OBEZİTE BİYOKİMYASI

3. BÖLÜM

Ali COŞKUN[1]

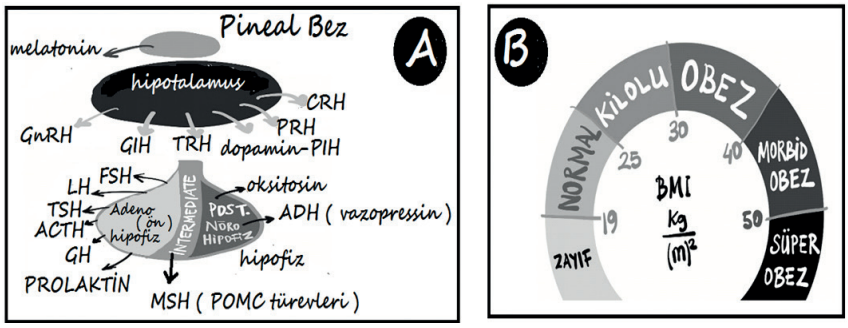
Obezite dünya sağlık örgütünün (DSÖ) tanımına göre vücut yağ dokusunda sağlığı bozacak şekilde aşırı ya da anormal biçimde yağ depolanmasıdır. Vücudun 3 temel bileşeni olan karbohidratlar, yağlar ve proteinlerin, aralarındaki dengenin aşırı şekilde yağlar lehine bozulmasına obezite denir. Termodinamiğin birinci yasasının ihlali obeziteye yol açar. Termodinamiğin birinci yasasına göre bir sistemin dahili enerjisi, sisteme yapılan net ısı transferi (Q) ile sistemin üzerine uygulanan net işin (W) toplamıdır. Yani harcadığından çok besin alırsan obez olursun (1, 2).

Obezite; Tip 2 Diabetes Mellitus (DM), kardiyovasküler hastalıklar (KVH), stroke (serebro vasküler ataklar), hipertansiyon (HT) hatta kanser gibi çok çeşitli ve yaygın hastalıklarla birlikte görülmekte ve bu hastalıkların prevelansını önemli ölçüde artırmaktadır.

Obezite birlikte bulunduğu tüm hastalıklarda daha fazla morbidite ve erken mortalite oluşturduğu için, ciddi şekilde takip edilmeli ve tedavi edilmelidir. Sadece tedavi edilmekle her şey bitmiş sayılmamalı, vücutta yaptığı ve yapmış olabileceği tahribatlar da gözlenmeli; doğru zamanlarda müdahale edilmelidir. Obezite tedavisi başarılı olarak sona erse bile, hasta kendi başına bırakılmamalı, zaman zaman beden kitle indeksi ve kan değerleri ölçülerek kontrol altında tutulmalıdır. Obezite tedavi periyodundayken hastaya, gözlem altında ve yakın takipte olduğu özellikle hissettirilmelidir.

Obezitede de işlevsel halde olan hipotalamus, hipofiz, pineal (epifiz) bez arkı iyi etüt edilmeli, aksayan yönler ortaya çıkarılmalıdır (Şekil 14-A ve Şekil 14-B).

[1] Biyokimya ve Klinik Biyokimya Uzmanı, Ünye Özel Çakırtepe Hastanesi
E-mail: auc.bdr@gmail.com



Şekil 14-A ve B: Şekil 14-A: Hipotalamus-hipofiz-pineal bez salgıları gösterilmiştir (GnRH : Gonadotropik releasing hormon, GIH : Growth İnhibe edici hormon-somatostatin, TRH: Tiroid releasing-salgılatıcı hormon, PIH: Prolaktin İnhibe edici hormon-Dopamin, PRH: Prolaktin salgılatıcı-releasing hormon, CRH: Kortikotropin releasing hormon ADH: Anti diüretik hormon-vazopressin, GH: Growth hormon, ACTH: Adrenokortikotropik Hormon, TSH: Tiroid Stimülan Hormon, LH: Luteinizan hormon, FSH: Follikül Stimülan hormon, MSH: Melanosit stimüle edici hormon) Şekil 14-B: BKİ (BMI: Body Mass İndex, Vücut Kitle İndeksi) ölçüleri gösterilmiştir.

Obezite ile savaşta başarı elde edebilmek için obezitede adipoz doku ve ürettikleri adipokinler çok iyi bilinmelidirler (Şekil 17).

Adipokin ailesine her geçen gün yenileri katılmaktadır, en çok bilinenler ise leptin, adiponektin, rezistin, TNF alfa, interlökin-6, visfatin, vaspin, apelin, asilasyon uyarıcı protein, plazminojen aktivatör inhibitör faktör-1, renin anjiotensin sistem proteinleri, fasting induced adipoz faktör, nasfetindir (2-4).

Obezite, her türlü hastalığın ortaya çıkmasını kolaylaştıran bir zemin hazırladığı gibi, insan yaşamının kalitesini oldukça düşürmekte, yaşam süresini ise kısaltmaktadır (5-8). Yapılan araştırmalar, gözlemler göstermiştir ki obezite ve fazla kiloya bağlı ortaya çıkabilen hastalıkların birçoğu, kiloların kaybedilmesiyle azalmakta, hatta tamamen ortadan (hipertansiyon, diyabet, apne vs.) kalkmaktadır. Örneğin obez bir hipertansiyonlu bireyde, her 5 kilogram zayıflama için, kişinin sistolik basıncında yaklaşık 10 mm-Hg, diastolik kan basıncında ise yaklaşık 5 mm-Hg bir düşme ve düzelme görülmektedir (9-11).

Erişkin insanlarda obezite en pratik olarak beden kitle indeksi (BKİ) değerlendirmesi ile yapılmaktadır. BKİ=Ağırlık (kg)/boy'un karesi (m^2) şeklinde hesaplanmaktadır. BKİ>25 olan kişiler fazla kilolu BKİ>30 olanlar ise obez sınıfına girmektedir (3). Bel çevresi ölçülerek de obezite hakkında bilgi sahibi olunabilmektedir.

Obezite Etiyolojisinde genetik varyasyonlar rol alabildiği gibi, Cushing sendromu da etiyolojide rol oynayabilir, klinik ya da subklinik hipotiroidizm, insülinoma gibi nadir endokrin nedenler de psikolojik kültürel faktörler birlikte ya da her

biri bağımsız olarak obezite etiyolojisinde rol alabilmektedir (12).

Yapılan çalışmalarda BKİ nin %75'ten daha fazla genetik geçişi olduğunu göstermektedir. Prader-Willi, Angelman ve Wilson-Turner Sendromları gibi bazı genetik sendromların sıklıkla obezite ile birlikte olduğu, obezite etiyolojisinde rol oynadıkları görülmüştür. Hem gen özelliği hem de çevresel faktörler ve ikisi birlikte kümülatif etki ile kilo alma yönünde çok kritik rol almaktadırlar.

Yapılan birçok çalışmada gösterildiği gibi, BKİ değeri kilolu veya obez kişilerde genetik varyasyonların da olabileceğine obezite ve genetik konusunda değinmiştik (12-19).

Obezitenin sebep olduğu ya da birlikte bulunduğu hastalıklarla olan ilişkisi çok çeşitli nedenlerle ilişkilendirilmektedir. Bunlar içerisinde önemli bir tanesi de oksidatif stres faktörüdür. Oksidatif stres çeşitli organ ve dokulara etki ederek ateroskleroz, hipertansiyon, diyabet ve kanser patogenezinde rol almaktadır.

Yapılan araştırmalar göstermiştir ki: Adipoz dokudaki kronik fakat, düşük derecedeki inflamasyonlar (adipositokin/adiponektin salınımındaki düzensizlikler), obezite ilişkili insülin direncinin patogenezinde önemli rol oynamaktadır (20-24).

Adipoz Dokunun Biyofonksiyonları

Adipoz doku asla pasif bir yağ deposu değildir. Adipoz doku, enerji dengesinde ve metabolizmanın sevk ve idaresinde rol oynadığı gibi, konakçının antiinflamatuar yanıtlarında ve immün sisteminde de rol oynamaktadır.

Vücut ağırlığının yaklaşık %40'ı iskelet kası, %10'u kemik, %10'u bağ dokusu ve deri, %40'ı ise yağ dokusu ve organlardır. Yağ dokusunun da %72'si yağlardan oluşur, %22'sinde su vardır, sadece %6'sı ise proteindir. Kasta da oranlar aşağı yukarı aynıdır ama nitelikleri değişmiştir, sırasıyla en çok su, protein ve yağ vardır.

Doğumdan hemen sonra insan vücudunun %12'si yağdan oluşmaktadır. İlk 6 ay sonunda %30 yağ oranı varken, hareketlenme yani yürüme başlayınca yağ oranı %18'e düşmektedir. Ergenlikte kadınlarda yağ oranı erkeklere göre yaklaşık %10 daha fazla olduğu yapılan çalışmalarda bildirilmiştir.

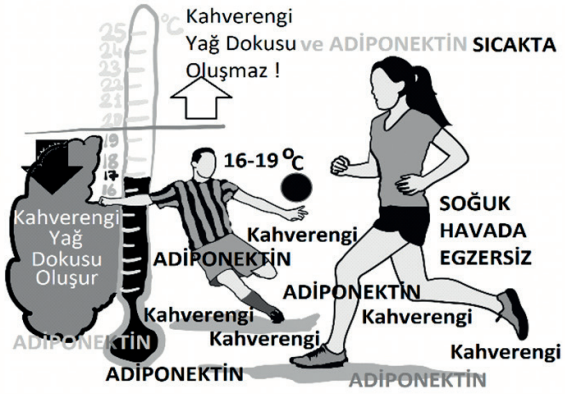
Temelde vücut yağları esansiyel yağlar ve subkutan depo yağlar olmak üzere ikiye ayrılır. Esansiyel yağların (beyaz yağ dokusu) en önemli görevi iç organları korumak için onların çevresini sarmalarıdır. Subkutan depo yağlar ise erkeklerde genellikle karın bölgesinde (elma tipi), kadınlarda ise kalça bölgesinde (armut

tipi) bulunmaktadır. Erkeklerdeki depo yağların egzersiz ile kadınlara göre daha çabuk eridiği birçok çalışmada belirtilmiştir (11, 25).

Kas hücreleri enerji yakmamıza yardımcı olurken, yağ hücreleri enerji depolamamıza yardım eder. Her ikisi arasında en önemli fark ise mitokondri sayılarıdır. Kas hücresinde oldukça fazla sayıda mitokondri var iken; yağ hücresinde oldukça az miktardadır. Kas hücresine yakın sayıda mitokondrisi olan yağ hücre tipine ise kahverengi yağ dokusu (Brown) denir ve sadece bebeklikte vardır. Görevi thermo (ısı) regülasyondur ve ısı üreterek bebeği ısıtır. Kahverengi yağ dokusu bebek için hayati olmakla birlikte bazen yetişkinlerde de görülür. Büyük hacimli beyaz yağ hücresine kıyasla, kahverengi yağ dokusunda hücreler daha küçük hacimlidir.

Kahverengi yağ hücresinde, beyaz yağ hücrelerinden farklı olarak bolca mitokondri ve bunların içinde de bolca DEMİR bulunur. Demir, kahverengi yağ dokusunda mitokondri içerisinde yağların yakılmasında görev alır.

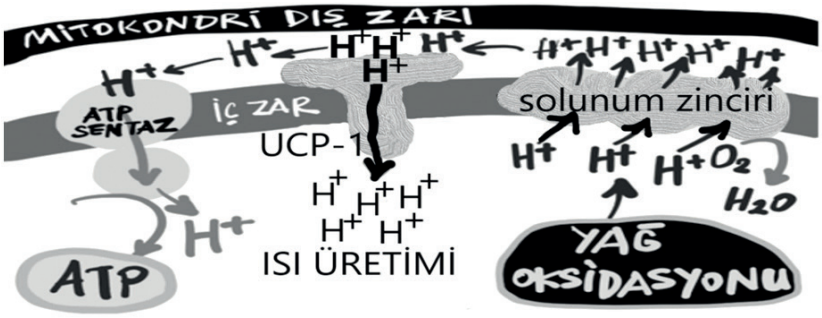
Aslında herkesin vücudunda az bir miktar kahverengi yağ hücresi mevcuttur, fakat bunu aktif hale getirebilmek, sayılarını artırabilmek için en uygun ortam, ortalamanın altında oda ısısıdır (16-19 ºC). Bu düşük derecedeki oda ısısında en az 1-2 ay çalışılması, uyunması ve düzenli egzersiz yapılması durumunda bir görüşe göre beyaz yağ dokusundan kahverengi yağ dokusuna dönüşüm olur, bir görüşe göre de bağımsız olarak kahverengi yağ dokusu katlanarak artar, insülin hassasiyeti artar (Şekil 15).



Şekil 15: Kahverengi yağ dokusu ve adiponektin artışı için gereken şartlar.

Kahverengi-Brown yağ dokusunun ısı üretmesi: Soğuk ortam ısısında, yağ hücrelerini innerve eden sinir uçlarından noradrenalin salınarak yağ hücresindeki

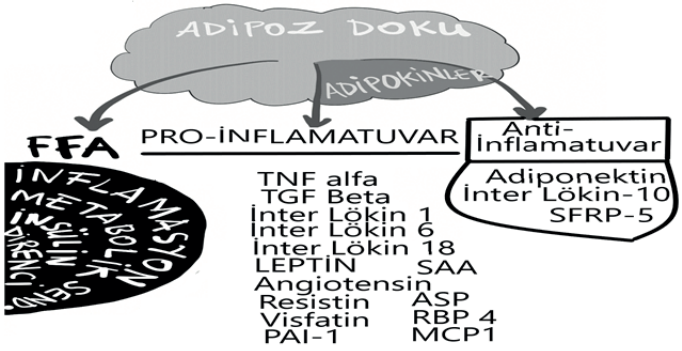
LİPAZ uyarılmakta ve trigliseritler hidrolize uğramaktadır. Yağ asitleri ve gliserol oluşmaktadır. Serbest kalan yağ asitleri oksijen harcayarak metabolize olurken, kahverengi yağ dokusu sıcaklığı artmaktadır. Çünkü yağ dokusu içindeki mitokondrilerde iç zar üzerinde THERMOGENIN (UCP 1, Uncoupling Protein 1) isimli zar proteini ısı oluşturmaktadır (Brown yağ dokusu, Şekil 16).



Şekil 16: Kahverengi yağ dokusunda Thermogenin fonksiyonu.

Cinsiyet hormonları (öströjen, progesteron, testosteron), adrenokortikal hormonların (androjenler-DHEA-öströjen-testosteron, glukokortikoidler-kortizol, mineralokortikoidler-aldosteron) da katkısı ile vücuttaki yağ dağılımı erkek ve dişide farklı olarak belirlenir.

Adipoz doku aktif bir endokrin organ gibi davranır. Üstelik bu organ sistemik bir etkiye sahiptir (26). Sistemik etkisi vardır çünkü: Büyük organlar arasındaki karşılıklı iletişimi, adipoz dokudan salınan birçok biyoaktif moleküller olan adipokinler sağlamaktadırlar ve bu trafik çok yoğundur (27).



Şekil 17: Adipokinler'in bazıları.

Adipokin ailesi oldukça kalabalık bir ailedir ve her geçen gün yeni adipokinler keşfedilmektedir. Bazıları keşfedilmiştir ancak henüz fonksiyonları tam olarak bilinememektedir. En çok bilinen adipokinler ise leptin, adiponektin, rezistin, TNF alfa, IL-6, visfatin, vaspin, apelin, asilasyon uyarıcı protein (ASP), plazminojen aktivatör inhibitör faktör-1 (PAI-1), renin anjiyotensin sistem proteinleri, fasting induced adipoz faktör (FIAF), nasfetindir.

İştah düzenlenmesi iki yolla düzenlenir. Kısa ve uzun sinyal ile.

Birincisi: Yemekten yemeğe öğünden öğüne kısa dönem sinyal etkili gastrointestinal kaynaklı moleküllerin yardımıyla gerçekleşmektedir (ghrelin, kolesistokinin CCK, peptit YY vs.).

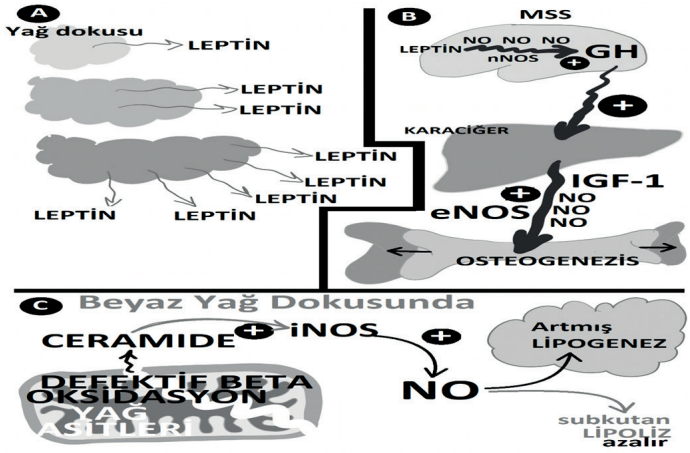
Şekil 18: Gastro-intestinal salgıların bazıları (CCK-PZ: Kolesistokinin -pankreozimin, VİP: Vazoaktif İntestinal Polipeptit, PP: Pankratik Polipeptit, GLP -1,2: Glukagon Benzeri Peptit).

İkincisi: Daha uzun periyotlarda günden güne, aydan aya, yıldan yıla değişen daha uzun dönem sinyal etkili moleküllerin (leptin, insülin) yardımıyla gerçekleşir. Uzun dönem sinyaller triaçil gliserol depolarının durumunu yansıtmakta ve leptin ile kontrol edilmektedir (1).

Leptin

167 aminoasit içeren 16 kDa ağırlığında bir polipeptittir ve yağ dokusu (adipoz), gastrik epitelyum ve plasentada eksprese olmaktadır Leptin salınımında vücuttaki yağ hücrelerinin büyüklüğü ve yerleşimi rol oynadığı görülmektedir. Leptin ritmik olarak salınmakta ve bu salınım yemek alımıyla da ilişkilendirilmektedir

(28, 29). Leptin, kan beyin bariyerini geçerek beyine ulaşır ve beyindeki etkisini hipotalamusdaki HAN reseptörlerine bağlanarak yerine getirdiği belirtilmektedir (30). Adipoz doku yağ deposu ne kadar büyük ise o kadar çok leptin salgılar (Şekil 17). Bunun amacı aslında kompenzasyondur, adaptasyondur. Çünkü beklenir ki; leptin bu adipoz doku artışına karşı iştahı kessin, fakat leptin direnci geliştiği için leptin fonksiyon dışı kalır. Leptin kan düzeyi obezitede artarken, anoreksiya nervoza'da azalır, yani leptin direnci sadece şişmanlarda gelişmektedir, zayıflarda gelişmemektedir (29).



Şekil 19-A: Yağ dokusundan cüsseye göre Leptin salınımı. Şekil 19-B: Leptin kemik yapımını NO, IGF-1 ile uyarır, yıkımını ise inhibe eder (MSS: Merkezi Sinir Sistemi, GH: Growth Hormon, IGF-1: İnsülin Like Growth faktör, NO: Nitrik oksit, eNOS: endotelial Nitrik Oksit Sentaz, nNOS: nöronal Nitrik Oksit Sentaz) Şekil 19-C: Beyaz yağ dokusunda defektif beta oksidasyon var ise oluşacak obezitenin nedeni şekilde gösterilmiştir (NO: Nitrik Oksit, iNOS: indüklenebilir Nitrik Oksit Sentaz- NOS3, B-ox.: Beta oksidasyon).

Leptin vücutta hematopoezi düzenlediği gibi, anjiyogenez ile yara iyileşmesini düzenler, NO aracılığı ile immün ve inflamatuar yanıtta rol oynar, termogenezisi artırır, NO aracılığı ile cinsel gelişim üzerine etki eder; üreme, mide barsak işlevlerinin düzenlenmesi, sempatik sinir sistemi faaliyetleri, kemik metabolizması (Şekil 19 B, Şekil 20) gibi çok sayıda vücut faaliyetini düzenler (31).

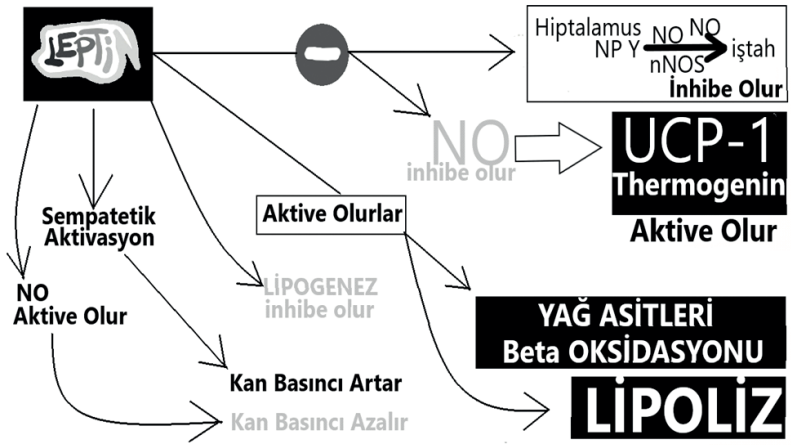
Leptinin obezite yönünden faaliyeti ise doyma ve enerji alımını düzenleyen bir adipokin olmasıdır (32). Toklukta salınan leptinin, obezite geliştiğinde plazma düzeyleri artar, vücut ağırlığı azaldığında ise plazma düzeyleri azalır (33). Hipotalamusta vücudun kilo ve enerji dengesinin kontrol altında tutulduğu bir merkez

vardır. Bu nedenle de leptin reseptörleri çoğunlukla hipotalamus ve beyinde lokalizedir.

Leptinin vücuttaki esas işlevi, hipotalamusta oreksijenik (yemek yeme, iştah) sinyal iletimini baskılayarak, anoreksijenik (yemek yememe, iştahı kesme) sinyal iletimini aktive ederek fazla kilo alımına dolayısıyla obeziteye engel olmaktır (34).

Hipotalamusta kendi reseptörüne bağlanarak Nöropeptid Y salgılanmasını baskılar ve tokluk hissinin devamını (Şekil 9 ve 10) sağlar (35, 36). Aşırı kilolu ve obez bireylerde yüksek leptin düzeyleri olmasına rağmen iştah yine de baskılanmaz çünkü leptin rezistansı vardır. Dışarıdan leptin verilse de işe yaramaz, obeziteyi düzeltemez. Leptin rezistansının obezitenin altında yatan temel patoloji olduğu düşünülse de, bunun bir neden değil sonuç olduğunu düşündüğümden, bu ihtimali zayıf buluyorum. Çünkü metabolik sendromda da hiperinsülinizm olur fakat işlevsizdir, çünkü insülin direnci vardır ve insülin direnci neden değil sonuçtur (37). İştah ve metabolizma üzerine olan etkilerinin yanında leptinin sempatik sinir sistemini aktive ederek hipotalamus üzerinden kan basıncını da yükselttiği (Şekil 18) düşünülmektedir (38).

Leptinin yağ dokusundaki sentezi bozulduğu takdirde, dışarıdan besin alımı kontrolsüz olarak artar, obezite ve T-hücre immün yetmezliği görülür. İnsülin, hiperinsülinizm, kortikosteroidler ve obezitenin kendisi, adipoz dokuyu uyarırlar ve leptin üretimini/salınımını başlatırlar. Bunun sonucunda hipertrigliseridemi ve hiperleptinemi oluşturur. Leptin antidiyabetik özelliktedir ve anti-obesite hormonudur. Leptos yunanca kelime anlamı itibariyle kuru, ince-zayıf demektir. Tokluk durumu leptin salınımını artırırken, açlık ve Diyabetes Mellitus, leptin salınımını baskılar. Açlık, insülin salınımını da baskılamaktadır. Bir saatin üzerindeki egzersiz ve sigara içilmesi leptin düzeyini azaltır. Eğer bir hastada leptin ölçümü yapıldığında leptin seviyesi hep stabil ise o hastada leptin direnci vardır (15, 29, 39, 40).



Şekil 20: Leptin'in bazı etkileri (NO: Nitrik Oksit, nNOS: nöronal Nitrik Oksit Sentaz, NOS1, eNOS: endotelial Nitrik Oksit Sentaz, NOS2 – özellikle lipoliz'de uyarılarak görev yapar, TA: Kan basıncı, UCP 1: Uncoupling Protein, Thermogenin, NPY: Nöropeptit Y).

Leptin bir nitrik oksit (NO) bağımlı vazodilatatördür. Argininden NO sentaz (NOS) enzimince sentez edilen NO, en güçlü vazodilatörlerden biridir. NO, aynı zamanda liposoluble bir serbest radikaldir. NO oluşturan NO sentaz enzimi nöronalNOS, endotelialNOS ve indüklenebilenNOS olmak üzere 3 tiptir (41).

Plazma leptin konsantrasyonu adipoz doku miktarıyla koreledir; bu nedenle aslında bağımsız bir kardiyovasküler hastalık (CVH) risk faktörüdür. Leptin fizyolojik olarak insülin direncini azaltır. Kilo azaltıcı (anoreksijenik) etkisinden bağımsız olarak, hipoglisemik etkiye sahiptir. Obez bireylerde leptin direnci vardır ayrıca hepsi hiperinsülinemiktir (15, 37, 38, 42-45).

Adiponektin

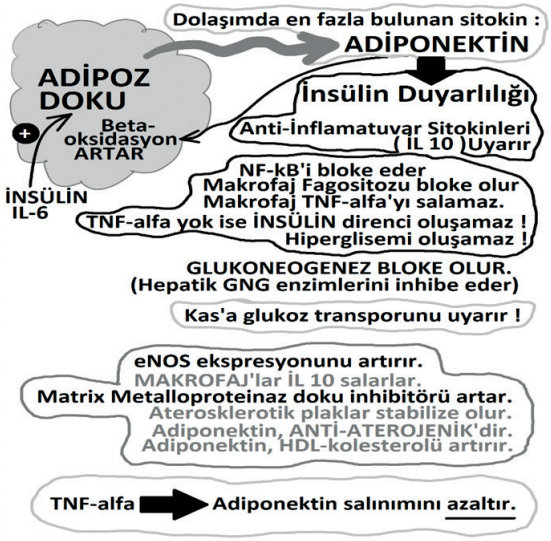
Adiponektin (AMP 1) Kromozom 3q27'de kodlanan adipoz doku kökenli bir sitokin proteindir (Şekil 20). Adiponektinin insülin duyarlılığını artırdığı, antiinflamatuvar sitokinleri uyardığı ve fagositik aktiviteyi bloke ettiği bilinmektedir. Fagositik aktiviteyi bloke etmesinin nedeni makrofaj aktivitesini uyaran NF-kB (Nükleer Faktör Kappa Binding)'yi inhibe etmesindendir. Böylece makrofajlar fagositoz yapamaz hale gelmekte ve TNF-α (TNF alfa) salgılayamamaktadırlar. TNF-α, insülin direnci ve hiperglisemiden de sorumludur. Adiponektin bunu önlemektedir. Adiponektin geninde mutasyon olursa insülin direnci, BKİ ve bel çevresinde artış meydana gelmektedir.

Adiponektin dolaşımda en yüksek oranda bulunan sitokindir. Enerji dengesi, glukoz ve lipit metabolizmasının düzenlenmesinde görev almaktadır. Adiponektin, insülin etkisiyle salındığı için glukoneogenezi inhibe eder (46). Şu unutulmamalıdır: Eğer obez bir insan zayıflatılacak ise, glukagon etkisindeki glukoneogenez her yönüyle iyi bilinmelidir.

Adiponektinin, hepatik glukoneogenez enzimlerini inhibe ederek karaciğerde endojen glukoz üretim oranını azalttığı bilinmektedir. Kas dokusuna glukoz transportunu ve yağ asit oksidasyonunu artırmaktadır (47). Yapılan çalışmalarda endotelyal hücrelerde eNOS (endotelial Nitrik Oksit Sentaz) ekspresyonunu artırdığı da bildirilmiştir. Makrofajlarda antiinflamatuar bir sitokin olan IL-10 üretimini artırarak matrix metalloproteinaz doku inhibitörü üretimini artırmaktadır. Böylece aterosklerotik plakların stabilizasyonunda (antiaterojenik) rol almaktadır (48).

Adiponektin kan düzeyleri artınca; plazma HDL ve glukoz düzeyi de artmaktadır, kardiyovasküler hastalık faktörlerinden kan basıncı, LDL kolesterol ve TG düzeyleri ise azalmaktadır. Yani adiponektin, kalp ve damar hastalıklarını önleme eğilimindedir. Adiponektin, kalp damar hastalıkları için bağımsız güçlü bir negatif risk faktörüdür (49-51).

Kan adiponektin düzeyi azalırsa, yağ dokusu miktarından bağımsız olarak insülin direnci gelişir, hiperinsülinemi ve Tip 2 DM gelişimiyle de ilişkili bir tablo ortaya çıkar (52). Adiponektin salınımının IL-6 tarafından artırıldığı, TNF-α tarafından azaltıldığı düşünülmektedir, Şekil 21'de de gösterilmiştir (53, 54).



Şekil 21: Adiponektin, TNF-α ve IL 6.

Şişmanlarda adiponektin seviyesinin düşük olmasının nedeni olarak artmış TNF-α düzeyleri ve insülin direnci gösterilmekle birlikte, adiponektin seviyesinin tıpkı kahverengi yağ dokusundaki gibi kilo kaybı, kalori kısıtlaması ve soğukta arttığı bildirilmiştir (55).

Adipositlerden salınan TNF-α ve rezistin gibi peptitlerin aksine adiponektinin insülin direnci, dislipidemi, Tip 2 DM ve ateroskleroz gibi metabolik hastalıklardan koruyucu rolü olduğu düşünülmektedir (56). Yapılan çalışmalarda hepatomegali, karaciğer yağlanması, normal olmayan AST (aspartat aminotransferaz) değerleri ve alkole bağlı olmayan karaciğer yağlanmasıyla yakından ilgili olduğu hayvan deneylerinde gösterilmiştir. Adiponektinin bilinen en önemli işlevleri ise antiaterojenik ve antiinflamatuar etkileridir (57). Yapılan bazı çalışmalarda adiponektin düzeylerinin tiroid hormon düzeylerinden etkilendiği vurgulanmaktadır. Bazı çalışmalarda Graves hastalarında hipertiroidizmi olanlarda adiponektin düzeylerinin, hipertiroidizmi olmayanlara göre daha yüksek olduğunu rapor etmişlerdir (58). Ancak bununla birlikte bazı çalışmalarda da adiponektin ile TSH ve tiroid hormon düzeyleri arasında direkt bir ilişki bulunamamıştır (59).

Tümör Nekroz Faktör-α (TNF-α)

Dolaşımdaki TNF-α'nın en büyük kaynağı yağ dokusu olmakla birlikte etkisini reseptörleri aracılığıyla göstermektedir. TNF-α'nın yanı sıra reseptörleri de yağ dokuda eksprese edilmektedir. Visseral yağ dokusunda üretimi daha fazladır. Organ yağlanması ne kadar fazla ise TNF-α o kadar fazladır. TNF-α'nın obezite-ye etkisi leptine benzemektedir. TNF-α, insülin sinyal mekanizmalarını bozarak birçok dokuda insülin direnci meydana getirmektedir. TNF-α'nın yağ dokusunda apoptozisi indüklediğine dair bilgiler mevcuttur. TNF-α, artmış serbest yağ asidi salınımına neden olarak aterojenik dislipidemiye yol açmaktadır. Artan BKİ ve yağ doku miktarıyla plazma TNF-α miktarı arasında pozitif bir ilişki var iken; kilo kaybı, zayıflama ve yağ dokudaki azalmayla TNF-α miktarlarının azaldığı gösterilmektedir. Plazma TNF-α düzeyiyle HDL kolesterol arasında da negatif bir korelasyon görülmektedir (60-62).

Interlökin 6 (IL-6)

Hem adipoz doku hem de iskelet kasında üretilen IL-6, hem inflamatuar hem de antiinflamatuar olmak üzere birbirine zıt iki farklı süreçte rol almaktadır. IL-6'nın yağ dokusundaki üretimi ve dolaşımdaki miktarı obezitede, bozulmuş glukoz toleransında ve insülin direncinde artarken; kilo kaybında azalmaktadır (63).

IL–6 reseptörleri iştah ve enerji alımıyla ilgili işlevlerde fonksiyon gördüğü için, beyinde özellikle hipotalamusta bulunur. IL-6, glikojen fosforilaz aktivitesini uyararak glikojen yıkımını artırır, glikojen sentezini baskılar ve karaciğer glukoz üretiminde artışa sebep olur.

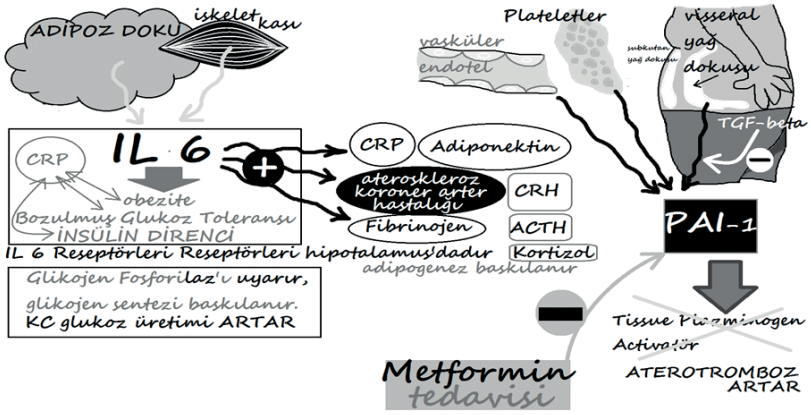
IL-6, C-reaktif protein (bir akut faz proteini) üretiminin önemli uyaranıdır (33, 64). Yüksek IL-6 seviyeleri koroner arter hastalıkları ve ateroskleroz ile pozitif korelasyon göstermektedir. IL-6'nın endotelyal adezyon kuvvet moleküllerinin salınmasını artırdığı, karaciğerde de fibrinojen ve prokoagulan maddelerin salınımını artırdığı gösterilmiştir (65). CRH, ACTH ve kortizol salınımını artırdığı ayrıca adipogenezi baskılayıp adiponektin salınmasını artırdığı da gösterilmiştir.

C-Reaktif Protein (CRP)

Yüksek C-reaktif protein (CRP) düzeyleri artmış bel çevresi, insülin rezistansı, BKİ ve hiperglisemi gibi metabolik sendromun komponentleri ile pozitif korelasyon göstermektedir. CRP'nin daha çok insülin direnci olan obezlerde yükseldiği ve insülin direnci olmayanlarda yükselmediği belirtilmektedir. Ayrıca bir kişide metabolik sendromun varlığı ya da derecesine bakılmaksızın gelecekte olabilecek kardiyovasküler hastalıkların gelişimi, CRP düzeyleri ile ilişki gösterebilmektedir. Özellikle kronik olarak 1 mg/L düzeyinde çıkan yüksek duyarlıkta CRP ölçümleri bu konuda anlamlı bir işaret olabilmektedir.

Plazminojen Aktivatör İnhibitör Faktör-1 (PAI-1)

Bir serin proteaz inhibitörü olan plazminojen aktivatör inhibitör faktör-1 (PAI-1) intra-abdominal yağ dokusu, plateletler ve vasküler endotelden üretilmektedir. Doku plazminojen aktivatör inhibisyonu yapar ve fibrinoliz yıkımının ve aterotrombozun monitörizasyonu için kullanılır. Plazma düzeyleri, abdominal obezitesi olan göbekli insanlarda ve inflamatuar durumlarda artmıştır. Bu durumun intravasküler tromboz riskini artırabileceği ve bu nedenle kardiyovasküler hasarlara neden olabileceği görüşü hakimdir (91). Yağ hücrelerinde PAI-1 sentezi ve insülin aktivitesi, TGF-beta tarafından bloke edilir. Yüksek serum PAI-1 seviyeleri diyet, kilo kaybı ve metformin tedavisi ile düşer (Şekil 22).



Şekil 22: IL 6, CRP ve PAI-1

Adipsin

Adipsin yağ dokusundan üretilir, asilasyon stimüle edici protein (ASP)'nin ön molekülüdür. Adipsin başlıca yağ dokusu metabolizmasında işlev görür. Kompleman işlevlerinde görev alır. Kilo ile doğru orantılıdır. Şişman insanlarda kanda yüksek düzeylerde tespit edilir. Kilo kaybı ve uzamış açlıkta, oruçlarda, kanda adipsin düzeyleri düşer.

Asilasyon Stimüle Edici Protein (ASP)

Adipsin yağ hücrelerinden sentez edildikten sonra stromoya salgılanır ve burada ASP'ye çevrilir. ASP lipogenezde görev alır. ASP lipoprotein lipaz aktivitesini de artırır ve lipogenez uyarılır. ASP, glukoz taşıyıcılarının hücre membranlarından (yağ ve kas hücreleri) geçişini sağlar. Yağ asidi ve trigliserit sentezinde kullanılan gliserol–3-fosfat'ın sentezinde kullanılan glukozu sağlar. ASP vücutta yağ hücre büyüklüğünü düzenler. ASP, glukozun hücre içine girişini artırdığı ve hızlandırdığı için, pankreas beta hücrelerinden glukozun uyardığı insülin salınımında da artışa neden olur (66).

Vaspin

Vaspin adipoz dokuda üretilen serpin ailesi (serin proteaz inhibitörleri) üyesi bir maddedir. İntraselüler ve ekstraselüler serpinler; kan pıhtılaşması, inflamasyon, immün direnç, fibrinoliz ve iskemiden korunma gibi olaylarda rol alır (67, 68).

Vaspinin kanda artışı; mRNA sentezini, obeziteyi, insülin direncini ve Tip 2 DM'yi de artırmaktadır (69-72).

Nesfatin-1

Nukleobindin 2, protein molekülü, enzimle kısalır ve kesilirse, Nesfatin-1 oluşmaktadır. Besin alımını durdurma ve iştahı kesme görevi vardır, çünkü hipotalamusta bulunan tokluk molekülü Nesfatin-1'dir. Diğer fragmanları Nesfatin-2 ve Nesfatin-3'tür. Nesfatin 1'in tokluk molekülü olması, leptinden bağımsızdır ve Nesfatin-1 de leptin gibi kan beyin bariyerini geçer (43, 73, 74).

Nesfatin-1'i beyinde salgılayan nöronlar; su alımını azaltması, ortalama arteryel basıncı artırması, anksiyeteye, strese yol açması, epilepsiye neden olması gibi çeşitli olumsuz durumlardan sorumlu tutulmaktadır (73).

Nesfatin-1'in olumsuz olabilecek bu davranış şekillerine karşın, tokluk molekülü olduğu için, konumuz olan obezite tedavisinde ümit verici bir molekül olacağı da kesindir. Fakat diğer olumsuzlukları nasıl bertaraf edebileceğimiz hakkında uzun çalışmaların yapılmasına da ihtiyaç vardır. Nesfatin-1'in subkutan uygulamasının besin alımını azaltması ve uzun süreli etki gösterdiği bilinmektedir (75-77).

Rezistin

Rezistin obezite ve metabolik sendrom ile bağlantılı bir polipeptit hormondur. Rezistin sinyal molekülü olarak glukoz toleransını ve insülinin hücrelere etkisini bozar. Hücrelerin glukoz alımını ve insüline duyarlılığını azaltır. İnsülin direncine neden olur (78).

Visfatin (pre B hücre koloni artırıcı faktör, Nicotinamide phosphoribosyl transferase=NAMT)

İnsan visseral adipoz dokusunda yüksek düzeyde bulunur. Lenfositlerden de eksprese edilebilir, sitokindir (79). Visseral dokuda üretilmekle birlikte iskelet kası, karaciğer, kemik iliği ve lenfositlerde de bulunmaktadır. Visfatin expresyonu; lipopolisakkarit, IL-1B, TNF-alfa, IL-6 gibi insülin direncine zemin hazırlayan sitokinler ile kontrol edilmektedir (80).

Visfatin insülinomimetik ve glukoz düşürücü özelliklere sahip olmakla birlikte inflamasyon ve endotel hasarının indüklenmesinde de görevleri bulunmaktadır (81). Intraselüler NAMT, NAD biyosentezinde görev yapmaktadır (82). Serum Visfatin seviyeleri IL-6, CRP, MCP-1 gibi inflamatuar belirteçlerin kan seviyeleri ile doğru orantılıdır (83, 84).

Visfatin düzeylerinin arttığı diğer durumlara örnek vermek gerekirse; osteoartrit, akut akciğer hasarı, inflamatuar barsak hastalıkları, enfeksiyonla indüklenen erken doğum, sepsis ve psöriyazis gibi inflamasyonla giden durumlar örnek verilebilir (85). Damar düz kas hücrelerindeki aterosklerotik plaklarda immünreaktif visfatin saptandığından, kardiyovasküler hastalıklar yönünden de visfatinin, ateroskleroz marker'ı olarak kullanılabileceği de yaygın bir görüştür (86-89). Şekil 23'te adipsin, ASP, vaspin, rezistin ve visfatin gösterilmiştir.

Şekil 23: Adipsin, ASP, Vaspin, Nesfatin, Rezistin, Visfatin.

Obezite'de Diğer Hematolojik ve Biyokimyasal Parametreler

Yapılan çalışmalarda obez kadınlarda anemi sıklığı; normal kilolu ve metabolik sendromlu kadınlardan istatiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte, daha fazla olduğu ifade edilmektedir. Metabolik sendrom hastalarında hsCRP, ürik asit, albümin-kreatinin oranı (spot idrar), HOMA-IR düzeyi, TSH seviyesi, obez ve kontrol gruplarına göre anlamlı olarak yüksek bulunmaktadır. Metabolik sendrom hastalarında hsCRP ile BKİ arasında da anlamlı pozitif korelasyon bulunmaktadır. Obez hastalarda B12 vitamini düzeyleri normal sağlıklı kişilere göre oldukça düşüktür. BKİ ve B12 vitamini düzeyleri arasında negatif korelasyon bulunmuştur (39, 90). Obez ve aşırı kilolu insanlarda demir eksikliği anemisi de sık görülmektedir (91).

Ghrelin

Genellikle mide fundusundan salınan 28 aminoasitlik küçük bir peptit hormondur. Ghrelin yapısında bir de 3. Aminoasit serine bağlı olarak 8 karbonlu ve yarı ömrü 20 dakika olan oktanil yağ asidi vardır. Eğer oktanil gurubu olmaz ise Ghre-

lin, biyoaktif değildir. Bundan başka beyinde, paratiroid bezlerinde, tükrük bezlerinde, ince barsaklarda, plasentada, pankreasın alfa hücrelerinde (serumdan daha çok burada vardır), akciğerlerde, kondrositlerde, böbreklerde, testislerde (leydig hücrelerinde), ovariumlarda ve immün hücrelerde de sentezlenir. Özellikle Ig A salgılama yapan endokrin hücrelerin beşte birinde Ghrelin mRNA'sı vardır.

Dolaşımdaki ghrelinin çoğu mide fundusundan salgılanan tipidir. Gastrektomi geçiren hastalarda serum ghrelin düzeyleri azalmıştır. İlginç olarak ghrelin bitkilerde de (erik ve dut) vardır. Kısaltması G-HH (Ghrelin Hunger-açlık hormonu) şeklinde gösterilir. Büyüme (growth) hormon salgılatıcı etkisi vardır.

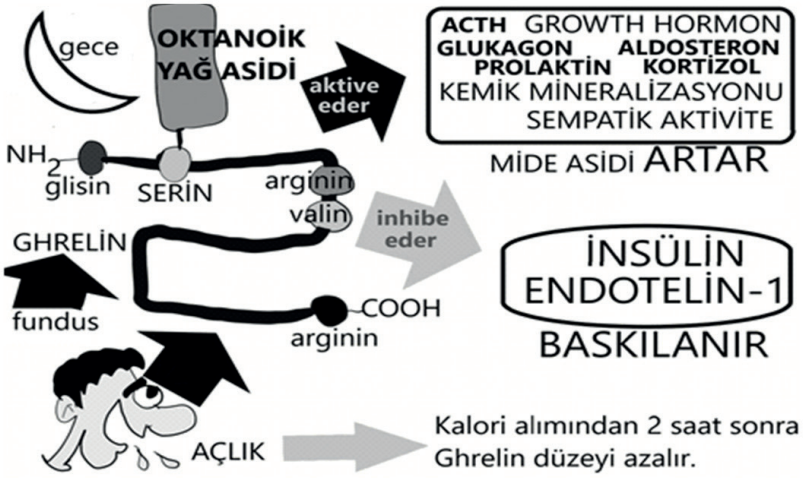
Açlık eğer 48 saate uzarsa, hipotalamus Growth Hormon Sekresyon Resptörü (GHS-R) 8 kat artar, ghrelin de artar. Ghrelin, Growth Hormon salınımını uyarmaktadır. Acaba açlık veya az yemek, büyümeyi daha çok artırabilir mi? Akromegali hastalarında ghrelin kan düzeyleri düşüktür, bunun nedeni bu hastalarda yükselmiş olan Growth hormon ve İnsülin Like Growth Faktör 1 (IGF 1)'dir.

Ghrelin hormonu laboratuvarda ölçülürken, serum proteazlarla çabuk parçalandığı için, ölçüm sıvısına aprotinin ilave edilir. Eğer ghrelin hemen ölçülmeyecek bir sene -70 °C'de muhafaza edilecek ise, yapısı bozulamasın bakteri üremesin diye seruma 1N HCl'in 1/10'luk solüsyonu koruyucu olarak ilave edilir.

Ghrelin ve gastrointestinal motilin peptitleri birbirine çok benzer. Gen yapıları da benzerdir. Her ikisi de üst gastrointestinal kısımda sentezlenir, barsak motilitesini etkilemekte ve hipofizden GH salgılanmasını uyarmakta ve artırmaktadır. G-HH, hipofiz, nöroendokrin, tiroid, pankreas ve akciğer tümörlerinde de salgılanmaktadır. Bunun zıddı olarak mide tümörlerinde ve tükrük bezi tümörlerinde ghrelin salınamaz, iştah kesilir.

HIV virüsü taşıyan hastalarda ghrelin düşük düzeyde seyrederken, kronik alkoliklerde ghrelin düzeyleri yüksektir.

Ghrelin geni 3p25-26 kromozom üzerinde kodlanmıştır (3. Kromozom). Ghrelin hipofizde GH, TSH, prolaktin salgılayan hücrelerde sentezlenirken; ACTH (Adrenokortikotrofik hormon) ve GnRH (Gonadotrofik Releasing Hormon) salgılayan hücrelerde ise sentez edilemez. Ghrelin, iştahı stimüle eder, ayrıca GH, ACTH, aldosteron, glukagon, prolaktin, GHRH ve kortizolü stimüle eder, sekresyonlarını artırır. Ghrelinin formül yapısı ve etkileri Şekil 24'te gösterilmiştir.



Şekil 24: Ghrelinin formül yapısı ve etkileri.

Açlık, midede ghrelin ekspresyonunu artırmakta ve ghrelini uyarmaktadır; tokluk ise inhibe etmektedir. Ghrelinin kanda en yüksek seviyesi gece yarısını geçtikten sonra saat 02:00 ile 04:00 arasındadır. Açlıkta artan ghrelin seviyeleri, yemek yendikten 2 saat sonra düşmektedir. Açlık 3 gün sürerse ghrelin seviyeleri normal seviyede kalıp, değişmemektedir. Tokluk sonrası ghrelin baskılanması alınan kaloriyle ve alınan glukozun kimyasal enerji katkısı ile ilgilidir ancak asla mide duvarının tokluk sonucu fiziksel olarak gerilmesiyle ilgili değildir.

Oreksijenik Vagal afferent nöronlarda ghrelin reseptörleri sentez edilir ve afferent uçlara kadar taşınır. Ghrelin, mide asidi salgılanmasını ve mide motilitesini artırır. Vagal afferent blokajı ve vagatomi ile ghrelin salınımı azalır, iştah azalır. Anorektik peptitler (bombesin, kolesistokinin) ve leptin ise vagal afferent aktivitesini artırır. Ghrelin vagal uyarıyı inhibe eder. Gastrektomide fundus hücrelerinin kaybedilmesiyle birlikte ghrelin azalır, böylece GH stimüle olamaz ve kemik doku kaybolur (kemik rezorpsiyonu). Ghrelin kemik mineralizasyonunu artırır.

Ghrelin hipotansiyon yapar. Yani açlık, hipertansiyon hastalarına ghrelinin etkisi düşünüldüğünde faydalı olabilmektedir. Ghrelin enjeksiyonu, damarlarda genişleme yapar ve tansiyonu düşürür.

Tokluk sonrası artan kan glukoz düzeyi, normal seviyeye düşmeden ghrelin normale düşmez, Önce glukoz normale döner, yaklaşık yarım saat sonra da Ghrelin normalae döner.

GLP 1 (Glukagon Like-benzeri Peptit), insülin salgılatan olarak bilinir, fizyolojik tokluk sağlar. Glukoz alımından sonra ortaya çıkan toklukda hem ghrelin hem de GLP 1 seviyeleri düşer.

Yağlı diyetle beslenenlerde ghrelin kan düzeyleri yükselirken, yağsız diyetle beslenenlerde ghrelin kan düzeyleri düşmektedir. Düşük yağlı diyetle beslenenlerde ağırlık kaybı ortaya çıkmakta fakat bu durum ghrelin düzeyinde herhangi bir değişmeye neden olamamakta iken, leptin düzeylerini artırmıştır. Çünkü düşük yağlı diyet, leptin düzeylerini uyarmaktadır. Ghrelin, glukoza duyarlıdır, yağa duyarlı değildir. Proteinden yoksun diyetler de ghrelin düzeyini artırır. Buradan da anlaşılıyor ki ghrelin salınması, glukoz ile birlikte proteine de duyarlıdır.

İnsülin direnci olan hastalarda, Tip 2 DM olan hastalarda kan ghrelin seviyeleri düşüktür.

Leptin ile ghrelin arasında birbirlerini etkileyen bir mekanizma yoktur. Buna rağmen leptin ile ghrelin düzeyleri arasında negatif bir ilişki vardır. Ancak bu negatif ilişki, kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda işlemez, o nedenle kronik böbrek yetmezliğinde olan hastalarda hem leptin hem de ghrelin kan düzeyleri artmaktadır.

Obez olan kişilerde kan ghrelin düzeyleri, zayıf bireylere göre daha düşüktür. Yani zayıf kişilerde ghrelin yüksektir. Zayıflamak maksadıyla yapılan düşük kalorili diyetlerde kilo kaybı yaşanırsa, ghrelin düzeyi artmaktadır.

Toklukta ortaya çıkan insülinin ghrelin düzeylerini inhibe ettiği gösterilmiştir. Hiperinsülinemi, normoglisemik hastalarda bile ghrelin seviyesini azaltır. Ghrelin de insülini sevmez ve insülin sekresyonunu inhibe eder.

Kolon mukoza hücreleri tarafından tok karnına iken salgılanan Peptid YY (PYY), ghrelin seviyesini azaltır. Gastrin, kolesistokinin ve glukagon ise ghrelin seviyesini artırır. İnsanlarda Pankreatik polipeptidin ghrelin seviyesine herhangi bir etkisi gösterilememiştir.

Gençlerde ve kadınlarda ghrelin düzeyleri artmışken, yaşlı bireylerde ghrelin düzeyleri azalmaktadır. Kadınlarda ghrelin düzeyleri menapozdan etkilenmemektedir. Ghrelin kalp üzerine yararlı etkilere sahiptir. Dışarıdan ghrelin verilirse, sempatik aktivite baskılanır, böylece kalp atım hızı ve arteriyel kan basıncı azalmaktadır. Ghrelin, endotelin 1'i baskılar. Leptin ise kalp için zararlıdır ve sempatik aktiviteyi artırır.

Hipertiroidide hiperfajinin nedeni ghrelin değildir, çünkü ghrelin düzeyleri bu hastalarda düşüktür.

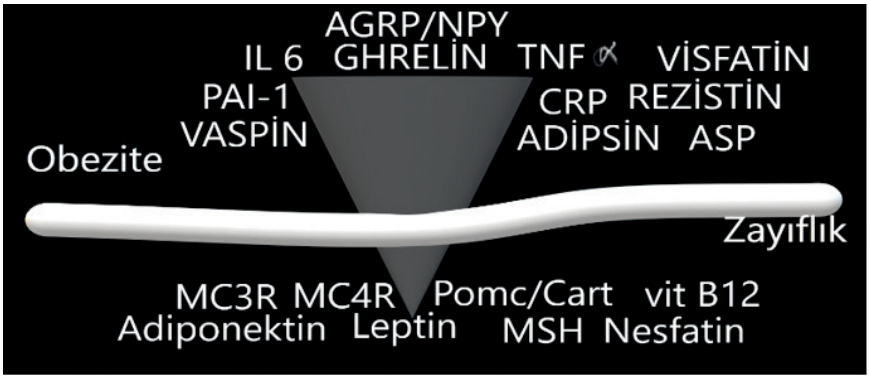
Normalde gıda alımı sonrası düşen ghrelin düzeyleri, Anoreksia Nervosa'da gıda alımı sonrasında düşmemektedir.

Gebeliğin ilk trimestrinde ghrelin kan düzeyleri diğer trimestirlere göre daha yüksektir. Miadında doğan bebeklerde, erken doğan bebeklere oranla ghrelin düzeyleri daha yüksektir. Bebeğin kord kanından alınan numunede ghrelin düzeyi, anne kanından daha yüksektir. Polikistik over sendromlu hastalarda ghrelin düzeyleri değişken olabilmektedir.

Obstrüktif sleep apne (tıkayıcı uyku apnesi) bulunan hastalarda ghrelin düzeyleri yüksek bulunmuştur. Çünkü uykuyu etkileyen faktörlerden birisi de iştah ve yiyecek alımının nöroendokrin düzenlenmesidir. Ghrelin verilen kişiler daha rahat uyumaktadırlar.

Ghrelin, kanda HDL'ye bağlanmaktadır. HDL'ye aynı zamanda bir kan esterazı olan paraoksanaz da bağlıdır. Muhtemelen paraoksanaz, Ghrelin'deki yağ asidinin (oktanoik asit) açil bağlarını des-açilasyonla kırarak ghrelini inaktif forma getirmektedir (2-4, 11, 25, 40, 42, 74, 92-109)

Şekil 25'te özetle obezite genetiğinde rol oynayan moleküller gösterilmiştir.



Şekil 25: Obezite genetiği ve biyokimyası olarak anlatılan bu derlemede, aynı ve karşı yöndeki moleküllerin toplu olarak gösterilmesi.

Son Söz

Kanda demir ve B12 vitamini eksik olmamalı, sigara ve alkolden uzak durulmalıdır. HDL kolesterol seviyesi sağlıklı yürüyüşlerle artırılmalı ki, ghrelin aktivitesi oktanoik asit koparılarak inhibe edilsin. Ghrelin kandırılmalı; yani az kalori alınıp ghrelinin 2 saat sonra düzeyinin düşmesi beklenmeli, aç karnına ve zifiri

karanlık-ışıksız ortamda veya soluk kırmızı ışık ortamında uyunmalı. Soğuk sayılacak (16-19 °C) bir ortamda düzenli olarak spor yapılmalı ki kahverengi yağ dokusu oluşsun, adiponektin salgılansın.

Anahtar Kelimeler: Adipokin, Sitokin, Adiponektin, Adipsin, Nesfatin -1, Rezistin, Visfatin.

Kaynakça

1. KILINÇ F, GÖZEL N. Obezite ve Genetik.
2. Barsh GS, Schwartz MW. Genetic approaches to studying energy balance: perception and integration. Nature Reviews Genetics. 2002;3(8):589-600.
3. MEMİŞOĞULLARI R, ADMIŞ Ö. Obezite Biyokimyası. Türkiye Klinikleri Aile Hekimliği-Özel Konular. 2015;6(3):14-21.
4. İnanç M. Obezitede önemli bir risk faktörü: Genetik mekanizma.
5. Fontaine KR, Redden DT, Wang C, Westfall AO, Allison DB. Years of life lost due to obesity. Jama. 2003;289(2):187-93.
6. Dw H. James Wp. Obesity. Lancet. 2005;9492:1197-209.
7. Kopelman PG. Obesity as a medical problem. Nature. 2000;404(6778):635-43.
8. Flegal KM, Graubard BI, Williamson DF, Gail MH. Cause-specific excess deaths associated with underweight, overweight, and obesity. Jama. 2007;298(17):2028-37.
9. Anderson JW, Conley SB, Nicholas AS. One hundred–pound weight losses with an intensive behavioral program: changes in risk factors in 118 patients with long-term follow-up. The American journal of clinical nutrition. 2007;86(2):301-7.
10. Ross R, Dagnone D, Jones PJ, Smith H, Paddags A, Hudson R, et al. Reduction in obesity and related comorbid conditions after diet-induced weight loss or exercise-induced weight loss in men: a randomized, controlled trial. Annals of internal medicine. 2000;133(2):92-103.
11. Harper'ın Resimli Biyokimyası. 31 ed. Yücel D, Rodwell V, editors: Güneş Kitapevleri; 2019.
12. ALGÜL S, ÖZÇELİK O. Obezite Tedavisi İçin Umut Verici Yeni Bir Peptid: Nesfatin-1.
13. Stunkard AJ, Harris JR, Pedersen NL, McClearn GE. The body-mass index of twins who have been reared apart. New England journal of medicine. 1990;322(21):1483-7.
14. Moll PP, Burns TL, Lauer RM. The genetic and environmental sources of body mass index variability: the Muscatine Ponderosity Family Study. American journal of human genetics. 1991;49(6):1243.
15. Sikaris KA. The clinical biochemistry of obesity. The Clinical Biochemist Reviews. 2004;25(3):165.
16. Gazzerro P, Caruso M, Notarnicola M, Misciagna G, Guerra V, Laezza C, et al. Association between cannabinoid type-1 receptor polymorphism and body mass index in a southern Italian population. International journal of obesity. 2007;31(6):908-12.
17. Dahlman I, Arner P. Obesity and polymorphisms in genes regulating human adipose tissue. International Journal of Obesity. 2007;31(11):1629-41.
18. Duarte SFP, Francischetti EA, Genelhu-Abreu V, Barroso SG, Braga JU, Cabello PH, et al. p. Q223R leptin receptor polymorphism associated with obesity in Brazilian

multiethnic subjects. American Journal of Human Biology: The Official Journal of the Human Biology Association. 2006;18(4):448-53.
19. Rankinen T, Zuberi A, Chagnon YC, Weisnagel SJ, Argyropoulos G, Walts B, et al. The human obesity gene map: the 2005 update. Obesity. 2006;14(4):529-644.
20. Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. Adipose expression of tumor necrosis factor-alpha: direct role in obesity-linked insulin resistance. Science. 1993;259(5091):87-91.
21. Weisberg SP, McCann D, Desai M, Rosenbaum M, Leibel RL, Ferrante AW. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. The Journal of clinical investigation. 2003;112(12):1796-808.
22. Xu H, Barnes GT, Yang Q, Tan G, Yang D, Chou CJ, et al. Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance. The Journal of clinical investigation. 2003;112(12):1821-30.
23. Furukawa S, Fujita T, Shimabukuro M, Iwaki M, Yamada Y, Nakajima Y, et al. Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. The Journal of clinical investigation. 2017;114(12):1752-61.
24. Houstis N, Rosen ED, Lander ES. Reactive oxygen species have a causal role in multiple forms of insulin resistance. Nature. 2006;440(7086):944-8.
25. Peker İ, Çiloğlu F, Buruk Ş, Bulca Z. Egzersiz biyokimyası ve obezite. Nobel Tıp Kitapevleri, İstanbul. 2000:68-74.
26. Heiker JT. Vaspin (serpinA12) in obesity, insulin resistance, and inflammation. Journal of Peptide Science. 2014;20(5):299-306.
27. Galic S, Oakhill JS, Steinberg GR. Adipose tissue as an endocrine organ. Molecular and cellular endocrinology. 2010;316(2):129-39.
28. Cancello R, Tounian A, Poitou C, Clement K. Adiposity signals, genetic and body weight regulation in humans. Diabetes & metabolism. 2004;30(3):215-27.
29. Semerci CN. Obezite ve genetik. Gülhane Tıp Dergisi. 2004;46(4):353-9.
30. Baynes J, Dominiczak MH. Medical biochemistry: Elsevier Health Sciences; 2009.
31. Meier U, Gressner AM. Endocrine regulation of energy metabolism: review of pathobiochemical and clinical chemical aspects of leptin, ghrelin, adiponectin, and resistin. Clinical chemistry. 2004;50(9):1511-25.
32. Margetic S, Gazzola C, Pegg G, Hill R. Leptin: a review of its peripheral actions and interactions. International journal of obesity. 2002;26(11):1407-33.
33. Kaur J. A comprehensive review on metabolic syndrome. Cardiology research and practice. 2014;2014.
34. Porte Jr D, Baskin DG, Schwartz MW. Leptin and insulin action in the central nervous system. Nutrition reviews. 2002;60(suppl_10):S20-S9.
35. Jequier E. Leptin signaling, adiposity, and energy balance. Annals of the New York Academy of Sciences. 2002;967(1):379-88.
36. Havel PJ. Control of energy homeostasis and insulin action by adipocyte hormones: leptin, acylation stimulating protein, and adiponectin. Current opinion in lipidology. 2002;13(1):51-9.
37. Hutley L, Prins JB. Fat as an endocrine organ: relationship to the metabolic syndrome. The American journal of the medical sciences. 2005;330(6):280-9.
38. Carlyle M, Jones OB, Kuo JJ, Hall JE. Chronic cardiovascular and renal actions of leptin: role of adrenergic activity. Hypertension. 2002;39(2):496-501.

39. DENİZ G, SAYGI Ş. Leptin, İnsülin Ve Diabet. Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi. 2003;23(2):170-3.
40. Üçok K, Gökbel H. Egzersizin leptin düzeylerine etkileri. Genel Tıp Dergisi. 2004;14(3):121-4.
41. Becerril S, Rodríguez A, Catalán V, Ramírez B, Unamuno X, Portincasa P, et al. Functional relationship between leptin and nitric oxide in metabolism. Nutrients. 2019;11(9):2129.
42. Lee YS. The role of leptin-melanocortin system and human weight regulation: lessons from experiments of nature. Annals Academy of Medicine Singapore. 2009;38(1):34.
43. Shirasaka T, Takasaki M, Kannan H. Cardiovascular effects of leptin and orexins. American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology. 2003;284(3):R639-R51.
44. Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, Kriauciunas A, Stephens TW, Nyce MR, et al. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. New England Journal of Medicine. 1996;334(5):292-5.
45. Ahbab S, Yenigün M. Yağ Dokusu Hormonları; Genel Bir Bakış. Haseki Tıp Bülteni. 2011;49:96-8.
46. Cesur G, Gökçimen A. Yağ dokusunun işlevsel sırları. 2012.
47. Eckel RH, Alberti KG, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. The lancet. 2010;375(9710):181-3.
48. Ouchi N, Walsh K. Adiponectin as an anti-inflammatory factor. Clinica chimica acta. 2007;380(1-2):24-30.
49. Matsuzawa Y, Funahashi T, Kihara S, Shimomura I. Adiponectin and metabolic syndrome. Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology. 2004;24(1):29-33.
50. Kazumi T, Kawaguchi A, Sakai K, Hirano T, Yoshino G. Young men with high-normal blood pressure have lower serum adiponectin, smaller LDL size, and higher elevated heart rate than those with optimal blood pressure. Diabetes care. 2002;25(6):971-6.
51. Pischon T, Girman CJ, Hotamisligil GS, Rifai N, Hu FB, Rimm EB. Plasma adiponectin levels and risk of myocardial infarction in men. Jama. 2004;291(14):1730-7.
52. Fumeron F, Aubert R, Siddiq A, Betoulle D, Péan F, Hadjadj S, et al. Adiponectin gene polymorphisms and adiponectin levels are independently associated with the development of hyperglycemia during a 3-year period: the epidemiologic data on the insulin resistance syndrome prospective study. Diabetes. 2004;53(4):1150-7.
53. Maeda N, Takahashi M, Funahashi T, Kihara S, Nishizawa H, Kishida K, et al. PPARγ ligands increase expression and plasma concentrations of adiponectin, an adipose-derived protein. Diabetes. 2001;50(9):2094-9.
54. Fasshauer M, Kralisch S, Klier M, Lossner U, Bluher M, Klein J, et al. Adiponectin gene expression and secretion is inhibited by interleukin-6 in 3T3-L1 adipocytes. Biochemical and biophysical research communications. 2003;301(4):1045-50.
55. Tsao T-S, Lodish HF, Fruebis J. ACRP30, a new hormone controlling fat and glucose metabolism. European journal of pharmacology. 2002;440(2-3):213-21.
56. Duncan BB, Schmidt MI, Pankow JS, Bang H, Couper D, Ballantyne CM, et al. Adiponectin and the development of type 2 diabetes: the atherosclerosis risk in communities study. Diabetes. 2004;53(9):2473-8.

57. Bełtowski J. Adiponectin and resistin--new hormones of white adipose tissue. Medical Science Monitor. 2003;9(2):RA55-RA61.
58. Yaturu S, Prado S, Grimes SR. Changes in adipocyte hormones leptin, resistin, and adiponectin in thyroid dysfunction. Journal of cellular biochemistry. 2004;93(3):491-6.
59. Ozcelik F, Yuksel C, Arslan E, Genc S, Omer B, Serdar MA. Relationship between visceral adipose tissue and adiponectin, inflammatory markers and thyroid hormones in obese males with hepatosteatosis and insulin resistance. Archives of medical research. 2013;44(4):273-80.
60. Xydakis AM, Case CC, Jones PH, Hoogeveen RC, Liu M-Y, Smith EOB, et al. Adiponectin, inflammation, and the expression of the metabolic syndrome in obese individuals: the impact of rapid weight loss through caloric restriction. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2004;89(6):2697-703.
61. Krauss RM. Lipids and lipoproteins in patients with type 2 diabetes. Diabetes care. 2004;27(6):1496-504.
62. Sheu WH-H, Lee W-J, Chang R-L, Chen Y-T. Plasma tumor necrosis factor α levels and insulin sensitivity in hypertensive subjects. Clinical and experimental hypertension. 2000;22(6):595-606.
63. Fernandez-Real J-M, Vayreda M, Richart C, Gutierrez C, Broch M, Vendrell J, et al. Circulating interleukin 6 levels, blood pressure, and insulin sensitivity in apparently healthy men and women. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2001;86(3):1154-9.
64. Diamant M, Lamb HJ, van de Ree MA, Endert EL, Groeneveld Y, Bots ML, et al. The association between abdominal visceral fat and carotid stiffness is mediated by circulating inflammatory markers in uncomplicated type 2 diabetes. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2005;90(3):1495-501.
65. Piconi L, Quagliaro L, Da Ros R, Assaloni R, Giugliano D, Esposito K, et al. Intermittent high glucose enhances ICAM-1, VCAM-1, E-selectin and interleukin-6 expression in human umbilical endothelial cells in culture: the role of poly (ADP-ribose) polymerase. Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2004;2(8):1453-9.
66. Guerre-Millo M. Adipose tissue and adipokines: for better or worse. 2008.
67. Silverman GA, Bird PI, Carrell RW, Church FC, Coughlin PB, Gettins PG, et al. The serpins are an expanding superfamily of structurally similar but functionally diverse proteins evolution, mechanism of inhibition, novel functions, and a revised nomenclature. Journal of Biological Chemistry. 2001;276(36):33293-6.
68. Law RH, Zhang Q, McGowan S, Buckle AM, Silverman GA, Wong W, et al. An overview of the serpin superfamily. Genome biology. 2006;7(5):1-11.
69. Klöting N, Berndt J, Kralisch S, Kovacs P, Fasshauer M, Schön MR, et al. Vaspin gene expression in human adipose tissue: association with obesity and type 2 diabetes. Biochemical and biophysical research communications. 2006;339(1):430-6.
70. Teshigawara S, Wada J, Hida K, Nakatsuka A, Eguchi J, Murakami K, et al. Serum vaspin concentrations are closely related to insulin resistance, and rs77060950 at SERPINA12 genetically defines distinct group with higher serum levels in Japanese population. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2012;97(7):E1202-E7.
71. Youn B-S, Klöting N, Kratzsch J, Lee N, Park JW, Song E-S, et al. Serum vaspin concentrations in human obesity and type 2 diabetes. Diabetes. 2008;57(2):372-7.

72. Körner A, Neef M, Friebe D, Erbs S, Kratzsch J, Dittrich K, et al. Vaspin is related to gender, puberty and deteriorating insulin sensitivity in children. International Journal of Obesity. 2011;35(4):578-86.
73. Könczöl K, Pintér O, Ferenczi S, Varga J, Kovács K, Palkovits M, et al. Nesfatin-1 exerts long-term effect on food intake and body temperature. International journal of obesity. 2012;36(12):1514-21.
74. Ayada C, Toru Ü, Korkut Y. Nesfatin-1 and its effects on different systems. Hippokratia. 2015;19(1):4.
75. Oh 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(7112):709-12.
76. Yosten GL, Samson WK. Nesfatin-1 exerts cardiovascular actions in brain: possible interaction with the central melanocortin system. American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology. 2009;297(2):R330-R6.
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(2):662-71.
78. Ukkola O. Resistin-a mediator of obesity-associated insulin resistance or an innocent bystander? European Journal of Endocrinology. 2002;147(5):571-4.
79. Fukuhara A, Matsuda M, Nishizawa M, Segawa K, Tanaka M, Kishimoto K, et al. Visfatin: a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin. Science. 2005;307(5708):426-30.
80. Ognjanovic S, Bao S, Yamamoto S, Garibay-Tupas J, Samal B, Bryant-Greenwood G. Genomic organization of the gene coding for human pre-B-cell colony enhancing factor and expression in human fetal membranes. Journal of molecular endocrinology. 2001;26(2):107-18.
81. Kralisch S, Klein J, Lossner U, Bluher M, Paschke R, Stumvoll M, et al. Interleukin-6 is a negative regulator of visfatin gene expression in 3T3-L1 adipocytes. American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism. 2005;289(4):E586-E90.
82. Rongvaux A, Shea RJ, Mulks MH, Gigot D, Urbain J, Leo O, et al. Pre-B-cell colony-enhancing factor, whose expression is up-regulated in activated lymphocytes, is a nicotinamide phosphoribosyltransferase, a cytosolic enzyme involved in NAD biosynthesis. European journal of immunology. 2002;32(11):3225-34.
83. Samal B, Sun Y, Stearns G, Xie C, Suggs S, McNiece I. Cloning and characterization of the cDNA encoding a novel human pre-B-cell colony-enhancing factor. Molecular and cellular biology. 1994;14(2):1431-7.
84. Oki K, Yamane K, Kamei N, Nojima H, Kohno N. Circulating visfatin level is correlated with inflammation, but not with insulin resistance. Clinical endocrinology. 2007;67(5):796-800.
85. R Moschen A, R Gerner R, Tilg H. Pre-B cell colony enhancing factor/NAMPT/visfatin in inflammation and obesity-related disorders. Current pharmaceutical design. 2010;16(17):1913-20.
86. Liu SW, Qiao SB, Yuan JS, Liu DQ. Association of plasma visfatin levels with inflammation, atherosclerosis and acute coronary syndromes (ACS) in humans. Clinical endocrinology. 2009;71(2):202-7.
87. Spiroglou SG, Kostopoulos CG, Varakis JN, Papadaki HH. Adipokines in periaortic and epicardial adipose tissue: differential expression and relation to atherosclerosis. Journal of atherosclerosis and thrombosis. 2010:1002090178-.

88. Lim SY, Davidson SM, Paramanathan AJ, Smith CC, Yellon DM, Hausenloy DJ. The novel adipocytokine visfatin exerts direct cardioprotective effects. Journal of cellular and molecular medicine. 2008;12(4):1395-403.
89. Hausenloy DJ, Yellon DM. The mitochondrial permeability transition pore: its fundamental role in mediating cell death during ischaemia and reperfusion. Journal of molecular and cellular cardiology. 2003;35(4):339-41.
90. Süsleyici Duman B, Kayhan F, Sesal C. Obezite Genetiği. Türkiye Klinikleri. J Med Sci. 2009;29(2):520-30.
91. Pinhas-Hamiel O, Newfield R, Koren I, Agmon A, Lilos P, Phillip M. Greater prevalence of iron deficiency in overweight and obese children and adolescents. International journal of obesity. 2003;27(3):416-8.
92. Guyton A, JE H. Tıbbi Fizyoloji. 11. Basım Nobel Tıp Kitabevleri. 2007;837:1056-7.
93. İmamoğlu Ş. Diabetes Mellitus Multidisipliner Yaklaşımla Tanı, Tedavi ve izlenim. 3. Baskı İstanbul Deomed Medikal Yayıncılık. 2009.
94. Bais R. Clinical Chemistry: Principles, Procedures, Correlations, Michael L. Bishop, Edward P. Fody, and Larry Schoeff. Baltimore, MD: Lippincott Williams & Wilkins, 2005, 756 pp., $76.95, hardcover. ISBN 0-7817-4611-6. Clinical Chemistry. 2005;51(8):1567-.
95. Flower R, Henderson G, Rang H, Ritter J. Rang and Dale's pharmacology: Elsevier/Churchill Livingstone; 2016.
96. AYDIN S, ÖZKAN Y, CAYLAK E, AYDIN S. Ghrelin ve biyokimyasal fonksiyonları. Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi. 2006;26(3):272-83.
97. Richterich R. Abbreviations/Spectrophotometry nomenclature/Title Page/Contents/Foreword/Foreword to the second German edition. Clinical Chemistry: Karger Publishers; 1969. p. ins1-XIX.
98. Vella F. Molecular biology of the cell: By b alberts, d bray, j lewis, m raff, k roberts and jd watson. pp 1361. garland publishing, new york and london. 1994. Biochemical Education. 1994;22(3):164-.
99. Kaiya H, Darras VM, Kangawa K. Ghrelin in birds: its structure, distribution and function. The Journal of Poultry Science. 2007;44(1):1-18.
100. Beaumont NJ, Skinner VO, Tan TM-M, Ramesh BS, Byrne DJ, MacColl GS, et al. Ghrelin can bind to a species of high density lipoprotein associated with paraoxonase. Journal of Biological Chemistry. 2003;278(11):8877-80.
101. AydIn S. Ghrelin hormonunun kesfi: ArastIrmalarI ve klinik uygulamalarI. Türk biyokimya Dergisi. 2007;32:76Á89.
102. Zeren U, Sonmez MB, Vardar E. Evaluation of the levels of leptin, ghrelin, and prolactin in alcohol dependent patients. KLINIK PSIKOFARMAKOLOJI BULTENI-BULLETIN OF CLINICAL PSYCHOPHARMACOLOGY. 2011;21(2):122-30.
103. Henry's Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods. 21 ed. mcPherson R, Pincus M, editors: Saunders Elsevier; 2007.
104. Endokrinoloji, Metabolizma ve Diyabet. 1 ed. Özata M, Yönem A, editors: İstanbul Medikal Yayıncılık; 2006.
105. Üstdal K, Karaca L, Testereci H, Kuş S, Paşaoğlu H, Türköz Y. Biyokimya: Pelikan Tıp ve Teknik Kitapçılık; 2005.
106. ROITT's Temel İmmünoloji. 11 ed. Ilıman M, Yıldız M, editors: Atlas Kitapçılık; 2008.

107. Andreoli and Carpenter's Cecil Essentials of Medicine. 7 ed. Mıstık S, editor: Nobel Tıp Kitabevleri; 2008.
108. Braunwald's Heart Disease, A Textbook of Cardiovascular Medicine. 8 ed. Libby P, Bonow R, Mann D, Zipes D, editors: Saunders Elsevier; 2008.
109. Netter F. The Netter Collection Medical Illustrations, Cilt 4 Endokrin Sistemi ve Bazı Metabolik Hastalıklar. T. S, editor: Güneş Tıp Kitabevleri; 2011.