üzerinde yapılan Metabolik Sendrom Araştırması (METSAR) verilerine göre abdominal obezite sıklığında genel oran %36.2 olarak verilmiştir. Bu çalışmada abdominal obezite sıklığı kadınlarda %54.8 ve erkeklerde %17.2 olarak bulunmuştur (144).

Obezitenin kaygı veren diğer bir tarafı da doğurganlık çağındaki kadınlarda obez ya da fazla kilolu olma oranının giderek artmasıdır. LaCoursiere ve ark. (145) gebelik öncesi kilo fazlalığı ve gebelikteki obeziteyi incelemişler ve 1992-2001 yılları arasında doğum yapmış kadınların %35.2’sinin doğum öncesinde; ya fazla kilolu ya da obez olduğunu bildirmişlerdir. Ehrenberg ve ark. (146) tarafından

yapılan bir çalışmada kadınlar için benzer bulgular ortaya konmuştur. Yeh J. ve Shelton (147) tarafından yapılan çalışmada, gebelik öncesi kadınların fazla kilolu (%11) ve obez (%5) kategorilerinde artmalar olduğunu bildirmişlerdir.

Haffner ve ark. (148) tarafından yapılan San Antonio Kalp Çalışmasında 1734 kişi 7 yıl boyunca izlenmiştir. 7 yıl sonra, tip 2 DM gelişen 195 bireyin daha yüksek VKİ, beraberinde bel/kalça oranı, yüksek kan basıncı düzeyleri, yükselmiş plazma TG seviyeleri ve daha düşük plazma HDL-kolesterol düzeyleri olduğu gözlenmiştir. AHA (American Heart Association), 1998 yılında kilo fazlalığı (preobez) ve obeziteyi düzeltilebilir majör risk faktörleri arasına dahil etmiştir (149). Yine, National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III [NCEP/ATP III (Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Kolesterol Eğitim Program/Yetişkin Tedavi Paneli III)] raporunda, fazla kilo ve obeziteyi majör risk faktörü olarak kabul etmiş ve tedavinin hedefleri arasına almıştır. Sonuç olarak obezite; özellikle abdominal obezite kardiyovasküler sistem hastalıkları için düzeltilebilir, majör risk faktörleri arasında yer almaktadır (150).

Türkiye’de 1990 ile 1993 yılları arasında Mahley ve ark. (151) tarafından İstanbul’da 196 erişkin erkek, 210 erişkin kadın gönüllü çalışmaya alınmıştır. Buradan çıkan sonuçta yüksek VKİ’nin plazma lipidleri üzerindeki olumsuz etkilerini net bir şekilde göstermekteydi. VKİ yükseldikçe total kolesterol, LDL kolesterol ve TG değerleri belirgin olarak yükselmekte, HDL kolesterol değerleri ise düşmekte idi. Total kolesterol/ HDL kolesterol oranının VKİ normal sınırlarda olan erkeklerde 5.4 iken, obez erkeklerde 6.8 olması ve VKİ normal sınırlarda olan kadınlarda 4.2 iken, obez kadınlarda 5.8 olması özellikle dikkat çekmiştir.

Abdominal obezitede hem açlık hem de yemek sonrası dönemde, plazma serbest yağ asidi (SYA) düzeyi, diğer obezite tiplerine göre önemli ölçüde yüksektir (50). Després ve ark. (51) ile Bosello ve ark. (52) tarafından yapılan çalışmalarda, artmış plazma SYA konsantrasyonunun, kas hücresinde de artmış TG birikimine neden olduğu, glukoz metabolizmasını engellediği ve bu hücrelerde insülin direncine katkıda bulunduğu gösterilmiştir. Çalışmamızda katılımcılarda; total kolesterol, LDL, HDL, VLDL, TG düzeyleri incelendi. VKİ arttıkça serum lipid düzeylerinde grup I’den grup IV’e doğru artış saptandı. Bu artış TG düzeyi için tüm gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlıydı. Ancak morbid obez olan grup V’de

antihiperlipidemik ilaç kullanımına bağılı olarak; total kolesterol (mg/dl), LDL (mg/dl), HDL (mg/dl), VLDL (mg/dl), TG (mg/dl) açısından dūşüklük saptandı.

Tataranni ve ark. (68) ile Mehta ve ark. (69) tarafından yapılan çalışmalarda obezite ile beraber gözlenen pek çok hastalığın da artan yađ dokusu fonksiyonuyla ilişkili olduğu dūřünölmektedir. Özellikle artan yađ kitlesi ile tip 2 DM, metabolik sendrom, hipertansiyon ve astım gibi pek çok metabolik ve immunolojik hastalığın ortaya çıkması da bu durumu ispatlamaktadır. Obezitenin komplikasyonları arasında karaciğer fonksiyon bozukluğu da olup, Brucket ve ark. (152) ile Clark ve ark. (153) tarafından 1 yıl arayla yapılan çalışmalarda, ALT düzeylerinin obez bireylerde normal aralığın üst sınırında olduğu gösterilmiştir. Deney hayvanları ile yapılan çalışmalarda obezite ile ALT'nin arttığı gösterilmiştir. ALT karaciğerde sentezlenmekte olup, AST karaciğer, kalp, pankreas, kas, eritrositler, beyin dokusunda da sentezlenmektedir. Obezite ALT düzeyini AST'den daha fazla düzeyde etkilemektedir. Diđer taraftan obezitenin fizyopatolojisinde inflamasyona da yer verilmekte olup, bu nedenle karaciğer enzim yüksekliği bu duruma da bağılı olabilir. Bizim alışma sonuçlarımıza göre; ALT ile obezite ilişkisi incelendiğinde, ölçölen ALT düzeyleri VKİ 30 kg/m² ve üzeri olan bireylerin %16'sında (60 bireyin 10'u) literatüre uygun olarak yüksek bulundu.

Ramanjaneya ve ark. (154) tarafından yapılan bir çalışmada Nesfatin-1'in, obezite ve gıda yoksunluğu düzenlenmiş olanlarda tercihen yağ doku tarafından üretilen bir depo spesifik adipokin olduğu bildirilmiştir. Dolaşımdaki nesfatin-1 düzeylerinin yüksek yağlı diyetle beslenen farelerde istatistiksel olarak yüksek olduğu (p<0.05) ve insan VKİ ile pozitif korelasyon gösterdiği görölmüştür (p<0.01). Ayrıca kontrol grubu ile karşılaştırıldığında gıda yoksunluğu olanlarda azaldığı gösterilmiştir (p<0.01). Tsuchiya ve ark. (155) tarafından yapılan bir çalışmada bir gece açlık sonrasında, oral glukoz tolerans testi (OGTT) ve yemek testlerinin ardından serum nesfatin-1 düzeyinin ölçümü için yeni, özel, hassas bir ELISA hazırlanmıştır. Çalışmaya obez olmayan 43 erkek (yaş: 24.5±0.3, VKİ: 21.2±0.3 kg/m²) ve VKİ yüksek olan 9 erkek (yaş: 32±3.7, VKİ: 37.3±3.8 kg/m²) alınmış, sonrasında bireylere 75 gr OGTT ve yemek testi uygulanmıştır. Ayrıca, açlık nesfatin-1 konsantrasyonları ölçölmüştür. Nesfatin-1 konsantrasyonlarının, VKİ, vücut yağ yüzdesi, vücut yağ ağırlığı ve kan glukozu ile anlamlı olarak negatif

korelasyon gösterdiği saptanmıştır ($p<0.05$). OGTT ve yemek testi esnasında nesfatin-1 konsantrasyonunda anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür. Açlık plazma nesfatin seviyeleri VKİ yüksek olan bireylerde, yüksek olmayan bireylere göre anlamlı olarak düşüklük saptanmıştır ($p<0.05$).

Atsuchi ve ark. (156) tarafından yapılan çalışmada, gıda alımından yoksun bırakılmış farelerde intraserebroventriküler nesfatin-1 uygulamasının ardından gıda alımı takip edilmiştir. Farelerde antral ve duodenal motilite manometrik yöntem kullanılarak değerlendirilmiştir. Yapılan çalışma sonucu, santral olarak nesfatin-1 uygulaması sonucu gıda alımında azalma ve gastroduodenal motilitede inhibisyon olduğu gösterilmiştir. Bu sonuçlar nesfatin-1'in barsak motilite ve beslenme davranışı üzerine etkili olduğunu göstermiştir. Yapılan başka bir çalışmada beyinde nesfatin-1 ve uzun zincir NUCB2 enjeksiyonu, leptin reseptör eksikliği olan Zucker farelerinde karanlık faz gıda alımını inhibe ettiği gösterilmiştir. Nesfatin-1'in vücut ağırlığının artışı ile azaldığı, yeni bir anoreksijenik faktör ve enerji dengeleyicisi olarak rol oynadığı bildirilmiştir (79). Oysaki bulgularımızda nesfatin-1 düzeylerinde düşük kilolu bireylerden, fazla kilolu bireylere doğru gittikçe artış olduğu görüldü. Normal kilolu bireylerde ortalama nesfatin-1 düzeyi 5.6 ± 0.9 ng/ml, fazla kilolu bireylerde ortalama nesfatin-1 düzeyi 5.8 ± 1.7 ng/ml idi. VKİ 30 kg/m^2 'nin üzerine çıktığı noktada nesfatin-1 düzeyinde azalma görüldü ve VKİ $30\text{-}39.9\text{ kg/m}^2$ aralığında serum nesfatin-1 düzeyi 4.2 ± 2.1 ng/ml, VKİ 40 kg/m^2 'nin üzerinde olan bireylerde nesfatin düzeyi 4.4 ± 0.9 ng/ml idi. Serum nesfatin-1 düzeyi düşük olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$).

Gonzalez ve ark.'ın (157) farelerle yaptığı bir çalışmada pronesfatin ile insülin salgılayan β hücrelerinin aynı lokalizasyonunda olduğu ve pronesfatinin insülin sekresyonu ve glukoz metabolizması üzerinde potansiyel rol oynadığı tespit edilmiştir. Li ve ark. (80) tarafından yapılan bir çalışmada plazma nesfatin-1, insülin, glukoz seviyeleri, tip 1 DM, tip 2 DM ve sağlıklı bireylerde analiz edilmiştir. Plazma nesfatin-1 seviyesinde cinsiyet farklılığı tespit edilmemiştir. Açlık nesfatin-1 düzeyleri tip 1 DM, tip 2 DM ve kontrol grubu ile karşılaştırılmış, tip 1 DM ile sağlıklı olan kontrol grubu arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Tip 2 DM'li hastalarda kontrol grubuna göre daha düşük bulunmuştur. Oral glukozun alımının başlangıcından sonra 30 dakika içinde dolaşımdaki nesfatin-1'de küçük bir artış

olmasına rağmen, plazma nesfatin-1 seviyesindeki değişimin hızlı olmadığı görülmüştür. Diyabetik hiperfajinin patofizyolojisinde plazma nesfatin-1 seviyelerinin etkili olabileceği düşünülmüştür. Tip 2 DM'li hastaların genel olarak obez olmaları ve bunun yanında insülin direnci nedeniyle plazma nesfatin-1 düzeylerinde diğer gruplara göre daha düşük olabileceği kanısına varılmıştır. Çalışmamızda tüm gruplardaki bireylerin %47.3'ü (150 bireyin 71'i), VKİ 30 kg/m² ve üzerinde olanların %55'i (58 obez ve morbid obez bireyin 32'si) tip 2 DM olarak saptandı. Tip 2 DM olmayanlarla karşılaştırıldığında serum nesfatin-1 düzeyinde anlamlı bir farklılık izlenmedi (p>0.05). Çalışma gruplarının her biri için serum nesfatin-1 düzeyi diyabetik olanlarla olmayanlar karşılaştırıldığında istatistiksel olarak bir anlamlı bir fark görülmedi (p>0.05).

Pankreasın β hücrelerinden pankreastatin ile birlikte salınan preptin, proinsülin benzeri büyüme faktörü II (pro IGF II) derivativesidir (81). Yapılan çalışmalarda Pro IGF-II 'nin insülinle aynı lokalizasyonda olduğu gösterilmiştir. Buchanan ve ark. (81) ve Höög ve ark. (82) tarafından yapılan çalışmalar ile preptinin glukoz uyarısına cevap olarak, β hücrelerinden insülin ile birlikte sekrete olduğu gösterilmiştir. İzole edilmiş rat pankreasına preptin infüzyonu, glukoz ile oluşan insülin sekresyonunun ikinci fazını %30 artırırken, anti-preptin immünoglobulin infüzyonu birinci ve ikinci fazı sırasıyla %29 ve %26 azaltır. Bu bulgular preptinin, glukoz ile oluşan insülin sekresyonunun fizyolojik bir arttırıcısı olduğunu düşündürmektedir. Preptinin insülin sekresyonunu başlatmaktan ziyade arttırdığı bulunmuştur. Pankreasda deneysel şartlar altında anti-preptin-immünoglobulinle preptinin tamamen bağlanan maksimum miktarı 20 ng/dakika olarak saptanmıştır. Bunun yanında hem birinci hem de ikinci fazlardaki insülin sekresyonları, anti-preptin-immunoglobulinler ile azalma göstermektedir.

Yang ve ark. (158) tarafından yapılan bir çalışmada dolaşımdaki preptin seviyesinin normal bireylerde 398±13 ng/L olduğu belirtilmiştir. Bu çalışma ile diyabetik olmayan, bozulmuş glukoz toleransı olan ve tip 2 DM'li hastalar arasındaki preptin düzeyleri araştırılmıştır. Plazma preptin düzeyleri tip 2 DM'li hastalarda, bozulmuş glukoz toleransı ve kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Ayrıca plazma preptin düzeyi erkeklerde kadınlara göre daha düşük seviyede olduğu saptanmıştır. Aynı çalışmada plazma preptin düzeyi ile diyastolik

kan basıncı, TG, total kolesterol, HDL kolesterol, HbA1c ve HOMA-IR indeksi arasında pozitif bir korelasyon olduğu saptanmıştır.

Bulgularımıza göre de insülin seviyeleri ile preptin seviyeleri arasında pozitif korelasyon olduğu görülmekte ve bu sonuçlar daha önce yapılan çalışmalar ile örtüşmektedir (81, 82, 158). Yapmış olduğumuz literatür taramasında, obez hastalarda preptin düzeyinin iştah ve VKİ üzerine olan etkisiyle ilgili karşılaştırma yapabileceğimiz bir çalışmaya rastlayamadık. Çalışmamızda serum preptin düzeyi, VKİ arttıkça istatistiksel olarak anlamlılık oluşturmayan bir artış olduğunu tespit ettik.

Tip 2 DM tanısı olan normal kilolu bireylerde ortalama preptin değeri 84.65 ± 94.32 ng/ml, tip 2 DM tanısı olmayan normal kilolu bireylerdeki preptin değeri ise 99.63 ± 86.38 ng/ml idi. Çalışmamızda serum preptin düzeyi, Yang ve ark. (158) tarafından yapılan çalışmada olduğu gibi VKİ arttıkça artış gösterdi ve diyabeti olanlarda, olmayanlara göre daha yüksekti. Bu artış istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Leptin 1994 yılında Friedman ve ark. (88) tarafından ob farelerden klonlanarak keşfedilmiştir. Cinsiyet, leptin düzeyini etkilemekte olup kadınlarda erkeklerden daha yüksektir (90). Nakahara ve ark. (159) yapmış olduğu bir çalışmada leptinin bazal ve glukoz uyarılı insülin sekresyonunu azalttığı gösterilmiştir. Böylece leptinin insülin sekresyonu üzerine negatif feedback etkisinin olduğu kanısına varılmıştır. Bu etkinin doza bağımlı olduğu düşünülmektedir. Leptin, kan-beyin bariyerini geçerek hipotalamusta kendi reseptörlerine bağlanır ve sinyallerin aktive edilmesiyle, besin alımı baskılanır, enerji harcaması artar. Sharma ve ark. (160) tarafından leptin aracılı kilo kaybı ile ilişkili 214 gen belirlenmiştir. Leptin tedavisine yanıt ve leptin aracılı kilo kaybında anahtar moleküler yolları ve alt genler belirlenmiştir. Bu genlerin çoğu önceden obezite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bradley ve ark. (161) tarafından insülin ve leptin sekresyonu arasında bağlantı olduğu fikri kabul edilmektedir. İnsülinin yükselmesi, leptin seviyelerini yükseltir. Böylece; total yağ miktarında herhangi bir değişiklik olmaksızın, öğün sonrası leptinin yükselmesini açıkladığı sonucuna ulaşılmıştır. Kamohara S. ve ark. (98) tarafından yapılan çalışmada leptin eksikliği olan farelere leptin verildiğinde, obezite, hiperglisemi, hiperinsülinemi ve hiperkortizolemi gibi metabolik anormalliklerin

geriye döndüğü görülmüştür. Bell-Anderson ve ark. (162) tarafından yapılan bir çalışmada leptin eksikliği olan obez hastaların tedavisinde, başarıyla leptin kullanılmıştır. Çalışma esnasında hiperleptinematik obez hastalarda değişken sonuçlar verdiği görülmüştür. İnsanlardaki leptin yokluğunda bile, leptin reseptörleri sağlıklı ise hipotalamustan salgılanan bazı faktörlerin uyarılmayı sürdürdüğünü düşündürmektedir.

Nakahara ve ark. (159) yaptığı bir çalışmada 16 saat aç bırakılmış sıçanlarla, açlık altında ghrelin salgısının artışı bastırmak ve intakt sıçanlarda ekzojen ve endojen uyarılara plazma ghrelin ve leptin yanıtları karşılaştırılmıştır. 16 saat aç bırakılan sıçanlarda 6 ml veya 3 ml su infüzyonu ile midenin akut ghrelin seviyesinin değişmediği, oysa mısır yağı, 3 ml mısır nişastası veya %20 etanol ile belirgin azalma olduğu gözlenmiştir. İnsülinin azaldığı ve glukozun %20 arttığı durumda plazma ghrelin seviyesi azalmıştır. İnsülin seviyesinin plazma leptin seviyesini yükselttiği gözlenmiştir. Oysaki glukozun böyle bir etkisi olmamıştır. Bu çalışma göstermiştir ki; açlık koşullarında mide açile ghrelin sekresyonu midenin mekanik genişlemesi ile değil, besinlerle azalmıştır. Ayrıca yüksek ve düşük ortam sıcaklığı, stres veya insülin uygulaması ghrelin ve leptin plazma seviyelerini etkilemiştir.

Leptinin de insülin sekresyonuna etkileri olduğuna dair çalışmalar vardır. Bu çalışmalarda leptin, β hücrelerinde ATP duyarlı K^+ kanalını aktive ederek insülin sekresyonunu baskıladığı gösterilmiştir (163). Birçok çalışmada leptinin bazal ve glukoz uyarılı insülin sekresyonunu azalttığı gösterilmiştir. Böylece leptinin insülin sekresyonu üzerine negatif feedback etkisinin olduğu kanısına varılmıştır (159, 164). Bu etkinin doza bağımlı olduğu düşünülmektedir (164). Malmström ve ark. (165) tarafından Tip 2 DM'li hastalarda yapılan bir çalışmada insülin uygulanmasından sonra insülinin 4 saate kadar serum leptin seviyesi üzerine bir etkisinin olmadığı, 6 ile 8.5 saat sonra ise serum leptin seviyesinin yaklaşık 1.5 kat arttığı gözlenmiştir. Bu nedenle insanlarda leptin üretimi erken zamanda (5 saate kadar) uyarılmamakta olup, uzun sürelerde (24, 72, 96 saat) ise uyarıldığı görülmüştür. Dolayısıyla bu durumun hiperinsülineminin yağ dokusundaki trofik etkisine bağlı olabileceği düşünülmüştür. Mantzoros ve ark. (166) ile McGregor ve ark. (167) yaptıkları çalışmalar benzer olup, tip 2 DM'li hastalar ile DM'li olmayan bireyler arasındaki leptin düzeyleri

incelenmiştir. Çalışmalar neticesinde, tip 2 DM hastalarındaki plazma leptin düzeylerinin diyabetik olmayan ve aynı VKİ'ye sahip kişilerden farklı olmadığı tespit edilmiştir. Buna bağlı olarak da leptin seviyesinin VKİ ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Bununla beraber tip 2 DM'li hastaların insülin ve oral antidiyabetik tedavi alanları arasında leptin düzeyleri açısından anlamlı bir fark görülmediği de ifade edilmiştir.

Widjaja ve ark. (168) tarafından yapılan çalışmada serum leptin düzeyi tip 2 DM'li hastalarda VKİ'ye bağlı iken, yaş ve etnik özelliklerden bağımsız olduğu sonucuna varılmıştır. Benzer VKİ'ye sahip olan tip 2 DM'li kadınlardaki leptin seviyesi ise erkeklere göre yaklaşık iki kat yüksek bulunmuştur. İnsülin tedavisi altındaki bazı DM'li hastalarda leptin düzeylerinin de yüksek olduğu gösterilmiştir.

Bizim sonuçlarımıza göre leptin seviyeleri tip 2 DM olan bireylerde, olmayanlara göre daha yüksek olarak saptandı. Her ne kadar daha önce bahsettiğimiz çalışmalarla ters düşse de, bu sonuçlar ile Tip 2 DM hastalarının dışarıdan aldığı insüline bağlı olarak plazma leptin düzeylerinde artışa neden olabileceğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızdaki gruplarda da benzer şekilde VKİ değeri arttıkça (grup I'den grup V'e doğru gidildikçe) leptin seviyelerinde artma olduğunu gördük. VKİ ile leptin düzeyi arasında pozitif korelasyon vardı. Tip 2 DM tanısı olan bireylerde VKİ arttıkça serum leptin düzeyi de artış gösterdi. Tip 2 DM tanısı olmayan bireylerde de VKİ'de artış görüldü. Tip 2 DM tanısı olan düşük kilolu ve normal kilolu bireylerde serum leptin düzeyi, tip 2 DM tanısı olan düşük kilolu ve zayıf bireylerden daha düşük olarak tespit edildi.

Lipoprotein yapıda olan ghrelinin mRNA'sı hemen hemen bütün dokularda tespit edilmiştir. Dolaşımda açile ve desaçile olmak üzere iki formda bulunmaktadır. Oktanil grubu varlığına göre, açile ghrelin (oktanilli: biyoaktif) ve desaçile ghrelin (oktanilsiz: inaktif) olmak üzere iki formda bulunur. Her iki form da hem plazmada, hem de dokularda mevcuttur (111). Oktanil grubu ghrelinin aktif olması için gereklidir. İnsanlarda ghrelin düzeyleri obezite ve kalori alımı ile azalmakta, açlıkta ve anoreksiya nevrozalı hastalarda artmaktadır (169). Bundan yola çıkarak ghrelinin enerji depolarının boşalmasını ve kaşeksiyi önleyen bir hormon olduğu, her öğün öncesi düzeylerinde artış olması nedeniyle iştahı uyardığı düşünülmektedir (170).

Sadece karbonhidratların kullanımıyla yağ kitlesini arttırarak kilo artışına neden olduğu saptanmıştır (116). Anti-ghrelin IgG ile ghrelin nörolizasyonu oluşturulduğunda açlıkla uyarılan beslenme, doza bağımlı olarak baskılanmaktadır. Bu da endojen ghrelinin, güçlü oreksijenik etkili olduğunu göstermektedir (171). Yapılan çalışmalarla da plazma ghrelin düzeyinin kaşekside yüksek seviyelerde, obezitede ise daha düşük değerde olduğu gösterilmiştir (113, 172). Plazma ghrelin seviyesi VKİ ile ters orantılıdır. Bu durumun istisnası Prader-Willi Sendromu olarak gösterilmiştir. Ghrelin seviyesindeki değişikliğe vücut ağırlık değişikliklerinin eşlik ettiği görülmüştür. Kilo kaybı ile arttığı, kaybedilen kilonun alınmasıyla azaldığı saptanmıştır. Lyznicki ve ark. (23) yaptığı bir çalışmada obezite ile açile ve desaçile ghrelin formunun azaldığı gösterilmiştir. Şahin (173) tarafından yapılan araştırmada obezitenin, inflamasyon ve oksidatif stresle yakından ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ghrelinin endojen antioksidan rolü de olup, obezitenin yol açtığı inflamasyonu ortadan kaldırmak için ghrelin seviyesinde azalma olabileceği düşünülmektedir. Bununla beraber yapılan araştırmada glukoz arttıkça ghrelin seviyesinde düşüş saptanmıştır. Enerji regulasyonunun düzenlenmesinde rol alan ghrelinin buna bağlı olarak da düşmüş olabileceği düşünülmektedir.

Cowley ve ark. (174) tarafından yapılan bir çalışmada ghrelinin iştah üzerine etkisini incelemek amacıyla deneysel olarak 30 pmol ghrelin enjeksiyonu beynin 3. ventrikülüne intraserebroventriküler (ICV) veya direk olarak ARC'ye uygulanmıştır. Ghrelin antikor tedavisi ile önlenebilen gıda alımında artış olduğu gösterilmiştir. Bunun yanısıra bazı çalışmalarda kademeli olarak hiperinsülinemi (1, 2 ve 4 mU/kg/dk) oluşturularak ghrelin düzeyleri araştırılmıştır. Ghrelin düzeyleri sırayla %17, %27 ve %33 oranında düşmüştür. İnsülin direnci olan kişilerde serum ghrelin düzeyinde düşüş görülmüştür (119, 120, 175).

Daha önce bahsettiğimiz çalışmaların bulgularına paralel olarak çalışmamızda; VKİ arttıkça desaçile ghrelin düzeyinde azalma olmakla beraber, yine aynı çalışmaların sonuçlarına zıt olacak şekilde; istatistiksel olarak anlamlı olmamasına rağmen açile ghrelin seviyesinde artış olduğunu saptadık.

Sonuç olarak çalışmamızda; anoreksijenik peptid olarak bilinen serum nesfatin-1 düzeyi VKİ düşük olan gruptan yüksek olan gruplara doğru gidildikçe artış gösterdi. Zayıf, normal, fazla kilolu bireylerde VKİ arttıkça istatistiksel olarak

anlamli olmayan düzeyde yükseklik saptandı (p>0.05). Ancak VKİ 30 kg/m²'den sonra düşüş izlendi. Normal kilolu bireyler, obez ve morbid obez olan bireylere göre istatistiksel olarak anlamli düzeyde yüksekti (sirasıyla p<0.001, p<0.01). Oreksijenik peptid olarak bilinen preptin düzeyi, normal kilolu bireylerde en düşük olarak saptandı. Zayıf bireylerde, normal kilolu bireylere göre preptin seviyesi daha yüksekti. Ancak istatistiksel olarak anlamli değildi (p>0.05). Fazla kilolu, obez, morbid obez olan bireylerde VKİ arttıka serum preptin düzeyi artış gösterdi. Obez ve morbid obez olan gruplardaki preptin seviyesi, normal bireylere göre istatistiksel olarak yüksekti (p<0.001). Serum leptin düzeyleri VKİ arttıka artış gösterdi. Obez, morbid obez olan bireylerde serum leptin düzeyi, fazla kilolu olan bireylere göre istatistiksel olarak anlamli düzeyde artış saptandı (p<0.001). Serum leptin düzeyi fazla kilolu bireylerde, normal kilolu bireylere göre yüksekti. İstatistiksel olarak anlamli idi (p<0.001). Serum desaçile ghrelin seviyeleri VKİ arttıka azalma gösterdi. Obez ve morbid obez olan bireylerde, normal kilolu bireylere göre istatistiksel olarak anlamli düzeyde düşüş saptandı (sirasıyla p<0.01, p<0.001). Aktif olan açile ghrelin düzeylerinde VKİ arttıka artış görüldü. İstatistiksel olarak anlamli değildi (p>0.05).

5. KAYNAKLAR

1. World Health Organization. Obesity. Preventing and Managing the Global Epidemic (WHO Technical Report Series 894). Geneva, Switzerland, 2000: 12-13.
2. Tüzün M, Kabalak T, Yılmaz C, Yılmaz R, Hamulu F, Darcan Ş, et al. Obezite ve Tedavisi. 1. Baskı. İzmir: Mart Matbaacılık. 1999; 22-23.
3. World Health Organization. Controlling the Global Obesity epidemic. <http://www.who.int/nutrition/topics/obesity/en/print.html>.
4. World Health Organization Europe. The Challenge of Obesity in the WHO European Region. Copenhagen, Bucharest, 2005. <http://www.euro.who.int/document/mediacentre/fs1305e.pdf>.
5. Sorensen TI, Holst C, Stunkard AJ. Adoption study of environmental modifications of the genetic influences on obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1998; 22: 73-81.
6. Sowers JR. Obesity as a cardiovascular risk factor. *Am J Med* 2003; 115: 37-41.
7. Ryan JG. Cost and policy implications from the increasing prevalence of obesity and diabetes mellitus. *Gend Med* 2009; 6: 86-108.
8. Orhan Y, Bozboru A (editors). Obezite. Obezitenin Tanımı ve Temel Bilgileri. 1. Baskı, İstanbul: İstanbul Medikal Yayıncılık, 2008.
9. LeMura LM, Maziekas MT. Factors that alter body fat, body mass, and fat-free mass in pediatric obesity. *Med Sci Sports Exerc* 2002; 34: 487-496.
10. Aktaş F, Arnoğul S, Bayer A, Bökesoy I, Gören A, Erol Ç (editors), et al. İç Hastalıkları. Klinik Obezite ve Tedavisi. 1. Baskı, Ankara: Nobel Tıp Kitabevi, 2008.

11. Dobson AJ, Evans A, Ferrario M, Kuulasmaa KA, Moltchanov VA, Sans S, et al. Changes in estimated coronary risk in the 1980s: data from 38 populations in the WHO MONICA Project. World Health Organization. Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Diseases. *Ann Med* 1998; 30: 199-205.
12. Bahceci M, Tuzcu A, Arıkan S, Gokalp D. Obezite Rehberi. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, 2009; 50-83.
13. Racette SB, Deusinger SS, Deusinger RH. Obesity: overview of prevalence, etiology, and treatment. *Phys Ther* 2003; 83: 276-288.
14. Behnke AR, Feen BG, Welham WC. Specific gravity of healthy men. Body weight divided by volume as an index of obesity. *Obes Res* 1995; 118: 495-498.
15. Wang ZM, Pierson RN Jr, Heymsfield SB. The five-level model: a new approach to organizing-body composition research. *Am J Clin Nutr* 1992; 56: 19-28.
16. Wang ZM, Heshka S, Pierson RN Jr, Heymsfield SB. Systematic organization of body composition methodology: an overview with emphasis on component based-methods. *Am J Clin Nutr* 1995; 61: 457-465.
17. Deurenberg P. Assessment and classification of obesity. Ditschuneit (editor), Londra: John Libbey and Co, 1994: 83-88.
18. Aral F, Barbaros U, Buyru F, Coşkun H, Çizmeci O. Obezite ve Tedavisi. Bozbora A (editor). *Vücut Yağ Miktarı ve Dağılımının Belirlenmesi*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 2002: 1-13.
19. Willet WC, Dietz WH, Colditz GA. Guidelines for Healthy Weight. *N Eng J Med* 1999; 351: 527-535.
20. Shepherd TM. Effective Management of Obesity. *J Fam Prac* 2003; 53: 34-42.

21. Resnicow K, Robinson TN. School-based cardiovascular disease prevention studies: review and synthesis. *Ann Epidemiol* 1997; 57: 514-531.
22. Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults-the evidence report. National Institutes of Health. *Obes Res* 1998; 6: 51-209.
23. Lyznicki JM, Young DC, Riggs JA, Davis RM. Obesity: assessment and management in primary care. *Am Fam Physician* 2001; 63: 2185-2196.
24. Dunitz M, Kopelman PG. Obezite ve İlişkili Hastalıkların Tedavisi. Dursun NA (Çev) s.451-493, İstanbul, Format Yayınevi, 2003.
25. Arslan M. Obezite. Koloğlu Endokrinoloji-Temel ve Klinik. Erdoğan G (editor). Ankara: MN Medikal ve Nobel, 2005; 16: 785-803.
26. Elchebly M, Payette P, Michaliszyn E, Cromlish W, Collins S, Loy AL, et al. Increased insulin sensitivity and obesity resistance in mice lacking the protein tyrosine phosphatase-1B gene. *Science* 1999; 283: 1544-1548.
27. Sengier A. Multifactorial etiology of obesity: nutritional and central aspects. *Rev Med Brux* 2005; 26: 211-214.
28. Wangensteen T, Undlien D, Tonstad S, Retterstol L. Genetic causes of obesity. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2005; 125: 3090-3093.
29. Malczewska-Malec M, Wybranska I, Leszczynska- Golabek I, Partyka L, Hartwich J, Jabrocka A. Analysis of candidate genes in Polish families with obesity. *Clin Chem Lab Med* 2004; 42: 487-493.
30. Nelson TL, Vogler GP, Pedersen NL, Hong Y, Miles TP. Genetic and environmental influences on body fat distribution, fasting insulin levels and CVD: are the influences shared? *Twin Res* 2000; 3: 43-50.
31. Serter R. Obezite Atlası. Ankara: Karakter Color Basımevi, 2004.

32. Guyton AC, Hall JE. Textbook of Medical Physiology. İstanbul: Nobel Kitapevi, 2001: 797-800.
33. Dietz WH, Bandini LG, Morelli JA, Peers KF, Ching PL. Effect of sedentary activities on resting metabolic rate. *Am J Clin Nutr* 1994; 59: 556-559.
34. Elia M. Obesity in the elderly. *Obes Res* 2001; 9: 244-248.
35. Satman I, Yilmaz T, Sengül A, Salman S, Salman F, Uygur S, et al. Population-Based Study of Diabetes and Risk Characteristics in Turkey. Results of the Turkish Diabetes Epidemiology Study (TURDEP). *Diabetes Care* September 2002; 25: 1551-1556.
36. Kromeyer K, Hauspie RC, Susanne C. Socioeconomic factors and growth during childhood and early adolescence in Jena children. *Ann Hum Biol* 1997; 24: 343-353.
37. Rosengren A, Lissner L. The sociology of obesity. *Front Horm Res* 2008; 36: 260-270.
38. Stunkard AJ, Faith MS, Allison KC. Depression and obesity. *Biol Psychiatry* 2003; 54: 330-337.
39. Schick RR, Samsami S, Zimmermann JP, Eberl T, Endres C, Schusdziarra V, Classen M. Effect of galanin on food intake in rats: involvement of lateral and ventromedial hypothalamic sites. *Am J Physiol* 1993; 264: 355-361.
40. Pasquali R, Casimirri F, Platè L, Capelli M. Characterization of obese women with reduced sex hormone-binding globulin concentrations. *Horm Metab Res* 1990; 22: 303-306.
41. Apter D, Bützow T, Laughlin GA, Yen SS. Metabolic features of polycystic ovary syndrome are found in adolescent girls with hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 2966-2973.

42. Zumoff B, Strain GW, Miller LK. Plasma free and non-sex-hormone-binding-globulin-bound testosterone are decreased in obese men in proportion to their degree of obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 71: 929-931.
43. Douyon L, Schteingart DE. Effect of obesity and starvation on thyroid hormone, growth hormone, and cortisol secretion. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2002; 31: 173-189.
44. Björntorp P. Visceral obesity: a “civilization” syndrome. *Obes Res* 1993; 1: 206-222.
45. Pasquali R, Biscotti D, Spinucci G, Vicennati V, Genazzani AD, Sgarbi L, Casimirri F. Pulsatile secretion of ACTH and cortisol in premenopausal women: effect of obesity and fat distribution. *Clin Endocrinol* 1998; 48: 603-612.
46. Horvath TL. The hardship of obesity: a soft-wired hypothalamus. *Nat Neurosci* 2005; 8: 561-565.
47. Morton GJ, Cummings DE, Baskin DG, Barsh GS, Schwartz MW. Central nervous system control of food intake and body weight. *Nature* 2006; 443: 289-295.
48. Sorisky A, Gagnon AM. Clinical Implications of Adipose Tissue Remodelling: Adipogenesis and Apoptosis. *Can J Diab* 2002; 26: 232-240.
49. Wisse BE, Kim F, Schwartz MW. Physiology. An integrative view of obesity. *Science* 2007; 318: 928-929.
50. McCarty MF. A paradox resolved: the postprandial model of insulin resistance explains why gynoid adiposity appears to be protective. *Med Hypotheses* 2003; 61: 173-176.
51. Després JP, Lemieux I. Abdominal obesity and metabolic syndrome. *Nature* 2006; 444: 881-887.

52. Bosello O, Zamboni M. Visceral obesity and metabolic syndrome. *Obesity Reviews* 2001; 1: 47-56.
53. Canoy D, Buchan I. Challenges in Obesity Epidemiology. *Obesity reviews* 2007; 8: 1-11.
54. Kopelman PG (editor), Dunitz M. Fazla kilo ve Obezitenin Tanımı. Obezite ve İlişkili Hastalıkların Tedavisi. Dursun AN (Çev) s.1-8, 1. Baskı. AND Danışmanlık, Eğitim, Yayıncılık ve Organizasyon Ltd Şti, 2003.
55. Klein S, Romijn JA. Obesity. Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS (editors). *Williams textbook of endocrinology*. 10th edition. Pennsylvania: Saunders, 2003: 1619-1642.
56. Uysal A. Obez Olgularda Obezite ile Karaciğer Fonksiyon Testleri Arasındaki Korelasyonun İncelenmesi. Uzmanlık tezi, İstanbul: T.C. Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı. 2005.
57. Dietl J. Maternal obesity and complication during pregnancy. *J Perinat Med* 2005; 33: 100-105.
58. Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS. *Williams Textbook of Endocrinology*. Pennsylvania: Saunders an imprint of Elsevier, 2003; 1927.
59. Pickup JC. Inflammation and activated innate immunity in the pathogenesis of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: 813-823.
60. Dandona PA, Aljada A, Bandyopadhyay A. Inflammation: the link between insulin resistance, obesity and diabetes. *Trends in Immunol* 2004; 25: 4-7.
61. Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. Adipose expression of tumor necrosis factor-alpha: direct role in obesity- linked insulin resistance. *Sci* 1993; 259: 87-91.
62. Wellen KE, Hotamisligil GS. Inflammation, stress, and diabetes. *J Clin Invest* 2005; 115: 1111-1119.

63. Hotamisligil GS. Inflammation and metabolic disorders. *Nature* 2006; 444: 860-867.
64. Ozcan U, Cao Q, Yilmaz E, Lee AH, Iwakoshi, Ozdelen E, et al. Endoplasmic reticulum stress links obesity, insulin action, and type 2 diabetes. *Science* 2004; 306: 457-461.
65. Hotamisligil GS. Role of endoplasmic reticulum stress and c-Jun NH2-terminal kinase pathways in inflammation and origin of obesity and diabetes. *Diabetes* 2005; 54: 73-78.
66. Flier JS. Obezite. Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Stone RM (editors). *Harrison's Principles of Internal Medicine*. McGraw-Hill, 2004; 77: 479-486.
67. Kopelman P. Health Risks Associated with Overweight and Obesity. *Obesity Reviews*, 2007; 8: 13-17.
68. Tataranni PA, Ortega E. A burning question: does an adipokine-induced activation of the immune system mediate the effect of overnutrition on type 2 diabetes? *Diabetes* 2005; 54: 917-927.
69. Mehta S, Farmer JA. Obesity and inflammation: a new look at an old problem. *Curr Atheroscler Rep* 2007; 9: 134-138.
70. Shoji T, Emoto M, Nishizawa Y. HOMA index to assess insulin resistance in renal failure patients. *Nephron* 2001; 89: 348-349.
71. Akıncı A. İnsülin direnci. Akıncı A (editor). *Hormon Direnci*. İstanbul: Mart Matbaası, 2005; 56-83.
72. Rosin O. The economic causes of obesity: a survey. *J Econ Surv* 2008; 22: 617-647.
73. Wilding JP. Neuropeptides and appetite control. *Diabet Med* 2002; 19: 619-627.

74. Su Y, Zhang J, Tang Y, Bi F, Liu JN. The novel function of nesfatin-1: Anti-hyperglycemia. *Biochem Biophys Res Commun*. 2010; 391: 1039-1042.
75. Oh-I S, Shimizu H, Satoh T, Okada S, Adachi S, Inoue K, et al. Identification of nesfatin-1 as a satiety molecule in the hypothalamus. *Nature* 2006; 443: 709-712.
76. Stengel A, Goebel M, Yakubov I, Wang L, Witcher D, Coskun T, et al. Identification and characterization of nesfatin-1 immunoreactivity in endocrine cell types of the rat gastric oxyntic mucosa. *Endocrinology* 2009; 150: 232-238.
77. Shimizu H, Oh-I S, Hashimoto K, Nakata M, Yamamoto S, Yoshida N, et al. Peripheral administration of nesfatin-1 reduces food intake in mice: the leptin-independent mechanism. *Endocrinology* 2009; 150: 662-671.
78. Shimizu H, Oh-I S, Okada S, Mori M. Nesfatin-1: an overview and future clinical application. *Endocr J* 2009; 56: 537-543.
79. Stengel A, Goebel M, Wang L, Rivier J, Kobelt P, Mönnikes H, et al. Central nesfatin-1 reduces dark-phase food intake and gastric emptying in rats: differential role of corticotropin-releasing factor2 receptor. *Endocrinology* 2009; 150: 4911-4919.
80. Li QC, Wang HY, Chen X, Guan HZ, Jiang ZY. Fasting plasma levels of nesfatin-1 in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus and the nutrient-related fluctuation of nesfatin-1 level in normal humans. *Regul Pept* 2010; 159: 72-77.
81. Buchanan CM, Phillips AR, Cooper GJ. Preptin derived from proinsulin-like growth factor II (proIGF-II) is secreted from pancreatic islet β -cells and enhances insulin secretion. *Biochem J* 2001; 360: 431-439.
82. Höög A, Hu W, Abdel-Halim SM, Falkmer S, Qing L, Grimelius L. Ultrastructural localization of insulin-like growth factor-2 (IGF-2) to the

secretory granules of insulin cells: a study in normal and diabetic (GK) rats. *Ultrastruct Pathol* 1997; 21: 457-466.

83. Reid IR. Fat and bone. *Arch Biochem Biophys* 2010; 503: 20-27.
84. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994; 372: 425-432.
85. Kelesidis T, Mantzoros CS. The emerging role of leptin in humans. *Pediatr Endocrinol Rev* 2006; 3: 239-248.
86. Muoio DM, Lynis Dohm G. Peripheral metabolic actions of leptin. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2002; 16: 653-666.
87. Gülle K, Karaöz E. Leptinler. *T Klin Tıp Bilimleri* 2000; 20: 112-121.
88. Friedman JM. The function of leptin in nutrition, weight, and physiology. *Nutr Rev* 2002; 60: 1-14.
89. Faraj M, Havel PJ, Phélis S, Blank D, Sniderman AD, Cianflone K. Plasma acylation-stimulating protein, adiponectin, leptin, and ghrelin before and after weight loss induced by gastric bypass surgery in morbidly obese subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 1594-1602.
90. McConway MG, Johnson D, Kelly A, Griffin D, Smith J, Wallace AM. Differences in circulating concentrations of total, free and bound leptin relate to gender and body composition in adult humans. *Ann Clin Biochem* 2000; 37: 717- 723.
91. Ahima RS, Prabakaran D, Flier JS. Postnatal leptin surge and regulation of circadian rhythm of leptin by feeding. Implications for energy homeostasis and neuroendocrine function. *J Clin Invest* 1998; 101: 1020-1027.
92. Klein S, Coppack SW, Mohamed-Ali V, Landt M. Adipose tissue leptin production and plasma leptin kinetics in humans. *Diabetes* 1996; 45: 984-987.

93. Himms-Hagen J. Physiological roles of the leptin endocrine system: differences between mice and humans. *Crit Rev Clin Lab Sci* 1999; 36: 575-655.
94. Schwartz MW, Peskind E, Raskind M, Boyko EJ, Porte D Jr. Cerebrospinal fluid leptin levels: relationship to plasma levels and to adiposity in humans. *Nat Med* 1996; 2: 589-593.
95. Prins JB, O'Rahilly S. Regulation of adipose cell number in man. *Clin Sci* 1997; 92: 3-11.
96. Wilding J, Widdowson P, Williams G. Neurobiology. *Br Med Bull* 1997; 53: 286-306.
97. Sinha MK, Opentanova I, Ohannesian JP, Kolaczynski JW, Heiman ML, Hale J, et al. Evidence of free and bound leptin in human circulation. *J Clin Invest* 1996; 98: 1277-1282.
98. Kamohara S, Burcelin R, Halaas JL, Friedman JM, Charron MJ. Acute stimulation of glucose metabolism in mice by leptin treatment. *Nature* 1997; 389: 374-377.
99. Chehab FF, Lim ME, Lu R. Correction of the sterility defect in homozygous obese female mice by treatment with the human recombinant leptin. *Nat Genet* 1996; 12: 318-320.
100. Malik NM, Carter ND, Murray JF, Scaramuzzi RJ, Wilson CA, Stock MJ. Leptin requirement for conception, implantation, and gestation in the mouse. *Endocrinology* 2001; 142: 5198-5202.
101. Leroy P, Dessolin S, Villageois P, Moon BC, Friedman JM, Ailhaud G, Dani C. Expression of ob gene in adipose cells. Regulation by insulin. *J Biol Chemistry* 1996; 271: 2365-2368.

102. Maeda N, Shimomura I, Kishida K, Nishizawa H, Matsuda M, Nagaretani H, et al. Diet-induced insulin resistance in mice lacking adiponectin/ACRP30. *Nat Med* 2002; 8: 731-737.
103. Hotamisligil GS, Spiegelman BM. Tumor necrosis factor alpha: A key component of the obesity-diabetes link. *Diabetes* 1994; 43: 1271-1278.
104. Kolaczynski JW, Nyce MR, Considine RV, Boden G, Nolan JJ, Henry R, et al. Acute and chronic effects of insulin on leptin production in humans: Studies in vivo and in vitro. *Diabetes* 1996; 45: 699-701.
105. Ahima RS, Flier JS. Leptin. *Annu Rev Physiol* 2000; 62: 413-37.
106. Tang-Christensen M, Havel PJ, Jacobs RR, Larsen PJ, Cameron JL. Central administration of leptin inhibits food intake and activates the sympathetic nervous system in rhesus macaques. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 711-717.
107. Kojima M, Hosoda H, Date Y, Nakazato M, Matsuo H, Kangawa K. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature* 1999; 402: 656-660.
108. Compher CW, Kinosian BP, Metz DC. Ghrelin does not predict adaptive hyperphagia in patients with short bowel syndrome. *J Parenter Enteral Nutr* 2009; 33: 428-432.
109. Pfluger PT, Kirchner H, Günzel S, Schrott B, Perez-Tilve D, Fu S, et al. Simultaneous deletion of ghrelin and its receptor increases motor activity and energy expenditure. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2008; 294: 610-618.
110. Rindi G, Necchi V, Savio A, Torsello A, Zoli M, Locatelli V, et al. Characterisation of gastric ghrelin cells in man and other mammals: studies in adult and fetal tissues. *Histochem Cell Biol* 2002; 117: 511-519.

111. Aydın S, Özkan Y, Çaylak E, Aydın S. Ghrelin and its biochemical functions. *Türkiye Klinikleri. J Med Sci* 2006; 26: 272-283.
112. Kaiya H, Van Der Geyten S, Kojima M, Hosoda H, Kitajima Y, Matsumoto M, et al. Chicken ghrelin: purification, cDNA cloning, and biological activity. *Endocrinology* 2002; 143: 3454- 3463.
113. Kojima M, Kangawa K. Ghrelin: Structure and function. *Physiol Rev* 2005; 85: 495-522.
114. Gnanapavan S, Kola B, Bustin SA, Morris DG, McGee P, Fairclough P, et al. The tissue distribution of the mRNA of ghrelin and subtypes of its receptor, GHS-R, in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 2988-2991.
115. Chan JL, Bullen J, Lee JH, Yiannakouris N, Mantzoros CS. Ghrelin levels are not regulated by recombinant leptin administration and/or three days of fasting in healthy subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 335-343.
116. Tschöp M, Wawarta R, Riepl RL, Friedrich S, Bidlingmaier M, Landgraf R, Folwaczny C. Post-prandial decrease of circulating human ghrelin levels. *J Endocrinol Invest* 2001; 24: 19-21.
117. Nakagawa E, Nagaya N, Okumura H, Enomoto M, Oya H, Ono F, et al. Hyperglycaemia suppresses the secretion of ghrelin, a novel growth-hormone-releasing peptide: responses to the intravenous and oral administration of glucose. *Clin Sci* 2002;103: 325-328.
118. Djurhuus CB, Hansen TK, Gravholt C, Orskov L, Hosoda H, Kangawa K, et al. Circulating levels of ghrelin and GLP-1 are inversely related during glucose ingestion. *Horm Metab Res* 2002; 34: 411-413.
119. Leonetti F, Iacobellis G, Ribaud MC, Zappaterreno A, Tiberti C, Iannucci CV, et al. Acute insulin infusion decreases plasma ghrelin levels in uncomplicated obesity. *Regul Pept* 2004; 122: 179-183.

120. Anderwald C, Brabant G, Bernroider E, Horn R, Brehm A, Waldhäusl W, Roden M. Insulin-dependent modulation of plasma ghrelin and leptin concentrations is less pronounced in type 2 diabetic patients. *Diabetes* 2003; 52: 1792-1798.
121. Broglio F, Arvat E, Benso A, Gottero C, Muccioli G, Papotti M, et al. Ghrelin, a natural GH secretagogue produced by the stomach, induces hyperglycemia and reduces insulin secretion in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 5083-5086.
122. Muller AF, Janssen JA, Hofland LJ, Lamberts SW, Bidlingmaier M, Strasburger CJ, van der Lely AJ. Blockade of the growth hormone (GH) receptor unmasks rapid GH-releasing peptide-6-mediated tissue-specific insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 590-593.
123. Beck B, Musse N, Stricker-Kongrad A. Ghrelin, macronutrient intake and dietary preferences in long-evants rats. *Biochem Biophys Res Commun* 2002; 292: 1031-1035.
124. Salehi A, Dornonville de la Cour C, Hakanson R, Lundquist I. Effects of ghrelin on insulin and glucagon secretion: A study of isolated pancreatic islets and intact mice. *Regul Pept* 2004; 118: 143-150.
125. Gröschl M, Topf HG, Bohlender J, Zenk J, Klusmann S, Dötsch J, et al. Identification of ghrelin in human saliva: Production by the salivary glands and potential role in proliferation of oral keratinocytes. *Clin Chem* 2005; 51: 997-1006.
126. Purnell JQ, Weigle DS, Breen P, Cummings DE. Ghrelin levels correlate with insulin levels, insulin resistance, and high-density lipoprotein cholesterol, but not with gender, menopausal status, or cortisol levels in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 5747-5752.

127. Cummings DE, Weigle DS, Frayo RS, Breen PA, Ma MK, Dellinger EP , Purnell JQ. Plasma ghrelin levels after diet-induced weight loss or gastric bypass surgery. *N Engl J Med* 2002; 346: 1623-1630.
128. Hansen TK, Dall R, Hosoda H, Kojima M, Kangawa K, Christiansen JS, Jørgensen JO. Weight loss increases circulating levels of ghrelin in human obesity. *Clin Endocrinol* 2002; 56: 203-206.
129. Arvat E, Maccario M, Di Vito L, Broglio F, Benso A, Gottero C, et al. Endocrine activities of ghrelin, a natural growth hormone secretagogue (GHS), in humans: comparison and interactions with hexarelin, a nonnatural peptidyl GHS, and GH-releasing hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 1169-1174.
130. Caminos JE, Seoane LM, Tovar SA, Casanueva FF, Dieguez C. Influence of thyroid status and growth hormone deficiency on ghrelin. *Eur J Endocrinol* 2003;147: 159-163.
131. Riis AL, Hansen TK, Moller N, Weeke J, Jorgensen JO. Hyperthyroidism is associated with suppressed circulating ghrelin levels. *J Clin Endocrinol* 2002; 147: 159-163.
132. Aimaretti G, Baffoni C, Broglio F. Endocrine responses to ghrelin in adult patients with isolated child-hood-onset growth hormone deficiency. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002; 56: 765-771.
133. Barkan AL, Dimaraki EV, Jessup SK, Symons KV, Ermolenko M, Jaffe CA. Ghrelin secretion in humans is sexually dimorphic, suppressed by somatostatin, and not affected by the ambient growth hormone levels. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 2180-2184.
134. Aydın S. Ghrelin Hormonunun Keşfi, Araştırmaları ve Klinik Uygulamaları. *Turk J Biochem* 2007; 32; 76-89.

135. Inhoff T, Wiedenmann B, Klapp BF, Mönnikes H, Kobelt P. Is desacyl ghrelin a modulator of food intake? *Peptides* 2009; 30: 991-994.
136. Chen CY, Inui A, Asakawa A, Fujino K, Kato I, Chen CC et al. Des-acyl ghrelin acts by CRF type 2 receptors to disrupt fasted stomach motility in conscious rats. *Gastroenterology* 2005; 129: 8-25.
137. Asakawa A, Inui A, Fujimiya M, Sakamaki R, Shinfuku N, Ueta Y, et al. Stomach regulates energy balance via acylated ghrelin and desacyl ghrelin. *Gut* 2005; 54: 18-24.
138. Ariyasu H, Takaya K, Iwakura H, Hosoda H, Akamizu T, Arai Y, et al. Transgenic mice overexpressing des-acyl ghrelin show small phenotype. *Endocrinology* 2005; 146: 355-364.
139. Zhang W, Chai B, Li JY, Wang H, Mulholland MW. Effect of des-acyl ghrelin on adiposity and glucose metabolism. *Endocrinology* 2008; 149: 4710-4716.
140. Rodriguez A, Gomez-Ambrosi J, Catalan V, Gil MJ, Becerril S, Sainz N et al. Acylated and desacyl ghrelin stimulate lipid accumulation in human visceral adipocytes. *Int J Obes* 2009; 33: 541-552.
141. Flegal KM, Carroll MD, Ogden CL, Curtin LR. Prevalence and trends in obesity among US adults, 1999-2008. *JAMA*. 2010; 303: 235-241.
142. Onat A, Dursunoğlu D, Kahraman G, Ökçün B, Dönmez K, Keleş İ, Sansoy V. Türk erişkinlerinde ölüm ve koroner olaylar: TEKHARF çalışması kohortunun 5 yıllık takibi. *Turk Kardiyol Dern Ars* 1996; 24: 8-15.
143. Hatemi H, Turan N, Arık N, Yumruk V. Türkiye Obezite ve Hipertansiyon Taraması Sonuçları (TOHTA). *Endokrinolojide Yönelişler Dergisi* 2002; 11: 1-15.
144. Kozan O, Oguz A, Abaci A, Erol C, Ongen Z, Temizhan A, Celik S. Prevalence of the metabolic syndrome among Turkish adults. *Eur J Clin Nutr* 2007; 61: 548-553.

145. LaCoursiere DY, Bloebaum L, Duncan JD, Varner MW. Population-based trends and correlates of maternal overweight and obesity. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192: 832-839.
146. Ehrenberg HM, Dierker L, Milluzzi C, Mercer BM. Prevalence of maternal obesity in an urban center. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 187: 1189-1193.
147. Yeh J, Shelton JA. Increasing prepregnancy body mass index: analysis of trends and contributing variables. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 193: 1994-1998.
148. Haffner SM, Mykkanen L, Festa A. Insulin resistant prediabetic subjects have more atherogenic risk factors than insulin-sensitive prediabetic subjects: implications for preventing coronary heart disease during the prediabetic state. *Circulation* 2000; 191: 975-980.
149. Eckel RH, Krauss RM: American Heart Association call to action: obesity as a major risk factor for coronary heart disease. *Circulation* 1998; 97: 2099-2100.
150. Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute 2001. NIH Publication No. 01-3670.
151. Mahley RW, Palaoğlu KE, Atak Z. Turkish Heart Study: Lipids, lipoproteins, and apolipoproteins. *J Lipid Res* 1995; 36: 839-859.
152. Bruckert E, Giral P, Ratzin V, Poynard T, Chapma MJ, Opolon P, et al. A constellation of cardiovascular risk factors is associated with hepatic enzyme elevation in hyperlipidemic patients. *Metabolism* 2002; 51: 1071-1076.
153. Clark JM, Brancati FL, Diehl AM. The prevalence and etiology of elevated aminotransferase levels in the United States. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 960-967.
154. Ramanjaneya M, Chen J, Brown JE, Tripathi G, Hallschmid M, Patel S, et al. Identification of nesfatin-1 in human and murine adipose tissue: a novel depot-

specific adipokine with increased levels in obesity. *Endocrinology* 2010;151: 3169-3180.

155. Tsuchiya T, Shimizu H, Yamada M, Osaki A, Oh-I S, Ariyama Y, et al. Fasting concentrations of nesfatin-1 are negatively correlated with body mass index in non-obese males. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2010; 9: 1-5.
156. Atsuchi K, Asakawa A, Ushikai M, Ataka K, Tsai M, Koyama K, et al. Centrally administered nesfatin-1 inhibits feeding behaviour and gastroduodenal motility in mice. *Neuroreport* 2010; 21: 1008-1011.
157. Gonzalez R, Tiwari A, Unniappan S. Pancreatic beta cells colocalize insulin and pronesfatin immunoreactivity in rodents. *Biochem Biophys Res Commun* 2009; 17; 643-648.
158. Yang G, Li L, Chen W, Liu H, Boden G, Li K. Circulating preptin levels in normal, impaired glucose tolerance, and type 2 diabetic subjects. *Ann Med* 2009; 41: 52-56.
159. Nakahara K, Okame R, Katayama T, Miyazato M, Kangawa K, Murakami N. Nutritional and environmental factors affecting plasma ghrelin and leptin levels in rats. *J Endocrinol* 2010; 207: 95-103.
160. Sharma A, Bartell SM, Baile CA, Chen B, Podolsky RH, McIndoe RA, She JX. Hepatic gene expression profiling reveals key pathways involved in leptin-mediated weight loss in ob/ob mice. *PLoS One* 2010; 16: 5.
161. Bradley RL, Cheatham B. Regulation of ob gene expression and leptin secretion by insulin and dexamethasone in rat adipocytes. *Diabetes* 1999; 48: 272-278.
162. Bell-Anderson KS, Bryson JM. Leptin as a potential treatment for obesity: progress to date. *Treat Endocrinol* 2004; 3: 11-18.

163. Harvey J, Mckenna F, Herson PS, Spanswick D, Ashford LJ. Leptin activates ATP-sensitive potassium channels in the rat insulin-secreting cell line, CRI-G1. *J Physiol* 1997; 504: 527-535.
164. Wauters M, Considine RV, Van Gaal LF. Human leptin: from an adipocyte hormone to an endocrine mediator. *Eur J Endocrinol* 2000; 143: 293-311.
165. Malmström R, Taskinen MR, Karonen SL, Jarvinen HY. Insulin increases plasma leptin concentrations in normal subjects and patients with NIDDM. *Diabetologia* 1996; 39: 993-996.
166. Mantzoros CS, Moschos S, Avramopoulos I, Kaklamani V, Liolios E, Doulgerakis DE, et al. Leptin concentrations in relation to body mass index and the tumor necrosis factor-alpha system in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 3408-3413.
167. McGregor GP, Desaga JF, Ehlenz K, Fischer A, Heese F, Hegele A, et al. Radioimmunological measurement of leptin in plasma of obese and diabetic human subjects. *Endocrinology* 1996; 137: 1501-1504.
168. Widjaja A, Stratton IM, Horn R, Holman RR, Turner R, Brabant G. UKPDS 20: plasma leptin, obesity, and plasma insulin in type 2 diabetic subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 654-657.
169. Kamegai J, Tamura H, Shimizu T, Ishii S. Regulation of the ghrelin gene: Growth hormone-releasing hormone upregulates ghrelin mRNA in the pituitary. *Endocrinology* 2001; 142: 4154-4157.
170. Masuda Y, Tanaka T, Inomata N, Ohnuma N. Ghrelin stimulates gastric acid secretion and motility in rats. *Biochem Biophys Res Commun* 2000; 276: 905-908.
171. Tolle V, Zizzari P, Tomasetto C, Rio MC, Epelbaum J, Bluet-Pajot MT. In vivo and in vitro effects of ghrelin/motilin-related peptide on growth hormone secretion in the rat. *Neuroendocrinology* 2001; 73: 54-61.

172. Van der Lely AJ, Tschöp M, Heiman ML. Biological, physiological, pathophysiological and pharmacological aspects of ghrelin. *Endocr Rev* 2004; 25: 426-457.
173. Şahin İ. Diyetle İndüklenmiş Obez Sıçanlarda Ghrelinin Organ Dağılım Haritalarıyla Birlikte Serum Ghrelin, Paraoksonaz Ve Arilesteraz Düzeylerinin Araştırılması. Uzmanlık Tezi, Elazığ: Fırat Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Biyoloji Bölümü, 2009.
174. Cowley MA, Smith RG, Diano S, Tschöp M, Pronchuk N, Grove KL, et al. The distribution and mechanism of action of ghrelin in the CNS demonstrates a novel hypothalamic circuit regulating energy homeostasis. *Neuron* 2003; 37: 649-661.
175. Poykko SM, Kellokoski E, Horkko S, Kauma H, Kesaniemi YA, Ukkola O. Low plasma ghrelin is associated with insulin resistance, hypertension and the prevalence of type 2 diabetes. *Diabetes* 2003; 52: 2546-2553.

6. ÖZGEÇMİŞ

1982 yılında Elazığ'da doğdum. İlköğretim 5. sınıfa kadar Kahramanmaraş Muallim Hayrullah İlkokulu'nda tamamladıktan sonra, orta öğretim ve liseyi Elazığ Anadolu Lisesi'nde tamamladım. 1999 yılında yükseköğrenime başladığım Elazığ Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden 2005 yılında mezun oldum. Haziran 2006 tarihinde Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Kliniği'nde başladığım ihtisasa devam etmekteyim. Evli ve bir çocuk annesiyim.