T.C.
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı

OBEZ KİŞİLERDE KİLO KAYBI SIRASINDA LEPTİN, ADİPONEKTİN VE SERBEST YAĞ ASİTLERİ DÜZEYLERİNDEKİ DEĞİŞİM

Dr. Ahmet SANCAR

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Nuri BAKAN

ERZURUM-2023

ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİ ve TEZİ İLE İLGİLİ BİLGİLER	
Adı, Soyadı : Ahmet SANCAR	**Sınav tarihi:** 20 / 06 / 2023
Anabilim Dalı : Tıbbi Biyokimya	
Tez Danışmanı : Prof. Dr. Nuri BAKAN	
Tezin Konusu : Obez Kişilerde Kilo Kaybı Sırasında Leptin, Adiponektin ve Serbest Yağ Asitleri Düzeylerindeki Değişim	
Tezin Niteliği : ☒ Tıpta Uzmanlık Tezi	
Tez Sınavının Nasıl Yapıldığı: ☒ Yüz yüze katılım sağlanarak ☐ Online (Jürinin teşkil edilmesinde kurum dışından belirlenecek olan jüri üyesi, aynı il sınırları içerisinde bulunmadığından, tez sınavı dijital ortamda yapılmıştır.)	

II. KARAR

Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Eğitimi Yönetmeliğinin 19. maddesi gereğince yapılan tez savunma sınavının tamamlanması sonucunda adı geçenin tezinin, jüri üyelerince "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak;

☒ Kabulüne

1.Tez Sınavı ☐ Reddine (Eksikliklerin tamamlanması ve gerekli düzeltmelerin yapılması için uzmanlık öğrencisine, TUEY'nin 19. Maddesinin 5. fıkrası gereğince altı aylık ek bir süre verilmesine)

2.Tez Sınavı ☐ Reddine (TUEY'nin 19. Maddesinin 6. fıkrası gereğince, uzmanlık öğrencisinin uzmanlık öğrenciliği ile ilişiğinin kesilmesine)

☒ Oy birliği ☐ Oy çokluğu ile karar verilmiştir.

III. AÇIKLAMALAR

Lütfen, tezin reddi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız

IV. JÜRİ ÜYELERİ

	Unvanı Adı Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurum Bilgisi	İmza
Jüri Başkanı	Prof. Dr Ahmet KIZILTUNÇ	Tıbbi biyokimya	Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi	
Jüri Üyesi	Doç. Dr. Zafer BAYRAKTUTAN	Tıbbi biyokimya	Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi	
Jüri Üyesi	Doç. Dr. Nurinnisa ÖZTÜRK	Tıbbi biyokimya	Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi	

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER ..... *i*

TABLOLAR LİSTESİ ..... *iii*

ŞEKİLLER LİSTESİ ..... *iv*

1. ÖZET **1**

2. ABSTRACT **3**

3. GİRİŞ VE AMAÇ **5**

4. GENEL BİLGİLER **7**

4.1 Lipitler ve Yağ Dokusu *7*

4.1.1 Beyaz Yağ Dokusu 8

4.1.2 Kahverengi ve Bej Yağ Dokusu 9

4.2 Obezite *11*

4.2.1 Obezitenin Epidemiyolojisi 12

4.2.2 Obezitenin Patofizyolojisi 13

4.2.3 Obezite ve Lipoprotein Metabolizması 19

4.2.4 Obezite Hastalarının Yönetimi ve Tedavisi 22

4.3 Egzersiz ve Diyet *24*

4.4 Leptin *25*

4.4.1 Yapısı, Reseptörü 25

4.4.2 Fizyolojik Etkileri ve Obeziteyle Bağlantısı 27

4.4.3 Leptin Tedavisinin Obeziteyle İlişkisi 28

4.5 Adiponektin *29*

4.5.1 Yapısı ve Formları 29

4.5.2 Reseptörü, Fizyolojik Etkileri ve Obezitedeki Rolü 31

4.5.3 İn Vitro Çalısmalarında Farmakoterapi 33

4.6 Serbest Yağ Asitleri (FFA) *34*

4.6.1 Plazma FFA Kaynakları 34

4.6.2 Plazma FFA'larının Akıbeti 35
4.6.3 FFA Metabolizmasının Düzenlenmesi: FFA Reseptörleri 35
4.6.4 Yüksek FFA Konsantrasyonun Vücuda Etkileri ve Obezite ...37

5. GEREÇ VE YÖNTEMLER 40

5.1 Gereçler *40*
5.1.1 Çalışma ve Kontrol Gruplarının Belirlenmesi 40
5.1.2 Numunelerin Toplanması ve Hazırlanması 41
5.1.3 Kullanılan Malzeme ve Cihazlar 41

5.2 Yöntemler *42*
5.2.1 Biyokimyasal Ölçümler 42
5.2.2 Enzim İmmunölçümler 45
5.2.3 İstatistiksel Ölçümler 52

6. BULGULAR 53

7. TARTIŞMA 83

8. SONUÇ VE ÖNERİLER 91

9. KAYNAKLAR 93

EKLER *100*

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 1. Vücut Kütle İndeksi Değerlerine Göre Beslenme Durumları 12
Tablo 2. Türkiye'deki Erişkinlerin VKİ Değerlerinin Cinsiyete Göre Dağılımları ve Toplam Nüfustaki Yüzde Oranları 13
Tablo 3. Kullanılan Malzeme, Kit ve Cihazlar..... 41
Tablo 4. Obezite (ilk ölçümler) ve Kontrol Grubunun Ölçüm Sonuçları ile Demografik Verileri 54
Tablo 5. Sağlıklı Kontrol Grubu ile Obezite Grubunun Ölçüm Sonuçları..... 55
Tablo 6. VKİ Değerlerine Göre İki Gruba Ayrılan Kontrol Grubunun Ölçüm Sonuçları..... 56
Tablo 7. Diyet ve Egzersiz Sonrasında Ulaşılan % Kilo Kaybı Değerleri..... 58
Tablo 8. Obezite Hastalarının VKİ Değerlerine Göre Oluşturulan Gruplarda Değişkenlerin Tekrarlayan Ölçümlerinin Karşılaştırılması..... 60
Tablo 9. VKİ Değerlerine Göre Sınıflandırılan Obez Hastalarının Üç Farklı Grubunun İkinci Ölçüm Sonuçlarının Karşılaştırılması..... 64
Tablo 10. Obezite Grubunun ilk ve 2.Ölçüm Sonuçları..... 66
Tablo 11. VKİ Değerlerine Göre Sınıflandırılan Obez Hastalarının Üç Farklı Grubunun İkinci Ölçüm Sonuçlarının Karşılaştırılması..... 68
Tablo 12. Kilo Kaybı Yüzdelerine Göre Oluşturulan Gruplarda Tekrarlayan Ölçümler Arasındaki Fark..... 70
Tablo 13. Obezite Grubunun İlk Ölçümlerinin ve Kontrol Grubunun Korelasyon Analizi Tablosu 73
Tablo 14. Obezite Grubunun İlk Ölçümlerinin ve Kontrol Grubunun Korelasyon Analizinde İlişkili Bulunan Parametreler..... 75
Tablo 15. Obezite Grubunun İlk Ölçümlerindeki ve Kontrol Grubundaki Adiponektin, Leptin, FFA Sonuçlarının Tüm Parametreler ile Korelasyonu 76
Tablo 16. Obezite Grubunun İkinci Ölçümlerinin ve Kontrol Grubunun Korelasyon Analizi Tablosu 78
Tablo 17. Obezite Grubunun İkinci Ölçümlerinin ve Kontrol Grubunun Korelasyon Analizinde İlişkili Bulunan Parametreler..... 80
Tablo 18. Obezite Grubunun İkinci Ölçümlerindeki ve Kontrol Grubundaki Adiponektin, Leptin, FFA Sonuçlarının Tüm Parametreler ile Korelasyonu 81

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Gliserol ve üç farklı yağ asidinden oluşan triaçilgliserol 7
Şekil 2. Beyaz ve kahverengi yağ dokusu 10
Şekil 3. Kahverengi yağ dokusunda termogenez 11
Şekil 4-a. Glukozun karaciğer hücresinde işlenmesi ve dağıtımı 14
Şekil 4-b. Amino asitlerin karaciğer hücresinde işlenmesi ve dağıtımı 15
Şekil 5. AMPK'nın karbonhidrat ve lipit metabolizması üzerine etkileri 17
Şekil 6. PPAR'ların hücrede etki şekli 18
Şekil 7. PPARα, PPARδ ve PPARγ'nın glukoz ve lipit metabolizmasına etkileri 19
Şekil 8. Lipoproteinler ve lipid taşınması 21
Şekil 9. Leptin sinyalinin JAK-STAT mekanizması 27
Şekil 10. Adiponektinin Primer Yapısı 30
Şekil 11. Adiponektinin Formları 31
Şekil 12. Adiponektinin Reseptörlerinin Hücresel Yerleşimi 32
Şekil 13: Vücutta bulunan yaygın yağ asitleri 34
Şekil 14. FFA Reseptörleri ve FFA'ların hücreye etkisi 36
Şekil 15. Yüksek plazma FFA'ların metobizmaya etkisi 38
Şekil 16. Glukoz ölçümünün reaksiyon prensibi 42
Şekil 17. Total kolesterol ölçümünün reaksiyon prensibi 43
Şekil 18. HDL-kolesterol ölçümünün reaksiyon prensibi 44
Şekil 19. LDL-kolesterol ölçümünün reaksiyon prensibi 45
Şekil 20. Trigliserid ölçümünün reaksiyon prensibi 45
Şekil 21. Leptinin standart eğrisi 48
Şekil 22. Adiponektinin standart eğrisi 50
Şekil 23. FFA'nın standart eğrisi 52
Şekil 24. Obezite ve kontrol grubunun adiponektin (a), leptin (b) ve FFA (c) ölçümlerinin dağılımının kutu grafiği şeklinde gösterimi 57
Şekil 25. Grup-1'de tekrarlayan adiponektin (a), leptin (b) ve FFA (c) ölçümlerinin dağılımının kutu grafiği şeklinde gösterimi 61
Şekil 26. Grup-2'de tekrarlayan adiponektin (a), leptin (b) ve FFA (c) ölçümlerinin dağılımının kutu grafiği şeklinde gösterimi 62

Şekil 27. Grup-3'de tekrarlayan adiponektin (a), leptin (b) ve FFA (c) ölçümlerinin dağılımının kutu grafiği şeklinde gösterimi..... 63
Şekil 28. Obez grubun VKİ değerlerine göre derecelendirilen Grup 1, Grup 2 ve Grup 3'ün ilk ölçüm karşılaştırmaları 65
Şekil 29. Tüm obez grupta tekrarlayan adiponektin (a), leptin (b) ve FFA (c) ölçümlerinin dağılımının kutu grafiği şeklinde gösterimi 67
Şekil 30. Kilo kaybı yüzdesine göre oluşturulan gruplardan Grup-A'da tekrarlayan adiponektin (a), leptin (b) ve FFA (c) ölçümlerinin dağılımının kutu grafiği şeklinde gösterimi. 71
Şekil 31. Kilo kaybı yüzdesine göre oluşturulan gruplardan Grup-B'de tekrarlayan adiponektin (a), leptin (b) ve FFA (c) ölçümlerinin dağılımının kutu grafiği şeklinde gösterimi 72
Şekil 32. Obezite grubunun ilk ölçümlerine kontrol grubunun katılmasıyla yapılan korelasyon analizinde adipnektin ve FFA arasındaki anlamlı korelasyonun dağılım grafiği 77
Şekil 33. Obezite grubunun ikinci ölçümlerine kontrol grubunun katılmasıyla yapılan korelasyon analizinde adiponektin ve FFA arasındaki anlamlı korelasyonun dağılım grafiği..... 82

KISALTMALAR

FFA	:	Serbest Yağ Asidi
TAG	:	Triaçilgliserol
VLDL	:	Çok Düşük Dansiteli Lipoprotein
UCP-1	:	Uncoupling Proteini-1
FAD, $FADH_2$	:	Flavin Adenin Dinükleotid
NAD, NADH	:	Nikotinamid Adenin Dinükleotid
ETZ	:	Elektron Transport Zinciri
ATP	:	Adenozin Trifosfat
Tip 2 DM	:	Tip 2 Diabetes Mellitus
VKİ	:	Vücut Kütle İndeksi
DSÖ	:	Dünya Sağlık Örgütü
MSS	:	Merkezî Sinir Sistemi
NPY	:	Nöropeptid Y
α-MSH	:	α-Melanokortin Stimüle Edici Hormon
GLUT-4	:	Glukoz Taşıyıcısı-4
AMPK	:	Adenozin Monofosfat ile Aktive Edilmiş Protein Kinaz
AMP	:	Adenozin Monofosfat
ADP	:	Adenozin Difosfat
PPAR	:	Peroksizom Prolifetörleri ile Aktive Olan Reseptör
HDL	:	Yüksek Dansiteli Lipoprotein
LDL	:	Düşük Dansiteli Lipoprotein
IDL	:	Orta Dansiteli Lipoprotein
apoB-100	:	Apolipoprotein B-100

apoC-I	:	Apolipoprotein C-I
apoC-II	:	Apolipoprotein C-II
apoC-III	:	Apolipoprotein C-III
apoE	:	Apolipoprotein E
apoA-1	:	Apolipoprotein A-1
ACAT	:	Açil Koenzim A-Kolesterol Açil Transferaz
CETP	:	Kolesterol Ester Transfer Proteini
LCAT	:	Lesitin-Kolesterol Açil Transferaz
GLP-1	:	Glukagon Benzeri Peptid-1
5-HT$_{2C}$	:	5-Hidroksitriptamin$_{2C}$
LAGB	:	Laparoskopik Ayarlanabilir Gastrik Band
IL-1	:	İnterlökin-1
IL-6	:	İnterlökin-6
TNF-α	:	Tümör Nekrozis Faktör-alfa
kDA	:	Kilodalton
JAK	:	Janus Kinaz
STAT	:	Sinyal Dönüştürücü ve Transkripsiyon Aktivatörü
NPY	:	Nöropeptid Y
MSH	:	Melanosit Stimulan Hormon
LMW	:	Düşük Moleküler Ağırlıklı
MMW	:	Orta Moleküler Ağırlıklı
HMW	:	Yüksek Moleküler Ağırlıklı
SREBP	:	Sterol Düzenleyici Eleman Bağlayıcı Protein
APPL	:	Adaptor Protein Containing Pleckstrin Homology Domain

GPCR	:	G Proteini Kenetli Reseptör
FAT	:	Yağ Asidi Translokaz
EDTA	:	Etilendiamin Tetraasetik Asit
HPLC	:	Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi
ELISA	:	Enzim-Bağlı İmmunosorbent Ölçüm
EIA	:	Enzim İmmunölçüm
CV	:	Varyasyon Katsayısı
IQR	:	Inter quartile Aralık
p	:	Anlamlılık Düzeyi
r	:	Korelasyon Katsayısı
RT-PCR	:	Gerçek Zamanlı Polimeraz Zincir Reaksiyonu

1. ÖZET

Obez Kişilerde Kilo Kaybı Sırasında Leptin, Adiponektin ve Serbest Yağ Asitleri Düzeylerindeki Değişim

Amaç: Obezite; birçok hormon ve adipokin salınımında ve etki mekanizmasında değişikliklere yol açan kronik bir durumdur. Bu çalışmada, lipit metabolizması ile ilgili standart rutin laboratuvar testleri olarak, serbest yağ asidi (FFA), adipokin ailesi içerisinde yer alan leptin ve adiponektin serum düzeyleri analiz edildi. Çalışmamızın amacı; normal kilolu durumdan obez duruma geçerken bu parametrelerin düzeylerinin seyrini belirleyerek biyobelirteç olabilme potansiyelini araştırmak ve obezlerde üç aylık diyet egzersizle sağlanan kilo kaybı sonrası bu parametlerlerin değişimini incelemektir.

Gereç ve Yöntem: 15 normal kilolu, 15 kilolu ve 55 obez birey çalışmaya dâhil edildi. Total kolesterol, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol, trigliserid, insülin ve glukoz ölçümü rutin biyokimyasal yöntemlerle serum numunesinden, HbA1c ölçümü, yüksek performanslı sıvı kromatografisi (HPLC) yöntemi ile tam kan numunesinden gerçekleştirildi. Serum leptin, adiponektin ve FFA ise ELISA yöntemiyle çalışıldı.

Bulgular: Obez ve kontrol grubu karşılaştırıldığında; obez grupta total kolesterol, LDL-kolesterol, açlık kan glukozu, HbA1c, TAG ve insülin düzeyleri kontrol grubuna göre belirgin yüksek bulundu ($p<0,05$). Serum leptin düzeylerinin normal kilololuktan obeziteye gidişte belirgin arttığı görüldü ($p<0,01$). Serum adiponektin düzeyleri en yüksek kilolularda bulunurken, normal kilolu ve obezlerde düşük bulundu. Obezler VKİ değerine göre kendi içerisinde sınıflandırıldığında ise, VKİ değeri arttıkça adiponektin seviyelerinin belirgin azaldığı görüldü ($p<0,0001$). Serum FFA düzeylerinin obez grupta belirgin düşük olduğu görüldü ($p<0,01$).

Sonuç: Obez grupta yüksek seyreden leptin seviyelerinin diyet ve egzersiz sonrası azaldığı görüldü. Obezlerde leptin seviyelerinin yükselmesinin bir nedeninin leptin reseptör direnci olabileceği söylenebilir. Adiponektin seviyelerinin normal kilolularda düşük, kilolularda yüksek ve obezlerde düşmesi; obezitenin erken aşamasında küçük adipositler aktifken arttığı; obezitenin ilerleyip adiposit boyutlarının arttığı, tip 2 diyabet, hiperlipidemi gibi kronik inflamasyon durumlarında

azalması ile açıklanabilir. Literatürdeki çalışmalardan farklı olarak serum FFA seviyelerinin obez grupta kontrol grubuna göre düşük olduğunu tespit ettik.

Anahtar Kelimeler: Obezite, Leptin, Adiponektin, FFA, Egzersiz

2. ABSTRACT

Change in Leptin, Adiponectin, and Free Fatty Acid Levels During Weight Loss in Obese Persons

Objective: Obesity is a chronic condition that causes changes in the secretion and mechanism of action of many hormones and adipokines. In this study, standard routine laboratory tests related to lipid metabolism, free fatty acid (FFA), serum levels of leptin and adiponectin in the adipokine family were analyzed. The aim of our study; To investigate the potential of being a biomarker by determining the course of the levels of these parameters when going from normal weight to obese state and to examine the change of these parameters after three months of weight loss in obese patients.

Materials and Methods: 15 normal weight, 15 overweight and 55 obese individuals were included in the study. Total cholesterol, HDL-cholesterol, LDL-cholesterol, triglyceride, insulin and glucose measurements were made from serum samples by routine biochemical methods, HbA1c measurement was performed from whole blood sample by high-performance liquid chromatography (HPLC) method. Serum leptin, adiponectin and FFA were studied by ELISA method.

Results: When the obese and control groups were compared; Total cholesterol, LDL-cholesterol, fasting blood glucose, HbA1c, TAG and insulin levels were significantly higher in the obese group compared to the control group ($p<0.05$). It was observed that serum leptin levels increased significantly in the progression from normal weight to obesity ($p<0.01$). While serum adiponectin levels were highest in overweight people, it was found to be low in normal weight and obese patients. Serum FFA levels were found to be significantly lower in the obese group ($p<0.01$). When the obese were classified according to their BMI value, adiponectin levels decreased significantly as the BMI value increased ($p<0.0001$).

Conclusion: It was observed that leptin levels, which were high in the obese group, decreased after diet and exercise. It can be said that one reason for the increase in leptin levels in obese individuals may be leptin receptor resistance. Adiponectin levels are low in normal weight, high in overweight, and decrease in obese; increases in the early stage of obesity when small adipocytes are active; It can be explained by

the progression of obesity and the increase in adipocyte size and its decrease in chronic inflammation conditions such as type 2 diabetes and hyperlipidemia. Unlike studies in the literature, we found that serum FFA levels were lower in the obese group than in the control group.

Keywords: Obesity, Leptin, Adiponectin, FFA, Exercise

3. GİRİŞ VE AMAÇ

Obezite genetik yatkınlık, yüksek enerjili besinlerin tüketimindeki artış ve azalmış fiziksel aktivitenin neden olduğu enerji fazlasının adipositlerde lipit olarak depolanması sonucu beyaz yağ dokusunun aşırı artmasıdır (1). Obezitenin insülin direnci, diyabet, ateroskleroz, hipertansiyon, kronik böbrek hastalığı ve kardiyovasküler hastalıklar ile ilişkisi bulunduğu için ciddi bir halk sağlığı problemidir (2,3).

Adipoz doku, adiposit adı verilen ve %95'i yağ damlacığıyla kaplı hücrelerce oluşturulan bir dokudur. Adipoz doku sadece yağ depolamadan sorumlu olmayıp aynı zamanda sitokinler ve hormon benzeri moleküller salgılama yeteneğine sahip hücrelerden oluşan organize bir endokrin dokudur. Adiposit dokudan metabolizmada görevli olan ve adipokin olarak dlandırılan biyomoleküller sentezlenmektedir (4).

Leptin, önemli ölçüde adipoz dokuda bir miktar da plasenta, gastrik epitel, iskelet kası, hipofiz ve meme bezi tarafından da salgılanan ve hormon olarak da adlandırılan bir adipokindir. Vücuttaki başlıca rolü beyin, özellikle hipotalamus üzerine negatif "feedback" etki ile gıda alımını ve enerji metabolizmasını düzenlemek ve obezite gelişmesini engellemektir (5). Leptinin karbonhidrat metabolizmasındaki etkileri dokudan dokuya farklılık gostermektedir. Kahverengi yağ dokusunda glukoz alımını ve harcanmasını artırırken beyaz yağ dokusunda glukoz taşıyıcılarını baskılayarak glukoz alımını azaltmaktadır. Karaciğer dokusunda, insulin direncini azaltarak glikojen sentezini uyarmaktadır. Kasta ise glikojen sentezini düşürerek yağ asidi oksidasyonunu artırmaktadır (6).

Adiponektin başlıca adipoz dokudan bir miktarda kardiyomiyositlerden ve iskelet kasından salgılanan bir adipokindir (7). Adiponektin, yağ asidi oksidasyonunu ve hücrelere glukoz alımını uyaran, insüline en duyarlı adipokindir. Aynı zamanda anti-diyabetik, anti-inflamatuar ve anti-aterojenik etkiler sergiler ve bir insülin duyarlaştırıcı olarak işlev görür (8,9). Hem toplam hem de abdominal yağ kütlesinin artması sonucu plazma adiponektin seviyelerinin azaldığı görülmüştür. Yapılan çalışmalarda, obez bireylerde egzersiz ve diyetle birlikte plazma adiponektin düzeylerinde önemli bir artış saptanmıştır. Araştırmalar, dolaşımdaki adiponektinin

farmakolojik olarak yükseltilmesinin, insülin dirençli diyabet ve metabolik sendrom için umut verici yeni bir terapötik hedef olacağını göstermiştir (10,11).

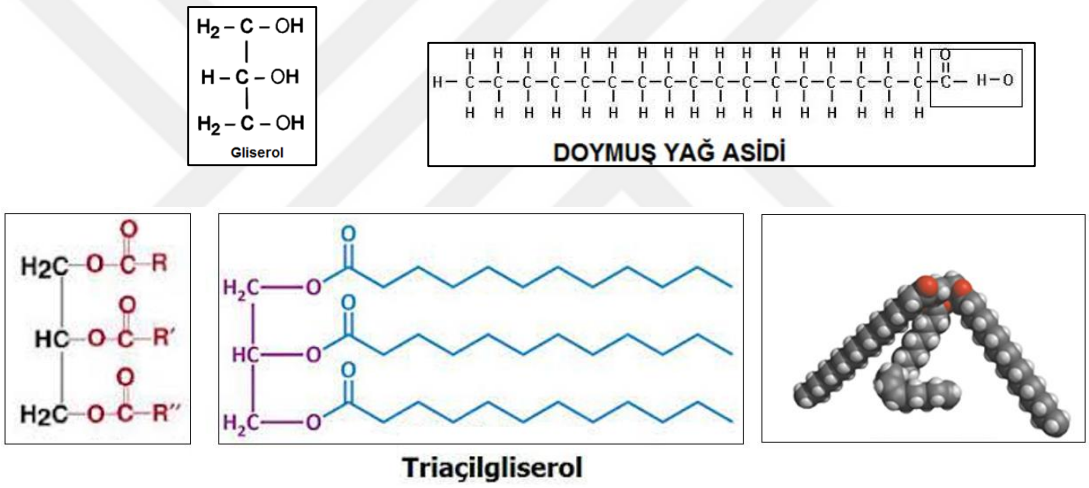
Obez bireylerde yağ kütlesinin de fazla olmasının etkisiyle plazma serbest yağ asidi (FFA) seviyeleri yüksektir (12). FFA her ne kadar, karaciğer, iskelet kası, renal korteks ve miyokard için birincil enerji kaynağı olarak fizyolojik bir role sahip olsa da plazmada yükselen FFA konsantrasyonu kalp, kas ve adipoz dokularında glukoz ile rekabet ederek glukoz oksidasyonunu azalttığı ve hatta insülin sinyalini inhibe ederek insülin direncini artırdığı öne sürülmüştür. Son olarak, yüksek FFA düzeylerinin insülin direnci ile β-hücre disfonksiyonu arasında çok önemli bir bağlantıyı temsil ettiğine dair kanıtlar tartışılmıştır. Bu nedenle, yüksek plazma FFA düzeylerindeki azalmanın obezite ve tip 2 diyabette önemli bir terapötik hedefi temsil etmesi gerektiğine dair artan kanıtlar vardır (13).

Bu çalışmada normal kilolu, kilolu ve farklı obezite derecelerindeki bireylerde yukarıda özellikleri anlatılan adipoz doku kaynaklı moleküllerin analizi neticesinde obeziteye gidişte değişimini ve rolünü ortaya koymayı hedefledik. Ayrıca obezite grubundan üç aylık düşük kalorili diyet-egzersiz programı öncesinde ve sonrasında alınan örnek sonuçlarına göre egzersiz ve kilo kaybına yanıtını araştırmayı amaçladık. Total kolesterol, LDL-kolesterol, HDL-kolesterol, trigliserid, glukoz ve HbA1c düzeylerinin de ölçümüyle obezitede karbonhidrat ve lipit metabolizmasındaki değişimleri ve bunların leptin, adiponektin, FFA ile ilişkisini açıklayabilmek hedeflerimizden bir diğeridir.

4. GENEL BİLGİLER

4.1 Yağ Dokusu ve Lipitler

Yağ asitleri, hidrokarbon zincirli karboksilik asitlerdir. Hidrokarbon zincir uzunluğu 4-36 karbon arasında değişir. Yağ asitleri, doymuş ve doymamış yağ asitleri olarak ikiye ayrılır. Yağ asitlerini oluşturan zincirlerin tamamı tek karbon – karbon bağından oluşmuş ve dallanmamış ise doymuş, bir veya daha fazla çift bağ yapmış ise doymamış yağ asidi adını alır. Triaçilgliseroller (TAG) yağ asitlerinin oluşturduğu en basit lipittir. Üç yağ asidi molekülünün karboksil gruplarının, bir gliserol molekülünün hidroksil gruplarıyla ester bağları yapması ile oluşur. TAG'yi teşkil eden bu iki tip molekülün de hidrofilik kısımları ester bağı yapısına katıldığı için TAG hidrofobik özellik gösterir. TAG yapısı Şekil 1'de gösterilmiştir(14).



Şekil 1: Gliserol ve üç farklı yağ asidinden oluşan triaçilgliserol (14)

Glikojen, kısa süreli açlıkta enerji ihtiyacımızı karşılanmak üzere karaciğer ve kasta depolanırken, lipitler daha uzun süreli açlıkta kullanılmak üzere yağ dokusunda depolanır. TAG'ler yağ dokusunda adiposit hücresinde yağ damlacıkları şeklinde depolanır ve neredeyse adipositin tamamını doldurur (14).

Yağ dokusu sadece depo ve mekanik destek işini üstlenen pasif bir doku değildir. Yağ dokusu enerjinin depo edildiği bir doku olmakla birlikte, endokrin bir yapı gibi metabolik dengeyi etkileyen biyolojik olarak aktif birçok maddeyi sentezleyen vücut metabolizmasında aktif bir organdır (15). Adipoz doku vücutta iştah, enerji homeostazı, termogenez, inflamasyon, anjiogenez, kan basıncı ve koagülasyon, insulin aktivitesi, lipid ve glukoz metabolizması üzerinde etkili olan

endokrin ve parakrin bir organdır. Bu etkilerini salgıladıkları hormon, sitokin, kemokin, büyüme faktörleri gibi maddeler ile gösterir (16). Lokal etkileriyle otokrin ya da parakrin, sistemik etkileriyle endokrin özellik gösterir (17).

Yağ vakuolünün gelişim süreci, sayısı, yerleşimi, fonksiyonu ve histolojik farklılıklarına göre 3 çeşit yağ dokusu vardır:

I. Beyaz yağ dokusu

II. Kahverengi yağ dokusu

III. Gri/bej yağ dokusu

4.1.1 Beyaz Yağ Dokusu

Vücuttaki yağ dokusunun büyük çoğunluğunu beyaz yağ dokusu oluşturur. Beyaz yağ doku, vücutta yaygın dağılım gösterir. Derinin altında, kan damarlarının çevresinde ve karın boşluğunda bulunur. Sağlıklı yetişkin insan kütlesinin yaklaşık %15'ini oluşturur (18). Beyaz yağ dokusunun büyük çoğunluğun adiposit hücrelerinden oluşmaktadır. Ayrıca makrofajlar, lökositler, fibroblastlar, adiposit öncül hücreleri ve endotel hücrelerini de bulundurur (19). Adipositler; 30-70 μm çapında, büyük, küresel hücreler olup küçük boyutta ve az sayıda mitokondri içerir. Hücre içeriğinin yaklaşık %90'ını oluşturan tek bir büyük yağ damlacığı ile tamamen doludur. Mitokondri ve hücre çekirdeği, bu yağ damlacığı tarafından ittirilerek hücre zarına doğru sıkıştırılmış şekilde bulunur (Şekil 2) (18). Yağ damlacığı, hidrofilik baş kısımları sitozole dönük olacak şekilde yerleşmiş olan tek katlı fosfolipit tabakanın içindeki TAG ve kolesterol esterlerinden oluşur (18).

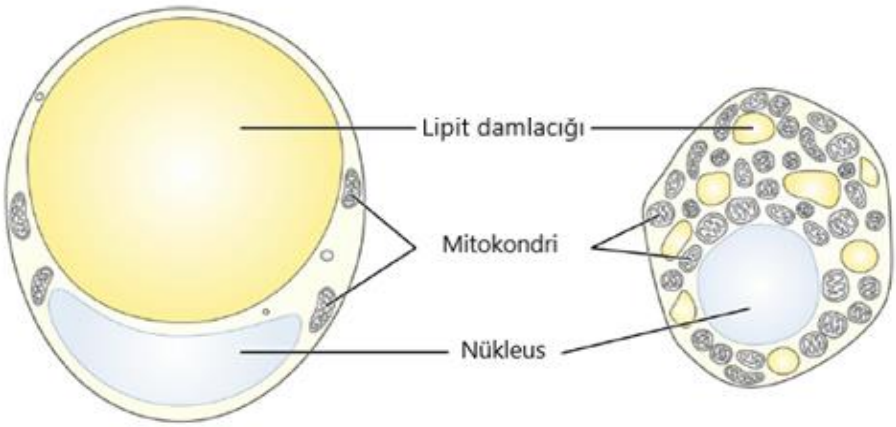
Adipositler, karbonhidratlardan zengin beslenme sonrası glukozu (piruvat ve asetil-CoA aracılığıyla) yağ asitlerine dönüştürür, yağ asitleriniden de TAG sentezleyebilir. Bu TAG'leri lipid damlacığında depolar. Ancak insanlarda yağ asidi sentezinin çoğu hepatositlerde gerçekleştirilir. Adipositler, özellikle yağdan zengin yemeklerden sonra karaciğer kaynaklı VLDL ve bağırsak sistemi kaynaklı şilomikronlardan gelen TAG'leri depolar (18). Enerji ihtiyacı arttığında adipositlerdeki lipazlar, kan dolaşımına iskelet kası ve kalbe gerekli olan serbest yağ asitlerini bırakmak için depolanan TAG'leri hidrolize eder. Epinefrin, perilipinin cAMP'ye bağlı fosforilasyonunu uyararak tri-, di- ve monoaçilgliserollere özgü lipazları aktive ederek

ve lipid damlacıklarındaki TAG'lere erişmesini sağlayarak yağ asitlerinin salınımını uyarır. Yağ asitlerinin adipositlerden salınması büyük ölçüde epinefrin tarafından hızlandırılır (18).

Beyaz yağ dokusunun ana görevi, vücudun yakıt deposu olmakla birlikte enerji depolarının durumunu gösteren ve vücuttaki yağların ve karbonhidratların metabolizmasını koordine eden hormonları sentezleyen ve salan endokrin bir organ olarak önemli bir rol oynamasıdır (18).

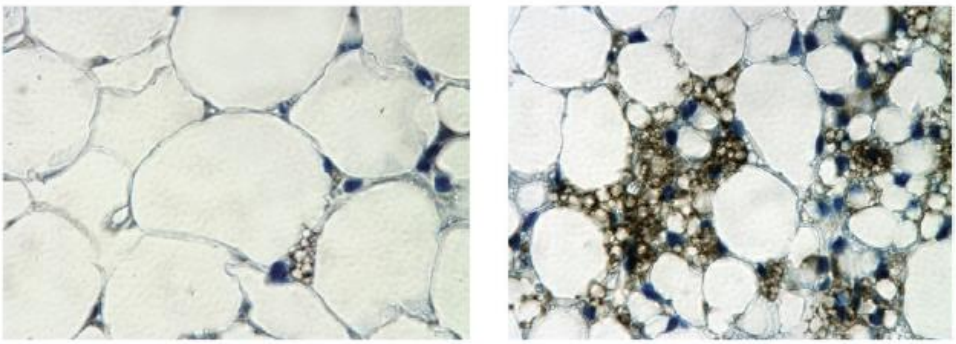
4.1.2 Kahverengi ve Bej Yağ Dokusu

Küçük omurgalılarda, kış uykusundaki hayvanlarda ve yenidoğanlarda yağ dokusunun önemli bir kısmını kahverengi yağ dokusu oluşturur. Beyaz yağ dokusundan daha küçük çapta (20-40 μm) ve poligonal şekilli adipositleri ile ayrılır. Kahverengi adipositlerin haricinde interstisyel hücreler, preadipositler, endotel hücreleri ve mast hücreleri de kahverengi yağ dokusunda bulunur. Beyaz adipositler gibi, kahverengi adipositler de TAG'leri depolar, ancak tek merkezi yağ damlacığı yerine küçük boyutta ve çok sayıda yağ damlacığı bulundurur. Kahverengi yağ dokusu hücreleri, beyaz yağ dokusu hücrelerinden daha fazla mitokondriye, daha zengin bir kılcal damar ve innervasyon kaynağına sahiptir. Kahverengi yağ dokusuna karakteristik kahverengi rengini, mitokondri sitokromları ve kılcal damarlardaki hemoglobinde bulunan demir verir (18,19). (Şekil 2).



a) Tek ve büyük lipit damlacığı ve az sayıdaki mitokondrisi ile beyaz adiposit

b) Birden fazla ve küçük lipit damlacığı ve çok sayıdaki mitokondrisi ile kahverengi adiposit

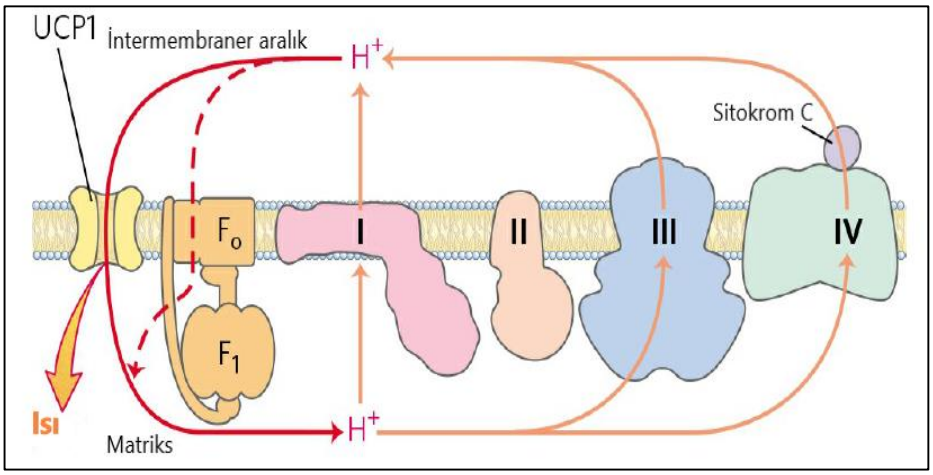


c) Işık mikroskopu altında, nükleus boyasıyla muamele edilmiş beyaz yağ dokusundaki adipositler

d) Işık mikroskopu altında, UCP-1'e özel boyayla boyanmış kahverengi ve beyaz yağ dokusu

Şekil 2: Beyaz ve kahverengi yağ dokusu (a ve c beyaz yağ dokusu- b ve d kahverengi yağ dokusu) (18)

Kahverengi adipositlerin benzersiz bir özelliği, aynı zamanda termojenin olarak da adlandırılan değişik görev yapan uncoupling proteini-1'i (UCP1) üretmeleridir (Şekil 3). Bu protein, kahverengi yağ dokunun temel işlevlerinden biri olan termojenezden sorumludur. Lipit damlacıklarında depolanan TAG'den yağ asitleri serbestleşerek mitokondriye alınır. Sonrasında yağ asitleri β-oksidasyona ve sitrik asit siklusuna girerek son oksidasyon ürünü olan CO_2'ye kadar yıkılır. β- oksidasyon ve sitrik asit siklusunda üretilen flavin adenin dinükleotid ($FADH_2$) ve indirgenmiş nikotinamid adenin dinükleotidler (NADH), elektron transport zincirine (ETZ) girerek moleküler oksijene elektronlarını aktarırlar. Beyaz yağ dokusunda ETZ'de elektron aktarımı sırasında mitokondrinin zarlar arası bölgesine pompalanan protonlar, mitokondri iç zarında bulunan ATP-sentaz ile tekrar matrikse alınır ve böylece adenozin trifosfat (ATP) sentezi gerçekleşir. Kahverengi yağ dokusunda UCP-1 zarlar arası bölgedeki protonların matrikse alınması için ATP-sentazı atlayan protonların yeniden girişi için alternatif bir yol sağlar. Böylece ATP-sentaz yolu kullanılmadığı için ATP üretimi gerçekleşmez, proton gradienti kaynaklı enerji ısı olarak açığa çıkar bu sayede ortam sıcaklığı düşük olsa bile vücut sıcaklığı korunmuş olur (Şekil 3). Üretmiş olduğu ısının diğer organlara hızla dağılması, yüksek damarlanma sayesinde gerçekleşir (20).



Şekil 3: Kahverengi yağ dokusunda termogenez (20)

Mitokondri iç zarındaki UCP-1 proteini, mitokondrinin zarlar arası bölgesindeki protonların matrikse geçişi için ATP-sentaza (F_o- F_1) alternatif bir yol oluşturur ve enerji ısı şeklinde açığa çıkar.

İnsan fetüsünde fibroblast preadipositlerinin kahverengi yağ dokusuna farklılaşması gebeliğin 20. haftasında başlar ve yenidoğanda kahverengi yağ dokusu toplam vücut kütlesinin %1 ila %5'ini temsil eder. Yenidoğanlarda kahverengi yağ dokusu, beyine ve karın içine giden ana kan damarları, böbrekler, böbrek üstü bezleri ve pankreas gibi organların çevresinde bulunur ve ortam sıcaklığındaki azalmalarına karşı vücut ısısını dengede tutar. Doğumdan sonra beyaz yağ doku gelişimi başlar ve kahverengi yağ dokusu kaybolmaya başlar. Bununla birlikte yetişkinlerde, soğuğa maruz kalma veya β-adrenerjik stimülasyon ile kahverengi adipositlere çok benzer hücrelere dönüştürülebilen beyaz yağ doku hücreleri arasında dağılmış olarak bulunan bej adipositler bulunur. Bej adipositler, çok sayıda lipid damlacığı ve mitokondri içerir ve UCP1 üretirler. Bu nedenle yetişkenlerde ısı dengesinde görev alır. Kas dokusunda egzersizle üretilen irisin hormonu, egzersiz bittikten çok sonra bile yakıt yakmaya devam eden bej renkli yağ dokusunun gelişimini tetikler (20).

4.2 Obezite

Aşırı beslenmeye bağlı fazla enerji alımı ve sedanter yaşam tarzına bağlı olarak enerji tüketiminin azalması sonucu kilo alımı ile birlikte obezite gelişir. Bu süreçte

adipositlerde hiperplazi ve hipertrofi gerçekleşir. Bu değişikler sonucu ortaya çıkan adipoz doku disfonksiyonu obezite ile ilişkili metabolik sendromlara yol açar (21).

Obezite; kalp damar hastalıkları, tip 2 diabetes mellitus (tip 2 DM), dislipidemi, non-alkolik steatohepatit, bazı kanser türleri (prostat, endometrial kanser, meme, over, karaciğer, böbrek ve kolon kanseri), obstrüktif uyku apne sendromu gibi hastalıklara neden olduğu gibi psikolojik ve sosyal bozukluklara da yol açmaktadır. Obezite yaşam kalitesini düşüren, yaygın gözüken fakat önlenebilir bir sağlık sorunudur (22).

Klinikte obez hastaların değerlendirilmesinde en çok vücut kütle indeksi (VKİ) kullanılır. VKİ vücut ağırlığının (kg) boy uzunluğunun karesine (m^2) bölünmesiyle hesaplanır. VKİ değeri ≥30 kg/m² olduğu durumlar obezite olarak değerlendirilir ve kendi içinde ciddiyetine göre sınıflandırılır (23).

Tablo 1: Beden Kütle İndeksi Değerlerine Göre Beslenme Durumları

VKİ (kg/m²)	Beslenme Durumu
<18,5	Zayıf
18,5-24,9	Normal
25-29,9	Kilolu
30-34,9	1. derece obez
35-39,9	2. derece obez
≥40	3. derece obez

4.2.1 Obezitenin Epidemiyolojisi

Dünya genelinde obezite hasta sayısı 1975 yılından günümüze kadar yaklaşık olarak 3 kat arttı. 2016 yılında Dünya Sağlık Örgütünün (DSÖ) verilerine göre dünya üzerinde 1,9 milyar kilolu yetişkin insan mevcuttur ve bunların 650 milyondan fazlası da obezdir. Genel olarak, 2016 yılında 18 yaş ve üzeri yetişkinlerin %39'u (erkeklerin %39'u ve kadınların %40'ı) fazla kilolu, 18 yaş ve üzeri yetişkinlerin yaklaşık %13'ü (erkeklerin %11'i ve kadınların %1'i) obezdi. DSÖ 2016 yılı verilerine göre 5-19 yaş arası 340 milyondan fazla çocuk ve ergen aşırı kilolu veya obezdi (24).

Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü ve Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nce yürütülen "Türkiye

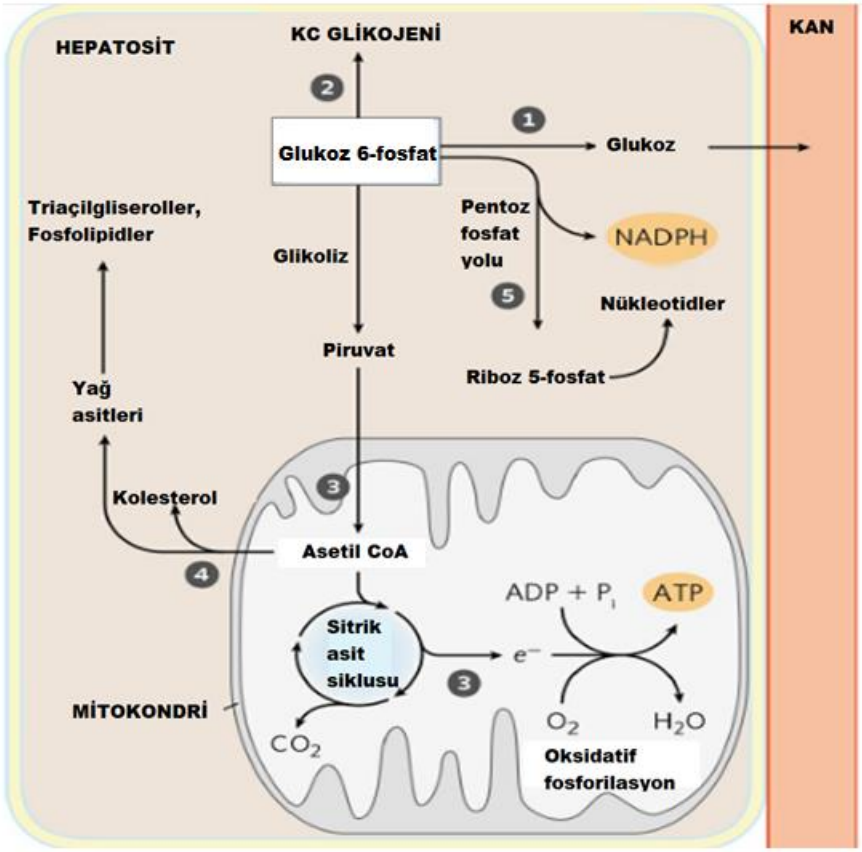
Beslenme ve Sağlık Araştırması-2010" ön çalışma raporuna göre Türkiye'de obezite sıklığı kadınlarda %41, erkeklerde %20,5, toplamda ise %30,3'tür. Toplam erişkin nüfusun %34,6'sını oluşturan kilolular da eklendiğinde VKİ değeri ≥25 kg/m² olanlar erişkin nüfusunun %64,9'una karşılık gelmektedir. Türkiye'de yaşayan erişkin nüfusun VKİ gruplarının cinsiyete göre dağılımları Tablo 2'de gösterilmiştir (25).

Tablo 2: Türkiye'deki Erişkinlerin VKİ Değerlerinin Cinsiyete Göre Dağılımları ve Toplam Nüfustaki Yüzde Oranları

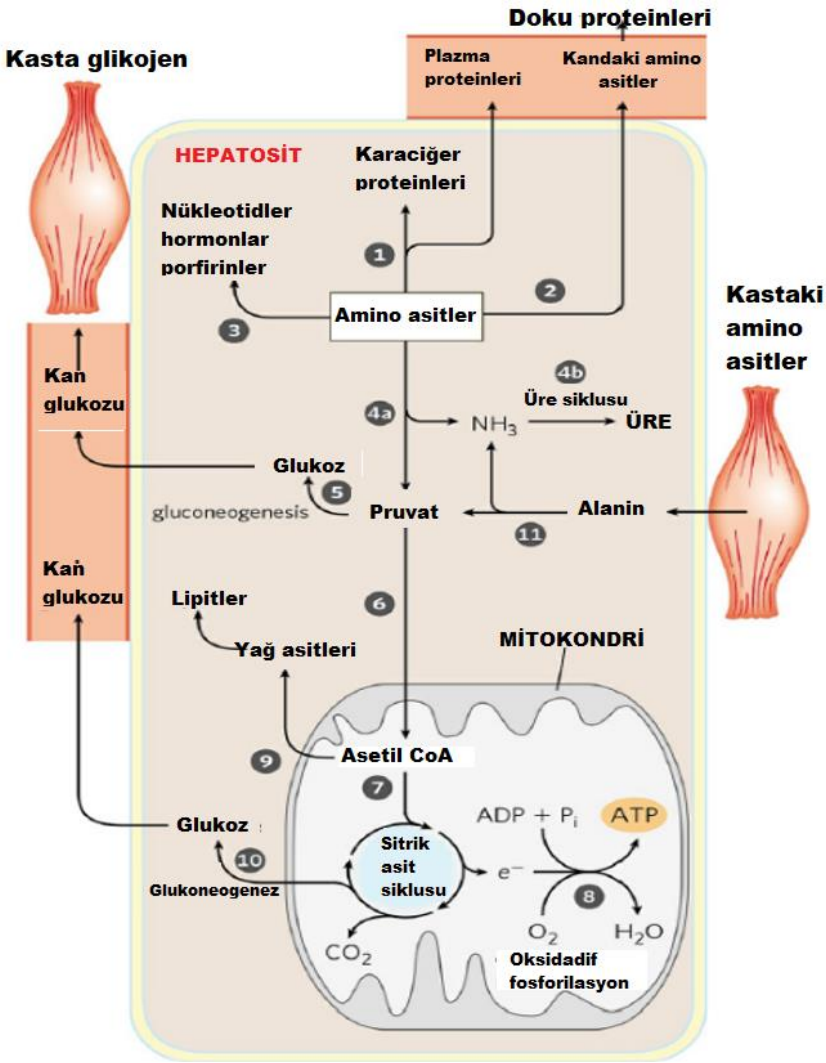
VKİ (kg/m²)	Kadın (%)	Erkek (%)	Toplam(%)
Zayıf <18,5	2,7	1,8	2,2
Normal (18,5-24,9)	26,6	38,6	32,9
Kilolu (25-29,9)	29,7	39,1	34,6
Obez (≥30)	41	20,5	30,3

4.2.2 Obezitenin Patofizyolojisi

Hayatın devamının sağlanması için insan vücudundaki hücreler enerjiye ihtiyaç duyarlar. Bu enerji dışarıdan alınan besinlerin metobolik olarak yıkılmasıyla elde edilen adenozin trifosfata (ATP) dönüştürülmesiyle sağlanır. ATP, karbonhidrat, protein ve yağların sindirimi sonucu ortaya çıkan glukoz, aminoasit ve yağ asitlerinden elde edilir. Glukoz, glikojen şeklinde kas ve karaciğer dokusunda, yağ asitleri de TAG şeklinde adipoz dokuda depolanır. Proteinlerin ise depo formu yoktur. İhtiyaç fazlası glukoz ve aminoasitler yağ asitlerine dönüştürülür ve yağ asitlerinden de TAG sentezlenerek adipoz dokuda depolanır. Sonuç olarak besinle alınan karbonhidrat, protein ve yağlar o sırada organizmanın enerji ihtiyacı karşılanmışsa daha sonra kullanılmak üzere yağ dokusunda yağların depo formu olan TAG olarak depolanır (Şekil 4a-4b). Yağ dokusunun TAG depolama kapasitesi, gereği halinde adipositlerin büyüklüğünün artması ve yeni adiposit sentezi sayesinde neredeyse sınırsızdır. Enerji dengesinin alım lehine bozulduğu durumlarda, vücut ağırlığının artışındaki en büyük pay sahibi olan beyaz yağ dokusunun aşırı artması sonucu obezite gelişir (26,27).



Şekil 4-a: Glukozun karaciğer hücresinde işlenmesi ve dağıtımı (27)



Şekil 4-b: Amino asitlerin karaciğer hücresinde işlenmesi ve dağıtımı (27)

Obezite gelişimde önemli olan vücut ağırlığının ve iştahın kontrolü, merkezî sinir sistemi (MSS) tarafından sağlanır ve enerji homeostazının düzenlenmesinde hipotalamus merkezi öneme sahiptir (26). Hipotalamusun mediobazal kısmında yer alan arkuat çekirdek, içerdiği oreksijenik ve anoreksijenik nöronlar sayesinde iştahın düzenlenmesinden sorumludur. Oreksijenik nöronlar nöropeptid Y (NPY) salgılayarak iştahı arttırırken, anoreksijenik nöronlar ise α-melanokortin stimüle edici hormon (α-MSH) salgılayarak iştahı baskılar (28). Leptin, adipoz dokudan salgılanır ve adipoz dokunun büyüklüğü ve adiposit sayısının artmasıyla leptin salgılanması artar. Leptin, arkuat çekirdekteki reseptörlerine bağlanarak yağ depolarının bilgisini hipotalamusa iletmiş olur. Hipotalamus bu bilgi ile enerji alımını azaltıp ve harcanmasını artırarak enerji dengesini düzenler. Leptin ayrıca sempatik sinir sistemini uyararak kan

basıncını, kalp atım hızını, kahverengi yağ dokusu mitokondrilerinde bulunan UCP-1 ile termogenezi artırır (28).

İnsülin, kan glukoz düzeyinin yükselmesine yanıt olarak pankreas β hücrelerinden salgılanır. İnsülinin kas ve yağ dokusuna glukoz taşıyıcısı-4 (GLUT-4) aracılığı ile glukoz girişini artırması, glikojen ve yağ asidi sentezini uyarması gibi endokrin işlevlerine ek olarak hipotalamusta yeme davranışını baskılama işlevi de vardır (30, 32). İnsülin, arkuat nükleustaki oreksijenik ve anoreksijenik nöronlarda bulunan reseptörlerine bağlanarak bu nöronlarda sırasıyla NPY salınımını baskılar ve α-MSH salınımını uyararak enerji alımını kısıtlar (28).

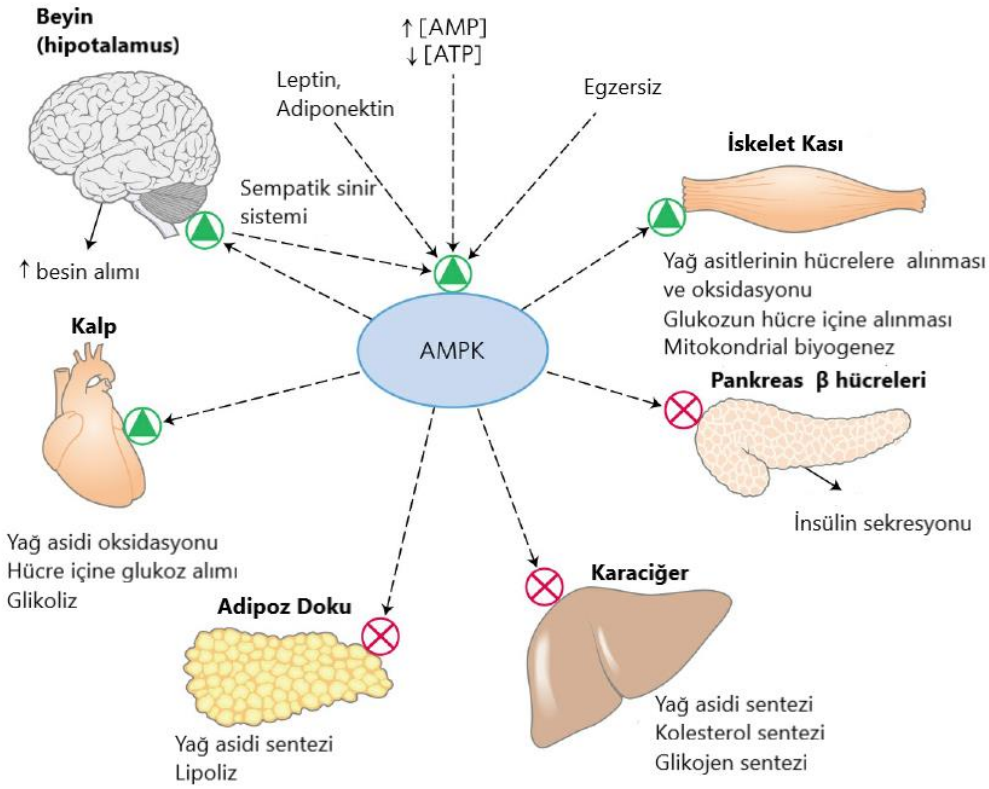
4.2.2.1 AMPK'nın Enerji Dengesindeki Rolü

Adenozin monofosfat ile aktive edilmiş protein kinaz (AMPK), ATP üretimi ve tüketimini düzenleyerek enerji hemeostazında rol oynar. Bir katalitik alt birim olan α ve iki düzenleyici alt birim olan β ve γ'dan oluşmuştur. Enerji metabolizmasında önemli yollardaki enzimleri fosforilleyerek aktivitelerini düzenleyen bir enzimdir (29).

$$2\ ADP \longleftrightarrow ATP + AMP$$

Adenilat siklaz iki adet adenozin difosfatı (ADP), ATP ve adenozin monofasfata (AMP) dönüşür. AMPK, AMP'ye verdiği yanıt yoluyla bir hücrenin enerji durumunu izler. AMP, AMPK'nın γ-alt birimine bağlanarak allosterik olarak aktive eder, ATP bağlandığı zaman ise AMP'nin AMPK'ya bağlanmasını engeller. Hücrenin enerjisi tükendiğinde (yüksek [AMP] -düşük [ATP]) AMPK aktive olur ve ATP üreten yolları uyarır, ATP tüketen yolları baskılar. Enerji fazlalığında ise (yüksek [ATP] -düşük [AMP]) AMPK inaktive olur (30). Yüksek AMP ve düşük ATP seviyeleri sonucunda aktive edilen AMPK, hedef enzimleri fosforilleyerek dokularda enerji tüketimini azaltır. Glikojen, yağ asidi, kolesterol sentezi baskılanırken hücrelerde glukoz tüketimi, ekstrahepatik dokularda yağ asitlerinin yakıt olarak kullanımı ve beynin glukoz ihtiyacını karşılamak amacıyla karaciğerde glukoneogenez uyarılır. Daha sonra hipotalamustaki iştah merkezi uyarılarak fazla besin alınması tetiklenir (35). Yükselmiş AMP düzeyinin yanı sıra egzersiz, sempatik sinir sistemi, leptin ve adiponektin AMPK aktivasyonunu artırır. Sonuç olarak anabolizma ve katabolizma arasında dengenin korunması ile birlikte hipotalamustaki iştah merkezine

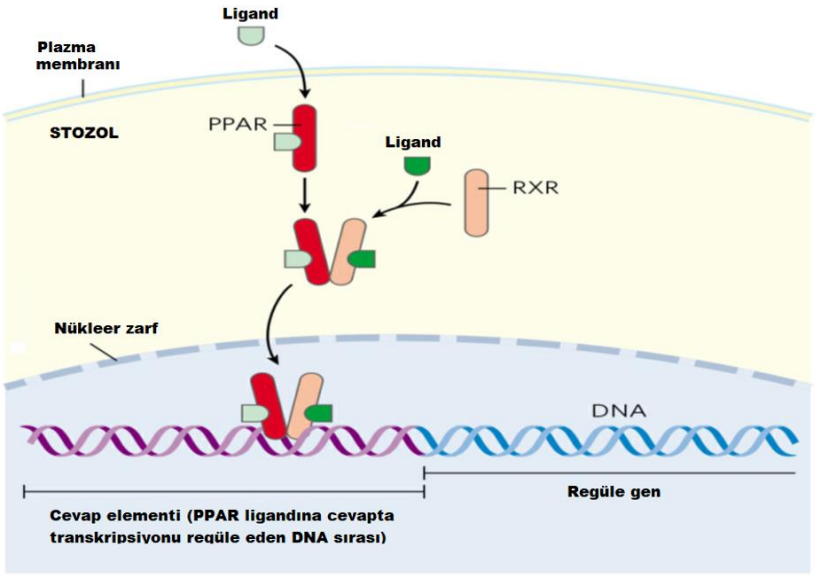
olan etkileriyle de organizmada enerji metabolizmasının düzenlenmesinde rol oynar (30) (Şekil 5).



Şekil 5: AMPK'nın karbonhidrat ve lipit metabolizması üzerine etkileri (30)

4.2.2.2 Peroksizom Prolifetörleri ile Aktive Olan Reseptörlerin (PPAR) Vücut Ağırlığının Kontrolündeki Rolü

Peroksizom proliferatörü ile aktive olan reseptörler (PPAR), nükleer hormon reseptörü süper ailesine ait olan ligand ile aktive edilen transkripsiyon faktörleridir (31). PPARα, PPARδ ve PPARγ, bu nükleer reseptör süper ailesinin üyeleridir. Çekirdekte, başka bir nükleer reseptör olan RXR ile heterodimerler oluşturarak, ardından kontrolleri altındaki genlerin yakınındaki DNA'nın düzenleyici bölgelerine bağlanarak ve bu genlerin transkripsiyon hızını değiştirerek etki ederler (Şekil 6). PPAR'lar, yağ ve karbonhidrat metabolizmasında yer alan genlerin ekspresyonunu değiştirerek metobolizmada önemli etkiye sahiptirler (32)

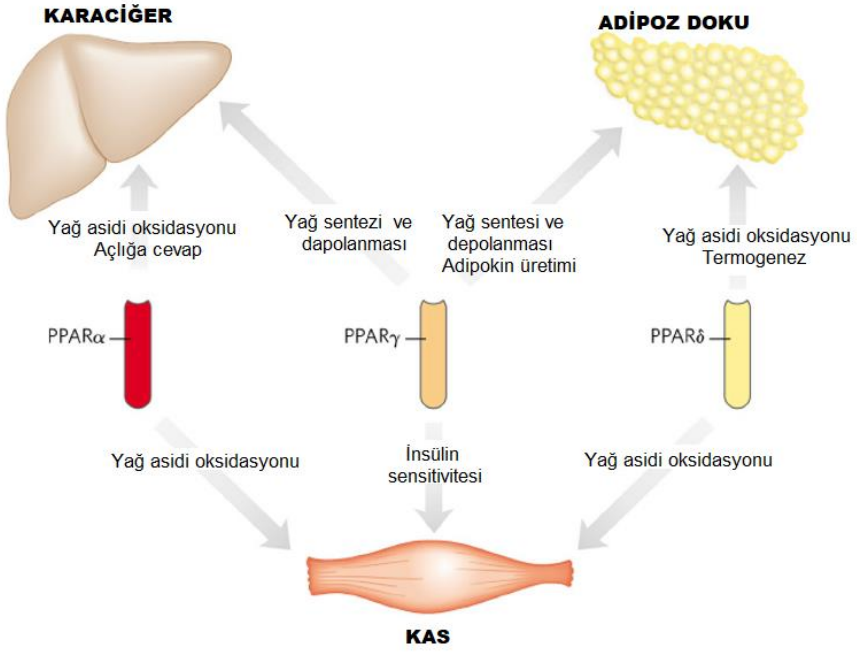


Şekil 6: PPAR'ların hücrede etki şekli. (32)

PPARα, yağ asidi katabolizmasını aktive eder, glukoneogenezi ve keton cisimciği sentezini uyarır ve lipoprotein metabolizmasının kontrolünde yer alır. Kahverengi yağ dokusu, karaciğer, kalp, böbrek ve bağırsak gibi yağ asitlerinin önemli ölçüde katabolizmasını gerçekleştiren organlarda yüksek seviyelerde eksprese edilir. PPARα ile artan yağ asidi oksidasyonu, dolaşımdaki trigliserit seviyelerini, karaciğer ve kas yağlanmasını ve adipoziteyi azaltır. Bunların sonucunda insülin duyarlılığı artırılarak fazla kilo alımı engellenmiş olur (31). Adipoz (kahverengi, bej ve beyaz) doku dâhil çeşitli dokularda bulunan PPARγ, fibroblastların adipositlere farklılaşması için gerekli genleri düzenler, bununla birlikte lipid sentezi ve adipositlerde depolanması için gerekli proteinleri kodlayan genlerin transkripsiyonunu hızlandırır. Ek olarak PPARγ, insülin duyarlılığının iyileştirilmesi yoluyla glukoz metabolizmasına dâhil olur ve bu nedenle lipid ve karbonhidrat metabolizması arasında bir moleküler bağlantıyı temsil eder (31,32). PPARδ, karaciğer ve kas dokusu üzerine etki ederek, β oksidasyonu ve mitokondrilerde termogenez için ayırıcı proteinleri kodlayan en az dokuz genin transkripsiyonunu uyarır. Bu sayede yağ asidi parçalanmasını uyararak, yağ tükenmesine, kilo kaybına ve termojeneze neden olur. Sonuç olarak obezite gelişimi engellenmiş olur (32).

Üç PPAR izoformu da karaciğer, kas ve yağ dokusundaki gen ekspresyonu ile glukoz ve lipit homeostazını düzenler. PPARα ve PPARδ lipit kullanımını düzenlerken

PPARγ lipit depolanması ve çeşitli dokuların insülin duyarlılığı üzerinde etkilidir (32) (Şekil 7).



Şekil 7: PPARα, PPARδ ve PPARγ'nın glukoz ve lipit metabolizmasına etkileri (32)

4.2.3 Obezite ve Lipoprotein Metabolizması

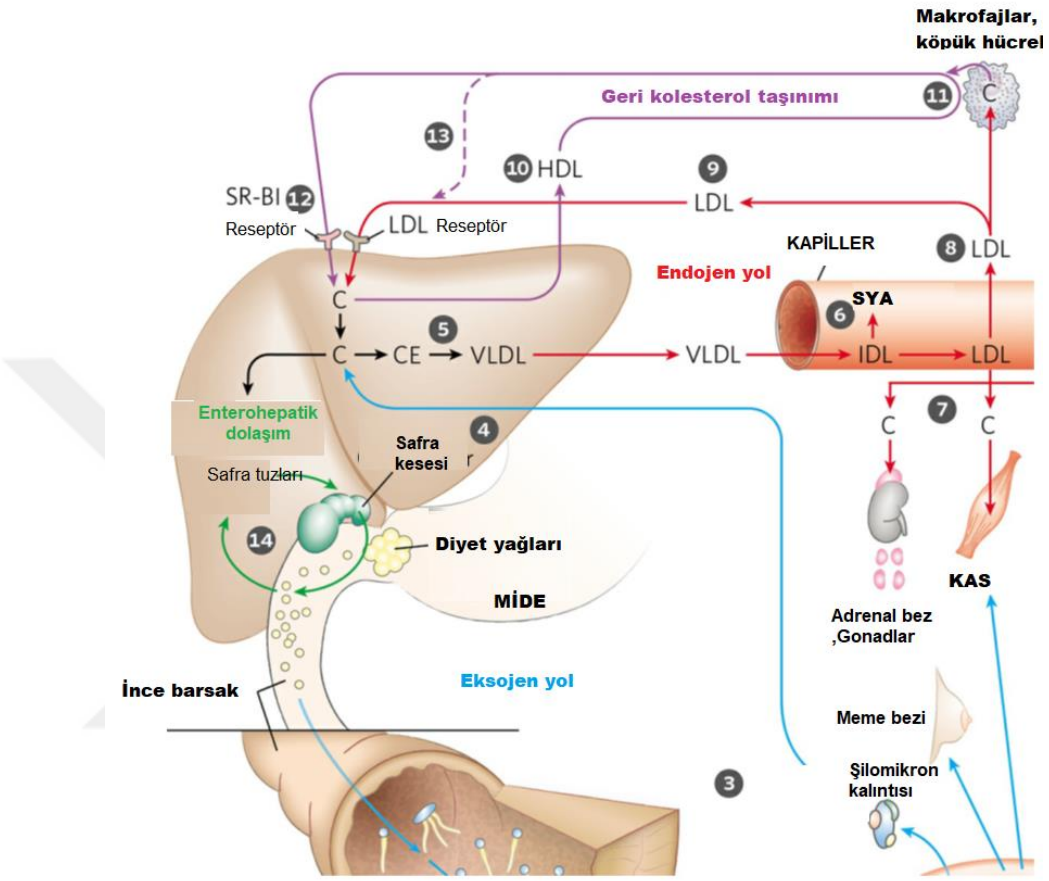
Plazma lipoproteinleri; lipit ve apoproteinlerlerin birlikte oluşturduğu özel bir komplekstir. Endojen ve ekzojen TAG ile kolesterolün ince bağırsak, karaciğer ve periferal dokular arasında taşınmasını sağlar. Klinik olarak önemli olan beş adet lipoprotein vardır ve her biri kendine özgü apopretin grubu içerir. Bunlar; şilomikronlar, çok düşük dansiteli lipoproteinler (VLDL), orta dansiteli lipoproteinler (IDL), düşük dansiteli lipoproteinler (LDL) ve yüksek dansiteli lipoproteinler (HDL) şeklinde sınıflandırılmaktadır. Enerji dengesinin alım lehine bozulduğu bir durum olan obezitede, lipitlerin taşınmasında görevli olan özellikle LDL ve HDL gibi lipoproteinlerin düzeyleri etkilenir (33,34).

Şilomikronlar, lipoproteinlerin en büyüğü ve en az yoğun olanıdır. Yoğunluğunun az olmasının sebebi yüksek oranda TAG içermesinden kaynaklanır. İnce bağırsağı kaplayan epitel hücreleri olan enterositlerin endoplazmik retikulumunda diyet yağlarından sentezlenir. Şilomikronlar daha sonra lenfatik sistem

boyunca hareket eder ve sol subklavian ven yoluyla kan dolaşımına girer. Şilomikronların apolipoproteinleri, apoB-48 (bu lipoprotein sınıfına özgü), apoE ve apoC-II dir. ApoC-II adipoz, kalp, iskelet kası ve süt veren meme dokularının kılcal damarlarında lipoprotein lipazı aktive ederek bu dokulara serbest yağ asitlerinin salınmasına izin verir. Böylece şilomikronlar diyetteki yağ asitlerini tüketilecekleri veya yakıt olarak depolanacakları dokulara taşırlar. TAG'lerin çoğu tükenmiş, ancak yine de kolesterol, apoE ve apoB-48 içeren şilomikron kalıntıları, kan dolaşımı yoluyla karaciğere taşınır. Karaciğerdeki reseptörler şilomikron kalıntılarındaki apoE'ye bağlanır ve bu kalıntıların endositoz tarafından alınmasına aracılık eder (34) (Şekil 8'de mavi oklar).

Plazmada ihtiyaç duyulandan daha fazla yağ asidi ve kolesterol bulunduğunda, bunlar karaciğerde triasilgliserollere veya kolesterol esterlerine dönüştürülür ve VLDL'lere paketlenir. VLDL, triaçilgliseroller ve kolesterol esterlerine ek olarak apoB-100, apoC-I, apoC-II, apoC-III ve apoE içerir. VLDL, karaciğerden kan dolaşımına verilerek kas ve yağ dokusuna taşınır. Bu dokuların kılcal damarlarında, apoC-II, VLDL'deki triaçilgliserollerden serbest yağ asitlerinin salınmasını katalize eden "lipoprotein lipazı" aktive eder. Adipositler bu yağ asitlerini alır, tekrar triaçilgliserollere dönüştürür ve hücre içi lipid damlacıklarında depolar; miyositler ise aksine, enerji sağlamak için öncelikle yağ asitlerini oksitler. Yemek sonrası insülin seviyesi yüksek olduğunda VLDL esas olarak lipitleri depolamak üzere yağ dokusuna iletir. Öğünler arasındaki açlık durumunda, karaciğerde VLDL üretmek için kullanılan yağ asitleri birincil olarak yağ dokusundan kaynaklanır ve ana VLDL hedefi kalp ve iskelet kasının miyositleridir. VLDL'den TAG kaybı sonucu IDL olarak da adlandırılan VLDL kalıntılarına dönüşür. Triasilgliserolün IDL'den daha fazla çıkarılması ile LDL üretilir. LDL, kolesterol ve kolesterol esterler açısından zengindir ve majör apolipoprotein olarak apoB-100 içerir. LDL, yapısındaki kolesterolü kas, adrenal bezler ve yağ dokusu gibi ekstrahepatik dokulara taşır. Ateroskleroz gelişimde önemli olan köpük hücrelerine dönüşebilen makrofajlara kolesterol taşınması da LDL aracılığı ile olur. Periferik dokular ve hücreler tarafından alınmayan LDL karaciğere geri döner ve hepatosit plazma zarındaki LDL reseptörleri aracılığıyla alınır. Kolesterol burada membranların ve safra asitlerinin yapısına katılır veya açil koenzim

A-kolesterol açil transferaz (ACAT) ile yeniden esterleştirilerek hücre içinde depolanır (34) (Şekil 8'de kırmızı oklar).



Şekil 8: Lipoproteinler ve lipit taşınması (34)

Enerji ihtiyacının fazla olduğu durumlarında, serum TAG düzeylerinin 200 mg/dL'nin üzerine çıkması halinde kolesterol ester transfer proteini (CETP) katalizörlüğünde VLDL daha fazla TAG molekülünü HDL ve LDL'ye kolesterol esterleri karşılığında aktarır. Oluşan TAG oranı yüksek HDL ve LDL'ler hepatik lipazın etkisiyle TAG'lerinden ayrılır, geriye küçük ve yoğun LDL ve HDL molekülleri kalır (34). Küçük ve yoğun olan LDL'lerin okside olma eğilimleri yüksektir. Okside LDL molekülleri LDL reseptörleri tarafından daha zor tanındığı için dolaşımdan temizlenmeleri güçleşir ayrıca küçük oldukları için endotel fenestralarından daha kolay geçer ve ateroskleroz hızlanır (35).

HDL daha az kolesterol içeren ve kolesterol esteri içermeyen diğerlerine göre küçük ve yoğun, protein açısından zengin lipoproteindir. Karaciğer ve ince bağırsaktan kaynaklı olabildiği gibi VLDL ve şilomikronların TAG'lerini kaybetmesi sonucu plazmada disk şeklinde öncü HDL olarak oluşur. HDL'ler başlıca apoA-I, lesitin (fosfatidilkolin) ve kolesterolden kolesterol esterlerinin oluşumunu katalize eden lesitin-kolesterol açil transferaz (LCAT) enzimini içerir. Gelişmekte olan HDL partiküllerinin yüzeyindeki LCAT, kolesterol açısından zengin ekstrahepatik hücrelerden ve kan dolaşımındaki şilomikron ve VLDL kalıntılarınındaki kolesterol alıp fosfatidilkolin ile birleştirek kolesterol esterlere dönüştürürek çekirdek oluşturur ve disk şeklindeki yeni oluşan HDL'yi olgun, küresel bir HDL partikülüne dönüştürür. Olgun HDL, kolesterolü ekstrahepatik dokulardan karaciğere getirir, bu olaya "ters kolesterol taşınması sistemi" denilir. Karaciğere gelen kolesterolün bir kısmı LDL yapısına katılırken büyük çoğunluğu safra tuzlarına dönüşerek ince bağırsağa gönderilir. CETP, LDL'de olduğu gibi VLDL ve HDL arasında da TAG ile kolesterol esterlerinin yer değişimini katalizler. Hepatik lipaz tarafından daha hızlı bir şekilde yıkılan TAG'ce zengin HDL molekülleri oluşur, kan dolaşımından temizlenme hızı artan HDL'nin serum seviyeleri düşer. Obez bireylerde HDL seviyeleri normal kilolulara göre daha düşüktür (2). Bu durum kolesterol bulunduran ekstrahepatik hücrelerden biri olan aterosklerotik plaklardaki köpük hücrelerinden kolesterolün alınmasını yavaşlatır, ateroskleroz hızlanır, kardiyovasküler ve serebrovasküler komplikasyonlar gelişir (34).

4.2.4 Obezite Hastalarının Yönetimi ve Tedavisi

Obezite tedavisi kronik bir süreç olduğu için tedavisinde diyet düzenlenmesi, fiziksel aktivitede artış ve davranış değişikliğini içeren çok modlu bir yaşam tarzı değişikliği yapılmalıdır. Obeziteye yaklaşımda ilk hedef kilo alınmasının önüne geçilmesi ve kilo kaybının sağlanmasıdır. Kilo kaybının sağlanması obezite ile ilişkili dislipidemi, hipertansiyon, tip 2 DM gibi hastalıkların seyrinde olumlu etkiler oluşturur (36). Kilo kaybında uygun diyet düzenlenmesi ve fiziksel aktivite artışı ile birlikte yaşam tarzı değişiklikliği önemlidir. Bunlara ek olarak bazı durumlarda ilaç tedavisi ve obezite cerrahisi gerekebilir (37).

Obez kişilerde ilk altı aylık dönemde vücut ağırlığının %5-10'unun kaybedilmesi gerekir. Yaşam tarzı değişikliği ile klinik açıdan anlamlı bu kilo kaybının

sağlanması ile birlikte kardiyovasküler hastalık risk durumunda iyileşme sağlandığı gözlenmiştir. Aynı zamanda %5-10'lık kilo kaybı diyabet insidansında azalma ve prediyabet/diyabet hastalarında daha iyi glisemik kontrol sağlar (37).

Farmakoterapi, yaşam tarzı değişiklikleriyle kilo veremeyen ve obezite ile birlikte komorbid hastalıkları olan kişilere uygulanır. Antiobezite etkileriyle orlistat, lorcaserin, liraglutid, fentermin/topiramat ve naltrekson/bupropion ilaçları obezitenin tedavisinde kullanılır. Orlistat dışındaki ilaçlar, hastaların kalori alımını sınırlamalarına ve diyet planlarına daha iyi uyum sağlamalarına yardımcı olur. Fentermin yapısal olarak amfetamine benzediği için sadece kısa süreli kullanımı onaylanmıştır. Yan etkileri ağız kuruluğu, kabızlık ve uykusuzluktur. Ayrıca suistimal potansiyeli vardır ve uzun süreli kullanımı yasaktır. Orlistat, obezitede uzun süreli kullanılan ve periferal etki mekanizmaları ile etki gösteren tek ilaçtır. Gastrik ve pankreatik lipaz enzimlerin inhibitör görevini görür. Böylece bağırsakta yağ emilimini azaltarak kalori alımını kısıtlar. İyi güvenlik profiline rağmen gaz oluşumu, yağlı ve acil dışkılama gibi gastrointestinal yan etkilerinden dolayı orlistat kullanımı sınırlıdır. Hastalara, yağda çözünen vitaminlerin emilimi azaldığı için multivitamin takviyesi almaları gerekir. Liraglutid, glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1) reseptör agonistidir (45). GLP-1, yemek sonrasında bağırsaklardan salgılanan, insülin sekresyonunu uyarıp glukagon sekresyonunu baskılayan bir peptiddir. İnsülin gibi cilt altı enjeksiyonu şeklinde uygulanır. Yan etkileri kusma ve diyaredir. Lorcaserin, seçici 5-hidroksitriptamin 5-HT_{2C} reseptör agonisti olan serotonerjik bir ilaçtır. Etkinliği çok yüksek değildir. Birinci sene kullanımda kilo kaybı sağlanırken ikinci sene kullanımında ilk yıl verilen kiloların neredeyse yarısının geri alındığı görülmüştür. Naltrekson/bupropion obezitede kullanılan kombinasyon tedavisidir. Yan etkileri ilacın başlamasında itibaren ciddi kusmadır ve tedaviyi bırakma oranını artırır. Ayrıca kan basıncını ve kalp atım hızını yükselttiği için tehlikelidir, doz ayarı gerektirir (37).

Bariatrik cerrahi, VKİ değerleri $\geq$40 kg/m^2 olan veya $\geq$35 kg/m^2 olup tip 2 DM gibi obezite ilişkili komorbiditeleri olan hastalarda uygulanır. Laparoskopik ayarlanabilir gastrik band (LAGB), sleeve gastrektomi (tüp mide ameliyatı), Roux-en-Y gastrik bypass, biliopankreatik diversiyon ± duodenal switch bariatrik cerrahi yöntemleridir. LAGB en az invaziv olanıdır ve daha düşük VKİ değerleri için uygundur. Gastrik fundus etrafına ayarlanabilir bir silikon bandın laparoskopik olarak

yerleştirilmesini içerir. Bu işlemin avantajları ayaktan tedavi edilebilmesi, en az komplikasyona sahip olması ve geri dönüşlü olmasıdır. Bariatrik cerrahi uygulanan hastalarda diyabet üzerindeki olumlu etkilere ek olarak dislipidemi ve hipertansiyon sıklığında cerrahi sonrası belirgin bir düşüş görülmüştür (37).

4.3 Egzersiz ve Diyet

Enerji alımında kronik bir dengesizlik olduğundan, obezite ile mücadelenin yolu zorunlu olarak negatif bir enerji dengesi yaratmaktan geçer. Çok sayıda çalışma, negatif bir enerji dengesi elde etmenin en etkili yaklaşımının diyet, egzersiz ve yaşam tarzı değişikliğinin bir kombinasyonu olduğunu göstermiştir. Diyet müdahaleleri yoluyla enerji alımının kısıtlanması, önemli kilo kaybını gerçekleştirmede egzersizden daha etkilidir. Ancak enerji alımındaki şiddetli düşüşler, beslenme yetersizliklerine ve yağsız vücut kütlesinin kaybına bağlı olarak bazal metabolizma hızının düşmesine ve diyet bırakıldıktan sonra daha fazla kilo alımına neden olabilir. Bu nedenle, düzenli egzersizle birlikte orta derecede enerji alımı kısıtlaması ile karakterize edilen uzun süreli bir diyet uygulaması, sağlıklı bir vücut ağırlığının ve yağ oranının korunmasında önemli bir rol oynar(38). Ayrıca egzersizin inflamatuar yanıtı ve insülin direncini azaltması, adipoz dokudan salgılanan adipokinlerin düzenlenmesinde rol alır.

Obezite, visseral yağ dokusunun artmasından kaynaklı interlökin-1 (IL-1), interlökin-6 (IL-6), tümör nekrozis faktör alfa (TNF-α) gibi proinflamatuar sitokinlerin rol aldığı kronik düşük dereceli inflamasyonla seyreder. Düzenli egzersiz sitokin ve kemokinleri modüle ederek kronik inflamasyonu azaltır (39).

Obezitede visseral yağ dokusunun artışı sonucu insülin direnci gerçekleşir. Glukoz, iskelet kası hücrelerine insüline bağımlı GLUT-4'ler ile girer. İnsülin direnci geliştiğinde ise kas hücrelerine glukoz alımı yeterli miktarda sağlanamaz. Egzersiz, insüline bağımlı ve insülinden bağımsız iki farklı yolla miyositlere glukoz girişini artırır. Kas kasılması ile miyositlere glukoz girişi artar. Egzersiz ile daha fazla kas kontraksiyonları olur, dolayısıyla insülin direncinde görülen reseptör ve sinyal yollarındaki kusurlar bypass edilerek miyositlere glukoz girişi sağlanmış olur. Egzersiz; AMPK aktivasyonu, artmış insülin reseptör sinyali, akt (protein kinaz B) fosforilasyonu, Ca^{+2}/kalmodulin bağımlı kinaz aktivasyonu gibi hücre içi çeşitli sinyal değişiklikleri yaparak insülin direncinin azaltılmasıyla miyositlere glukoz girişini

artırır. Egzersizin ayrıca GLUT-4'ün sentezi için gerekli gen ekspresyonunu artırdığı da görülmüştür (39).

Egzersiz ile birlikte ATP tüketilir ve buna bağlı olarak AMP düzeyleri artar. Enerji ihtiyacının açığa çıkmasıyla yani yüksek AMP düzeyleri ilk olarak AMPK aktivasyonuna daha sonra ise AMPK proteininin sentezinde artışa neden olur. AMPK aktivitesinin artışı insülin sinyal yolağında görev alan akt (protein kinaz B) ile bağlantılıdır ve uyarılmasını sağlar. Akt, GLUT-4 içeren vezikülleri hücre mebranına doğru yönlendirir. GLUT-4'lerin sayıca artması miyositlerin içine alınan glukoz alımını artırır. Ayrıca AMPK, yağ asidi oksidasyonunda görevli olan Asetil CoA Karboksilaz enzimini fosforilleyip aktive ederek miyositlerde yağ asidi oksidasyonunu hızlandırır. AMPK aktivasyonunun artşı ile kas dokusunda insülin direncinin önüne geçilmiş olur (39).

Egzersizin insülin duyarlaştırıcı etkilerinden bir diğeri de lipit metabolizmasının düzenlenmesidir. Düzenli egzersiz, PPARγ reseptör koaktivasyonu ve PPARα gibi mitokondriyal biyogenezden sorumlu proteinlerin ekspresyonunu artırarak miyosit mitokondrilerinde lipitlerin oksidasyonunu hızlandırır (39).

Düzenli egzersiz, serum adipokinlerin seviyelerinin düzenlenmesinde de etkilidir. Obezite ve tip 2 DM hastalarında adiponektin düzeyleri sağlıklı insanlara göre daha düşüktür. Düzenli egzersizle bu hastalarda serum adiponektin seviyelerinin arttığı görülmüştür. Tip 2 DM, obezite ve metabolik sendromu olan hastalarda leptin ve insülin direnci ile ilişkili bir adipokin olan visfatin düzeyleri artmıştır. Düzenli egzersizle bu hastalarda serum leptin ve visfatin seviyelerinin azaldığı görülmüştür (40).

4.4 Leptin

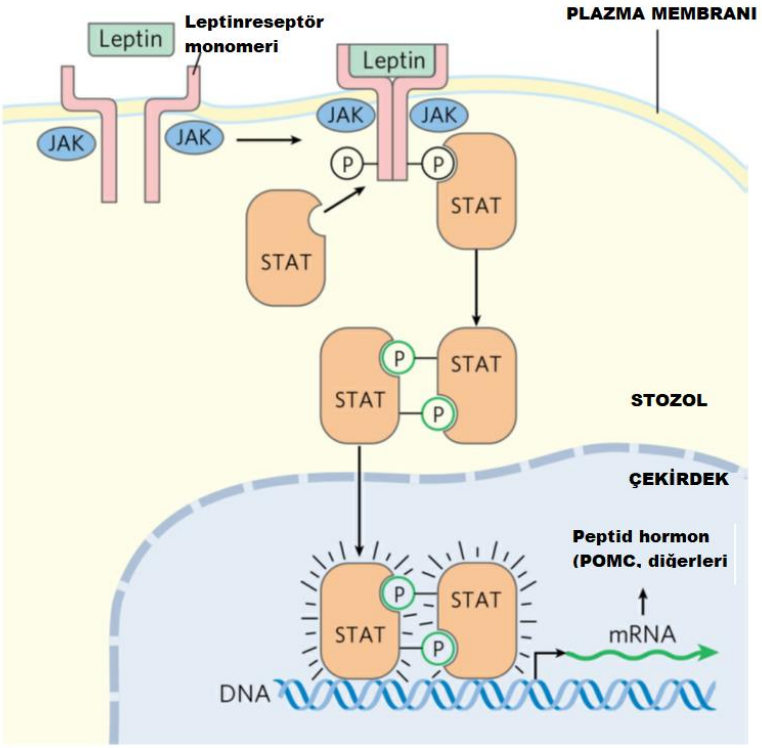
4.4.1 Yapısı, Reseptörü

Leptin, 1994 yılında fareler üzerinde ob geni üzerinde yapılan çalışmalar sonucu Zhang ve arkadaşları tarafından keşfedilmiştir. Adı Yunancada ince, zayıf anlamlarına gelen "leptos"tan türemiştir. Esas olarak beyaz yağ dokusunda çok az miktarda da plasenta, gastrik epitel, iskelet kası, hipofiz ve meme bezinden salgılanır. Molekül ağırlığı 16 kilodalton (kDA), sitokinlere benzeyen fakat protein yapısında bir

hormon olan leptin 167 aminoasit içeren tek zincirli bir polipeptitdir. Leptin, insan kromozomun uzun kolunda bulunan bulunan ob/ob (7q31) geni tarafından kodlanır (41,42).

Leptinin dolaşımdaki yarılanma ömrü yaklaşık 30 dakikadır ve pulsatil olarak yemeklerden 2-3 saat sonra salgılanır. Diurnal bir ritmi vardır; sabah erken saatlerde pik yaparken, öğleden sonra en düşük düzeylere iner (43). Serum düzeyleri kadınlarda erkeklere oranla daha yüksektir. Bunun nedeni kadınlarda yağ dokusu fazlalığı ve ciltaltı/visseral yağ oranının erkeklere göre daha fazla olması ile açıklanmaktadır (44).

Leptin reseptörü, tip 1 sitokin reseptörü ailesinin bir üyesidir. Leptin sinyali, interferon ve büyüme faktörleri için reseptörleri tarafından da kullanılan bir mekanizma olan JAK-STAT yolağı tarafından iletilir. Leptin reseptörü tek bir transmembran segmente sahip olup, leptinin iki monomerinin hücre dışındaki alanlarına bağlandığında dimerize olur. Her iki monomer de, bir Janus kinaz (JAK) tarafından hücre içi alanlarının bir Tyr kalıntısı üzerinde fosforile edilir. Ⓟ–Tyr kalıntıları, transkripsiyonun sinyal transdüserleri ve aktivatörleri olan üç protein için kenetlenme bölgeleri haline gelir (STAT 3, 5 ve 6; bazen yağ-STATS olarak adlandırılır). Yerleştirilmiş STAT'lar daha sonra aynı JAK tarafından Tyr kalıntıları üzerinde fosforile edilir. Fosforilasyondan sonra, STAT'ler dimerize olur ve çekirdeğe hareket eder, burada spesifik DNA dizilerine bağlanırlar ve böylece leptin etkilerini göstermesi için gen ifadesini düzenleyen bir sinyal kaskadını tetiklemiş olur (45) (Şekil-9).



Şekil 9: Leptin sinyalinin JAK-STAT mekanizması (45)

4.4.2 Fizyolojik Etkileri, Metobilizmadaki Yeri ve Obezite İle Bağlantısı

Leptinin serum seviyesi, vücut yağ kitlesi ile doğru orantılı olarak dolaşımda bulunur ve bu orana bağlı olarak santral sinir sistemine geçer. Enerji alımını ve enerji harcamasını değiştirerek enerji dengesini ve vücut ağırlığınn kontrolünden sorumlu ana hormonlardan biridir (46,47). Leptin, kan beyin bariyerini aştıktan sonra beynin beslenme davranışını düzenlediği bilinen bölgelerinde yani hipotalamusun arkuat çekirdeğinin nöronlarındaki reseptörüne bağlanarak etkilerini gösterir. Hipotalamustaki leptin-reseptör etkileşimi, beynin iştahı etkileyen bölgesine nöronal sinyallerin salınmasını değiştirir (45). Leptinin vücuttaki başlıca rolü, beyin üzerine negatif "feedback" etki ile gıda alımını ve enerji metabolizmasını düzenleyerek obezite gelişmesini engellemektir. Leptinin enerji alımını azaltmak için iştah uyarıcılar (oreksijenik) tarafından aktive edilen nöral yolları inhibe ettiği ve iştahı bastıranlar (anoreksijenik) tarafından hedeflenen yolları ise aktive edebildiği gösterilmiştir. Leptin, birçok hipofizer hormonun regülasyonunda görev alan, asıl etkisi istahı artırmak olan nöropeptid Y (NPY)'nin arkuat nükleustan salınımı ve ekspreyonunu

inhibe eder. Leptin, iştahı azaltan hormonlardan biri olan melanosit stimulan hormonun (MSH) beyindeki seviyesini artırarak bir başka yoldan da iştahı azaltır (48,49).

Leptin sempatik sistemi uyararak organizmada enerji harcanmasını arttırır. Sempatik sistem aktivasyonu sonucu norepinefrin turnoverı artar. Norepinefrin beta-3 adrenerjik reseptör ve c-AMP'yi aktive eder ve bunların başlattığı mekanizmalar ile termojenezi artırır. Bunların sonucunda ise mitokondri membranında bulunan uncoupling proteinler aracılıgı ile ATP sentezi olmadan yakıtın (kahverengi veya bej bir adipositteki yağ asitleri) sürekli oksidasyonuna, enerjinin ısı olarak dağıtılmasına ve potansiyel olarak çok büyük miktarlarda diyet kalorilerinin veya depolanmış yağların tüketilmesine yol açar (45,50). Leptinin üreme, glukoz homeostazisi, osteogenez ve inflamasyonu içeren immün sistem üzerinde de önemli etkileri vardır (45).

Uzun süreli açlık durumlarında veya adipoz dokuda lipid depoları azaldığında, lipolizin artmış olmasından kaynaklı serum leptin düzeyi azalır. Enerji ihtiyacı olduğunu MSS'ye iletir ve besin alımını uyarır. Toklukta veya obezite durumlarında, adipoz dokuda yeterli lipit depoları varlığında serum leptin seviyeleri artar ve besin alımı azaltılır. Yağ dokusu artışı ile serum leptin düzeyleri korelasyon gösterir. Sonuç olarak obez hastalarda diğer bireylere göre yaklasık iki kat daha fazla serum leptin düzeyi bulunmuştur. Leptin enerji dengesine oldukça duyarlıdır. Vücut kilosundaki değisiklikler serum leptin düzeyinde büyük degisikliklere yol açar. Obezlerde %10 luk kilo kaybı ile serum leptin düzeyinde %53'lük bir azalma , %10'luk bir kilo artışı ile serum leptin düzeyinde %300'lük bir artış görüldüğü saptanmıştır. Ayrıca düşük kalorili diyet ve egzersizde leptin düzeylerinda azalma yaptığı görülmüştür (51).

4.4.3 Leptin Tedavisinin Obeziteyle İlişkisi

Leptin, anoreksijenik fonksiyonlarını yapması için hipotalamusa ulaşmalı ve kan-beyin bariyerini geçmelidir. Kan-beyin bariyeri boyunca leptinin taşınmasıyla ilgili mekanizmalar belirsiz olmaya devam etmektedir, bu durum da obezite tedavisinde leptinin klinik uygulamasını engellemektedir. Obezite ve yüksek yağlı diyetin kronik tüketimi, özellikle yüksek metabolik aktive gösteren hipokampüs ve beynin farklı bölgelerinde önemli değişiklikler ortaya çıkarmaktadır. Kemirgenlerde yapılan bazı çalışmalar, yüksek yağlı diyet ile beslenmenin arkuat nükleus ve

hipotalamusta nöronal kayıp meydana getirdiğini, tanisitlerin kaybı nedeniyle kan beyin bariyerin bütünlüğünde bir azalmaya neden olduğunu göstermiştir. Bu sebeple obez deneklerin dolaşımdaki leptin düzeylerinin yüksek olduğu ve leptinin ekzojen uygulamasına karşı duyarsız oldukları bulunmuştur (52).

Günümüzde leptin eksikliğinin obezite ile sonuçlandığı kabul edilmektedir. Yapılan çalışmalarda ob/ob farelerdeki ‘’nonsense’’ bir mutasyonun fazla gıda alımı sonucu obezite ve diabetus mellitus gibi hastalıklara yol açtığı görülmüştür. Aynı zamanda bu farelerde adipositlerden leptin sentezi ve salgılanmasının bozuk ve yetersiz olduğu da görülmüştür. Farklı bir çalışmada ise leptine rezistans gösteren db/db farelerin de obezite ile sonuçlandığı gösterilmiştir. Ob/ob fareleri gibi bunlar da leptinin yeteri kadar fonksiyon gösteremediği görülmüştür. Obez hastalarda leptin geninde farelerdeki gibi herhangi bir bozukluk veya mutasyon saptanmasa da serum leptin düzeyleri yağ dokusundan fazla olduğundan dolayı yüksektir. Ob/ob farelerine tedavi amaçlı rekombinant leptin verilmesi sonucu gıda alımı, vücut ağırlığı, insülin ve glukoz seviyelerininde azalma görülürken, db/db farelerine (leptin rezistansı) leptin verilmesi ile herhangi bir etki görülmemiştir. Bu da obezitede asıl problemin leptin eksikliğinden ziyade daha çok leptin rezistansı olduğunu düşündürmektedir (45,53-55).

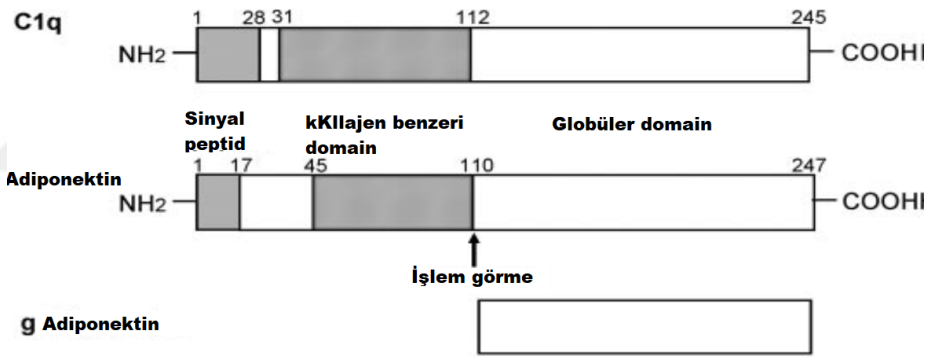
4.5 Adiponektin

4.5.1 Yapısı ve Formları

Geçmiş yıllarda bilim insanları birbirinden bağımsız olarak farklı çalışmalar yaparak adiponektin molekülünün bulunmasına yardımcı olmuşlardır. En çok adiponektin ismi kullanırken farklı isimlerle de anılmaktadır. İlk kez Scherer ve arkadaşları tarafından 1995 yılında keşfedilmiştir. Adipoz doku kaynaklı ve 30 kilodalton ağırlığında olduğundan “adipocyte complement-related protein of 30 kDa (Acrp30)” ismi verilmiştir. Adiponektin, “adipose most abundant gene transcript 1 (apM1)”, “adipoQ” ve “gelatin binding protein of 28 kDa (GBP28)” olarak da adlandırılmaktadır (56,57).

Adipoz doku tarafından sentezlenen adiponektin 30 kDa büyüklüğünde ve 247 aminoasitten oluşan proteindir. Adiponektin sentezi için gerekli mRNA, 3q27 kromozomu üzerinde lokalize olan ADIPOQ geni tarafından kodlanır (57).

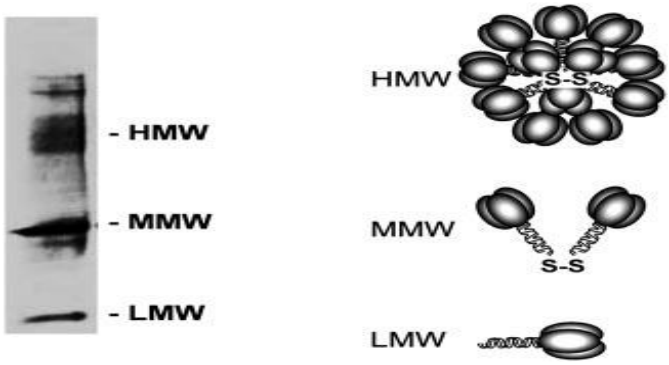
Adiponektin C-terminal kısımında globüler yapının hâkim olduğu N-terminal kısımda ise sinyal peptidi ve kollajen benzeri yapının hâkim olduğu 3 farklı domain içerir (58). Adiponektin, kollojen içeriğinden kaynaklı en çok kompleman C1q olmak üzere Tip 8, Tip 10 ile globüler kısmın 3 boyutlu yapısından dolayı TNF alfa ile benzerlik göstermektedir (59) (Şekil 10). Adiponektin adipoz doku proteinlerin arasında plazmada en fazla miktarda bulunur. Plazma konsantrasyonu 5-30 mg/ml arasında değişir (60) Adiponektinin tam haline "full-lenght adiponektin" denilirken, proteazlarca N-terminal kısım kesilmesi sonucu sadece globuler kısmının kaldığında "globuler adiponektin" olarak isimlendirilir (Şekil 10). Adiponektin plazmada full-lenght yapıda bulunurken, çok az miktarda da globuler yapının plazmada bulunur (61).



Şekil 10: Adiponektinin Primer Yapısı (61)

Adiponektin, plazmada kollajen kısmının oluşturduğu düşük moleküler ağırlıklı (LMW) trimer, orta moleküler ağırlıklı (MMW) hekzamer ve yüksek moleküler ağırlıklı oligomer (4–6 trimer) form (HMW)olmak üzere 3 majör oligomerik formu vardır. Trimerler üç adiponektin molekülünün disülfit köprüleriyle birbirine bağlanması sonucu oluşur. Daha sonra trimerler merkezden disülfit köprüsüyle bağlanmaya devam ederek hekzamer ve dodekamerleri oluştururlar (Şekil 11). Adiponektinin monomerik formu plazmada bulunmaz (62). Adiponektin formlarının yapılarından kaynaklı organizmada farklı fonksiyonları vardır. Trimerik form ve gC1q domain, iskelet kas dokusunda AMPK'yı aktive ederek serbest yağ asidi oksidasyonu

artırır ve glukoz konsantrasyonunu düşürür. MMW ve HMW formları ise NF-κβ yolağını aktive eder (63).

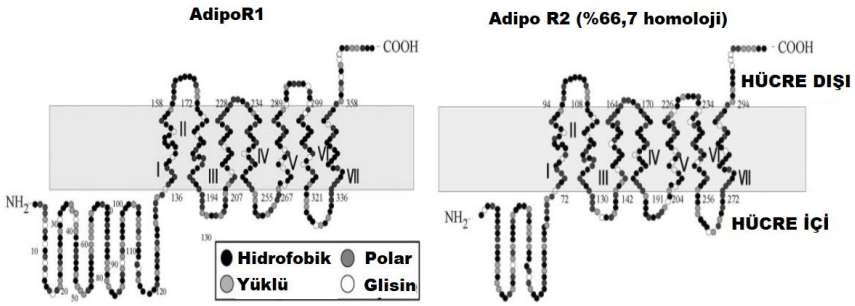


Şekil 11: Adiponektinin Formları (61)

HMW formu adiponektin biyolojik aktif formu kabul edilmektedir. HMW formu metabolik hastalıklar önlemesinde rol alır. Ayrıca HMW formu insülin direnci ve diyabet riskinde azalma, vasküler endotel hücrelerin apopitozdan korunmasında ve inflamasyonun önlenmesinde total adiponektine göre daha güçlü etkisi olduğu gösterilmiştir (64).

4.5.2 Reseptörü, Fizyolojik Etkileri ve Obezitedeki rolü

Adiponektinin AdipoR1 ve AdipoR2 olmak üzere iki tane reseptörü vardır. Her iki reseptör de membranı yedi kere kat eden transmembran alanı içeren G protein aracılı yüzey membran proteinidir. İki reseptörün de kendine spesifik yerleri olmasına karşın birçok hücreden eksprese edilir. AdipoR1 başlıca iskelet kasından eksprese edilirken, AdipoR2 ağırlıklı olarak karaciğerden eksprese edilir. Bu reseptörler full-lenght ve globular adiponektine karşı farklı afinite gösterirler. AdipoR1 globular adiponektine yüksek afinite gösterirken, full lenght adiponektine karşı çok düşük bir afinite gösterir. AdipoR2 ise globuler ve full lenght adiponektin için orta düzeyde afinite gösterir.



Şekil 12: Adiponektinin Reseptörlerinin Hücresel Yerleşimi (61)

Adiponektin reseptörlerinin N terminalleri integral, C terminalleri ise eksternal olmak üzere iki bölgesi vardır. Bu durum bilinen tüm G protein bağlantılı reseptörlerin topolojisine zıttır. Adiponektin, AdipoR1 reseptörünün eksternal C terminal domainine bağlanır, N-terminal sitoplazmik domain ise bir adaptör proteini olan adaptor protein containing pleckstrin homology domain (APPL) ile etkileşir. Hücrelerde AMPK, PPAR ve muhtemelen diğer bilinmeyen sinyal yolaklarını aktive eder ve sonrasında adiponektinin insülin duyarlılaştırıcı etkisi ortaya çıkmış olur (65).

Adiponektin AMPK aktivasyonunu uyararak yağ asidi oksidasyonu ve glikoliz gibi katabolik süreçleri uyarırken, lipogenez gibi ATP tüketen süreçleri sonlandırır. Adiponektinin PPAR reseptör aktivitesini düzenlediği bilinmektedir. PPAR'lar lipid metabolizması, adipogenez, hücre proliferasyonu, diferansiyasyonu ve inflamasyonda rol alırlar. PPAR-α agonistleri beyaz yağ dokuda adiponektin reseptör sayısını artırır. PPAR-γ agonistleri full lenght adiponektinden ziyade daha çok HMW'de artışa neden olurlar. PPAR-β agonistleri ise vücut yağlanmasında azalmayı ve metabolik parametrelerin normale dönmesini sağlar. Adiponektin NF-κβ yolağını etkileyerek endotelyal inflamatuvar yanıtı değiştirebilir. Nükleer faktör ailesini sitokinler, kemokinler, immunoreseptörler ve hücre adezyon molekülleri sentezinden sorumlu 150 den fazla genin düzenleyerek inflamatuvar yanıt oluşumunda rol alırlar. Bundan dolayı, NF-κβ sıklıkla insan immun sisteminin merkezindeki mediatör olarak adlandırılır (66,67).

AdipoR1 ve AdipoR2 reseptörleri sinyal yollakları açısından birbirinden farklı yol izlerler. AdipoR1, AMPK metabolik yolunun aktivasyonu sağlayarak yağ asidi oksidasyonu artışı ile birlikte karaciğerde glukoz üretiminin inhibisyonunu düzenler. AdipoR2 ise PPAR-α metabolik yolunun aktivasyonu sağlayarak miyositlerde yağ

asidi oksidasyonunu ve glikoz alımını artırır, inflamasyon ve oksidatif stresi inhibe eder. Bu kaskadların her ikisi de enerji dağılımın düzenlenmesinde, hücrelerde TAG içeriğinde azalma ve insülin duyarlılığında artış obezitenin engellemesini sağlar (61). Sonuç olarak adiponektin karbonhidrat ve yağ metabolizması düzenlenmesinde önemli rol alır.

Adiponektin adipoz dokudan salgılanmasına rağmen vücut yağ dokusunu artışı ile seviyesi azalmaktadır. Yapılan çalışmalarda insülin rezistanslı ob/ob farelerin kas ve adipoz dokularında AdipoR1 ve AdipoR2 reseptörlerinin ekspresyonu azalmıştır ve bu farelerde kontrol gruplarıyla karşılastırıldığında hiperglisemi ve hiperinsülinemi durumlarının artığı da gözlenmiştir (68). Adiponektinin obezitenin erken aşamasında henüz küçük adipositler aktifken arttığı, obezitenin ilerlediği ve adiposit boyutlarını arttığı, tip 2 diyabet, hipertansiyon, hiperlipidemi gibi kronik inflamasyon durumlarında ise azaldığı bildirilmistir. Sonuç olarak adiponektin düzeyleri total vücut yağ oranı, açlık plazma insülin konsantrasyonu, açlık glikoz konsantrasyonu, C-reaktif protein, TAG ve ürik asit düzeyleri, kan basıncı yüksekliği, total ve LDL-kolesterol konsantrasyonları ile negatif, insülin duyarlılığı ve HDL-kolesterol düzeyiyle pozitif korelasyon gösterir (69,70).

4.5.3 İn Vitro Çalısmalarında Farmakoterapi

2001 yılında Freubis ve arkadaşları yağdan zengin diyetle ya da yağ emülsiyonu enjekte edilen farelerde serumda serbest yağ asidi düzeyinin çok arttığı görülmüştür. Bu farelere globüler adiponektin farmakoterapi sonrası yükselmis serbest yağ asitleri düzeylerinde belirgin azalma görülmüştür. Bu düşüşün nedeni adiponektinin miyositlerde yağ asidi oksidasyonunu artırmasına bağlanmıştır (71). Kadowaki ve Yamauchi insülin rezistansı olan diyabetik farelere fizyolojik dozlarda rekombinant adiponektin verildiğinde insülin direncinde azalma olduğunu gördüler (72). Scherer ve arkadaşları tip 2 DM'si olan farelere adiponektin seviyelerinde ani artış sağlanarak bazal glukoz seviyelerinde düşme görüldü. Bu etkisini glukoneogenez enzim ekspresyonu azaltarak endojen glukoz üretiminin baskılanmasına bağladılar (56).

4.6 Serbest Yağ Asitleri (FFA)

Vücudumuzda serbest yağ asit (FFA) metabolizması sıkı bir şekilde düzenlenir. FFA'lar; hücre zarının bileşeni olan fosfolipit sentezinde, hormonların ve hormon olmayan sinyal moleküllerinin öncülerinin sentezinde, adipositlerde depolanan TAG sentezinde, iskelet ve kalp kasında gerekli olan enerjinin sağlanması için birincil yakıt olarak kullanılmasında önemli rol alırlar. Yağ asit metobolizmasındaki bozukluklar; düzensiz adiposit sinyalleşmesine ve adipositlerde aşırı yağ depolanmasına yol açarak obezite ve çeşitli patolojilere neden olur (73,78).

Şekil 13: Vücutta bulunan yaygın yağ asitleri (74)

Sınıfı		Karbon sayısı	Yaygın adı	Formülü
Doymuş		2:0	Asetik	CH_3COOH
		4:0	Bütürik	$CH_3(CH_2)_2COOH$
		8:0	Kaprilik	$CH_3(CH_2)_6COOH$
		14:0	Miristik	$CH_3(CH_2)_{12}COOH$
		16:0	Palmitik	$CH_3(CH_2)_{14}COOH$
		18:0	Stearik	$CH_3(CH_2)_{16}COOH$
		20:0	Araşidik	$CH_3(CH_2)_{18}COOH$
		24:0	Lignosetik	$CH_3(CH)_{22}COOH$
Doymamış	Monoans-atüre	$16:1^{\Delta 9}$	Palmitoleik asid	$CH_3(CH_2)_5C=C(CH_2)_7COOH$
		$18:1^{\Delta 9}$	Oleik asid	$CH_3(CH_2)_7C=C(CH_2)_7COOH$
	Polians-atüre	$8:2^{\Delta 9,12}$	Linoleik asid	$CH_3(CH_2)_4C=CCH_2C=C(CH_2)_7COOH$
		$8:3^{\Delta 9,12,15}$	Linolenik asid	$CH_3CH_2C=CCH_2C=CCH_2C=C(CH_2)_7COOH$
		$0:4^{\Delta 5,8,11,14}$	Araşidonik asid	$CH_3(CH_2)_3(CH_2C=C)_4(CH_2)_3COOH$

4.6.1 Plazma FFA Kaynakları

Yağların sindirimi sırasında, TAG'ler monogliserollere, diaçilgliserollere ve serbest yağ asitlerine hidroliz edilir. Yalnızca kısa ve orta zincirli FFA'lar (12 karbona kadar) enterositler tarafından absorbe edilir ve kan dolaşımına geçtikten sonra serum albümini tarafından taşınır. Uzun zincirli FFA'lar (12'den fazla karbon içeren), absorbe edildikten sonra yeniden TAG'lere dönüştürülür ve lipoprotein partiküllerinde taşınır.

Diyetle alınan yağlar karaciğere götürülmek üzere şilomikronlara aktarılır. Endotel hücreleri kanda dolaşan bu lipoproteindeki TAG'leri lipoprotein lipaz enzimi

ile hidroliz ederek FFA'ları ayırır. Bununla birlikte, TAG'ler parçalandığında ortaya çıkan FFA'lar her zaman yakındaki hücreler tarafından doğrudan alınmaz. FFA'lar yine serum albümine bağlanır, dolaşım yoluyla diğer hücrelere ve depolanmak üzere adipositlere taşınır. FFA'ların hücrelere alımı, çeşitli transmembran proteinler tarafından gerçekleştirilir (75,76).

Plazma FFA'larının başka bir kaynağı, de novo lipogenezdir. De novo lipogenez, öcül moleküllerden yağ asidi sentezlenmesidir. De novo lipogenez özellikle karaciğer, yağ dokusu ve meme bezlerinde olmak üzere çoğu hücrede meydana gelir. Fazla karbonhidrat alımı sonucu de novo lipogenez artar. Yağ asidi sentezinde, asetil-CoA birimleri kullanılır ve sonunda palmitik asit (C16:0) oluşur. Diğer yağ asitlerin öncüsü olan palmitik aside, uzama ve çift bağ eklenmesi işlemleri yapılır. Örneğin; uzama işlemi sonrası stearik asit (C18:0) veya çift bağ eklenmesi sonucu doymamış yağ asitleri oluşur. Oluşan yağ asitleri TAG sentezinde kullanılır. Karaciğerde yeni sentezlenen TAG'ler VLDL'ye aktarılır. VLDL'deki TAG'ler, kan dolaşımı ile yağ dokusu dahil diğer dokulara taşınır. VLDL'deki TAG'lerin bir kısmının lipoprotein lipaz tarafından hidrolizi ile FFA'lar oluşur ve plazmaya aktarılır (76,77).

4.6.2 Plazma FFA'ların Akıbeti

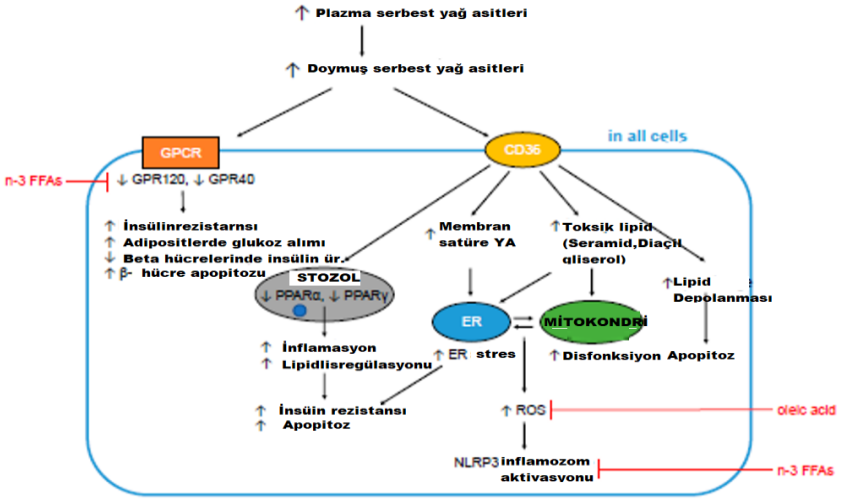
Plazmada dolaşan çoğu FFA'lar hücre içi yağ asidi bağlayıcı proteinler (FABP) aracılığıyla hücreye alındıktan sonra ATP sentezi için mitokondride β-oksidasyona uğrarlar. Bununla birlikte FFA'lar, hücre zarlarının oluşturulması için fosfolipid ve sfingolipid sentezinde kullanılır. FFA'lar ayrıca önemli sinyal molekülleridir. Örneğin, membran fosfolipidleri içindeki bazı yağ asitleri, fosfolipaz A2 enzimi tarafından parçalanır ve eikosanoidler veya prostanoidler gibi enflamatuar aracılara dönüştürülür (78).

4.6.3 FFA Metabolizmasının Düzenlenmesi: FFA Reseptörleri

FFA'lar hücreye girmek için başlıca GPR40, GPR43, GPR41, GPR120 ve GPR84 olmak üzere G protein kenetli reseptör (GPCR) ailesinine ait reseptörlere ihtiyaç duyarlar. Uzun zincirli FFA'lar, GPR40 (FFA1 olarak da adlandırılır) ve GPR120 (FFA4 olarak da adlandırılır) reseptörlerini kullanırken, kısa zincirli FFA'lar ise GPR41 ve 43 (FFA2 ve FFA3) reseptörlerini kullanarak hücreye girer. Bu

reseptörler enteroendokrin hücreler, beyin, adipositler, pankreatik hücreler ve bağışıklık hücreleri dahil olmak üzere çeşitli doku ve hücrelerde eksprese edilirler; ancak bu reseptörlerin ekspresyon profilleri farklıdır; GPR40 ve GPR120 bağırsakta hormonal sinyaller yoluyla enerji homeostazını etkileyen diyet yağını algılar. Bağlanma sonrası glukagon benzeri peptit-1(GLP-1) gibi inkretinlerin salgılanması uyarılır. GLP-1 de β-hücrelerinde insülin salgılanmasını arttırır. Bu bulgular obezite ve tip 2 DM patogenezinde GPR40 ve GPR120 reseptörlerinin önemli rol oynadığı görülmüştür. Bu nedenle bu reseptörlerin ilaç hedefleri olarak daha kapsamlı bir şekilde incelenmesinin gerekli olduğu sonucuna varılmıştır. Kısa zincirli FFA'lar bağırsak bakterilerine enerji için ana kaynak sağlar. Bağırsak florasının metabolik sağlık üzerindeki etkileri bağlamında kısa zincirli FFA'lar için spesifik olan GPR41 ve GPR43 reseptörleri ilgi çekicidir (79).

CD36 zara bağlı bir yağ asidi translokaz (FAT) proteinidir. CD36, oksitlenmiş fosfolipidler için çok işlevli bir çöpçü reseptörüdür. Enterositler, miyositler, makrofajlar, endotel hücreleri ve trombositler dahil birçok hücre tipinde eksprese edilir. Plazmada doymuş ve serbest yağ asitlerinin artması CD36 tarafından algılanır ve hücreye alınır. CD36, hücre zarındaki doymuş yağ asitlerini, sitozolde toksik lipid (seramid ve diaçilgliserid) sentezini ve sitozolde lipid depolanmasını artırır. Ayrıca nukleusta PPARα ve PPARγ reseptörlerinin down regülayonunu sağlar. Bu etkilerin sonucunda ER (endoplazmik retikulum) stresi, inflmasyon ve lipid disregülasyonu artar, nihai olarak dislipidemi, insülin rezistansı ve apoptoz artar (80).

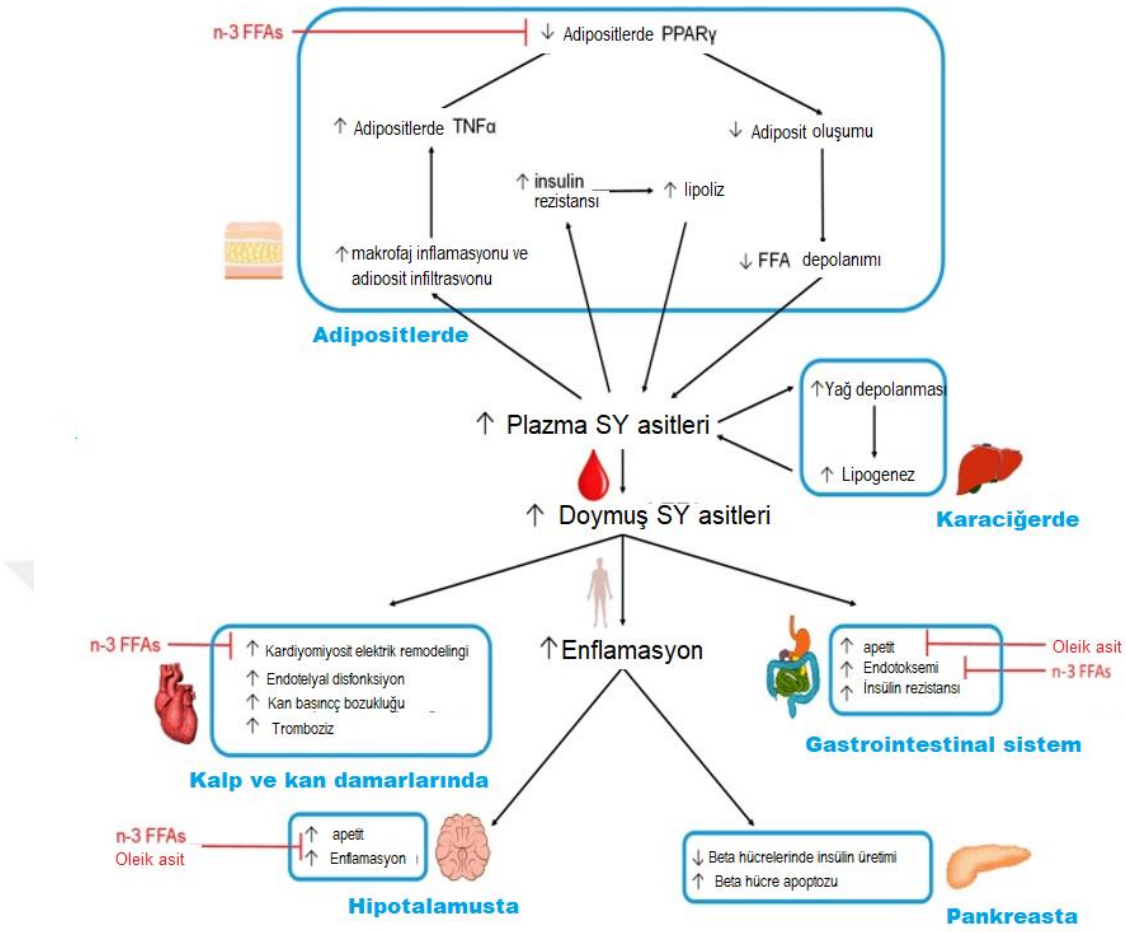


Şekil 14: FFA Reseptörleri ve FFA'ların hücreye etkisi (78)

Uzun zincirli FFA'lar, hücrenin içine girdikten sonra katabolizması peroksizomlarda başlar ve bu aynı zamanda FFA sinyali ile ilişkilidir. PPAR'lar, eikosanoidlerin yanı sıra uzun zincirli FFA'lara bağlanan ve yanıt veren, ligandla aktive olan nükleer transkripsiyon faktörleridir. Bağlanma cepleri nispeten büyüktür ve bu nedenle diğer moleküllerin yanında çeşitli FFA'ları da içerir. PPAR'ların α, γ ve δ olmak üzere başlıca 3 tiptedir. PPARα, hem doymuş hem de doymamış FFA'ları bağlar. De novo yağ asidi sentezini inhibe ederken FFA alımını ve oksidasyonunu düzenler. Ağırlıklı olarak yüksek yağ içeren dokularda eksprese edilir. PPARγ özellikle doymamış FFA'lara, eikosanoidlere, prostaglandinlere ve ilgili moleküllere yanıt verir. FFA'ların alımını ve depolanmasını kontrol eder. Eikosanoid ve prostaglandinlere yanıt vermesinden kaynaklı sinyal iletimi ve inflamasyon arasındaki kritik bağlantılardan birini sağlar: nihayetinde eikosanoid yağ asidinin bağlanması inflamasyonu azaltan PPARγ'ı aktive eder. Yağ dokusu ve iskelet kasında glikoz homeostazını düzenler. PPARδ, iskelet kasında bu reseptörlerin arasında en fazla bulunan formudur. Aç kalmaya ve uzun süreli egzersize yanıt olarak metabolik değişikliklere aracılık eder. Tüm bu FFA reseptörleri, obezite ve tip 2 DM'nin, risk faktörlerinin ve sonraki komplikasyonlarının önlenmesi için mevcut ve yeni önemli terapötik hedeflerdir (81).

4.6.4 Yüksek FFA Konsantrasyonun Vücuda Etkileri ve Obezite

FFA fazlalığı ve doymuş FFA'lar, hücresel zarların yağ asidi bileşimini etkiler. Bu durum, membran akışkanlığında azalmaya ve membranın iyonlara ve moleküllere karşı geçirgenliğinde değişikliklere neden olur. Membran fosfolipitlerinde doymuş FFA'ların artmasıyla daha yüksek membran sertliği oluşur ve bozulmuş insülin sinyaline yol açarak hücresel işlevler üzerinde çok sayıda zararlı etkisi vardır. Hücre zarındaki bu değişiklikler GPCR'lerin (GPR40 ve GPR120) ve PPAR'ların disfonksiyonuna, toksik lipitlerin (diasilgliseritler ve seramid) oluşumuna ve ROS oluşumuna neden olur. Bu süreçlerin birçoğu, enflamatuar sinyal kaskadları ve insülin sinyali ile ilişkilidir. Enflamatuar sinyal kaskadları uyarılması sonucu düşük dereceli kronik inflamasyon zemini oluşturur (78).



Şekil 15: Yüksek plazma FFA'ların metobizmaya etkisi (78)

Obez hastalarda sıklıkla gözlenen dolaşımdaki yüksek FFA seviyeleri, insülin direnci ve tip 2 DM'nin kendisi dahil olmak üzere çok sayıda patolojiye yol açabilen metabolik değişikliklerle sonuçlanır. Yağ, normalde adipositlerde TAG'ler şeklinde depolanır, ancak plazma FFA seviyeleri çok yüksek olduğunda adipositlerin TAG depolama kapasitesi aşılır ve adipositler strese girer. Sonuç olarak yağ, diğer organların hücrelerinde lipid damlacıkları olarak birikir ve bu durum belirli koşullar altında lipotoksisiteye neden olabilir. Ek olarak, FFA'lar doğrudan ve dolaylı olarak inflamatuar moleküllerin üretimi sonucu obezite ve tip 2 DM'nin yaygın bir komorbiditesi olan kronik inflamasyonun zeminini oluşturur. Dislipidemi, hücresel fonksiyonları bozabilecek şekilde hücre zarlarını da etkileyebilir. Tüm bu sebepler, FFA'nın neden olduğu insülin direncine yol açar (78) (Şekil 15).

Yüksek FFA seviyeleri hipotalamusta tokluk regülasyonunu olumsuz etkiler. Doymuş FFA'ların neden olduğu toksik lipitlerin birikmesi, toll like reseptör-4 (TLR-

4) aktivasyonu sonucu nöronlarda enflamasyonu tetikler. Bu iltihaplanma daha sonra leptin ve insülin reseptörlerinin bozulmasına yol açar. Leptin ve insülin, etkisini gösteremediğinden iştahın artmasına ve ekstra kilo artışına neden olur. Ek olarak plazma FFA havuzu palmitik asit açısından yüksekse, hipotalamik-hipofiz-adrenal aks daha fazla kortizol salması için uyarılır, bu süreç de insülin direncine katkıda bulunur (78).

5. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 15/04/2021 tarihli 2021.03.60 numaralı kararı ile bu çalışmaya onay verilmiştir (Ek-1)

5.1 Gereçler

5.1.1 Çalışma ve Kontrol Gruplarının Belirlenmesi

Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi, Mengücek Gazi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Obezite Merkezi'nde gönüllülük esasına göre obez bireylere diyet ve egzersiz programı uygulanmıştır. Endokrinoloji ve metabolizma hastalıkları uzmanı koordinatörlüğünde oluşturulan ekipte; sorumlu hekim, diyetisyen, fizyoterapist, psikolog ve hemşire bulunmaktadır.

Endokrinoloji ve metabolizma hastalıkları bölümünde muayene sonrası, uygun görülen obez bireyler programa dâhil edildi. Hastalara yaş, cinsiyet ve VKİ parametrelerine uygun diyet (1000-1500 kcal/gün) ve egzersiz (en az 5000 adım/gün) programları verildi. İlk muayenede ve üç aylık program sonrası hastaların kiloları ölçüldü. İlk muayenede ölçülen kilolarının %5'inden daha fazlasını vermiş olanlar çalışma kapsamına dâhil edildi, %5'inden daha azını vermiş olanlar çalışma kapsamına dâhil edilmedi.

Üç aylık diyet-egzersiz programı ile çalışmaya 55 obez katıldı ve ilk başvurularındaki VKİ değerlerine göre üç alt gruba ayrıldı. VKİ değerleri 30-34,9 kg/m² arasında olan 16 kişi 1. derece obez, 35-39,9 kg/m² arasında olan 17 kişi 2. derece obez, ≥40 kg/m² olan 22 kişi 3. derece obez olarak değerlendirildi.

Sağlıklı gönüllüler kontrol grubu olarak araştırma hakkında bilgilendirildi ve "Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu" okutulup onaylarının alınmasının ardından çalışmaya dâhil edildi. Sağlıklı gönüllülerden sekiz saatlik gece açlığı sonrasında venöz kan örnekleri alındı. Boy ve kilo ölçümleri yapılarak VKİ değerleri hesaplandı ve demografik bilgileri kaydedildi. VKİ değerleri 18,5-24,9 kg/m² arasında olan 15 kişi normal kilolu, 25-29,9 kg/m² arasında olan 15 kişi kilolu olarak değerlendirildi ve bu şekilde kontrol grubu iki alt gruba ayrıldı.

Çalışma ve kontrol grubuna 18-65 yaş aralığının dışında olanlar, gebe olanlar ve egzersiz yapmaya herhangi bir engeli olanlar çalışmaya dâhil edilmedi

5.1.2 Örneklerin Toplanması ve Hazırlanması

Hasta grubundan iki defa, kontrol grubundan bir defa sekiz saat gece açlığı sonrası venöz kan örnekleri antekübital venden alındı. Serum eldesi için pıhtı aktivatörü içeren jel seperatörlü tüpler, tam kan numunesi için etilendiamin tetraasetik asit (EDTA) içeren hemogram tüpleri kullanıldı. Jelli tüplerdeki serum, 3500 rpm devirde 10 dakikalık santrifüj işlemi sonrasında ayrıldı. Elde edilen serumlar numaralandırılarak ependorf tüplerine alınıp -80°C'de derin dondurucuda saklandı. Çalışmanın bir gün öncesinde dondurulmuş numuneler sırayla -20°C, +4°C ve +25°C'ye alınarak kademeli olarak çözdürüldü. Total kolesterol, trigliserid, HDL-kolesterol ve LDL-kolesterol ölçümleri serum numunesi kullanılarak Beckman Coulter AU 5800 klinik kimya otoanalizöründe fotometrik yöntemle yapıldı. Leptin, adiponektin ve FFA ölçümleri enzim-bağlı immunosorbent ölçüm (ELISA) metodu kullanılarak kitlerde yer alan prospektüslere göre çalışıldı. EDTA içeren hemogram tüplerine alınan tam kan örneklerinden HbA1c ölçümleri ise boronat afinitesi ve yüksek performanslı sıvı kromatografisi (HPLC) yöntemiyle yapıldı.

5.1.3 Kullanılan Malzeme ve Cihazlar

Tez çalışmasında kullanılan malzeme, kit ve cihazlar Tablo 3'te gösterilmiştir.

Tablo 3: Kullanılan Malzeme, Kit ve Cihazlar

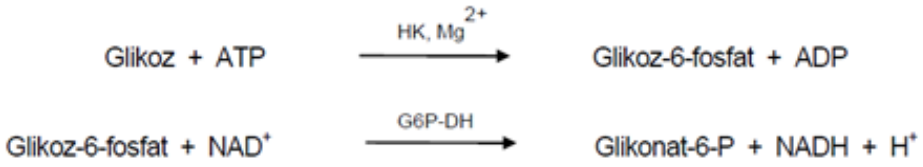
MALZEME/KİT/ CİHAZ	MARKA
Ayarlanabilir Hacimli Otomatik Pipet (100-1000 µL)	Axygen, ABD
Ayarlanabilir Hacimli Otomatik Pipet (20-200 µL)	Axygen, ABD
Ayarlanabilir Hacimli 8 Kanallı Otomatik Pipet (10-100 µL)	Eppendorf Research Plus, Almanya
Tek Kullanımlık Pipet Ucu (200 µL)	ISOLAB, Almanya
Tek Kullanımlık Pipet Ucu (1000 µL)	ISOLAB, Almanya
Kilitli Kapaklı Mikro Santrifüj Tüpü (1,5 mL)	ISOLAB, Almanya
İnsan Leptin ELISA Kiti	Bioassay Technology Laboratory, China
İnsan Adiponektin ELISA Kiti	Bioassay Technology Laboratory, China

İnsan FFA ELISA Kiti	Bioassay Technology Laboratory, China
Mikroplate Okuyucu	BIO-TEK PowerWave XS, ABD
Vorteks	Velp Scientifica ZX3, İtalya
İnkübatör	Inovia Technology SC-200-1001, Türkiye
Santrifüj	Beckman Coulter, Allegra X-30R, ABD
Derin Dondurucu (-80°C)	Nüve DF 290, Türkiye
Buzdolabı (+4°C)	Arçelik 5231 NFY, Türkiye
Saf Su Cihazı	Mes mp MINIpure, Türkiye
Klinik Kimya Otoanalizörü	Beckman Coulter AU 5800, ABD
Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi (HPLC)	Tirinity Biotech Premier Hb9210, İrlanda

5.2 Yöntemler

5.2.1 Biyokimyasal Ölçümler

Glukoz Ölçümü: Serum numunesinde glukoz ölçümü Beckman Coulter AU5800 otoanalizöründe yapıldı. Glukoz ölçümü için, Beckman Coulter firması tarafından heksokinaz yöntemine dayanılarak üretilen ticari kitler kullanıldı. Bu ölçüm yönteminde heksokinaz enzimi, ATP ve magnezyum iyonları varlığında glukozu altıncı karbonundan fosforilleyerek glukoz-6 fosfat ve ADP oluşturur. Glukoz-6 fosfat, glukoz-6 fosfat dehidrogenaz enzimi tarafından glikonat-6 fosfata okside edilirken NAD^+, NADH'ye indirgenir. Açığa çıkan NADH miktarınca 340 nm'de ölçülen absorbans değerinde meydana gelen artış, numunedeki glukoz ile doğru orantılıdır. (Şekil 16)

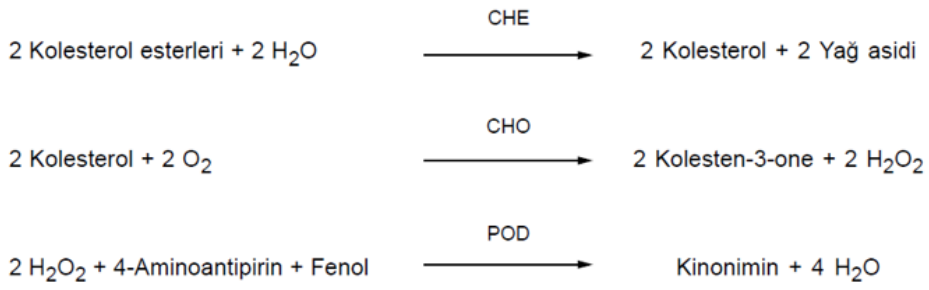


Şekil 16: Glukoz ölçümünün reaksiyon prensibi

HbA1c Ölçümü: HbA1c ölçümü, Trinity Biotech Premier 9210 otoanalizöründe boronat afinitesi ve yüksek performanslı sıvı kromatografisi (HPLC) yöntemi ile tam kan numunesinden gerçekleştirildi.

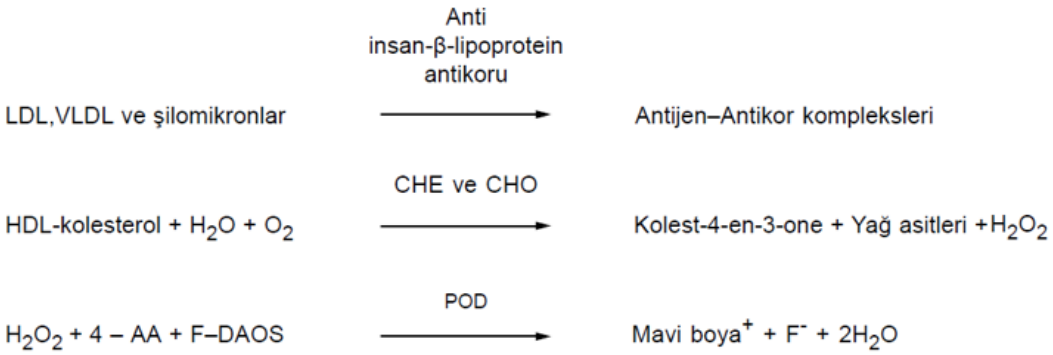
HbA1c gibi glikasyona uğramış proteinler, glikasyona uğramamış proteinlerden farklı olarak 1,2-cis-diol bağı içerir. Boronat afinite kromatografisinin temel prensibi, diol gruplarından faydalanarak glikasyona uğramış proteinleri saptamaktır. Kolon yüzeyine bağlı halde bulunan boronat, numune içerisindeki HbA1c'nin diol grupları ile kompleks oluştururken diğer proteinler kolondan geçer. İlk olarak glikasyona uğramamış proteinler spektrofotometrik dedektöre ulaşır ve 415 nm'de ölçümleri gerçekleştirilir. Daha sonra kolona bağlı haldeki HbA1c'nin kolondan ayrılmasını sağlayan reaktif pompalanır ve kolondan ayrılan HbA1c dedektöre ulaşır. Spektrofotometrik olarak ölçülen değerler cihazın bilgisayarı tarafından işlenir ve toplam değerin yüzdesi olarak HbA1c konsantrasyon sonucu verilir.

Total Kolesterol Ölçümü: Serum numunesinde total kolesterol ölçümü için Beckman Coulter AU5800 otoanalizöründe Beckman Coulter firması tarafından enzimatik yönteme dayanılarak üretilen ticari kitler kullanıldı. Numunedeki kolesterol esterlerinin kolesterol esteraz enzimi tarafından hidrolize uğratılması sonucu oluşan serbest kolesteroller, kolesterol oksidaz enzimi aracılığı ile kolesten-3-one'ye okside edilirken H_2O_2 açığa çıkar. H_2O_2, 4-aminoantipirin ve fenol ile peroksidaz enzimi varlığında kırmızı renkli, 540-600 nm'de spektrofotometrik olarak ölçülen absorbans değeri numunenin kolesterol konsantrasyonu ile doğru orantılı olan kinonimin maddesini oluşturur. (Şekil 17)



Şekil 17: Total kolesterol ölçümünün reaksiyon prensibi

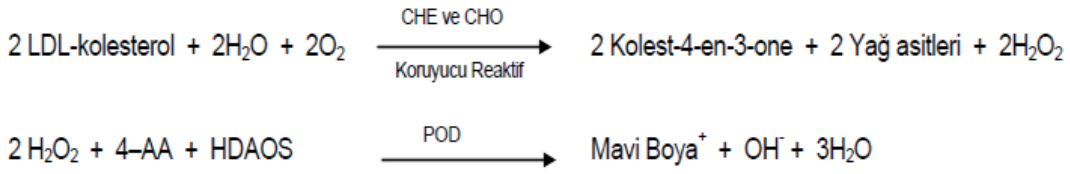
HDL-Kolesterol Ölçümü: Serum numunesinde HDL-kolesterol ölçümü için Beckman Coulter AU5800 otoanalizöründe Beckman Coulter firması tarafından üretilen ticari kitler kullanıldı. Ölçümün ilk basamağında eklenen 1. reaktifin içerisinde bulunan anti-insan β-lipoprotein antikoru numunedeki LDL, VLDL ve şilomikronlara bağlanırken α-lipoprotein olan HDL'ye bağlanmaz. İkinci basamakta eklenen 2. reaktifte bulunan kolesterol esteraz ve kolesterol oksidaz enzimleri, antikora bağlı olmayan serbest haldeki HDL moleküllerini kolest-4-en-3-on'a dönüştürürken H_2O_2 de açığa çıkar. H_2O_2, peroksidaz enzimi varlığında 4-aminoantipirin ve N-etil-N-(2-hidroksi-3-sülfopropil)-3,5-dimetoksi-4 floroanilin (F-DAOS) ile mavi renkli bir kompleks oluşturur. Mavi renkli bileşiğin spektrofotometrik ölçümde verdiği absorbans değeri ile orantılı olan numunedeki HDL-kolesterol konsantrasyonu, kalibratördeki HDL-kolesterolden yola çıkılarak cihaz tarafından hesaplanır (Şekil 18).



Şekil 18: HDL-kolesterol ölçümünün reaksiyon prensibi

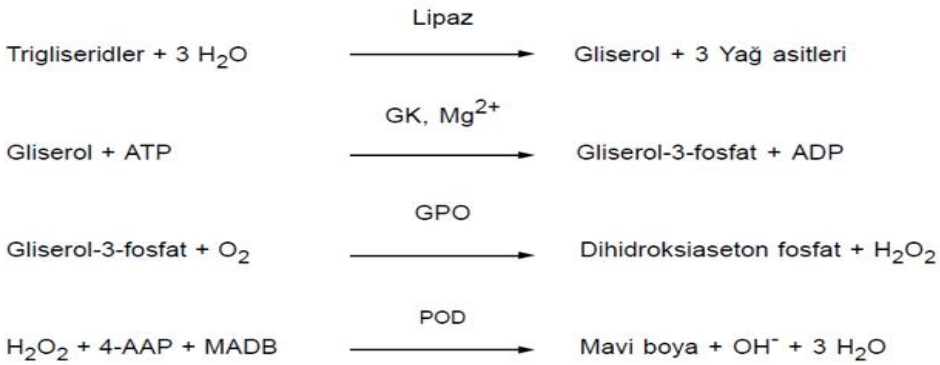
LDL-Kolesterol Ölçümü: Serum numunesinde LDL-kolesterol ölçümü için Beckman Coulter AU5800 otoanalizöründe Beckman Coulter firması tarafından üretilen ticari kitler kullanıldı. Ölçümün ilk aşamasında eklenen koruyucu ajan LDL'yi enzimatik reaksiyonlardan korurken numunedeki diğer lipoproteinler (HDL, VLDL ve şilomikron) kolesterol esteraz ve kolesterol oksidaz enzimleri ile reaksiyona girer. Bu sırada açığa çıkan H_2O_2, 1. reaktifte bulunan katalaz enzimi ile parçalanır. İkinci aşamada eklenen 2. reaktifte bulunan sodyum azid, koruyucuyu LDL'den ayırır. Kolesterol esteraz ve kolesterol oksidaz enzimleri bu kez LDL ile reaksiyona girer ve açığa çıkan H_2O_2, peroksidaz enzimi aracılığı ile 4-aminoantipirin ve N-(2-hidroksi-3-sulfopropil)-3,5-dimetoksianilin (HDAOS) ile birleşerek mavi renkli bir kompleks

meydana getirir. Numunede bulunan LDL-kolesterol ile doğru orantılı olan bu mavi renkli bileşiğin absorbans değerinden yola çıkılarak LDL-kolesterol konsantrasyonu cihaz tarafından hesaplanır (Şekil 19).



Şekil 19: LDL-kolesterol ölçümünün reaksiyon prensibi

Trigliserid Ölçümü: Serum numunesinde trigliserid ölçümü için Beckman Coulter AU5800 otoanalizöründe Beckman Coulter firması tarafından bir dizi enzimatik reaksiyona dayanılarak üretilen ticari kitler kullanıldı. Ölçümün ilk basamağında numunedeki trigliseridler mikrobiyal lipaz enzimi tarafından yağ asitleri ve gliserole yıkılır. Gliserol, gliserol kinaz enzimi ile Mg^{+2} varlığında ATP'deki bir fosfatı alarak gliserol-3-fosfata dönüşür. Gliserol-3-fosfat, gliserol fosfat oksidaz sayesinde moleküler oksijen ile okside edilerek dihidroksiaseton fosfat ve H_2O_2 meydana getirir. H_2O_2, peroksidaz enzimi varlığında 4-aminofenazon ve N,N-bis(4-sulfobutil)-3,5-dimetilanilin disodyum tuzu (MADB) ile reaksiyona girerek mavi renkli bir bileşik oluşturur. Bu bileşiğin 660-800 nm'de spektrofotometrik olarak ölçülen absorbans değeri, numunedeki trigliserid konsantrasyonu ile doğru orantılıdır. (Şekil 20)



Şekil 20: Trigliserid ölçümünün reaksiyon prensibi

5.2.2 Enzim İmmunölçümler

Enzim immunölçüm (EIA), immunolojik reaksiyonları tespit etme ve ölçme amacı ile enzimlerin katalitik özelliklerinin kullanıldığı bir immunokimyasal ölçüm yöntemidir. EIA yöntemlerinden biri, yaygın olarak kullanılan enzim-bağlı immunosorbent ölçüm (ELISA) tekniğidir. Reaksiyon bileşenlerinden birinin katı faz yüzeye bağlanması sebebi ile bu yöntem heterojen özellik gösterir. Kimyasal, immunokimyasal veya nonspesifik adsorbsiyon şeklinde olabilen bu bağlanma ile serbest işaretli reaktifin bağlı olandan ayrılması kolaylaşır. ELISA yöntemi ile ölçülecek antijeni içeren bir kalibratör veya numune, katı fazdaki antikor ile bağlanabilmesi için bir süre inkübe edilir. İnkübasyondan sonra yıkama işlemi yapılır ve ilk aşamada bağlanmış olan antikordan farklı bir antikor ortama eklenir. Böylece, katı faz antikoru-antijen-enzim bağlı antikor sandviç kompleksi oluşur. Bağlı halde olmayan antikor yıkama işlemi ile reaksiyon ortamından uzaklaştırılır ve enzimin substratı eklenir. Numunedeki veya kalibratördeki antijen miktarınca oluşan sandviç kompleksin içerdiği enzim, ortama eklenen substratı ürüne dönüştürür. Neticede reaksiyon ortamında elde edilen ürün miktarı, ölçülmek istenen antijen ile doğru orantılı olur (82).

Leptin Ölçümü: Serum numunesinde leptin düzeyi ölçümü için ticari ELISA kiti (Human leptin ELISA Kit, EIA-2395, DRG Laboratory, Germany) kullanıldı. Serum, plazma, hücre kültürü süpernatantı, asit sıvısı, doku homojenatı ve diğer biyolojik sıvılarda insan leptin ölçümü amacıyla üretilen kitin standart eğri aralığı 0-100 ng/mL, duyarlılığı 0,7 ng/mL, çalışma içi ve çalışmalar arası kesinlik CV değeri <%10'dur (83).

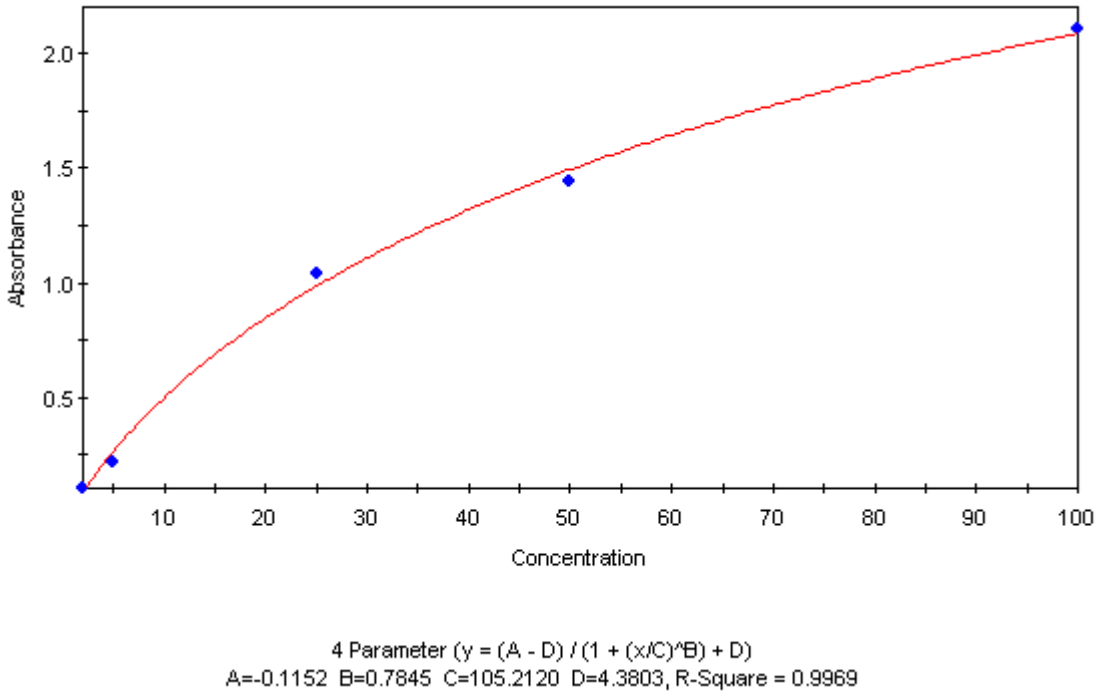
DRG Leptin Sandwich ELISA, sandviç ilkesine dayalı katı faz enzim bağlantılı bir immünosorbent testidir (ELISA). Mikrotitre kuyuları, leptin molekülünün benzersiz bir antijenik bölgesine yönelik bir monoklonal antikor ile kaplanır. İlk inkübasyon sırasında, eklenen numunedeki leptin, hareketsizleştirilmiş antikora bağlanır. Bağlanmamış numune materyali yıkanır. İkinci bir inkübasyonda, biyotinlenmiş anti-leptin antikoru içeren ilave antiserum, mikrotitre kuyularında bağlı leptin ile bir sandviç kompleksi oluşturur. Daha sonra bağlanmamış antiserum yıkanır ve biotin moleküllerinin tespiti için streptavidin peroksidaz kompleksi (Enzim Kompleksi) eklenir. Tüm bağlanmamış maddeleri uzaklaştırmak için bir yıkama

adımından sonra, katı faz, substrat çözeltisi ile inkübe edilir. Durdurma solüsyonunun eklenmesiyle kolorimetrik reaksiyon durdurulur ve elde edilen sarı ürünün optik yoğunluğu (OD) ölçülür. Rengin yoğunluğu, numunedeki analitin konsantrasyonu ile orantılıdır. Standartların konsantrasyonlarına karşı OD değerleri çizilerek bir standart eğri oluşturulur ve bu standart eğri kullanılarak bilinmeyen numunelerin konsantrasyonları belirlenir (83).

Kitin içerisindeki direktifler doğrultusunda aşağıdaki basamaklar takip edilerek serum numunesinde resistin analiz edildi:

1. Oda sıcaklığına getirilen standartlar, numuneler ve tüm reaktifler hazırlandı.
2. Standart kuyucuklarına 15 µL standart eklendi.
3. Numune kuyucuklarına 15 µL numune eklendi.
4. Kontrol kuyucuklarına 15 µL kontrol eklendi.
5. Her kuyucuğa 100 ml assay tamponu koyulup shakerda karıştırıldı.
6. Kuyucukların üzeri kapatılarak oda sıcaklığında 120 dakika inkübe edildi.
7. Her bir kuyucuk için 300 µL yıkama solüsyonu kullanılarak üç defa yıkama yapıldı.
8. Her bir kuyucuğa 100 µL antiserum eklendi.
9. Kuyucukların üzeri kapatılarak oda sıcaklığında 30 dakika inkübe edildi.
10. Her bir kuyucuk için 300 µL yıkama solüsyonu kullanılarak üç defa yıkama yapıldı.
11. Her bir kuyucuğa 100 µL enzim kompleksi eklendi.
12. Kuyucukların üzeri kapatılarak oda sıcaklığında 30 dakika inkübe edildi.
13. Her bir kuyucuk için 300 µL yıkama solüsyonu kullanılarak üç defa yıkama yapıldı.
14. Her bir kuyucuğa 100 µL substrat solüsyonu eklendi.
15. Kuyucukların üzeri kapatılarak oda sıcaklığında 15 dakika inkübe edildi.
16. Her bir kuyucuğa 50 µL durdurma solüsyonu eklendi. 10 dakika içerisinde 450 nm'de mikroplate okuyucu cihazında (BIO-TEK PowerWave XS) absorbans değerleri ölçüldü.

Standartların absorbans değerleri kullanılarak elde edilen ve R^2 değeri 0,9969 olan absorbans-konsantrasyon grafiği Şekil 21'de gösterilmiştir. Standart eğrisinden yola çıkılarak numunelerin leptin konsantrasyonları ng/mL birimine göre belirlendi.



Şekil 21: Leptinin standart eğrisi

Adiponektin Ölçümü: Serum numunesinde adiponektin düzeyi ölçümü için ticari ELISA kiti (Human Adiponektin ELISA Kit, E1550Hu, Bioassay Technology Laboratory, China) kullanıldı. Serum, plazma, hücre kültürü süpernatantı, asit sıvısı, doku homojenatı ve diğer biyolojik sıvılarda insan resistini ölçümü amacıyla üretilen kitin standart eğri aralığı 0,2-60 mg/L, duyarlılığı 0,11 mg/L, çalışma içi kesinlik CV değeri <%8, çalışmalar arası kesinlik CV değeri <%10'dur (84).

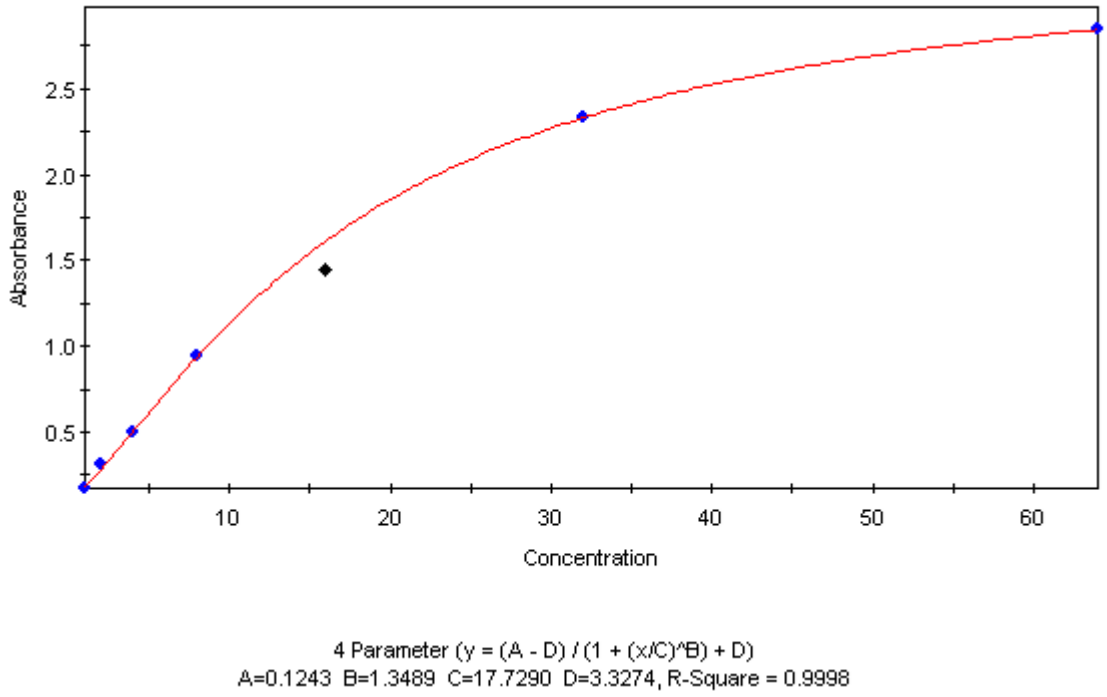
Sandviç ELISA prensibine göre çalışan bu kitte insan adiponektin antikoru ile kaplanmış olan kuyucuklara ilk olarak numune eklenir, numune içerisindeki adiponektin katı fazı oluşturan kuyucuklardaki antikorlarına bağlanır. Ardından eklenen biyotinlenmiş insan adiponektin antikoru numunedeki adiponektin ile bağlanır. Daha sonra Streptavidin-HRP eklenir ve biyotinlenmiş adiponektin antikoruna bağlanır. 37°C'de 60 dakikalık inkübasyondan sonra yapılan yıkama işlemi sırasında antikora bağlanmamış serbest haldeki Streptavidin-HRP deney ortamından

uzaklaştırılır. Substrat solüsyonu eklenir ve numunelerdeki adiponektin konsantrasyonu ile doğru orantılı olacak şekilde renk değişimi gerçekleşir. 37°C'de 10 dakikalık inkübasyon sonrasında asidik karakterli çözeltinin eklenmesi ile reaksiyon durdurulur ve 450 nm'de absorbans ölçümü gerçekleştirilir (84).

Kitin içerisindeki direktifler doğrultusunda aşağıdaki basamaklar takip edilerek serum numunesinde adiponektin analiz edildi:

1. Oda sıcaklığına getirilen standartlar, numuneler ve tüm reaktifler hazırlandı.
2. Standart kuyucuklarına 50 µL standart eklendi.
3. Numune kuyucuklarına 40 µL numune ve 10 µL adiponektin antikoru eklendi.
4. Kör haricindeki tüm standart ve numune kuyucuklarına 50 µL streptavidin-HRP eklendi, kuyucukların üzeri kapatılarak 37°C'de 60 dakika inkübe edildi.
5. Her bir kuyucuk için 300 µL yıkama solüsyonu kullanılarak beş defa yıkama yapıldı.
6. Kör, standart ve numune kuyucuklarına ellişer µL substrat solüsyonu A ve B eklendi, mavi renk oluşumu gerçekleşti. Kuyucukların üzeri kapatılarak 37°C'de 10 dakika karanlıkta inkübe edildi.
7. Her bir kuyucuğa 50 µL durdurma solüsyonu eklendi, mavi rengin sarıya dönüştüğü görüldü. 10 dakika içerisinde 450 nm'de BIO-TEK PowerWave XS mikroplate okuyucu cihazında absorbans değerleri ölçüldü.

Standartların absorbans değerleri kullanılarak elde edilen ve R^2 değeri 0,9998 olan absorbans-konsantrasyon grafiği Şekil 22'de gösterilmiştir. Standart eğrisinden yola çıkılarak numunelerin adiponektin konsantrasyonları mg/L birimine göre belirlendi.



Şekil 22: Adiponektinin standart eğrisi

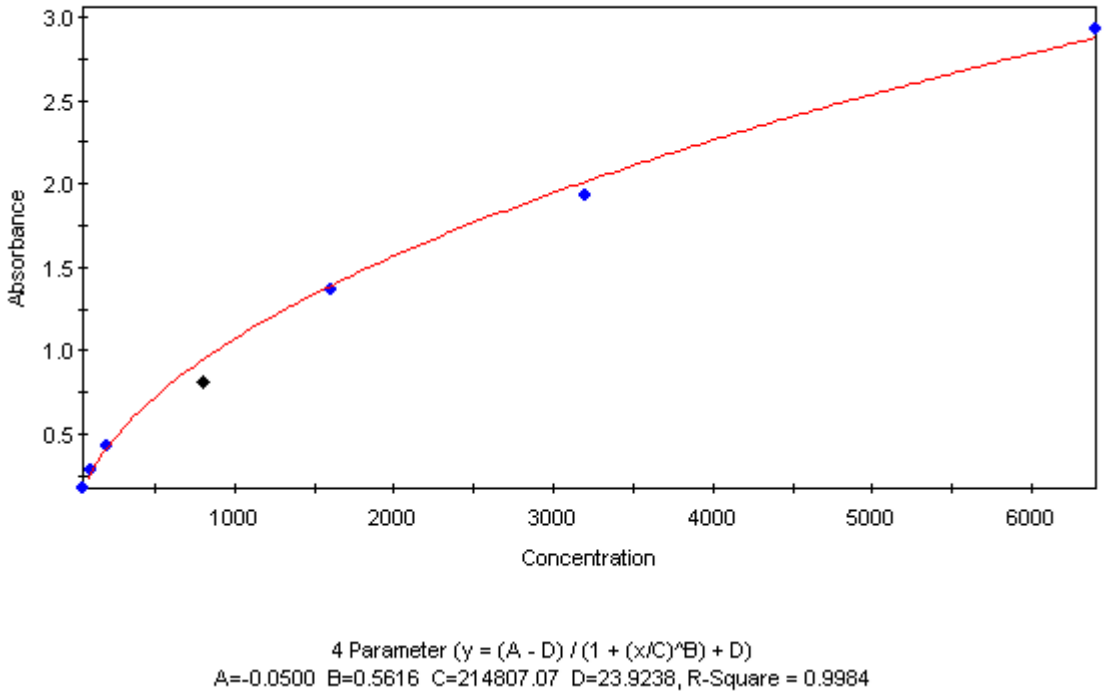
FFA Ölçümü: Serum numunesinde FFA düzeyi ölçümü için ticari ELISA kiti (Human Free Fatty Acids ELISA Kit, E2013Hu, Bioassay Technology Laboratory, China) kullanıldı. Kitin standart eğri aralığı 20-6000 nmol/mL, duyarlılığı 10,47 nmol/mL, çalışma içi kesinlik CV değeri <%8, çalışmalar arası kesinlik CV değeri <%10'dur(85).

Sandviç ELISA prensibine göre çalışan bu kitte insan FFA antikoru ile kaplanmış olan kuyucuklara ilk olarak numune eklenir, numune içerisindeki FFA katı fazı oluşturan kuyucuklardaki antikorlarına bağlanır. Ardından eklenen biyotinlenmiş insan FFA antikoru numunedeki FFA ile bağlanır. Daha sonra Streptavidin-HRP eklenir ve biyotinlenmiş FFA antikoruna bağlanır. 37°C'de 60 dakikalık inkübasyondan sonra yapılan yıkama işlemi sırasında antikora bağlanmamış serbest haldeki Streptavidin-HRP deney ortamından uzaklaştırılır. Substrat solüsyonu eklenir ve numunelerdeki FFA konsantrasyonu ile doğru orantılı olacak şekilde renk değişimi gerçekleşir. 37°C'de 10 dakikalık inkübasyon sonrasında asidik karakterli çözeltinin eklenmesi ile reaksiyon durdurulur ve 450 nm'de absorbans ölçümü gerçekleştirilir (85).

Kitin içerisindeki direktifler doğrultusunda aşağıdaki basamaklar takip edilerek serum numunesinde FFA analiz edildi:

1. Oda sıcaklığına getirilen standartlar, numuneler ve tüm reaktifler hazırlandı.
2. Standart kuyucuklarına 50 µL standart eklendi.
3. Numune kuyucuklarına 40 µL numune ve 10 µL FFA antikoru eklendi.
4. Kör haricindeki tüm standart ve numune kuyucuklarına 50 µL streptavidin-HRP eklendi, kuyucukların üzeri kapatılarak 37°C'de 60 dakika inkübe edildi.
5. Her bir kuyucuk için 300 µL yıkama solüsyonu kullanılarak beş defa yıkama yapıldı.
6. Kör, standart ve numune kuyucuklarına ellişer µL substrat solüsyonu A ve B eklendi, mavi renk oluşumu gerçekleşti. Kuyucukların üzeri kapatılarak 37°C'de 10 dakika karanlıkta inkübe edildi.
7. Her bir kuyucuğa 50 µL durdurma solüsyonu eklendi, mavi rengin sarıya dönüştüğü görüldü. 10 dakika içerisinde 450 nm'de BIO-TEK PowerWave XS mikroplate okuyucu cihazında absorbans değerleri ölçüldü.

Standartların absorbans değerleri kullanılarak elde edilen ve R^2 değeri 0,9984 olan absorbans-konsantrasyon grafiği Şekil 23'te gösterilmiştir. Standart eğrisinden yola çıkılarak numunelerin FFA konsantrasyonları nmol/mL birimine göre belirlendi.



Şekil 23: FFA'nın standart eğrisi

5.2.3 İstatistiksel Ölçümler

İstatistiksel analizler Analyse-it Software (Analyse-it Software, Ltd. Leeds, United Kingdom) ve SPSS 23.0 paket programları kullanılarak yapıldı. Sürekli verilerin normal dağılım analizinde Kolmogorov-Simirnov testi kullanıldı. Verilerin normal dağılmadığı tespit edildi. Bağımsız grupların karşılaştırma analizinde Mann Whitney U testi kullanıldı. Bağımlı (tekrarlayan) analizlerin karşılaştırmasında ise Wilcoxon testi kullanıldı. Regresyon analizi için binary lojistik regresyon analiz yöntemi kullanıldı. Yapılan normalite testinde verilerin büyük kısmının normal dağılmadığı tespit edildiği için verilerin mean (ortalama) ve SD (standart sapma) değerleri yerine medyan ve IQR (interquartile aralık) değerleri kullanıldı.

6. BULGULAR

Çalışmaya VKİ değerleri 30-34,9 kg/m² arasında olan 16 (13K;3E), 35-39,9 kg/m² arasında olan 17 (16K;1E) ve ≥40 kg/m² olan 22 (22K; 0E) obez dâhil edilmiştir. VKİ değerleri 18,5-24,9 kg/m² arasında olan 15 ve 25-29,9 kg/m² arasında olan 15 sağlıklı gönüllü kontrol grubunu oluşturmaktadır.

Çalışma grubundan ilk başvurularında ve kontrol grubundan bir defa alınan numunelerin sonuçları, grupların demografik bilgileri, sonuçların anlamlılık düzeyleri (p değeri) Tablo 4'te gösterilmiştir. Obezite grubunun bazal (diyet-egzersiz programı öncesi) biyokimyasal ve ELISA ölçüm sonuçları ile sağlıklı kontrol grubunun sonuçları karşılaştırıldığında HDL-kolesterol haricinde anlamlı fark olduğu görüldü ($p<0,05$). Obezlerde total kolesterol, LDL-kolesterol, trigliserid, açlık kan glukozu ve HbA1c düzeyleri belirgin yüksek bulundu ($p<0,01$). Serum insülin konsantrasyonlarının medyan değeri obezite grubunda 10,70 µU/L, kontrol grubunda 7,11 µU/L olarak bulundu ($p<0,05$). Serum adiponektin düzeylerinin medyan değeri obezlerde 5,40 mg/L, kontrol grubunda 6,37 mg/L ölçüldü ve obezite grubunda istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir düşüklük görüldü ($p>0,05$). Serum leptin konsantrasyonlarının medyan değeri obezite grubunda 18,42 ng/mL, kontrol grubunda 12,91 ng/mL olarak bulundu ($p>0,05$); serum FFA konsantrasyonlarının medyan değeri obezite grubunda 334,75 nmol/mL, kontrol grubunda 1270,44 nmol/mL olarak ölçüldü ($p<0,01$). Obezlerde FFA düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı düşük bulundu ($p<0,01$). HDL-kolesterol, adiponektin ve leptin değerleri açısından her iki grupta anlamlı bir fark bulunamadı ($p>0,05$) (Tablo 4, Şekil 24).

Tablo 4: Obezite (ilk ölçümler) ve Kontrol Grubunun Ölçüm Sonuçları ile Demografik Verileri

	Kontrol Grubu (n=30) (VKİ: 18,5-29,9 kg/m²) Medyan (IQR)	**Obezite Grubu (n=55) (VKİ: ≥30 kg/m²) İlk Ölçüm Medyan (IQR)**	**p Değeri**
Cinsiyet (Kadın/Erkek)	20/10	51/4	**0,0001****
Yaş (yıl)	25,00 (20,00-41,00)	46,00 (38,00-56,00)	**0,0001****
VKİ (kg/m²)	24,95 (20,80-27,15)	39,20 (34,40-43,30)	**0,0001****
Total Kol (mg/dL)	150,50 (131,50-168,00)	197,80 (167,00-226,70)	**0,001****
HDL-Kol (mg/dL)	44,50 (36,00-60,25)	46,70 (41,00-53,00)	0,985
LDL-Kol (mg/dL)	95,50 (78,00-110,25)	117,00 (96,00-139,00)	**0,0001****
TAG (mg/dL)	112,00 (62,25-156,25)	140,10 (109,00-191,00)	**0,017***
Glukoz (mg/dL)	79,50 (73,75-85,55)	91,00 (84,00-104,00)	**0,0001****
HbA1c (%)	4,85 (4,67-5,22)	5,90 (5,50-6,10)	**0,0001****
İnsülin (µU/mL)	7,11 (3,55-11,62)	10,77 (7,15-16,50)	**0,004****
Adiponektin (mg/L)	6,37 (3,73-17,81)	5,40 (4,29-5,92)	0,434
Leptin (ng/mL)	12,91 (5,67-23,22)	18,42 (12,13-23,96)	0,116
FFA (nmol/mL)	1270,44 (451,16-5415,52)	334,75 (256,55-545,83)	**0,0001****
IQR: Interquartile range (aralık)			
Total Kol: Total Kolesterol, HDL-Kol: HDL-Kolesterol, LDL-Kol: LDL-Kolesterol, TAG: Trigliserid			
***: p<0,05 **: p<0,01**			

Kontrol grubundan VKİ değerleri 25-29,9 kg/m^2 arasında olan kilolu kişiler çıkarılıp sadece sağlıklı normal kilolu bireyler (VKİ 18,5-24,9 kg/m^2, n=15) ile obezite grubunun (VKİ: ≥30 kg/m^2, n=55) bazal ölçüm sonuçları karşılaştırılmıştır (Tablo 5). HDL-kolesterol sonuçları kontrol grubunda hafif yüksekti ancak bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı değildi (p>0,05). Total kolesterol, LDL-kolesterol, trigliserid, glukoz, HbA1c ve insülin düzeylerinin obezlerde belirgin yüksek olduğu görüldü (p<0,01). Serum adiponektin konsantrasyonlarının medyan değeri kontrol grubunda 4.13 mg/L, obezite grubunda 5,40 mg/L hesaplandı (p>0,05). Serum leptin konsantrasyonlarının medyan değeri normal kilolularda 9,34 ng/mL, obezlerde 18,42 ng/mL idi (p<0,01). Serum FFA konsantrasyonlarının medyan değeri normal kilolularda 883,54 nmol/L, obezlerde 334,75 nmol/L idi (p<0,01). Obezite grubunda serum FFA düzeylerinin belirgin düşük, serum leptin düzeylerinin belirgin yüksek

olduğu görüldü (p<0,01). Adiponektin düzeyleri açısından iki grup arasında anlamlı farklılık görülmedi (p>0,05) (Tablo 5, Şekil 24).

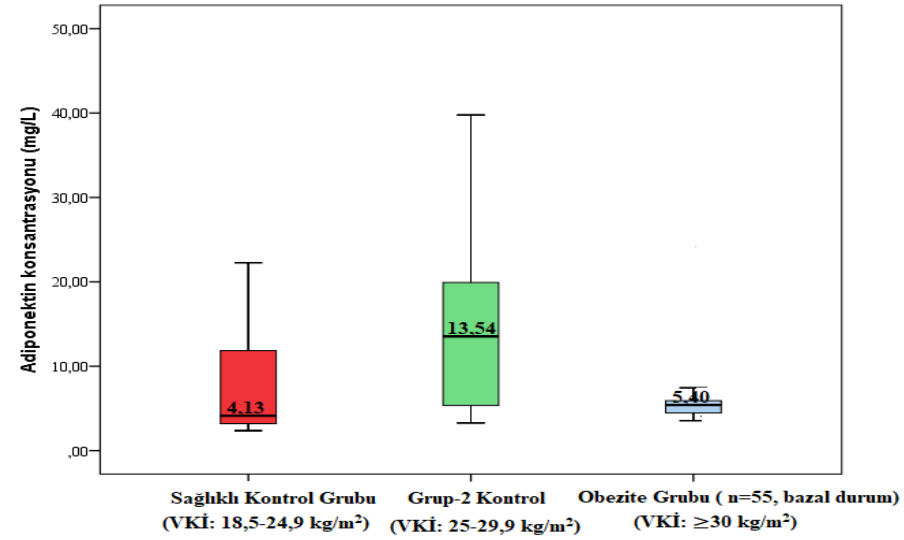
Tablo 5: Sağlıklı Kontrol Grubu ile Obezite Grubunun Ölçüm Sonuçları

	Sağlıklı Kontrol Grubu (VKİ: 18,5-24,9 kg/m^2) Medyan (IQR)	**Obezite Grubu İlk Ölçüm (VKİ: ≥30 kg/m^2) Medyan (IQR)**	**p Değeri**
Total Kol (mg/dL)	145,00 (132,00-156,00	197,80 (167,00-226,70)	**<0,0001****
HDL-Kol (mg/dL)	51,00 (42,00-69,00)	46,70 (41,00-53,00)	0,163
LDL-Kol (mg/dL)	89,00 (78,00-98,00)	117,00 (96,00-139,00)	**<0,0001****
TAG (mg/dL)	70,00 (48,00-123,00)	140,00 (109,00-191,00)	**<0,0001****
Glukoz (mg/dL)	75,00 (70,00-81,00)	91,00 (84,00-124,00)	**<0,0001****
HbA1c (%)	4,80 (4,60-5,20)	5,90 (5,50-6,10)	**<0,0001****
İnsülin (µU/mL)	4,48 (2,98-8,18)	10,70 (7,15-16,50)	**<0,0001****
Adiponektin (mg/L)	4,13 (3,20-16,45)	5,40 (4,29-5,92)	0,243
Leptin (ng/mL)	9,34 (3,43-17,19)	18,42 (12,13-23,96)	**0,009****
FFA (nmol/mL)	883,54 (419,28-3177,56)	334,75 (256,55-545,83)	**0,003****
*p<0,05 **p<0,01			

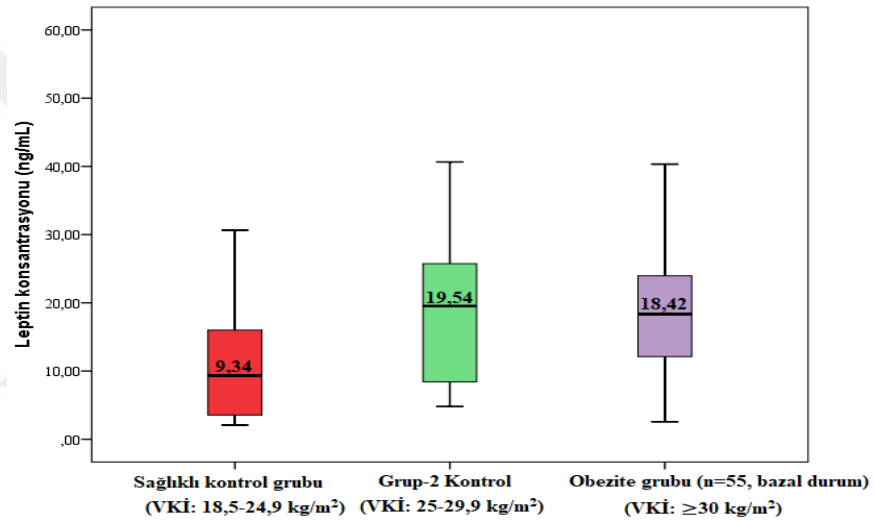
Kontrol grubu normal kilolu (VKİ 18,5-24,9 kg/m^2, n=15) ve kilolu (VKİ 25-29,9 kg/m^2, n=15) olarak iki gruba ayrıldı ve laboratuvar sonuçları karşılaştırıldı (Tablo 6). Total kolesterol, LDL-kolesterol ve HbA1c sonuçlarının kilolularda hafif yüksek olduğu görüldü ancak bu durum istatistiksel olarak anlamlı değildi (p>0,05). Kilolularda insülin belirgin yüksek bulundu (p<0,05). Normal kilolularda HDL-kolesterol belirgin yüksek, trigliserid ve glukoz belirgin düşük ölçüldü (sırasıyla p<0,05, p<0,01 ve p<0,05). Serum adiponektin düzeylerinin medyan değeri normal kilolularda 4,13 mg/L, kilolularda 13,54 mg/L; leptinin medyan değeri normal kilolularda 9,34 ng/mL, kilolularda 19,54 ng/mL; FFA'nın medyan değeri normal kilolularda 883,54 nmol/mL, kilolularda 2559,91 nmol/mL olarak ölçüldü. Serum adiponektin seviyelerinin kilolularda belirgin yüksek olduğu görüldü (p<0,05) . Leptin ve FFA seviyelerinin ise kilolularda yüksek olduğu görüldü ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p>0,05) (Tablo 6, Şekil 24).

Tablo 6: VKİ Değerlerine Göre İki Gruba Ayrılan Kontrol Grubunun Ölçüm Sonuçları

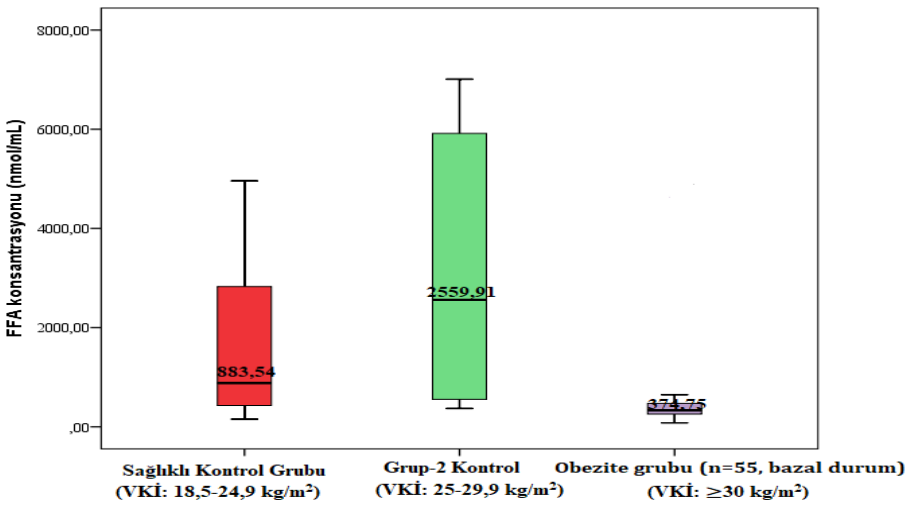
	Grup-1 Kontrol (VKİ: 18,5-24,9kg/m^2) Medyan (IQR)	**Grup-2 Kontrol (VKİ: 25-29,9 kg/m^2) Medyan (IQR)**	**P Değeri**
Total Kol (mg/dL)	145,00 (135,50-164,50)	165,00 (126,30-178,30)	0,101
HDL-Kol (mg/dL)	51,00 (43,00-69,00)	42,00 (32,00-56,00)	**0,026***
LDL-Kol (mg/dL)	89,00 (78,00-98,00)	109,00 (82,00-122,00)	0,092
TAG (mg/dL)	70,00 (48,00-123,00)	147,00 (109,00-165,00)	**0,004****
Glukoz (mg/dL)	75,00 (70,00-81,00)	84,00 (75,00-91,00)	**0,038***
HbA1c (%)	4,80 (4,60-5,20)	4,90 (4,70-5,40)	0,348
İnsülin (µU/mL)	4,48 (2,98-8,18)	8,58 (6,20-13,20)	**0,026***
Adiponektin(mg/L)	4,13 (3,20-16,45)	13,54 (5,19-23,90)	**0,040***
Leptin (ng/mL)	9,34 (3,43-17,19)	19,54 (6,02-26,90)	0,071
FFA (nmol/mL)	883,54 (419,28-3177,56)	2559,91 (511,51-6090,89)	0,093
***p<0,05** ****p<0,01**			



a.



b.



c.

Şekil 24: Obezite ve kontrol grubunun adiponektin (a), leptin (b) ve FFA (c) ölçümlerinin dağılımının kutu grafiği şeklinde gösterimi

Vücut kütle indekslerine göre üç alt gruba ayrılan obezite grubunun üç aylık diyet ve egzersiz programı neticesinde kilo ölçümleri tekrarlandı. Üç ay öncesindeki ağırlıklarına göre % kilo kaybı değerleri hesaplanan 55 obezin ortalama 8,55 ± 2,33 kilo kaybettiği görüldü. Birinci derece obezlerin 11'inin, ikinci derece obezlerin 15'inin, üçüncü derece obezlerin 15'inin %5 ile %9,9 arasında kilo kaybettiği görüldü. %10'dan fazla kilo kaybedenler ise birinci grupta 5, ikinci grupta 4, üçüncü grupta 7 kişidir. Üç aylık diyet ve egzersiz programı sonrasında obezite hastalarının yüzde kilo kaybı değerleri ve her grubun ortalaması Tablo 7'de özetlenmiştir.

Tablo 7: Diyet ve Egzersiz Sonrasında Ulaşılan % Kilo Kaybı Değerleri

VKİ Grubu	**% 5-9,9 Kilo Kaybı**	**Ortalama % Kilo Kaybı**	**≥ %10 Kilo Kaybı**	**Ortalama % Kilo Kaybı**	**Toplam Kişi Sayısı**
Grup-1 (30-34,9 kg/m²)	11	6,94 ± 1,20	5	11,67 ± 1,64	16
Grup-2 (35-39,9 kg/m²)	15	7,06 ± 2,00	4	11,47 ± 1,33	19
Grup-3 (≥40 kg/m²)	15	7,66 ± 1,44	7	11,37 ± 0,87	22
55 kişiden oluşan obezite grubu ortalama % 8,55 ± 2,33 kilo kaybı oranına erişmiştir.					

Vücut kütle indeksi değerlerine göre alt gruplara ayrılan çalışma grubundan üç ay arayla alınan numunelerin biyokimyasal ve ELISA ölçüm sonuçları karşılaştırıldı. (Tablo 8) Birinci gruptaki obezlerin (VKİ 30-34,9 kg/m^2) total kolesterol, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol, trigliserid, glukoz ve HbA1c sonuçlarının anlamlı derecede değişmediği görüldü ($p>0,05$). Birinci gruptaki obezlerin insülin sonuçlarının egzersiz sonrası anlamlı derecede azaldığı görüldü ($p<0,01$). ELISA sonuçlarına bakıldığında serum leptin konsantrasyonlarının medyan değerinin 11,14 ng/mL'den 5,02 ng/mL'ye düştüğü, serum adiponektin ve FFA konsantrasyonlarının medyan değerinin sırasıyla 5,66 mg/L'den 5,96 mg/L'ye ve 283,85 nmol/mL'den 299,59 nmol/mL'ye yükseldiği görüldü. Üç parametre arasından sadece leptin düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş saptanırken ($p<0,01$) adiponektin ve

FFA sonuçlarındaki artışın anlamlı olmadığı saptandı ($p>0,05$). Birinci grup obezlerin adiponektin, leptin ve FFA sonuçlarının dağılımı Şekil 25'de gösterilmiştir.

İkinci derece obezlerin (VKİ 35-39,9 kg/m^2 arasında olanlar) total kolesterol, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol, trigliserid, glukoz ve insülin sonuçlarında belirgin bir değişiklik görülmedi ($p>0,05$). HbA1c'nin %5,90'dan %5,70'e düştüğü görüldü ($p<0,05$). İkinci grup için ELISA sonuçlarına bakıldığında serum leptin konsantrasyonlarının medyan değerinin 17,74 ng/mL'den 6,87 ng/mL'ye düştüğü, serum adiponektin ve FFA konsantrasyonlarının medyan değerinin sırasıyla 5,49 ng/L'den 6,07 ng/L'ye ve 321,05 nmol/mL'den 325,91 nmol/mL'ye yükseldiği görüldü. Leptin düzeylerindeki düşüş anlamlı ($p<0,01$), adiponektin ve FFA düzeylerindeki değişiklikler anlamlı değildir ($p>0,05$). İkinci grup obezlerin adiponektin, leptin ve FFA sonuçlarının dağılımı Şekil 26'da gösterilmiştir.

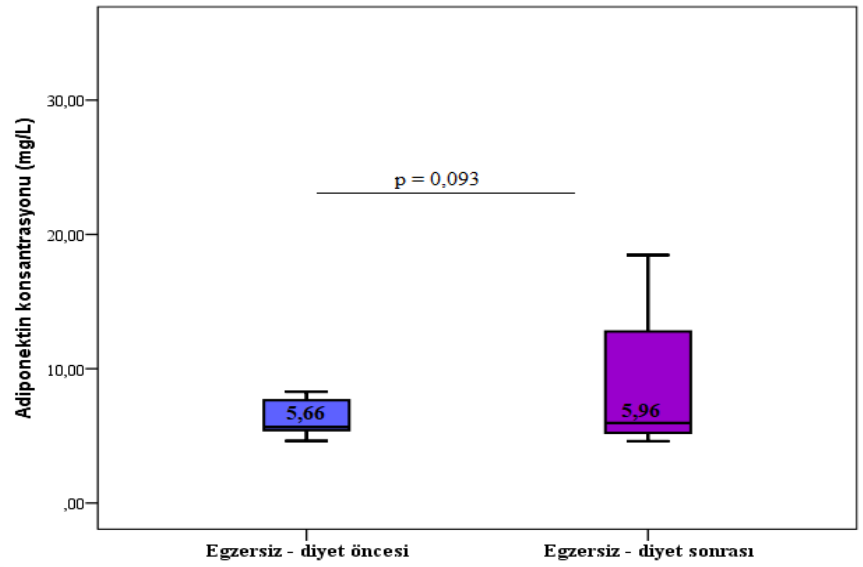
Üçüncü grubun (VKİ ≥40 kg/m^2) total kolesterol, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol, glukoz, insülin ve HbA1c sonuçlarının anlamlı derecede değişmediği görüldü ($p>0,05$). Trigliserid seviyelerinin kilo kaybı ile anlamlı ölçüde azaldığı görüldü ($p<0,05$). ELISA sonuçlarından leptinin 22,78 ng/mL'den 12,05 ng/mL'ye düştüğü, adiponektin ve FFA'nın sırasıyla 4,19 ng/L'den 4,84 ng/L'ye ve 430,40 ng/mL'den 430,41 ng/mL'ye yükseldiği bulundu. Sadece leptin seviyelerindeki düşüşün anlamlı olduğu ($p<0,01$), adiponektin ve FFA seviyelerindeki yükselişin anlamlı olmadığı saptandı ($p>0,05$). Üçüncü grup obezlerin adiponektin, leptin ve FFA sonuçlarının dağılımı Şekil 27'de gösterilmiştir.

Tablo 8: Obezite Hastalarının VKİ Değerlerine Göre Oluşturulan Gruplarda Değişkenlerin Tekrarlayan Ölçümlerinin Karşılaştırılması

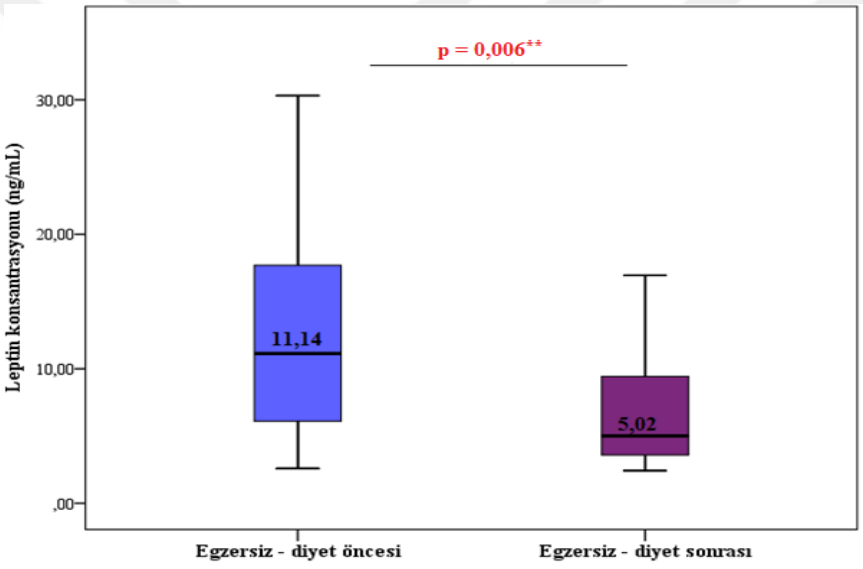
		1. Ölçüm Medyan (IQR)	2. Ölçüm Medyan (IQR)	p Değeri
GRUP-1 (VKİ 30-34,9 kg/m^2)	Total Kol (mg/dL)	213,60 (180,95-252,00)	219,90 (182,6-260,00)	0,609
	HDL-Kol (mg/dL)	48,50 (44,00-55,65)	46,85 (40,20-55,55)	0,191
	LDL-Kol (mg/dL)	129,00 (100,50-157,50)	136,50 (115,00-175,50)	0,104
	TAG (mg/dL)	153,00 (89,3-178,3)	128,70 (78,75-170,20)	0,073
	Glukoz (mg/dL)	88,50 (85,00-98,00)	92,50 (85,90-97,00)	0,407
	HbA1c (%)	5,70 (5,50-5,90)	5,70 (5,55-5,90)	0,880
	İnsülin (µU/mL)	8,54 (6,24-11,10)	7,88 (4,27-10,95)	**0,002****
	Adiponektin(mg/L)	5,66 (5,42-7,65)	5,96 (5,23-12,77)	0,093
	Leptin (ng/mL)	11,14 (6,11-17,70)	5,02 (3,59-9,43)	**0,006****
	FFA (nmol/mL)	283,85 (193,60-405,71)	299,59 (237,93-602,92)	0,918
GRUP-2 (VKİ 35-39,9 kg/m^2)	Total Kol (mg/dL)	183,70 (164,00-221,00)	201,70 (155,00-234,00)	0,229
	HDL-Kol (mg/dL)	46,10 (38,00-49,00)	43,00 (41,20-50,00)	0,911
	LDL-Kol (mg/dL)	109,00 (91,00-122,00)	129,00 (92,00-165,00)	0,250
	TAG (mg/dL)	147,00 (92,20-190,00)	133 (103,00-170,00)	0,062
	Glukoz (mg/dL)	97,00 (88,00-109,00)	99 (90,00-106,00)	0,582
	HbA1c (%)	5,90 (5,60-6,30)	5.70 (5,40-6,10)	**0,045***
	İnsülin (µU/mL)	10,50 (7,37-16,10)	9,04 (6,40-12,80)	0,408
	Adiponektin(mg/L)	5,49 (5,11-5,98)	6,07 (5,39-6,34)	0,052
	Leptin (ng/mL)	17,74 (12,25-19,81)	6,87 (3,90-12,45)	**0,001****
	FFA (nmol/mL)	321,05 (256,55-570,41)	325,91 (282,45-401,88)	0,255
GRUP-3 (VKİ ≥40 kg/m^2)	Total Kol (mg/dL)	196,90 (169,00-221,00)	189,50 (175-208,00)	0,465
	HDL-Kol (mg/dL)	44,9 (42,00-51,50)	48,00 (42,00-52,80)	0,588
	LDL-Kol (mg/dL)	118,00 (98,00-131,00)	112,50 (99,00-135,00)	0,118
	TAG (mg/dL)	131,50 (109,00-191,00)	126,65 (97,00-149,00)	**0,012***
	Glukoz (mg/dL)	91,50 (82,4-104,2)	92 (86,00-103,00)	0,161
	HbA1c (%)	5,90 (5,50-6,10)	5,80 (5,50-6,10)	0,303
	İnsülin (µU/mL)	15,55 (10,70-19,70)	13,65 (8,55-17,20)	0,174
	Adiponektin(mg/L)	4,19 (3,61-5,20)	4,84 (3,92-6,14)	0,123
	Leptin (ng/mL)	22,78 (20,18-28,62)	12,05 (7,64-15,89)	**0,0001****
	FFA (nmol/mL)	430,40 (311,75-530,88)	430,41 (336,73-521,21)	0,338

Grup-1: VKİ 30-34,9 kg/m^2 arasında, Grup-2: VKİ 35-39,9 kg/m^2 arasında, Grup-3: VKİ ≥40 kg/m^2

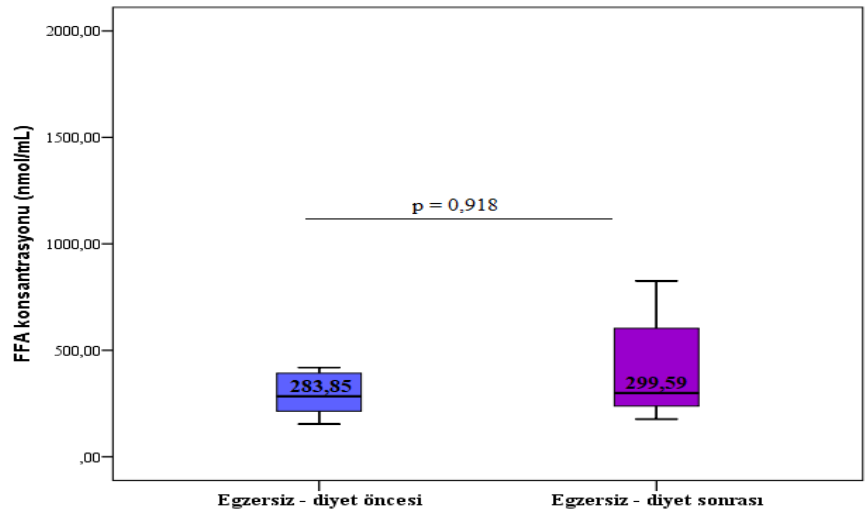
*p<0,05 **p<0,01



a.

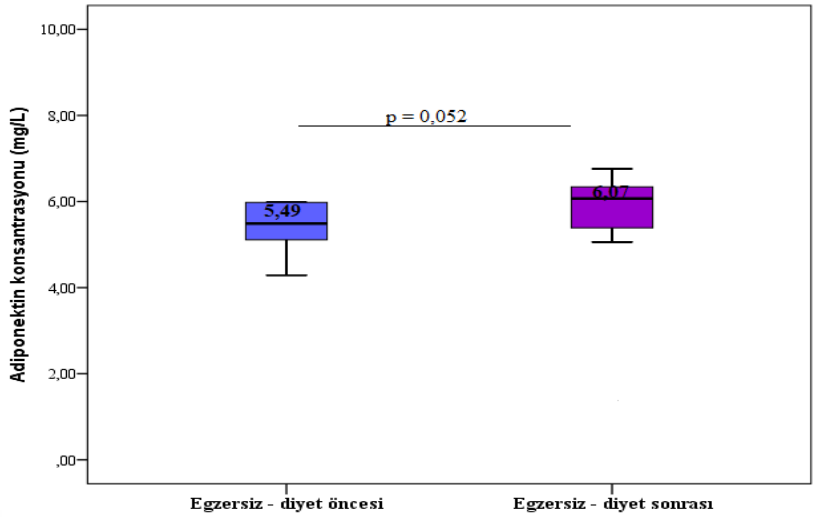


b.

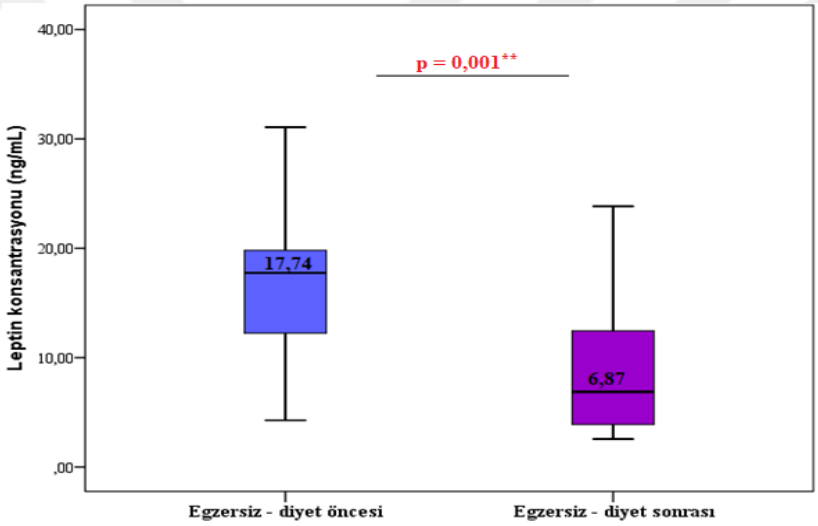


c.

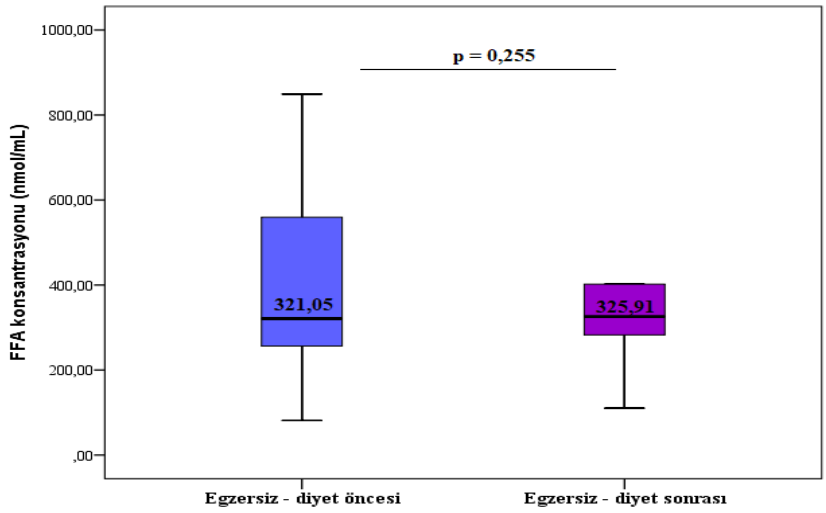
Şekil 25: Grup-1'de tekrarlayan adiponektin (a), leptin (b) ve FFA (c) ölçümlerinin dağılımının kutu grafiği şeklinde gösterimi (*p<0,05, **p<0,01)



a.

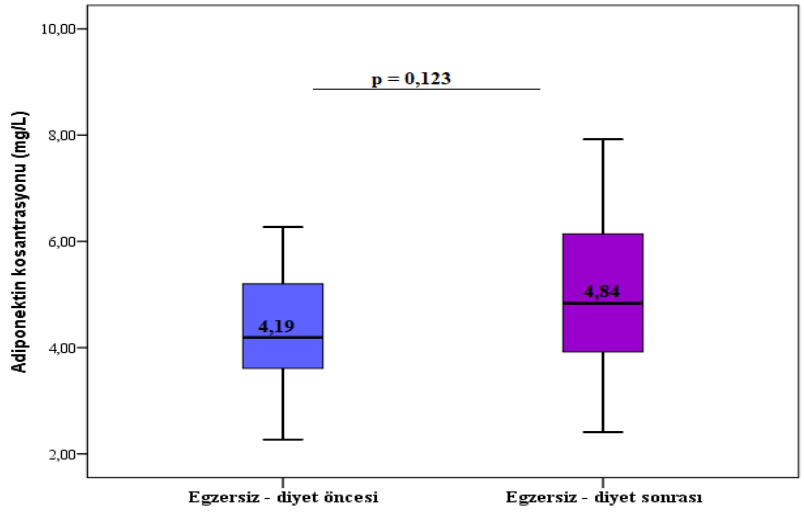


b.

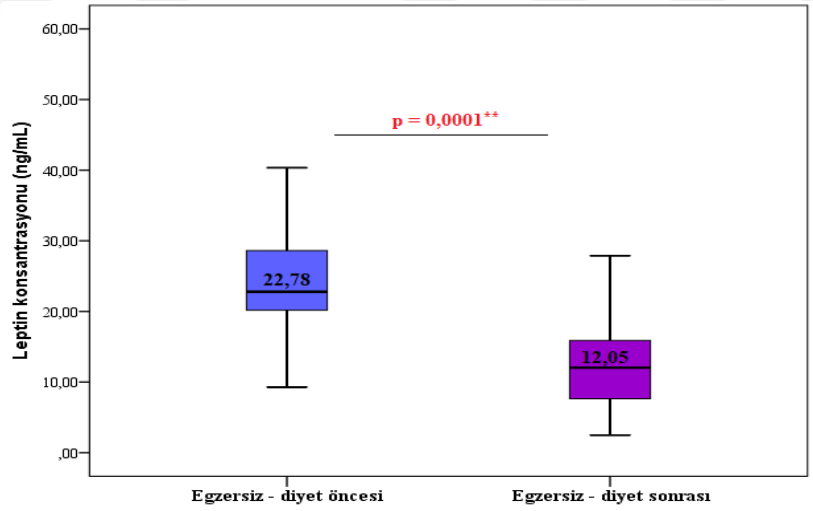


c.

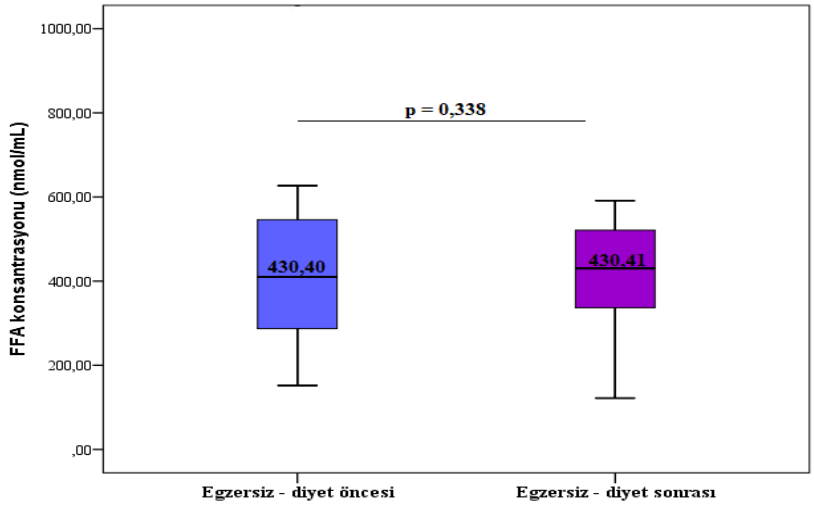
Şekil 26: Grup-2'de tekrarlayan adiponektin (a), leptin (b) ve FFA (c) ölçümlerinin dağılımının kutu grafiği şeklinde gösterimi (*p<0,05, **p<0,01)



a.



b.



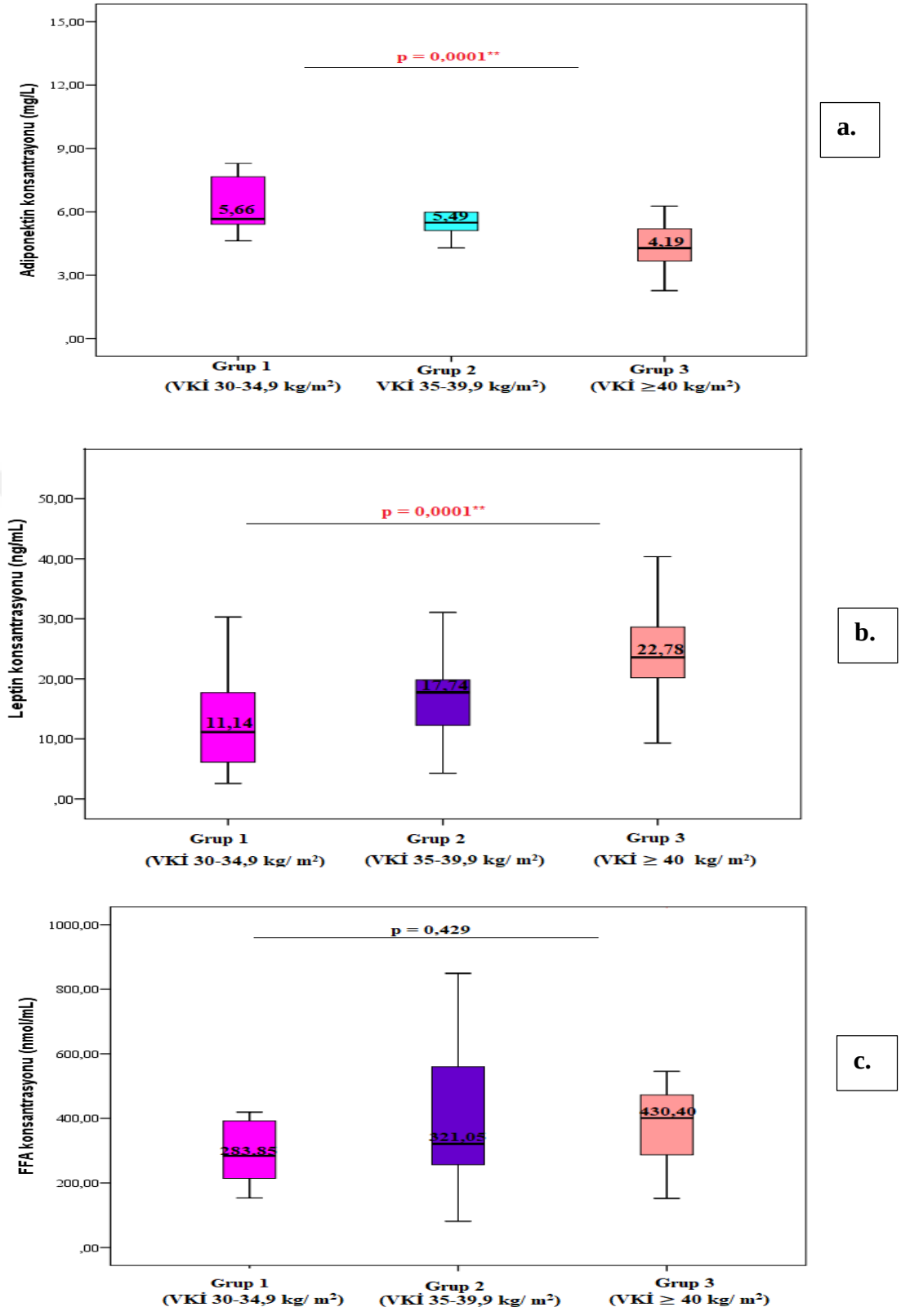
c.

Şekil 27: Grup-3'de tekrarlayan adiponektin (a), leptin (b) ve FFA (c) ölçümlerinin dağılımının kutu grafiği şeklinde gösterimi (*p<0,05, **p<0,01)

VKİ değerlerine göre obezite dereceleri belirlenerek üç alt gruba ayrılan obezlerin üç aylık diyet-egzersiz programı öncesi serum numunelerinden ölçümler yapılarak gruplar kendi aralarında karşılaştırıldı. Her üç gruptaki obezlerin demografik data olarak yaş ve cinsiyetleri arasında gruplar arasında fark görülmedi ($p>0,05$), VKİ değerlerinde ise $p<0,0001$ anlamlılık düzeyinde artış görüldü. Obezlerin birinci ölçüm sonuçlarına göre, birinci, ikinci ve üçüncü derece obezlerin serum total kolesterol, HDL, LDL, trigliserid, glukoz, ve HbA1c konsantrasyonlarında gruplar arasında farklılık görülmezken ($p>0,05$), insülin değerlerinde $p<0,01$ anlamlılık düzeyinde fark görüldü. Obezlerde VKİ değeri arttıkça adiponektin düzeylerinde $p<0,0001$ anlamlılık düzeyinde azalma ve leptin düzeylerinde artış görüldü. Obezlerde VKİ değeri arttıkça serum FFA düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir artış görüldü ($p>0,05$). Sonuç olarak obezlerin birinci ölçüm sonuçlarına göre, birinci, ikinci ve üçüncü derece obezlerin serum leptin ve adiponektin seviyelerinde gruplar arasında fark görülürken ($p<0,0001$), serum FFA seviyelerinde farklılık görülmemiştir ($p>0,05$) (Tablo 9, Şekil 28).

Tablo 9: VKİ Değerlerine Göre Sınıflandırılan Obez Hastalarının Üç Farklı Grubunun Birinci Ölçüm Sonuçlarının Karşılaştırılması

	Grup 1 (VKİ 30-34,9 kg/ m^2)	**Grup 2 (VKİ 35-39,9 kg/m^2)**	**Grup 3 (VKİ ≥40 kg/m^2)**	**p değeri**
Yaş (yıl)	43,00 (38,25-53,00)	48,00 (34,50-54,50)	50,00 (40,50-57,25)	0,623
Cinsiyet	13K/3E	16K/1E	22K/0E	0,088
VKİ (kg/m^2)	33,35 (32,37-34,17)	38,70 (36,60-39,25)	44,45 (42,55-48,90)	**0,0001****
Total Kol (mg/dL)	213,60 (180,95-252,00)	183,70 (164,00-221,00)	196,90(169,00-221,00)	0,181
HDL-Kol (mg/dL)	48,50 (44,00-55,65)	46,10 (38,00-49,00)	44,9 (42,00-51,50)	0,462
LDL-Kol (mg/dL)	129,00 (100,50-157,50)	109,00 (91,00 -122,00)	118,00 (98,00-131,00)	0,277
TAG (mg/dL)	153,00 (89,3-178,3)	147,00 (92,20-190,00)	131,50 (109,00-191,00)	0,768
Glukoz (mg/dL)	88,50 (85,00-98,00)	97,00 (88,00-109,00)	91,50 (82,4-104,2)	0,386
HbA1c (%)	5,70 (5,50-5,90)	5,90 (5,60-6,30)	5,90 (5,50-6,10)	0,479
İnsülin (µU/mL)	8,54 (6,24-11,10)	10,50 (7,37-16,10)	15,55 (10,70-19,70)	**0,007****
Adiponektin(mg/L)	5,66 (5,42-7,65)	5,49 (5,11-5,98)	4,19 (3,61-5,20)	**0,0001****
Leptin (ng/mL)	11,13 (6,02-19,83)	17,74 (12,25-19,81)	22,78 (20,18-28,62)	**0,0001****
FFA (nmol/mL)	283,85 (193,60-405,71)	321,05 (256,55-570,41)	430,40 (311,75-530,88)	0,429
*p<0,05 **p<0,01				

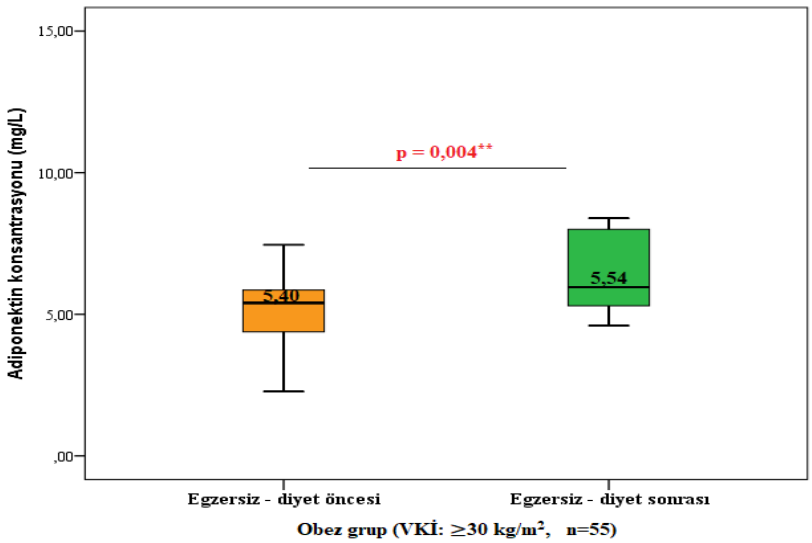


Şekil 28: Obez grubun VKİ değerlerine göre derecelendirilen Grup 1, Grup 2 ve Grup 3'ün ilk ölçüm karşılaştırmaları ($^{*}p<0,05$, $^{**}p<0,01$)

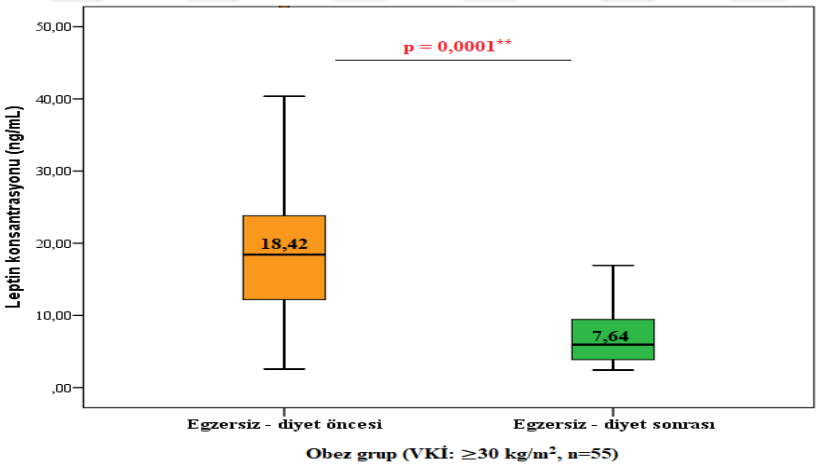
Tüm obez gruptan (vücut kütle indeksi değerlerine veya %kilo kaybına göre alt gruplara ayrılmadan) diyet-egzersiz sonrası üç ay arayla alınan numunelerin biyokimyasal ve ELISA ölçüm sonuçları karşılaştırıldı (Tablo 10). Obez grupta diyet-egzersiz sonrası total kolesterol, HDL-kolesterol, glukoz ve insülin sonuçlarının anlamlı derecede değişmediği görüldü (p>0,05). Trigliserid ve HbA1c seviyelerinin kilo kaybı ile anlamlı ölçüde azaldığı (p değerleri sırası ile <0,01 ve <0,05) ve LDL kolesterol seviyelerinin kilo kaybı ile anlamlı ölçüde yükseldiği görüldü (p <0,05). ELISA sonuçlarına bakıldığında serum leptin seviyelerinin egzersiz sonrası 18,42 ng/mL'den 7,64 ng/mL'ye düştüğü, adiponektin ve FFA seviyelerinin ise sırasıyla 5,40 mg/L'den 5,54 mg/L'ye ve 334,75 nmol/mL'den 356,83 nmol/mL'ye yükseldiği bulundu. Leptin seviyelerindeki düşüşün ve adiponektin seviyelerindeki artışın anlamlı olduğu görüldü (p<0,01). Ancak FFA seviyelerindeki yükselişin anlamlı olmadığı saptandı (p>0,05). Tüm obez hastaların egzersiz öncesi ve sonrası leptin, adiponektin ve FFA sonuçlarının dağılımı Tablo 10 ve Şekil 29'da gösterilmiştir.

Tablo 10: Obezite Grubunun ilk ve 2.Ölçüm Sonuçları

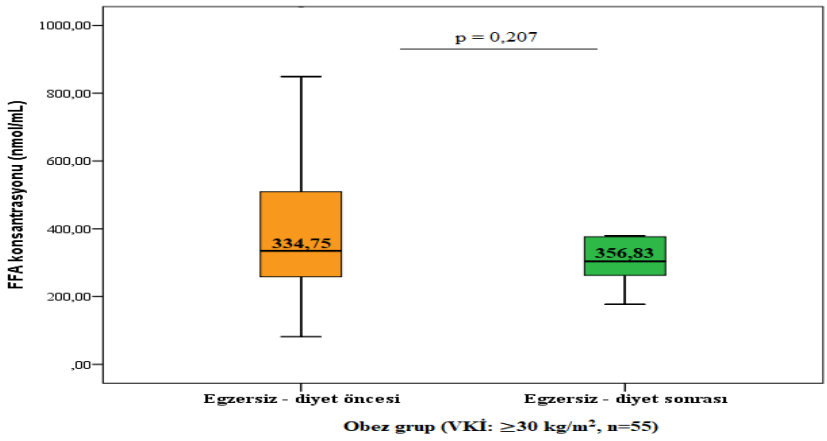
	Obezite Grubu İlk Ölçüm (VKİ: ≥30 kg/m², n=55) Medyan (IQR)	**Obezite Grubu 2. Ölçüm (VKİ: ≥30 kg/m²) Medyan (IQR)**	**p Değeri**
Total Kol (mg/dL)	197,80 (167,00-226,70)	199,30 (169,80-234,00)	0,250
HDL-Kol (mg/dL)	46,70 (41,00-53,00)	46,70 (41,00-55,00)	0,746
LDL-Kol (mg/dL)	117,00 (96,00-139,00)	127,00 (95,00-159,00)	**0,040****
TAG (mg/dL)	140,00 (109,00-191,00)	128,30 (90,00-161,40)	**0,001****
Glukoz (mg/dL)	91,00 (84,00-124,00)	95,00 (86,00-103,00)	0,102
HbA1c (%)	5,90 (5,50-6,10)	5,70 (5,50-6,10)	**0,026***
İnsülin (µU/mL)	10,70 (7,15-16,50)	10,40 (6,38-14,00)	0,096
Adiponektin (mg/L)	5,40 (4,29-5,92)	5,54 (4,86-6,69)	**0,004****
Leptin (ng/mL)	18,42 (12,13-23,96)	7,64 (4,41-14,19)	**0,0001****
FFA (nmol/mL)	334,75 (256,55-545,83)	356,83 (264,46-498,31)	0,207
***p<0,05 ****: p<0,01**			



a.



b.



c.

Şekil 29: Tüm obez grupta tekrarlayan adiponektin (a), leptin (b) ve FFA (c) ölçümlerinin dağılımının kutu grafiği şeklinde gösterimi (*p<0,05, **p<0,01)

VKİ değerlerine göre obezite dereceleri belirlenerek üç alt gruba ayrılan obezlerin üç aylık diyet-egzersiz programı sonrası serum numunelerinden ölçümler yapılarak gruplar kendi aralarında karşılaştırıldı. Her üç gruptaki obezlerin demografik data olarak yaş ve cinsiyetleri arasında gruplar arasında fark görülmedi ($p>0,05$), VKİ değerlerinde ise $p<0,0001$ anlamlılık düzeyinde artış görüldü. Obezlerin ikinci ölçüm sonuçlarına göre, birinci, ikinci ve üçüncü derece obezlerin serum total kolesterol, HDL, LDL, trigliserid, glukoz ve HbA1c konsantrasyonlarında gruplar arasında farklılık görülmezken ($p>0,05$), insülin değerlerinde $p<0,01$ anlamlılık düzeyinde fark görüldü. Obezlerde VKİ değeri arttıkça adiponektin düzeylerinde azalma ve leptin düzeylerinde artış görüldü (sırasıyla $p<0,01$ ve $p<0,05$). Obezlerde VKİ değeri arttıkça serum FFA düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir artış görüldü ($p>0,05$). Sonuç olarak obezlerin ikinci ölçüm sonuçlarına göre, birinci, ikinci ve üçüncü derece obezlerin serum leptin ve adiponektin seviyelerinde gruplar arasında fark görülürken ($p<0,05$), serum FFA seviyelerinde farklılık görülmemiştir ($p>0,05$) (Tablo 11).

Tablo 11: VKİ Değerlerine Göre Sınıflandırılan Obez Hastalarının Üç Farklı Grubunun İkinci Ölçüm Sonuçlarının Karşılaştırılması

	Grup 1 (VKİ 30-34,9 kg/m^2)	**Grup 2 (VKİ 35-39,9 kg/m^2)**	**Grup 3 (VKİ ≥40 kg/m^2)**	**p değeri**
Yaş (yıl)	43,00 (38,25-53,00)	48,00 (34,50-54,50)	50,00 (40,50-57,25)	0,623
Cinsiyet	13K/3E	16K/1E	22K/0E	0,088
VKİ (kg/m^2)	33,35 (32,37-34,17)	38,70 (36,60-39,25)	44,45 (42,55-48,90)	**0,0001****
Kilo Kaybı (%)	8,05 (6,13-10,69)	7,63 (6,22-10,14)	8,92 (7,10-10,60)	0,752
Total Kol (mg/dL)	219,90 (182,6-260,00)	201,70 (155,00-234,00)	189,50 (175-208,00)	0,161
HDL-Kol (mg/dL)	46,85 (40,20-55,55)	43,00 (41,20-50,00)	48,00 (42,00-52,80)	0,819
LDL-Kol (mg/dL)	136,50 (115,00-175,50)	129,00 (92,00-165,00)	112,50 (99,00-135,00)	0,301
TAG (mg/dL)	128,70 (78,75-170,20)	133 (103,00-170,00)	126,65 (97,00-149,00)	0,951
Glukoz (mg/dL)	92,50 (85,90-97,00)	99 (90,00-106,00)	92 (86,00-103,00)	0,487
HbA1c (%)	5,70 (5,55-5,90)	5.70 (5,40-6,10)	5,80 (5,50-6,10)	0,967
İnsülin (µU/mL)	7,88 (4,27-10,95)	9,04 (6,40-12,80)	13,65 (8,55-17,20)	**0,011***

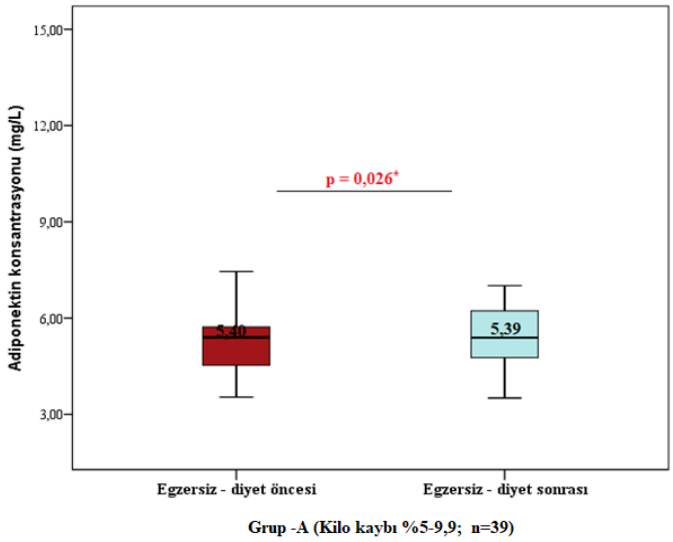
Adiponektin (mg/L)	5,96 (5,23-12,77)	6,07(5,39-6,34)	4,84 (3,92-6,14)	**0,008****
Leptin (ng/mL)	5,02 (3,59-9,43)	6,87 (3,90-12,45)	12,05 (7,64-15,89)	**0,033***
FFA (nmol/mL)	299,59 (237,93-602,92)	325,91 (282,45-401,88)	430,41 (336,73-521,21)	0,353
***p<0,05 **: p<0,01**				

Üç ay diyet-egzersiz programı uygulayan obezler %5 ile 9,9 arasında kilo kaybedenler (Grup A, n=39) ve %10'dan fazla kilo kaybedenler (Grup B, n=16) olmak üzere iki gruba ayrıldı. İki grubun bazal ve üç aylık diyet-egzersiz programı sonrasındaki numune sonuçları karşılaştırıldı (Tablo 12). Kilo kaybı %5-9,9 olan A grubundaki obezlerin (n=39) diyet-egzersiz programı sonrasında biyokimyasal parametrelerinden LDL-kolesterol değerlerinde anlamlı artış görülürken, trigliserid düzeylerinde belirgin düşüş görüldü (sırasıyla $p<0,05$ ve $p<0,01$). Total kolesterol, HDL-kolesterol, glukoz, HbA1c ve insülin düzeylerindeki değişiklikler ise anlamlı değildi ($p>0,05$). Serum adiponektin konsantrasyonlarının medyan değerinin 5,40 mg/L'den 5,39 mg/L'ye, leptin konsantrasyonlarının medyan değerinin 18,75 ng/mL'den 7,45 ng/mL'ye düştüğü, FFA konsantrasyonlarının ise 331,79 nmol/L'den 346 nmol/L'ye yükseldiği bulundu. ELISA parametrelerinden adiponektin ve leptin sonuçlarının belirgin düştüğü (sırasıyla $p<0,05$ ve $p<0,01$), FFA sonuçlarının ise anlamlı değişiklik göstermediği saptandı ($p>0,05$). Birinci grubun üç ay arayla yapılan iki ölçümüne ait adiponektin, leptin ve FFA sonuçlarının dağılımı Tablo 12 ve Şekil 30'da gösterilmiştir.

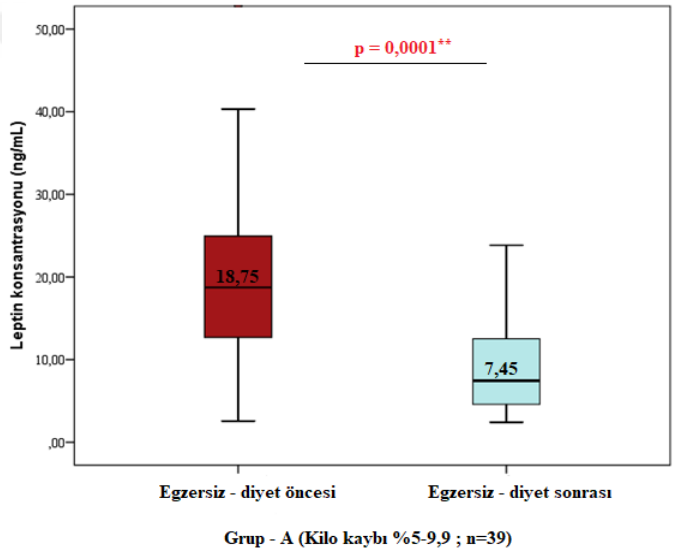
Üç ay sonrasında kilo kaybı %10'un üzerinde olan B grubundaki (n=16) obezlerin total kolesterol, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol, trigliserid, glukoz, HbA1c ve insülin sonuçlarında anlamlı bir değişiklik bulunamadı ($p>0,05$). Serum adiponektin konsantrasyonlarının medyan değerinin 5,32 mg/L'den 5,80 mg/L'ye yükseldiği; leptin konsantrasyonlarının 18,08 ng/mL'den 10,32 ng/mL'ye, FFA konsantrasyonlarının ise 3,78 nmol/mL'den 3,58 nmol/mL'ye düştüğü bulundu. ELISA sonuçlarında birinci gruptakine benzer şekilde leptin seviyelerinde belirgin düşüş görüldü ($p<0,01$). Serum adiponektin ve FFA düzeylerinde anlamlı değişiklik görülmedi ($p>0,05$). İkinci grubun iki ölçümüne ait adiponektin, leptin ve FFA sonuçlarının dağılımı Tablo 12 ve Şekil 31'de gösterilmiştir

Tablo 12: Kilo Kaybı Yüzdelerine Göre Oluşturulan Gruplarda Tekrarlayan Ölçümler Arasındaki Fark

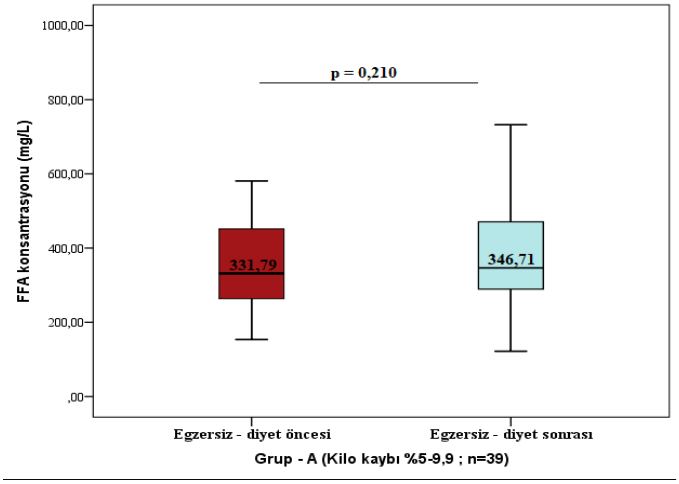
		1. Ölçüm Medyan (IQR)	**2. Ölçüm Medyan (IQR)**	**p Değeri**
GRUP-A (n=39)	Total Kol (mg/dL)	197,80 (169,00-229,00)	208,00 (175,00-250,10)	0,053
	HDL-Kol (mg/dL)	47,60 (42,00-55,00)	48,00 (42,00-55,20)	0,619
	LDL-Kol (mg/dL)	117,00 (96,00-143,00)	134,00 (95,00-164,00)	**0,021***
	TAG (mg/dL)	142,80 (113,00-191,00)	133,00 (97,00-179,00)	**0,003****
	Glukoz (mg/dL)	91,00 (84,00-104,00)	95,00 (86,00-105,00)	0,112
	HbA1c (%)	5,90 (5,60-6,30)	5,80 (5,60-6,10)	0,132
	İnsülin (µU/mL)	10,60 (6,88-16,10)	10,40 (6,40-14,40)	0,338
	Adiponektin(mg/L)	5,40 (4,47-5,76)	5,39 (4,60-6,23)	**0,026***
	Leptin (ng/mL)	18,75 (12,25-25,29)	7,45 (4,52-12,62)	**0,0001****
	FFA (nmol/mL)	331,79 (260,93-465,47)	346,71 (287,96-480,59)	0,210
Grup-B (n=16)	Total Kol (mg/dL)	197,50 (151,85-220,72)	188,40(154,45-201,52)	0,477
	HDL-Kol (mg/dL)	42,50 (40,12-48,75)	43,70 (37,25-48,50)	0,624
	LDL-Kol (mg/dL)	118,00 (93,00-130,50)	118,50 (93,75-130,50)	0,896
	TAG (mg/dL)	131,25 (79,25-193,37)	121,95 (80,10-155,70)	0,091
	Glukoz (mg/dL)	93,00 (82,50-104,50)	93,00 (85,25-100,75)	0,570
	HbA1c (%)	5,65 (5,22-5,97)	5,55 (5,15-5,92)	0,326
	İnsülin (birim)	11,75 (7,90-17,85)	9,95 (6,32-12,57)	0,156
	Adiponektin(mg/L)	5,32 (4,12-7,76)	5,80 (4,94-8,68)	0,056
	Leptin (ng/mL)	18,08 (7,41-21,66)	10,32(3,94-16,05)	**0,007****
	FFA (nmol/mL)	378,00 (187,97-644,04)	358,36 (215,67-896,60)	0,642
Grup-A (n=39): Kilo kaybı %5-9,9 arasında olanlar, Grup-B (n=16): Kilo kaybı ≥%10 olanlar				
***p<0,05 **p<0,01**				



a.

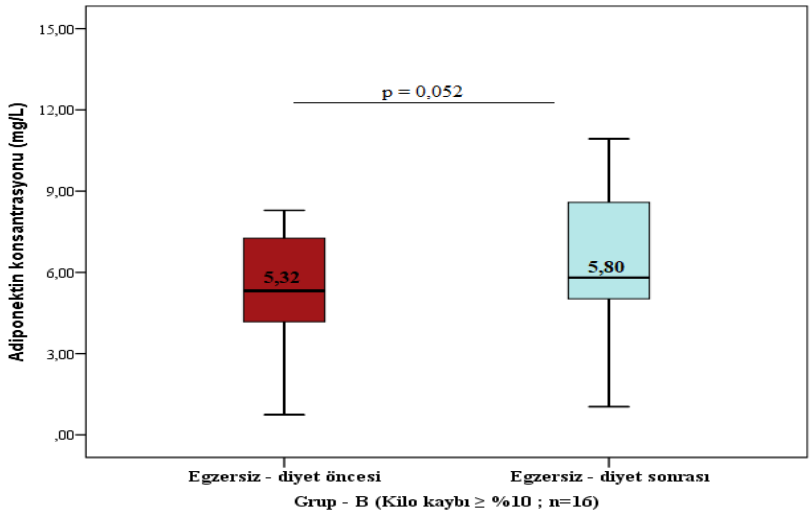


b.

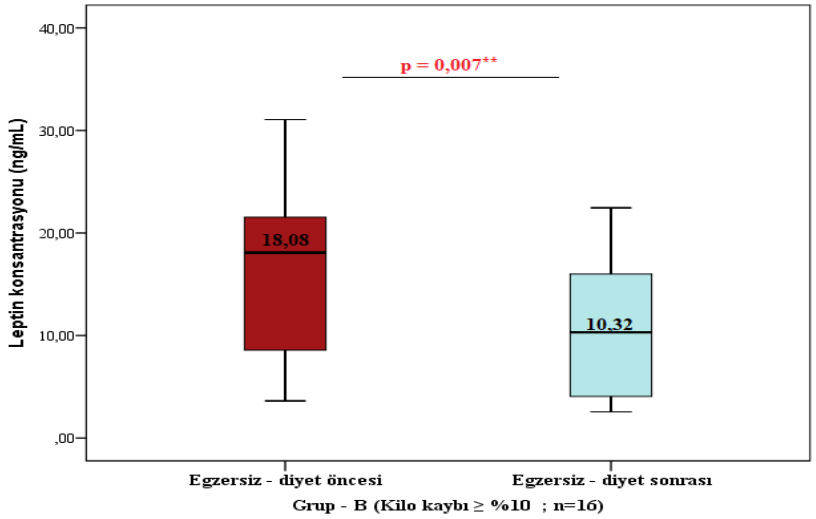


c.

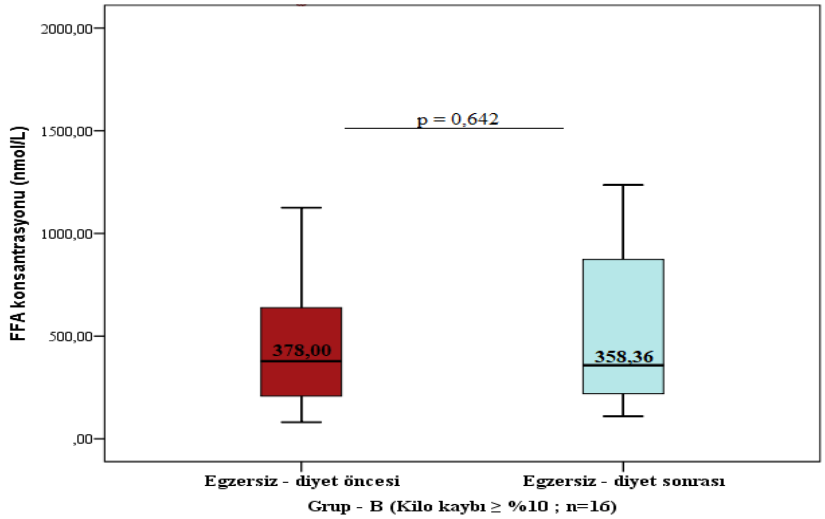
Şekil 30: Kilo kaybı yüzdesine göre oluşturulan gruplardan Grup-A'da tekrarlayan adiponektin (a), leptin (b) ve FFA (c) ölçümlerinin dağılımının kutu grafiği şeklinde gösterimi (*p<0,05, **p<0,01)



a.



b.



c.

Şekil 31: Kilo kaybı yüzdesine göre oluşturulan gruplardan Grup-B'de tekrarlayan adiponektin (a), leptin (b) ve FFA (c) ölçümlerinin dağılımının kutu grafiği şeklinde gösterimi (*p<0,05, **p<0,01)

Obezlerden diyet-egzersiz programı öncesinde alınan numunelerin sonuçlarına kontrol grubunun sonuçlarının eklenmesiyle bütün parametreler arasında korelasyon analizi yapılmıştır (Tablo 13).

Tablo 13: Obezite Grubunun İlk Ölçümlerinin ve Kontrol Grubunun Korelasyon Analizi Tablosu

		Yaş	VKİ	Kolesterol ilk ölçüm	HDL-kol ilk ölçüm	LDL-kol ilk ölçüm	Trigliserid ilk ölçüm	Glukoz ilk ölçüm	HbA1c ilk ölçüm	Insulin ilk ölçüm	Adiponektin ilk	Leptin ilk ölçüm	FFA ilk ölçüm
Yaş	r	1,000	0,559**	0,580**	0,070	0,486**	0,401**	0,446**	0,523**	0,199	-0,057	0,174	-0,290**
	p	-	0,000	0,000	0,527	0,000	0,000	0,000	0,000	0,067	0,602	0,110	0,007
VKİ	r	0,559**	1,000	0,417**	-0,119	0,261*	0,290**	0,558**	0,604**	0,455**	-0,215**	0,430**	-0,388*
	p	0,000	-	0,000	0,276	0,016	0,007	0,000	0,000	0,000	0,048	0,000	0,000
Kolesterol ilk ölçüm	r	0,580**	0,417**	1,000	0,254*	0,923**	0,586**	0,488**	0,477**	0,277*	0,139	0,075	-0,180
	p	0,000	0,000	-	0,019	0,000	0,000	0,000	0,000	0,010	0,206	0,495	0,099
HDL-kol ilk ölçüm	r	0,070	-0,119	0,254*	1,000	0,178	-0,283**	-0,240	-0,056	-0,090	0.046	0,035	0,007
	p	0,527	0,276	0,019	-	0,102	0,009	0,826	0,610	0,411	0,673	0,749	0,946
LDL-kol ilk ölçüm	r	0,486**	0,261*	0,923**	0,178	1,000	0,437**	0,367**	0,289**	0,180	0,218*	0,002	-0,045
	p	0,000	0,016	0,000	0,102	-	0,000	0,000	0,007	0,098	0,045	0,984	0,682
Trigliserid ilk ölçüm	r	0,401**	0,290**	0,586**	-0,283**	0,437**	1,000	0,390**	0,452**	0,360**	0,097	0,128	-0,178
	p	0,000	0,007	0,000	0,009	0,000	-	0,000	0,000	0,001	0,377	0,243	0,476
Glukoz ilk ölçüm	r	0,446**	0,558**	0,488**	-0,240	0,367**	0,390**	1,000	0,631**	0,355**	-0,111	0,192	-0,224

	p	0,000	0,000	0,000	0,826	0,000	0,000	-	0,000	0,001	0,310	0,078	0,040*
HbA1c ilk ölçüm	r	0,523**	0,604**	0,477**	-0,056	0,289**	0,452**	0,631**	1,000	0,389**	-0,173	0,261*	-0,372**
	p	0,000	0,000	0,000	0,610	0,007	0,000	0,000	-	0,000	0,113	0,016	0,000
İnsülin ilk ölçüm	r	0,199	0,455**	0,277**	-0,090	0,180	0,360**	0,355**	-0,173	1,000	-0,079**	0,357**	0,008
	p	0,067	0,000	0,010	0,411	0,098	0,001	0,001	0,113	-	0,474	0,001	0,944
Adiponektin ilk ölçüm	r	-,057**	-0,215*	0,139	0,046	0,218*	0,097	-0,111	0,261*	-0,079	1,000	-0,069	0,441**
	p	0,602	0,048	0,206	0,673	0,045	0,377	0,310	0,016	0,474	-	0,528	0,000
Leptinilk ölçüm	r	0,174	0,430**	0,075	0,035	0,002	0,128	0,192	-0,372**	0,357**	-0,069	1,000	-0,085
	p	0,110	0,000	0,495	0,749	0,984	,0,243	0,078	0,000	0,001	0,528	-	0,440
FFA ilk ölçüm	r	-0,290**	-0,388**	-0,180	0,007	-0,045	-0,078	-0,224*	0,389**	0,008	0,441**	-0,085	1,000
	p	0,007	0,000	0,099	0,946	0,682	0,476	0,040	0,000	0,944	0,000	0,440	-
	***p<0,05 **p<0,01**												

Obezlerin ilk numune sonuçları ile kontrol grubunun numune sonuçlarına ait korelasyon analizinde aralarında anlamlı ilişki bulunan parametreler Tablo 14'de özetlenmiştir. Aralarında pozitif korelasyon olan yani birlikte yüksek veya düşük bulunan parametrelerin r değerleri (+), aralarında negatif korelasyon bulunan yani biri yüksekken diğeri düşük bulunan parametreler ise (-) işaretiyle gösterilmiştir.

Tablo 14: Obezite Grubunun İlk Ölçümlerinin ve Kontrol Grubunun Korelasyon Analizinde İlişkili Bulunan Parametreler

	r Değeri	(-)/(+)	p değeri		r Değeri	(-)/(+)	p Değeri
Yaş-VKİ	0,559	(+)	<0,0001	Total Kol-Glukoz	0,488	(+)	<0,0001
Yaş-Total Kol	0,580	(+)	<0,0001	Total Kol-HbA1c	0,477	(+)	<0,0001
Yaş-LDL Kol	0,486	(+)	<0,0001	Total Kol-İnsülin	0,277	(+)	<0,05
Yaş-TAG	0,401	(+)	<0,0001	HDL Kol-TAG	0,283	(-)	<0,01
Yaş-Glukoz	0,446	(+)	<0,0001	LDL Kol-TAG	0,437	(+)	<0,0001
Yaş- HbA1c	0,523	(+)	<0,0001	LDL Kol-Glukoz	0,367	(+)	<0,0001
Yaş-FFA	0,290	(-)	<0,01	LDL Kol-HbA1c	0,289	(+)	<0,01
VKİ-Total Kol	0,417	(+)	<0,0001	LDLKol-Adiponektin	0,218	(+)	<0,05
VKİ-LDL Kol	0,261	(+)	<0,05	TAG-Glukoz	0,390	(+)	<0,0001
VKİ-TAG	0,290	(+)	<0,01	TAG-HbA1c	0,452	(+)	<0,0001
VKİ-Glukoz	0,558	(+)	<0,0001	TAG-İnsülin	0,360	(+)	<0,01
VKİ-HbA1c	0,604	(+)	<0,0001	Glukoz-HbA1c	0,631	(+)	<0,0001
VKİ-İnsülin	0,455	(+)	<0,0001	Glukoz- İnsülin	0,355	(+)	<0,01
VKİ-Adiponektin	0,215	(-)	<0,05	Glukoz- FFA	0,224	(-)	<0,05
VKİ-Leptin	0,430	(+)	<0,0001	HbA1c-İnsülin	0,389	(+)	<0,0001
VKİ-FFA	0,388	(-)	<0,0001	HbA1c-Leptin	0,261	(+)	<0,05
TotalKol-HDL Kol	0,254	(+)	<0,05	HbA1c-FFA	0,372	(+)	<0,0001
TotalKol-LDL Kol	0,923	(+)	<0,0001	Adiponektin-FFA	0,441	(+)	<0,0001
Total Kol-TAG	0,586	(+)	<0,0001	Leptin-İnsülin	0,357	(+)	<0,01

Obezite ile ilişkisini araştırdığımız parametreler olan adiponektin, leptin ve FFA'nın birbirleriyle ve diğer parametrelerle ilişkisi Tablo 15'de gösterilmiştir. Korelasyon analizi sonuçlarına göre serum adiponektin seviyesinin artan VKİ ile azaldığı görüldü ($p<0,05$). Ayrıca LDL kolesterol seviyeleri ve FFA değerleri yüksek olan kişilerde adiponektin seviyelerinin yüksek olduğu görüldü (sırasıyla $p<0,05$ ve $p<0,0001$). Serum leptin düzeylerinin VKİ değeri ile birlikte arttığı bulundu ($p<0,0001$). Ayrıca insülin ve HbA1c değerleri yüksek olan kişilerde leptin seviyelerinin de yüksek olduğu görüldü (sırasıyla $p<0,01$ ve $p<0,05$). Serum FFA seviyesinin artan yaş ve VKİ değeri ile azaldığı sonucuna ulaşıldı (sırasıyla $p<0,01$). Bununla birlikte, FFA ile glukoz ve HbA1c düzeylerinin arasında negatif korelasyon olduğu görüldü ($p <0,05$ ve $p<0,0001$). Bu üç parametrenin birbiriyle ilişkisine bakıldığında FFA ile adiponektin arasında $p<0,0001$ anlamlılık derecesinde pozitif korelasyon olduğu görüldü. FFA ile adiponektin sonuçları arasındaki korelasyon grafiği Şekil 32'de gösterilmiştir.

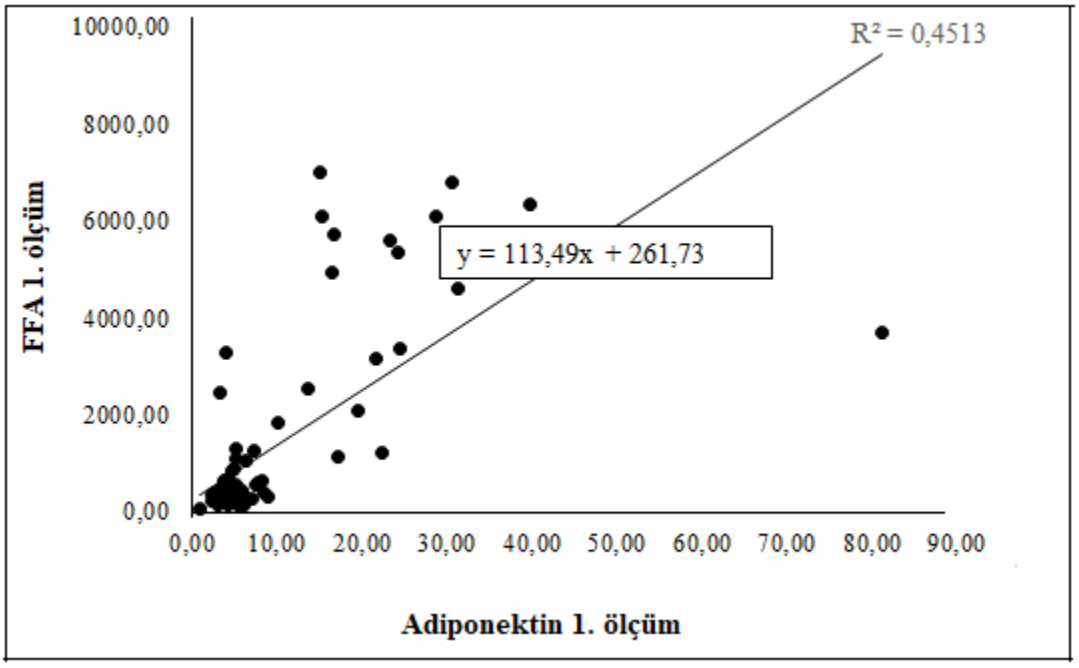
Tablo 15: Obezite Grubunun İlk Ölçümlerindeki ve Kontrol Grubundaki Adiponektin, Leptin ve FFA Sonuçlarının Tüm Parametreler ile Korelasyonu

	Adiponektin		**Leptin**		**FFA**	
	r	**p**	**r**	**p**	**r**	**p**
Yaş	-0,057	0,602	0,174	0,110	**-0,290****	**0,007**
VKİ (kg/m²)	**-0,215***	**0,048**	**0,430****	**<0,0001**	**-0,388****	**<0,0001**
Total Kol (mg/dL)	0,139	0,206	0,075	0,495	-0,180	0,099
HDL-Kol (mg/dL)	0,046	0,673	0,035	0,749	0,007	0,946
LDL-Kol (mg/dL)	**0,218***	**0,045**	0,002	0,984	-0,045	0,682
TAG (mg/dL)	0,097	0,377	0,128	0,243	-0,078	0,476
Glukoz (mg/dL)	-0,111	0,310	0,192	0,078	**-0,224***	**0,040**
HbA1c (%)	-0,173	0,113	**0,261***	**0,016**	**-0,372****	**<0,0001**
İnsülin (µU/mL)	-0,079	0,474	**0,357****	**0,001**	0,008	0,944
Adiponektin (mg/L)	1,000	-	-0,069	0,528	**0,441****	**<0,0001**
Leptin (ng/mL)	-0,069	0,528	1,000	-	-0,085	0,440

FFA (nmol/mL)	**0,441****	**<0,0001**	-0,085	0,440	1,000	-

r: Korelasyon katsayısı

***: p<0,05 **: p<0,01**



Şekil 32: Obezite grubunun ilk ölçümlerine kontrol grubunun katılmasıyla yapılan korelasyon analizinde adipnektin ve FFA arasındaki anlamlı korelasyonun dağılım grafiği (r=0,441 p<0,0001)

Obezlerden diyet-egzersiz programı sonrasında alınan numunelerin sonuçlarına kontrol grubunun sonuçlarının eklenmesiyle bütün parametreler arasında korelasyon analizi yapılmıştır (Tablo 16).

Tablo 16: Obezite Grubunun İkinci Ölçümlerinin ve Kontrol Grubunun Korelasyon Analizi Tablosu

		Yaş	VKİ	% Kilo Kaybı	Kolesterol ikinci	HDL-kol ikinci	LDL-kol ikinci	Trigliserid ikinci	Glukoz ikinci	Insülin ikinci	HbA1c ikinci	Adiponektin ikinci	Leptin ikinci	FFA ikinci ölçüm
Yaş	r	1,000	0,559**	-0.072	0.564**	0.082	0.406**	0.389**	0.506**	0.270*	0.610**	-0.126	-0.016	-0,277**
	p	.	0.000	0.604	0.,000	0.423	0.000	0.000	0.000	0.012	0.000	0.252	0.885	0.010
VKİ	r	0.559**	1,000	0.032	0.445**	-0.94	0.321**	0.212	0.604**	0.419**	0.546**	-0.129	-0.015	-0.377**
	p	0.000	-	0.816	0.000	0.391	0.003	0.051	0.000	0.000	0.000	0.238	0.892	0.000
% Kilo Kaybı	r	-0.072	0.032	1,000	-0.258	-0.097	-0.232	-0.245	-0.149	-0.173	-0.382**	0.066	-0.012	-0.116
	p	0.601	0.816	-	0.057	0.483	0.089	0.071	0.276	0.207	0.004	0.631	0.931	0.400
Kolesterol ikinci ölçüm	r	0.564**	0.446**	-0.258	1,000	0.259*	0.916**	0.475**	0.452**	0.264*	0.464**	0.097	0.026	-0.134
	p	0.000	0.000	0.057	-	0.017	0.000	0.000	0.000	0.015	0.000	0.379	0.815	0.222
HDL-kol ikinci ölçüm	r	0.082	-0.94	-0.97	0.259*	1.000	0.080	-0.291**	0.007	-0.096	0.016	-0.089	0.153	-0.038
	p	0.453	0.391	0.483	0.017	-	0.468	0.007	0.948	0.384	0.883	0.420	0.162	0.732
LDL-kol ikinci ölçüm	r	0.406**	0.321**	-0.232	0.916**	0.080	1.000	0.426**	0.344**	0.212	0.320**	0.146	0.020	-0.015
	P	0.000	0.003	0.089	0.000	0.468	-	0.000	0.001	0.051	0.003	0.182	0.853	0.893
Trigliserid ikinci ölçüm	r	0.389	0.212	-0.245	0.475	-0.291**	0.426**	1.000	0.227**	0.421**	0.323**	0.082	0.079	0.027
	p	0.000	0.051	0.071	0.000	0.007	0.000	-	0.037	0.000	0.003	0.458	0.472	0.804

Glukoz ikinci ölçüm	r	0.506**	0.604**	-0.149	0.452	0.007	0.344**	0.227**	1.000	0.421**	0.596**	-0.085	-0.050	-0.303**
	p	0.000	0.000	0.276	0.000	0.948	0.001	0.037	-	0.000	0.000	0.440	0.651	0.005
HbA1c ikinci ölçüm	r	0.610**	0.546**	-0.382**	0.464**	0.024	0.320**	0.323**	0.596**	0.377**	1.000	-0.171	-0.065	-0.421**
	p	0.000	0.000	0.004	0.000	0.828	0.003	0.003	0.00	0.000	-	0.117	0.555	0.000
İnsülin ikinci ölçüm	r	0.270*	0.419**	-0.173	0.264*	-0.098	0.212	0.421**	0.301**	1.000	0.377**	-0.071	0.217*	0.003
	p	0.012	0.000	0.207	0.015	0.384	0.051	0.000	0.005	-	0.000	0.518	0.046	0.979
Adiponektin ikinci ölçüm	r	-0.126	-0.129	0.066	0.097	-0.089	0.146	0.082	-0.085	-0.071	-0.171	1.000	0.007	0.513**
	p	0.252	0.238	0.631	0.379	0.420	0.182	0.458	0.440	0,518	0.117	-	0.952	0.000
Leptin ikinci ölçüm	r	-0.016	-0.015	-0.012	0.026	0.153	0.000	0.079	-0.050	0.217*	-0.065	0.007	1.000	0.166
	p	0.885	0.892	0.931	0.815	0.162	0.853	0.472	0.651	0.046	0.555	0.952	-	0.130
FFA ikinci ölçüm	r	-0.277*	-0.377*	-0.116	-0.134	-0.038	-0.015	0.027	-0.303**	0.003	-0.401	0.513**	0.166	1.000
	p	0.010	0.000	0.400	0.222	0.732	0.893	0.804	0.005	0.979	0.000	0.000	0.130	-
	***p<0,05 **p<0,01**													

Obezlerin ikinci numune sonuçları ile kontrol grubunun numune sonuçlarına ait korelasyon analizinde aralarında anlamlı ilişki bulunan parametreler Tablo 17'te özetlenmiştir. Aralarında pozitif korelasyon olan yani birlikte yüksek veya düşük bulunan parametrelerin r değerleri (+), aralarında negatif korelasyon bulunan yani biri yüksekken diğeri düşük bulunan parametreler ise (-) işaretiyle gösterilmiştir.

Tablo 17: Obezite Grubunun İkinci Ölçümlerinin ve Kontrol Grubunun Korelasyon Analizinde İlişkili Bulunan Parametreler

	r Değeri	(-)/(+)	p Değeri		r Değeri	(-)/(+)	p Değeri
Yaş-VKİ	0,559	(+)	<0,0001	Total Kol-TAG	0,475	(+)	<0,0001
Yaş-Total Kol	0,564	(+)	<0,0001	Total Kol-Glukoz	0,452	(+)	<0,0001
Yaş-LDL Kol	0,406	(+)	<0,0001	Total Kol-HbA1c	0,464	(+)	<0,0001
Yaş-TAG	0,389	(+)	<0,0001	Total Kol-İnsülin	0,264	(+)	<0,05
Yaş-Glukoz	0,506	(+)	<0,0001	HDL Kol-TAG	0,291	(-)	<0,01
Yaş-HbA1c	0,610	(+)	<0,0001	LDL Kol-TAG	0,426	(+)	<0,0001
Yaş-FFA	0,277	(-)	≤0,0001	LDL Kol-Glukoz	0,344	(+)	<0,01
Yaş-İnsülin	0,270	(+)	<0,05	LDL Kol-HbA1c	0,320	(+)	<0,01
VKİ-Total Kol	0,445	(+)	<0,0001	TAG-Glukoz	0,227	(+)	<0,05
VKİ-LDL Kol	0,321	(+)	<0,01	TAG-HbA1c	0,323	(+)	<0,01
VKİ-İnsülin	0,419	(+)	<0,0001	TAG- İnsülin	0,421	(+)	<0,0001
VKİ-Glukoz	0,604	(+)	<0,0001	Glukoz-HbA1c	0,596	(+)	<0,0001
VKİ-HbA1c	0,546	(+)	<0,0001	Glukoz-İnsülin	0,424	(+)	<0,0001

VKİ-FFA	0377	(-)	<0,0001	Glukoz-FFA	0,303	(-)	<0,01
%KiloKaybı-HbA1c	0,382	(-)	<0,01	HbA1c-İnsülin	0,377	(+)	<0,0001
Total Kol-HDL Kol	0,259	(+)	<0,05	Adiponektin-FFA	0,513	(+)	<0,0001
Total Kol - LDL Kol	0,916	(+)	<0,0001	Leptin-İnsülin	0,217	(+)	<0,05

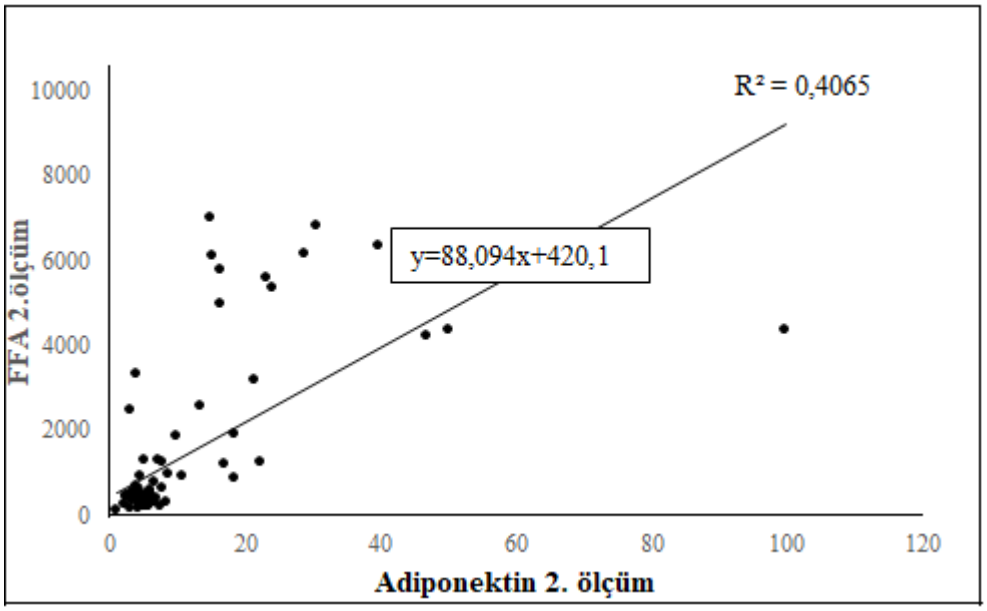
Çalışmamızda obezite ile ilişkisini araştırdığımız parametreler olan adiponektin, leptin ve FFA'nın birbirleriyle ve diğer parametrelerle ilişkisi Tablo 18'te gösterilmiştir. Korelasyon analizi sonuçlarına göre serum adiponektin seviyesinin FFA düzeyleri ile arasında pozitif korelasyon görüldü ($p<0,0001$), ancak diğer parametreler ile aralarında korelasyon bulunmadı ($p>0,05$). Serum leptin seviyelerinin insülin ile $p<0,05$ anlamlılık düzeyinde pozitif korelasyon görüldü. Serum leptin seviyelerinin insülin haricinde demografik datalar, rutin parametreler ve ELİSA sonuçları ile aralarında anlamlı bir korelasyon görülmedi ($p>0,05$). Serum FFA seviyesi $p<0,0001$ anlamlılık derecesinde adiponektin değerleri ile pozitif korlasyon gösterirken; yaş, VKİ, glukoz ve HbA1c değerleri ile $p\leq0,01$ anlamlılık derecesinde negatif korelasyon gösterdi. Bu üç parametrenin birbiriyle ilişkisine bakıldığında sadece adiponektin ve FFA arasında $p<0,0001$ anlamlılık derecesinde pozitif korelasyon olduğu görüldü. Adiponektin ve FFA sonuçları arasındaki korelasyon grafiği Şekil 33'de gösterilmiştir.

Tablo 18: Obezite Grubunun İkinci Ölçümlerindeki ve Kontrol Grubundaki Adiponektin, Leptin ve FFA Sonuçlarının Tüm Parametreler ile Korelasyonu

	Adiponektin		**Leptin**		**FFA**	
	r	**p**	**r**	**p**	**r**	**P**
Yaş	-0,126	0,252	-0,016	0,885	**-0,277****	**0,010**
VKİ (kg/m²)	-0,129	0,238	-0,015	0.892	**-0.377****	**<0,0001**
Kilo Kaybı (%)	0,066	0.631	-0,012	0.931	-0.116	0.400

Total Kol (mg/dL)	0.097	0.379	0.026	0.815	-0.134	0.222
HDL-Kol (mg/dL)	-0.089	0.420	0.153	0.162	-0.038	0.732
LDL-Kol (mg/dL)	0.146	0.182	0.020	0.853	-0.015	0.893
TAG (mg/dL)	0.082	0.458	0.079	0.472	0.027	0.804
Glukoz (mg/dL)	-0.085	0.440	-0.050	0.651	**-0.303***	**0.05**
HbA1c (%)	-0.171	0.117	-0.065	0.555	**-0.421****	**<0,0001**
İnsülin (µU/mL)	-0,071	0,518	**0.217***	**0,046**	0,003	0,979
Adiponektin (mg/L)	1,000	-	0.007	0.952	**0.513****	**<0,0001**
Leptin (ng/mL)	0.007	0.952	1,000	-	0.166	0.130
FFA (nmol/mL)	**0.513****	**<0,0001**	0.166	0.130	1,000	-

***: p<0,05 **: p<0,01**



Şekil 33: Obezite grubunun ikinci ölçümlerine kontrol grubunun katılmasıyla yapılan korelasyon analizinde adiponektin ve FFA arasındaki anlamlı korelasyonun dağılım grafiği
r=0,513 p<0,0001

7. TARTIŞMA

Dünya genelinde yaygın ancak önlenebilir bir sağlık problemi olan obezitenin; tip 2 DM, dislipidemi, kardiyovasküler hastalıklar, bazı kanser türleri ve depresyon ile ilişkili olduğu bilinmektedir (2). Fazla enerji alınması durumlarında fazla üretilen TAG'ler adipositlerde depolanır. Kilo artışı kaynaklı adipoz dokunun artması sonucu obezite gelişir (25). Ancak adipoz dokunun bir lipit deposu olmanın yanısıra iştah, enerji dengesi, lipit metabolizması, insülin duyarlılığı, inflamasyon, anjiyogenez ve kan basıncı üzerinde etkili bir endokrin organ olması adipoz dokunun salgıladığı adipokinleri obezite için önemli bir araştırma konusu haline getirmektedir (15).

Çalışmamızda leptin, adiponektin ve FFA seviyelerinin obeziteye gidişte gösterdiği değişimi, diyet-egzersizle sağlanan kilo kaybına yanıtını ve obeziteyle ilgili rutin parametreler ile ilişkisini değerlendirmeyi hedefledik.

Çalışmamızda obez hastaların belirlenmesinde obezite merkezi ile iş birliği yapılmıştır. Obezite merkezine müracaat eden obez hastaların cinsiyet ve yaş dağılımları dengeli değildi. Başvuruların artmasıyla daha homojen bir grup oluşması bekleniyordu. Ancak COVID-19 pandemisi nedeniyle bu durum sağlanamadı. Yine de toplam vaka sayısı ve vakaların VKİ dağılımları tatmin ediciydi. Ayrıca obez hastaların üç ay arayla takip ve kilo kaybı sağlanması gerekiyordu. Obez hastaların kilo verememesi, tedaviyi yarıda bırakması ve yine COVID-19 pandemisi nedeniyle vakaların daha uzun süreli takipleri yapılamadı.

Hasta ve kontrol gruplarından alınan serumlarda obeziteyle ilişkili rutin parametreler ile rutin dışı üç parametrenin (leptin, adiponektin ve FFA) ölçümü yapıldı. Rutin parametreler, iç ve dış kalite çalışmaları düzenli olarak yapılan konvansiyonel yöntemlerle analiz edildi. Leptin, adiponektin ve FFA'lar için ise moleküler yöntemler ve immunölçümler gibi seçenekler vardı. Laboratuvar altyapımıza uygun olarak kabul edilebilir sonuç vereceğini düşünerek ELISA yöntemi ile ölçümler yapıldı. Ayrıca gerektiğinde rutine adapte edilebilecek olması, zor bir yöntem olmaması da ELISA'yı tercih etme sebeplerimizdendi. ELISA ölçümlerinde elde edilen sonuçların kitlerde belirtilen standart eğri aralığı içerisinde yer aldığı görüldü. Her üç parametre için standart eğrilerinin R-kare değerleri >0,999 olarak bulundu. Kit prospektüsüne göre numuneler -80°C'de derin dondurucuda saklandı,

çalışma öncesinde numuneler sırasıyla -20°C ve +4°C'de kademeli olarak çözdürme işlemi yapıldı.

3 aylık diyet-egzersiz programı neticesinde obezlerin kilo ölçümleri tekrarlandı ve ilk kilolarına göre % kilo kaybı oranları hesaplandı. Kilo kaybı %5-9,9 arasında olanlar (Grup A) ve %10'dan fazla olanlar (Grup B) olmak üzere iki grup oluşturuldu.

Karbonhidrat ve lipit metabolizması bozukluklarının göstergeleri olarak ele alınabilecek açlık kan glukozu, HbA1c, total kolesterol, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol ve trigliserid ölçümleri obez ve kontrol grubunda gerçekleştirildi. Normal kilolu (VKİ 18,5-24,9 kg/m^2), kilolu (VKİ 25-29,9 kg/m^2) ve obez (VKİ ≥30 kg/m^2) olarak gruplandırılan kişilerden alınan numunelerin sonuçları karşılaştırıldı. Yaş ve cinsiyet açısından obezite ve kontrol grupları homojen değildi. Bu sebeple dengeli ve çok sayıda kişiden oluşan gruplarda çalışma yapılmasının gerekli olduğu düşünüldü. Yine de bu üç grubun sonuçları değerlendirildiğinde obeziteye gidişte önemli metabolik değişikliklerin olduğu göze çarptı. Normalden kilolulu hale geçişte TAG, glukoz ve insülin düzeylerinin arttığı, HDL-kolesterol düzeylerinin ise azaldığı istatistiksel olarak anlamlı görüldü ($p<0,05$). Normalden kiloluluk haline geçişte total kolesterol, LDL-kolesterol ve HbA1c'nin istatistiksel olarak anlamlı olmasa da artma eğiliminde olduğu görüldü ($p>0,05$). Obez grup ile kontrol grubu karşılaştırıldığında, total kolesterol, LDL-kolesterol, açlık kan glukozu, HbA1c, TAG ve insülin düzeyleri belirgin yüksek bulundu ($p<0,05$). HDL-kolesterol düzeyleri obezlerde kontrol grubuna göre hafif yüksekti fakat bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$). Zayani Nesrineve ark. 160 obez ve 169 obez olmayan kişide serum lipid profiline baktılar. TAG ve insülin düzeylerinin obez grupta belirgin yüksek ($p<0,01$), HDL-kolesterol düzeylerinin hafif düşük ve LDL-kolesterol düzeylerinin hafif yüksek olduğunu gözlemlediler ($p>0,05$) (86).

Obez grupta bazal ve üç aylık diyet-egzersiz programı sonrası ölçüm yapıldı. Üç aylık diyet-egzersiz programı ile kilo kaybı sonrasında bazal ölçümlere göre HbA1c ve TAG düzeylerinde belirgin düşüş görülürken (sırasıyla $p<0,05$, $p<0,01$), LDL-kolesterol düzeylerinde ise belirgin artış görüldü ($p<0,05$). İnsülin düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir düşüş, total kolesterol ve açlık kan glukozu düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir artış görülmüştür ($p>0,05$). HDL-

kolesterol düzeylerinde ise herhangi bir değişiklik izlenmemiştir (Tablo 10). İstatistiksel olarak anlamlı olmayan parametrelerin de anlamlı olması için çalışmamızda obez bireylere diyet-egzersiz program süresinin uzatılmasına ve obez bireylerin VKİ'lerin daha fazla düşmesine ihtiyaç olduğu söylenebilir.

Hyun-Young Shin ve ark. tarafından yapılan çalışmada 136 aşırı kilolu ve obez gruba 16 hafta boyunca diyet programı ve yaşam tarzı değişikliği tedavisi ile kilo verdirilmiş ve VKİ değeri 28.2 ± 4.3 kg/m^2'den 26.1 ± 4.4 kg/m^2'e düşürülmüştür. 16 haftalık düşük kalorili diyet egzersiz programı ile kilo kaybı sağlanan obezlerin total kolesterol ve LDL-kolesterol düzeylerinde belirgin düşüş izlenirken ($p<0,05$) trigliserit ve HDL-kolesterol seviyelerinde belirgin değişiklik gözlenmemiştir ($p>0,05$) (87).

Adipoz dokudan kaynaklı adipokinlerden biri olan **leptin**, Zhang ve ark. tarafından 1994 yılında keşfedilmiştir. Yapılan çalışmalarda obezite ve kilo artşıyla birlikte serum leptin seviyelerinin yükseldiği görülmüştür (41,42).

Tez çalışmamız kapsamında; 55 obez (VKİ≥30 kg/m^2), 15 kilolu (VKİ: 25-29,9 kg/m^2) ve 15 normal kilolu (VKİ: 18,5-24,9 kg/m^2) sağlıklı gönüllünün serum leptin seviyeleri ölçüldü. Normal kilolu ve kilolu gruptan bir defa, obezite grubundan ise ilk başvurularında ve üç aylık diyet-egzersiz programı sonrasında olmak üzere iki defa kan alındı. Normal kilolulardan oluşan 15 kişilik kontrol grubunun sonuçları, kilolulardan oluşan 15 kişilik kontrol grubunun sonuçları ile ve obezite grubunun ilk numune sonuçları ile karşılaştırıldı. Serum leptin konsantrasyonu en düşük normal kilolularda ölçülürken kilolularda ve obezlerde giderek yükseldiği görüldü. Normal kilolular ile obez grup arasında $p<0,01$ düzeyinde anlamlı iken, kilolu ve obezler arasnda anlamlı çıkmadı ($p>0,05$) (Tablo 4-6). Zayani Nesrineve ark., 160 obez ve 169 obez olmayan kişide serum leptin seviyelerini karşılaştırdıklarında obez grupta belirgin yükseklik saptamışlardır ($p<0.01$) (86).

VKİ değerlerine göre obezler Grup 1 (VKİ 30-34,9 kg/m^2), Grup 2 (VKİ 35-39,9 kg/m^2) ve Grup 3 (VKİ≥40 kg/m^2) olmak üzere sınıflandırıldı. Obezlerin bazal kanlarından yapılan analizlere göre VKİ değeri arttıkça $p<0,0001$ anlamlılık düzeyinde leptin seviyelerinin arttığı görüldü (Tablo 9). VKİ değerlerine göre obezler Grup 1 (VKİ 30-34,9 kg/m^2), Grup 2 (VKİ 35-39,9 kg/m^2) ve Grup 3 (VKİ≥40 kg/m^2)

olmak üzere sınıflandırıldı. Obezite dereceleri belirlenerek üç alt gruba ayrılan obezlerin birinci ve ikinci ölçüm sonuçları kendi aralarında karşılaştırıldı. Her üç grupta da obezlerin serum leptin konsantrasyonlarında üç aylık diyet-egzersiz programı ile anlamlı bir düşüş olduğu görüldü ($p < 0,01$) (Tablo 8).

3 aylık diyet-egzersiz programı ile erişilen ortalama % 8,55±2,33 kilo kaybı olduğu görüldü. Diyet ve egzersiz programı neticesinde %5 ile 9,9 arasında ve %10'dan fazla kilo kaybedenler şeklinde iki alt grup (Grup A ve B) oluşturuldu. Diyet ve egzersiz programı neticesinde her iki grupta da leptin seviyelerinde belirgin bir düşüş olduğu görüldü ($p<0,01$) (Tablo 12). Obez grup, kilo kaybı oranına göre gruplara ayrılmadan bakıldığında ise diyet ve egzersizle leptin seviyelerinde yine anlamlı bir düşüş olduğu görüldü ($p<0,01$) (Tablo 10). O Özçelik ve ark., obeziteyi ağırlaştıran bir faktör olduğu tespit edilen leptin direncini ele almak amacıyla farklı kilo verme protokollerinin obez kadınlarda (n=24) leptin düzeyleri üzerindeki etkilerini araştırdılar. 12 haftalık kilo verme protokolünden birine kayıtlı 24 obez kadın, orlistat kaynaklı kilo kaybı (n=8), egzersize bağlı kilo kaybı (n=8) ve kombine tedavi (n=8) olmak üzere 3 gruba ayırdılar. Tüm gruplarda 12 haftalık dönemden sonra vücut ağırlığında ve yağ kütlesinde önemli azalmalar kaydettiler ($p<0.01$). Serum leptin seviyeleri de tüm gruplarda belirgin şekilde azaldı ($p<0.01$). Leptin sevilerindeki en fazla düşüşü kombine tedavi alan grupta izlediler. O Özçelik ve ark. tarafından yapılan çalışmada, farmakoterapiye ek olarak bir egzersiz eğitim programı, obezite tedavisinde daha yüksek kilo kaybı ve yağ kütlesi kaybı sağladığı ve kombine tedavinin leptin direnci üzerinde daha fazla yararlı etkiye sahip olduğu sonucuna varıldı (88). Benzer şekilde, M Elloumi ve ark. tarafından yapılan çalışmada, 21 ergen erkek obezde (VKİ = 30.8 ± 3.2 kg/m^2) 2 aylık kilo verme programının ardından plazma adiponektin ve leptin düzeyleri araştırıldı. Kilo verme programını takiben, obez ergenlerin VKİ değerlerinde bir azalma ($p<0.01$), adiponektin seviyelerinde bir artış ($p<0.01$) ve leptin seviyelerinde ise bir azalma görüldü ($p<0.01$) (89).

Obezitede sağlıklı kişilere göre yüksek seviyelerde bulunan leptinin diyet ve egzersize yanıt olarak azaldığı görüldü ($p<0,01$). Çalışmamızın sonuçlarına göre, literatürü destekleyecek şekilde obeziteye gidişte leptin seviyelerinin arttığı, bununla birlikte üç aylık diyet-egzersiz programı sonrası kilo kaybı ile leptin seviyelerinin azaldığı sonucuna varıldığı söylenebilir.

Obezlerin birinci ölçüm sonuçlarına normal kilolu ve kilolu ların ölçüm sonuçlarının katılmasıyla korelasyon analizi yapıldı. Serum leptin seviyelerinin VKİ, HbA1c ve insülin ile pozitif korelasyon gösterdiği, VKİ değerinin yükselmesi ile leptin seviyelerinin de yükseldiği bulundu (r=0,430 p<0,0001) (Tablo 15). İkinci ölçüm sonuçlarına göre yapılan korelasyon analizinde serum leptin konsantrasyonlarının sadece insülin ile p<0,05 anlamlılık düzeyinde pozitif korelasyon gösterdiği görüldü (Tablo 18). Oksanan ve ark. VKİ değeri ≥40 kg/m^2 olan ve mevcut VKİ'si ortalama 42.8 ± 7.0 kg/m^2 olan deneklerde serum leptin seviyeleri, VKİ ile anlamlı şekilde pozitif ilişkiliydi. Serum leptin düzeylerindeki Pearson korelasyon katsayıları (leptin - VKİ) 0,41 idi (p<0.0001) (90). Zarrati ve ark, 18-60 yaş arası 184 obez ve fazla kilolu kişide lipid profili ve leptin ölçümü yaptılar. Yapılan çalışmada VKİ'nin; leptin, insülin, açlık kan glukozu, TG ve LDL-kolesterol ile pozitif korelasyon gösterdiğini (p<0,01), HDL ile ise negatif korelasyon gösterdiğini saptamışlardır (p<0,01) (91).

Adiponektin, Scherer ve ark. tarafından adipositlerde keşfedilmiş bir adipokindir. Adiponektin metabolizma üzerinde önemli etkileri olan ve obezite, insülin direnci ve iltihaplanma gibi durumlarla ilişkilendirilen protein yapıda bir hormondur (92). Obezite genellikle düşük adiponektin seviyeleri ile ilişkilidir. Obezite durumunda, yağ dokusundaki adiponektin üretimi azalır. Düşük adiponektin düzeylerinden kaynaklı insülin direnci artar (93). Adipoz dokuda adiponektin TAG hidrolizini artıtrır. Bunun sonucu TAG içeriğinde azalma ve insülin duyarlılığında artış obezitenin engellemesini sağlar (61).

Çalışmamızda 55 obez (VKİ≥30 kg/m^2), 15 kilolu (VKİ 25-29,9 kg/m^2) ve 15 normal kilolu (VKİ 18,5-24,9 kg/m^2) sağlıklı gönüllünün serum adiponektin seviyeleri ölçüldü. Normal kilolu ve kilolu gruptan bir defa, obezite grubundan ise ilk başvurularında ve üç aylık diyet-egzersiz programı sonrasında olmak üzere iki defa kan alındı. Normal kilolulardan oluşan 15 kişilik kontrol grubunun sonuçları, kilolulardan oluşan 15 kişilik kontrol grubunun sonuçları ile ve obezite grubunun ilk numune sonuçları ile karşılaştırıldı. Serum adiponektin konsantrasyonu kilolularda en yüksek bulunurken, normal kilolularda ve obezlerde düşük bulundu. Tüm kontrol grubu (VKİ:18,5-29,9 kg/m^2) ve obez grup karşılaştırıldığında obez olanlarda kontrol grubuna göre serum adiponektin seviyelerinde bir düşüklük saptandı fakat bu

istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$). VKİ değerlerine göre obezler Grup 1 (VKİ 30-34,9 kg/m^2), Grup 2 (VKİ 35-39,9 kg/m^2) ve Grup 3 (VKİ≥40 kg/m^2) olarak sınıflandırıldı. Obezlerin bazal kanlarından yapılan analizlere göre VKİ değeri arttıkça $p<0,0001$ anlamlılık düzeyinde adiponektin seviyelerinin azaldığı görüldü (Tablo 9). Çalışmamızda yapılan korelasyon analizi sonucunda da bu sonucumuzu destekler şekilde serum adiponektin seviyelerinin VKİ değerleri ile negatif korelasyon gösterdiği görüldü ($r=-215$ $p<0,05$) (Tablo 4-6). Nathaly Torres-Castillo ve ark., Batı Meksika'dan 345 yetişkini vücut kitle indeksine göre 132'si normal kilolu ve 213'ü aşırı kilolu olacak şekilde iki gruba ayırdı. Adiponekin seviyelerinin aşırı kilolu grubta belirgin düşük olduğunu buldular ($p<0.05$) (94). Eun Sung Kim ve ark. 26 obez ve 14 zayıf kontrol grubunda adiponektin düzeylerini karşılaştırdığında, obez grupta kontrol grubuna göre adiponektin seviyelerinde belirgin bir düşüklük saptamışlardır ($p<0,01$) (95).

Obezite dereceleri belirlenerek üç alt gruba ayrılan obezlerin birinci ve ikinci ölçüm sonuçları kendi aralarında karşılaştırıldı. Üç aylık diyet-egzersiz programı ile her üç grupta da obezlerin serum adiponektin konsantrasyonlarında istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir artış görüldü ($p>0,05$) (Tablo 8). Ancak tüm obez grubun bazal ölçümleri ve kilo kaybı sonrası ikinci ölçümleri karşılaştırıldığında $p<0,01$ anlamlılık düzeyinde artış saptandı (Tablo 10). Hyun-Young Shin ve ark tarafından yapılan çalışmada, 136 kişiden oluşan aşırı kilolu ve obez gruba 16 hafta boyunca diyet programı ve yaşam tarzı değişikliği uygulandı. Ortalama VKİ değeri 28.2 ± 4.3 kg/m^2'den 26.1 ± 4.4 kg/m^2'e düşürüldü. 16 haftalık düşük kalorili diyet egzersiz programı ile kilo kaybı sağlanan obezlerin adiponektin seviyelerinde belirgin artış olduğu saptandı ($p<0,01$) (87). Eun Sung Kimve ark. 26 obez bireyi kendi içerisinde obez egzersiz grubu (n=14) ve obez kontrol grubu (n=12) olmak üzere ikiye ayırmışlar. Obez egzersiz grubuna 6 haftalık egzersiz eğitimi (40 dk/gün, 5 gün/hafta) uygulandığında, kilo kaybı sağlanan obezlerin adiponektin seviyelerinde belirgin bir artış olduğunu saptamışlardır ($p<0,01$) (95). İsmail Sari ve ark., kadınlardan oluşan 40-45 yaş arası sedanter premenopozal obez grup ve 24 sağlıklı yetişkine (kontrol grubu) 60 dakika süreyle orta yoğunlukta step-aerobik egzersiz uyguladılar. Akut aerobik egzersizden sonra premenopozal kadınların plazma leptin seviyeleri azalırken, adiponektin seviyeleri anlamlı olarak arttı ($p<0.05$). (96) Çalışmamızın sonuçlarına

göre, literatürü destekleyecek şekilde obeziteye gidişte adiponektin seviyelerinin azaldığı, bununla birlikte üç aylık diyet-egzersiz programı sonrası kilo kaybı ile adiponektin seviyelerinin arttığı sonucuna varıldı.

Obezlerin birinci ölçüm sonuçlarına normal kilolu ve kilolu ların ölçüm sonuçlarının katılmasıyla ve obezlerin ikinci ölçüm sonuçlarına normal kilolu ve kilolu ların ölçüm sonuçlarının katılmasıyla iki ayrı korelasyon analizi yapıldı. İlk sonuçlara göre yapılan korelasyon analizinde serum adiponektin seviyelerinin VKİ ile negatif korelasyon gösterirken, LDL ve FFA ile pozitif korelasyon gösterdiği bulundu (sırasıyla $p<0,05$, $p<0,05$ ve $p<0,0001$) (Tablo 15). İkinci ölçüm sonuçlarına göre yapılan korelasyon analizinde serum adiponektin konsantrasyonlarının sadece FFA ile $p<0,01$ anlamlılık düzeyinde pozitif korelasyon gösterdiği görüldü. Başlangıçta adiponektin seviyeleri ile VKİ ve LDL değerleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmışken kilo kaybı sonrasında bu ilişki görülememiştir (Tablo 18).

FFA ve yağ asit metobolizmasındaki bozukluklar; düzensiz adiposit sinyalleşmesine ve adipositlerde aşırı yağ depolanmasına yol açarak obezite ve çeşitli patolojilere neden olur (73). FFA; glukozun taşınmasını, fosforilasyonunu ve insülinle uyarılan glukoz alımını inhibe eder. Yüksek FFA seviyeleri obezite ile ilişkili olup insülin direncine ve tip 2 DM'ye yol açan metabolik değişikliklere neden olabilir (97).

Tez çalışmamız kapsamında; 55 obez (VKİ≥30 kg/m^2), 15 kilolu (VKİ: 25-29,9 kg/m^2) ve 15 normal kilolu (VKİ: 18,5-24,9 kg/m^2) sağlıklı gönüllünün serum FFA seviyeleri ölçüldü. Normal kilolu ve kilolu gruptan bir defa, obezite grubundan ise ilk başvurularında ve üç aylık diyet-egzersiz programı sonrasında olmak üzere iki defa kan alındı. Normal kilolulardan oluşan 15 kişilik kontrol grubunun sonuçları, kilolulardan oluşan 15 kişilik kontrol grubunun sonuçları ile ve obezite grubunun ilk numune sonuçları ile karşılaştırıldı. Serum FFA seviyelerinde kilolularda normal kilolulara göre istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir yükseklik görüldü ($p>0,05$). Obezlerde kontrol grubuna göre belirgin düzeyde bir düşüklük olduğu görüldü ($p<0,0001$). Serum FFA konsantrasyonu en yüksek kilolularda, en düşük ise obez grupta görüldü. Normal kilolular ile obez grup arasında $p<0,05$ düzeyinde anlamlı iken, kilolu ve obezler arasnda anlamlı çıkmadı ($p>0,05$) (Tablo 4-6). J M Abadie ve ark. tarafından yapılan çalışmaya 20 zayıf ve 20 obez sıçanı dahil edildi. 14 gün

boyunca her bir sıçana %50 yağ, %30 karbonhidrat ve %20 proteinden oluşan diyet verildi. 14 gün sonra, tüm hayvanlar bir gece aç bırakıldıktan sonra serum numuneleri alındı. Serum FFA seviyeleri, obez sıçan grubunda zayıf sıçan grubuna göre belirgin ve yaklaşık iki kat daha yüksekti (sırsıyla FFA konsantrasyonu 1 mmol/L ve 0.6 mmol/L) ($p<0,05$) (97). A Turgut ve ark. tarafından yapılan çalışmaya gebelik yaşları eşleştirilmiş obez preeklamptik (n=32), obez olmayan preeklamptik (n=32) ve obez olmayan normotansif sağlıklı (n=32) gebeler dahil edildi. Yapılan ölçümlerde FFA düzeyleri obez preeklamptiklerde, obez olmayan preeklamptiklere ve normotansif gruba göre anlamlı derecede yüksekti. ($p<0,05$) (98). Çalışmamızda literatürden faklı olarak obez grubta serum FFA düzeylerinin sağlıklı kontrol grubuna göre daha düşük olduğunu bulduk ($p<0,0001$). Her ne kadar bu sonuç literatürdeki diğer çalışmalarla zıt görünse de çalışmamızın sonuçlarına göre FFA'nın obeziteye gidişinini gösteren VKİ, Hba1c ve glukoz değerleri ile de negatif korelasyon göstermesi obez grupta bulduğumuz düşük FFA düzeylerini kendi çalışmamız içerisinde mantıklı bir şekilde açıklamaktadır. Ratlarla yapılan bir çalışmada, 14 gün boyunca her bir sıçana %50 yağ, %30 karbonhidrat ve %20 proteinden oluşan diyet verildi. Süre sonunda serum numunelerinden yapılan analizler sonucunda, serum glukoz, TAG, total kolesterol ve insülin düzeylerinin serum FFA seviyeleri ile pozitif korelasyon gösterdiği saptandı ($p<0,05$) (98)

VKİ değerlerine göre Grup 1 (VKİ 30-34,9 kg/m^2), Grup 2 (VKİ 35-39,9 kg/m^2) ve Grup 3 (VKİ≥40 kg/m^2) olmak üzere obezler sınıflandırıldığında, obezlerin bazal kanlarından yapılan analizlere göre VKİ değeri arttıkça $p>0,05$ anlamlılık düzeyinde FFA seviyelerinin arttığı görüldü (Tablo 9). Obezite dereceleri belirlenerek üç alt gruba ayrılan obezlerin birinci ve ikinci ölçüm sonuçları kendi aralarında karşılaştırıldı. Her üç grupta da obezlerin serum FFA konsantrasyonlarında üç aylık diyet-egzersiz programı ile istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir artış olduğu görüldü ($p>0,05$). Benzer şekilde tüm obez grubun diyet-egzersiz programı sonrası serum FFA konsantrasyonları anlamlı olmayacak şekilde artmıştır ($p>0,05$).

Bu çelişkili sonuçlardan dolayı; egzersiz sonrası obez grupta FFA seviyelerinin anlamlı olarak artmaması obez grubun kişi sayısı veya diyet-egzersiz programı süresi artırılmak suretiyle ilave çalışmalara gerek olduğunu düşünmekteyiz.

8. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda leptin, adiponektin ve FFA seviyelerinin obeziteye gidişte gösterdiği değişimi, diyet-egzersizle sağlanan kilo kaybına yanıtını ve obeziteyle ilgili rutin parametreler ile ilişkisini değerlendirmeyi hedefledik. Katılımcıların gruplandırılması VKİ değerlerine göre normal kilolu (VKİ 18,5-24,9 kg/m^2), kilolu (VKİ 25-29,9 kg/m^2) ve obez (VKİ ≥30 kg/m^2) olarak yapıldı. Obezler, VKİ değerleri 30-34,9 kg/m^2, 35-39,9 kg/m^2 ve ≥40 kg/m^2 olanlar şeklinde obezite derecelerine göre üç alt gruba ayrıldı. Üç ay süreyle uygulanan diyet-egzersiz programı sonrasında obezler, kilo kaybı oranlarına göre %5-9,9 arasında ve %10'dan fazla kilo kaybedenler olarak iki gruba ayrıldı. Çalışma neticesinde elde edilen sonuçlar aşağıda özetlenmiştir:

1. Normalden kiloluluk haline geçişte TAG, glukoz ve insülin düzeylerin artığı, HDL-kolesterol düzeyleri azaldığı istatistiksel olarak anlamlı görüldü. Total kolesterol, LDL-kolesterol, açlık kan glukozu, HbA1c, TAG ve insülin düzeyleri obez grupta kontrol grubuna (normal kilolu ve kilolu) göre yüksek bulunurken, HDL-kolesterol düzeyleri iki grup arasında farklılık göstermemiştir. Bu veriler değerlendirildiğinde, bulgularımızın metebolik sendrom kriterlerinin büyük bir kısmını karşıladığı söylenebilir.
2. Üç aylık diyet-egzersiz programı ile kilo kaybı sonrasında HbA1c ve TAG düzeylerinde belirgin düşüş görüldü.
3. Serum **leptin** konsantrasyonu en düşük olarak normal kilolularda ölçülürken; kilolularda ve obezlerde giderek yükseldiği görüldü. Normal kiloluluktan obeziteye gidişte ise belirgin arttığı görüldü. Obeziteye gidişte leptin seviyelerindeki artış leptinin iştah merkezinde etki gösteremediği ve reseptör direnci olduğu şeklinde yorumlanabilir.
4. Obezlerde üç aylık diyet-egzersiz programı sonrası kilo kaybı sağlanmasıyla leptin seviyelerinde belirgin düşüş izlendi.

5. Serum **adiponektin** konsantrasyonu en yüksek kilolularda bulunurken, normal kilolularda ve obezlerde düşük bulundu. Adiponektin seviyelerinin normal kilolularda düşük, kilolularda yüksek ve obezitede düşmesi;

obezitenin erken aşamasında henüz küçük adipositler aktifken arttığı, obezitenin ilerlediği ve adiposit boyutlarını arttığı, tip 2 diyabet, hipertansiyon, hiperlipidemi gibi kronik inflamasyon durumlarında ise azaldığı ile açıklanabilir.

6. Diyet ve egzersiz programı neticesinde kilo kaybı ile adiponektin seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir artış olduğu görüldü. Diyet ve egzersiz programı süresinin uzatılması ve daha fazla kilo kaybı sonrası metobolik iyileşme ile adiponektin düzeylerinde anlamlı sonuçlar elde edilebilir.
7. Serum **FFA** konsantrasyonu en yüksek kilolularda, en düşük ise obez grupta görüldü. Obez grupta kilolulara göre istatistiksel olarak anlamlı bir düşüklük görüldü.
8. Diyet ve egzersiz programı neticesinde kilo kaybı ile FFA seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı olmayan hafif bir artış olduğu görüldü.

Obez bireylerin kadın ağırlıklı olması ve kontrol grubunun sayıca azlığı çalışmamızın başlıca zayıf yönüdür. Buna rağmen leptin, adiponektin ve FFA serum düzeylerinin obeziteye gidişte değişim gösterdiği sonucuna ulaşıldı. Bu parametrelerin obezite ve metobolizmada önemli rol alabileceği düşünüldü. Yine aynı şekilde bu parametrelerin obezite gelişim riskinin değerlendirilmesinde de kullanılabileceğini düşünmekteyiz. Yaş ve cinsiyet açısından anlamlı fark göstermeyen, gruplarda kişi sayısının artırılmasını, daha uzun süreli tedavi ve takip yapılmasını önermekteyiz.

9. KAYNAKLAR

1. Sawane M, Kajiya K, Kidoya H, Takagi M, Muramatsu F, Takakura N. Apelin inhibits diet-induced obesity by enhancing lymphatic and blood vessel integrity. Diabetes. 2013;62(6):1970-80.

2. Reaven G, Abbasi F, McLaughlin T. Obesity, insulin resistance and cardiovascular disease. Recent Prog Horm Res 2004;59:207-223.

3. Shamseddeen H, Getty JZ, Hamdallah IN, Ali MR. Epidemiology and economic impact of obesity and type 2 diabetes. Surg Clin North Am 2001;91:1163-1172

4. Aladağ A, Ergene M, Katayıfçı EC, Tosun B, Senem M. Kanser Moleküler Patogenezinde Farklı Bir Perspektif: OBEZİTE.

5. Aslan K, Serdar Z, Tokullugil HA. Multifonksiyonel hormon: leptin. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Derg. 2004;30(2):113–8.

6. KELEŞ V, BÜYÜKGÜZEL K, BÜYÜKGÜZEL E. Leptin and Role in Metabolic Regulation. Turkish J Diabetes Obes. 2018;2(1).

7. Brochu-Gaudreau K, Rehfeldt C, Blouin R, ve ark. 2010. Adiponectin action from head to toe. Endocrine. 37: 11-32.

8. Achari AE, Jain SK. Adiponectin, a therapeutic target for obesity, diabetes, and endothelial dysfunction. International journal of molecular sciences. 2017;18(6):1321.

9. Berg AH, Combs TP, Du X, Brownlee M, Scherer PE. The adipocyte-secreted protein Acrp30 enhances hepatic insulin action. Nature medicine. 2001;7(8):947-53.

10. Okamoto Y, Kihara S, Ouchi N, Nishida M, Arita Y, Kumada M, et al. Adiponectin reduces atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. Circulation. 2002;106(22):2767-70.

11. Gavrila A, Chan JL, Yiannakouris N, Kontogianni M, Miller LC, Orlova C, et al. Serum adiponectin levels are inversely associated with overall and central fat distribution but are not directly regulated by acute fasting or leptin administration in humans: cross-sectional and interventional studies. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2003;88(10):4823-31.

12. Jensen MD, Haymond MW, Rizza RA, Cryer PE, Miles J. Influence of body fat distribution on free fatty acid metabolism in obesity. The Journal of clinical investigation. 1989;83(4):1168-73.

13. Boden G, Shulman G. Free fatty acids in obesity and type 2 diabetes: defining their role in the development of insulin resistance and β-cell dysfunction. European journal of clinical investigation. 2002;32:14-23.

14. David L. Nelson MMC. 10.1 Storage Lipids. In: David L. Nelson MMC, editor. Lehninger Principles of Biochemistry. Seventh ed. New York: W. H. Freeman and Company; 2017. p. 990-1000.

15. Coelho M, Oliveira T, Fernandes R. 2013. Biochemistry of adipose tissue: An endocrine organ. Arch. Med. Sci. 9: 191-200.

16. Meslek H, Aral D, Meslek H, Daire S. Obezite ve yağ dokusu obesity and adipose tissue 1. TC İnönü Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu Dergisi,. 2016;32–43.

17. David L. Nelson MMC. Adipose Tissue Has Important Endocrine Functions. In: David L. Nelson MMC, editor. Lehninger Principles of Biochemistry. Seventh ed. New York: W. H. Freeman and Company; 2017. p. 2471.

18. David L. Nelson MMC.23.2 Adipose Tissues Store and Supply Fatty Acids. In: David L. Nelson MMC, editor. Lehninger Principles of Biochemistry. Seventh ed. New York: W. H. Freeman and Company; 2017. p. 2315-18.

19. Adipose Tissue: Not Just Fat [Available from: https://themedicalbiochemistrypage.org/adipose-tissue-not-just-fat/.

20. David L. Nelson MMC.23.2 Brown and Beige Adipose Tissues Are Thermogenic.In: David L. Nelson MMC, editor. Lehninger Principles of Biochemistry. Seventh ed. New York: W. H. Freeman and Company; 2017. p. 2318-21.

21. Vekic J, Zeljkovic A, Stefanovic A, Jelic-Ivanovic Z, Spasojevic-Kalimanovska V. Obesity and dyslipidemia. Metabolism. 2019;92:71–81. Available from: https://doi.org/10.1016/j.metabol.2018.11.005

22. Sikaris KA. The clinical biochemistry of obesity. Clin Biochem Rev [Internet]. 2004;25(3):165–81.Available from: http: // www. ncbi. nlm. nih. Gov / pubmed / 18458706%0Ahttp://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC1880830

23. Sağlıklı bir yaşam tarzı - WHO tavsiyeleri .Available from: https://www.who.int/europe/news-room/fact-sheets/item/a-healthy-lifestyle---who-recommendations

24. Obesity and overweight . Available from: https://www.who.int/news-room / fact-sheets /detail/obesity-and-overweight

25. Türkiye'de Obezitenin Görülme Sıklığı . Available from: https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/obezite/turkiyede-obezitenin-gorulme-sikligi.html

26. Paramjit S. Tappia DD. Prevalence, Consequences, Causes and Management of Obesity. In: Paramjit S. Tappia BR, Naranjan S. Dhalla, editor. Advances in Biochemistry in Health and Disease. Pathophysiology of Obesity-Induced Health Complications. 19. Switzerland: Springer Nature; 2020. p. 3-18

27. David L. Nelson MMC.23.2 Tissue-Specific Metabolism: The Division of Labor..In: David L. Nelson MMC, editor. Lehninger Principles of Biochemistry. Seventh ed. New York: W. H. Freeman and Company; 2017. p. 2307-15.

28. David L. Nelson MMC. Obesity and the Regulation of Body Mass. In: David L. Nelson MMC, editor. Lehninger Principles of Biochemistry. Seventh ed. New York: W. H. Freeman and Company; 2017. p. 2357-66.

29. Tanyıldız SN, Yıldırım H, Uğur H, Yaman M. AMPK'nın Doğal Aktivatörleri ve Hastalıklarla İlişkisi. Eur J Sci Technol. 2021;(21):389–401.

30. David L. Nelson MMC. 15.1 Adenine Nucleotides Play Special Roles in Metabolic Regulation. In: David L. Nelson MMC, editor. Lehninger Principles of Biochemistry. Seventh ed. New York: W. H. Freeman; 2017. p. 1503-07.

31. Michalik L, Auwerx J, Berger JP, Chatterjee VK, Glass CK, Gonzalez FJ, et al. International union of pharmacology. LXI. Peroxisome proliferator-activated receptors [Internet]. Vol. 58, Pharmacological Reviews. American Society for Pharmacology and Experimental Therapeutics; 2006 [cited 2023 Mar 22]. p. 726–41

32. David L. Nelson MMC. 23.4 Diet Regulates the Expression of Genes Central to Maintaining Body Mass. In: David L. Nelson MMC, editor. Lehninger Principles of Biochemistry. Seventh ed. New York: W. H. Freeman; 2017. p. 2371-73.

33. Yalçin A, Çetin M. Plazma Lipoproteinleri ve Klinik Önemi. J Fac Vet Med. 2001;20:123–9.

34. David L. Nelson MMC. 21.4 Cholesterol, Steroids, and Isoprenoids: Biosynthesis, Regulation, and Transport. In: David L. Nelson MMC, editor. Lehninger Principles of Biochemistry. Seventh ed. New York: W. H. Freeman; 2017. p. 2113-31.

35. Sikaris KA. The clinical biochemistry of obesity. The Clinical Biochemist Reviews. 2004;25(3):165.

36. Paramjit S. Tappia DD. Prevalence, Consequences, Causes and Management of Obesity. In: Paramjit S. Tappia BR, Naranjan S. Dhalla, editor. Advances in Biochemistry in Health and Disease. Pathophysiology of Obesity-Induced Health Complications. 19. Switzerland: Springer Nature; 2020. p. 3-18.

37. Gadde KM, Martin CK, Berthoud HR, Heymsfield SB. Obesity: Pathophysiology and Management. J Am Coll Cardiol [Internet]. 2018 Jan 1 [cited 2023 Apr 11];71(1):69.

38. Petridou A, Siopi A, Mougios V. Exercise in the management of obesity. Metabolism. 2019;92:163-169. doi:10.1016/J.METABOL.2018.10.009

39. Hawley JA, Lessard S. Exercise training-induced improvements in insulin action. Acta physiologica. 2008;192(1):127-35.

40. Saeidi A, Haghighi MM, Kolahdouzi S, Daraei A, Abderrahmane AB, Essop MF, et al. The effects of physical activity on adipokines in individuals with overweight/obesity across the lifespan: A narrative review. Obesity reviews. 2021;22(1):e13090.

41. 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(6505):425-32.

42. Friedman JM, Halaas JL. Leptin and the regulation of body weight in mammals. Nature. 1998;395(6704):763-70.

43. Boden G, Chen X, Mozzoli M, Ryan I. Effect of fasting on serum leptin in normal human subjects. J Clin Endorinol Metab 1996; 81: 3419- 23.

44. Ostlund RE, Yang JW, Klein S, Gingerich R. Rela-tion between plasma leptin concentration and body fat, gender, diet, age and metabolic covariates. J Clin Endocrinol Metab 1996; 81: 3909– 13

45. David L. Nelson MMC.23.4 Obesity and the Regulation of Body Mass. In: David L. Nelson MMC, editor. Lehninger Principles of Biochemistry. Seventh ed. New York: W. H. Freeman and Company; 2017. p. 2362-64.

46. Klok MD, Jakobsdottir S, Drent M. The role of leptin and ghrelin in the regulation of food intake and body weight in humans: a review. Obesity reviews. 2007;8(1):21-34.

47. Schwartz MW, Woods SC, Porte D, Seeley RJ, Baskin DG. Central nervous system control of food intake. Nature. 2000;404(6778):661-71.

48. Bjorbaek C, Kahn BB. Leptin signalling in the central nervous system and the periphery. Recent Prog Horm Res 59:305-331, 2004.

49. Harvey J, Mc Kenna F, Herson PS, Spanswick D, Ashford LJ. Leptin activates ATP-sensitive potassium channels in the rat insulin-secreting cell line, CRI,G1. J physiol 504:527-535, 1997. 79. Considine RV, Sinha MK, Heimen

50. Nagy TR, Gower BA, Shewchuk RM, Goran MI. Serum leptin and energy expenditure in children. J Clin Endocrinol Metab 82: 4149-4153, 1997.

51. Considine RV, Sinha MK, Heimen ML, Kriauciunas A, Stephens TW, Nyce MR, Ohannesian JP, Marco CC. Serum immunoreactive leptin concentrations in normal weight and obese humans. N Engl J Med 334:292-295, 1996.

52. Spitzweg C, Heufelder AE. More clues from fat mice: leptin acts as an opponent of the hypothalamic neuropeptide Y system. Eur J Endocrinol 1997;136:590–1.

53. Pelleymounter MA, Cullen MJ, Baker MB, et al. Effects of the obese gene product on body weight regulation in ob/ob mice. Science 1995;269: 540.

54. Friedman J. M, Halaas J. L. Leptin and the regulation of body weight in mammals. Nature.1998; 395:763-770.

55. Coleman D. Obese and diabetes: two mutant genes causing diabetes-obesity syndromes in mice. Diabetologia 1978; 14(3): 141-148.

56. Scherer PE, Williams S, Fogliano M, Baldini G, Lodish HF. A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes. J Biol Chem. 1995 Nov 10; 270 (45): 26746-26749.

57. Nakano Y, Tobe T, Choi-Miura NH, Mazda T, Tomita M. Isolation and characterization of GBP28, a novel gelatin-binding protein purified from human plasma. J Biochem (Tokyo). 1996; 120(4): 803–812.

58. Lihn AS, Pederson SB, Richelson B. Adiponectin: action, regulation and association to insulin sensivitiy. Obesity 2005; 6(1): 13-21.

59. Shapiro L, Scherer PE. The crystal structure of a complement-1q family protein suggests an evolutionary link to tumor necrosis factor. Curr Biol 1998; 8:335-8

60. Yokota T, Oritani K, Takahashi I. Adiponectin, a new member of the family of soluble defense collagens, negatively regulates the growth of myelomonocytic progenitors and the functions of macrophages. Blood 2000; 96: 1723-32.

61. Kadowaki T, Yamauchi t. Adiponectn and adiponectin reseptors. Endocr Rev.2005 May; 26(3):439-451.

62. Tilg H, Moschen AR. Adipocytokines: mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity. Nat Rev Immunol. 2006 Oct; 6(10): 772-783.

63. Hug C, Wang J, Ahmad NS, Bogan JS, Tsao TS, Lodish HF. T-cadherin is a receptor for hexameric and high-molecular-weight forms of Acrp30/adiponectin. Proc Natl Acad Sci U S A. 2004 Jul 13; 101(28): 10308-10313.

64. Sattar N, Watt P et al. High Molecular Weight Adiponectin is not assosiated with incident coronary heart disease in older women: A Nested Prospectiive Cse-Control Study. JClin Endocrinol Metab2008; 93: 1846-1849.

65. M, Hara K, Tsunoda M, Murakami K, Ohteki T, Uchida S, Takekawa S, Waki H, Tsuno NH, Shibata Y, Terauchi Y, Froguel P, Tobe K, Koyasu S, Taira K, Kitamura T, Shimizu T, Nagai R, Kadowaki T., 2003, Cloning of adiponectin receptors that mediate antidiabetic metabolic effects., Nature, 423 (6941), 762-769 p.

66. Han JK, Lee HS, Yang HM, Hur J, Jun SI, Kim JY, et al. Peroxisome proliferatoractivated receptor-delta agonist enhances vasculogenesis by regulating endothelial progenitor cells through genomic and nongenomic activations of the phosphatidylinositol 3-kinase/Akt pathway. Circulation. 2008 Sep 2; 118(10): 1021-1033.

67. Tenenbaum A, Motro M, Fisman EZ. Dual and pan-peroxisome proliferator activated receptors (PPAR) co-agonism: the bezafibrate lessons. Cardiovasc Diabetol. 2005; 4: 14.

68. Tsuchida A., Yamauchi T., Ito Y., Hada Y., Maki T., Takekawa S., Kamon J., Kobayashi M., Suzuki R., Hara K., Kubota N., Terauchi Y., Froguel P., Nakae J., Kasuga M., Accili D., Tobe K., Ueki K., Nagai R., Kadowaki T. Insulin/Foxo1 pathway regulates expression levels of adiponectin receptors and adiponectin sensitivity, J Biol Chem, 2004; 279, 30817–30822.

69. Weyer C. Bogardus C, Mott D.M. Pratley R.E., The Natural History of Insulin Secretory Dysfunction and Insulin Resistance in the Pathogenesis of Type 2 Diabetes Mellitus, J Clin Invest, 1999; 104, 787-794 .

70. Yamamoto Y., Hirose H., Saito I., Tomita M., Taniyama M., Matsubara K., Okazaki Y., Ishii T., Nishikai K., Saruta T. Correlation of the adipocytederived protein adiponectin with insulin resistance index and serum high-density lipoprotein-cholesterol, independent of body mass index, in the Japanese population. Clin Sci, 2002; 103, 137-142.

71. Fruebis J, Tsao TS, Javorschi S, Ebbets-Reed D, Erick, et al. Proteolytic cleavage product of 30-kDa adipocyte complement-related protein increases fatty acid oxidation in muscle and causes weight loss in mice. Proc Natl Acad Sci U S A. 2001 Feb 13; 98(4): 2005-2010.

72. Kadowaki T, Yamauchi T, Kubota N, Hara K, Ueki K, Tobe K. Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome. J Clin Invest. 2006 Jul; 116(7): 1784-1792.

73. Pilz S., Marz W. Free fatty acids as a cardiovascular risk factor. Clin. Chem. Lab. Med. 2008;46:429–434. doi: 10.1515/CCLM.2008.118.

74. Lichtenstein AH, Jones PJH. Lipids: Absorption and Transport. Present Knowl Nutr Tenth Ed. 2012;118–31.

75. Ramirez M., Amate L., Gil A. Absorption and distribution of dietary fatty acids from different sources. Early Hum. Dev. 2001;65:S95–S101. doi: 10.1016/S0378-3782(01)00211-0.

76. Rui L. Energy metabolism in the liver. Compr. Physiol. 2014;4:177–197. doi: 10.1002/cphy.c130024.

77. Large V., Peroni O., Letexier D., Ray H., Beylot M. Metabolism of lipids in human white adipocyte. Diabetes Metab. 2004;30:294–309. doi: 10.1016/S1262-3636(07)70121-0.

78. Diabetes T-. Changes in Plasma Free Fatty Acids Associated with. 2019;1–42.

79. Dranse H.J., Kelly M.E., Hudson B.D. Drugs or diet?—Developing novel therapeutic strategies targeting the free fatty acid family of GPCRs. Br. J. Pharmacol. 2013;170:696–711. doi: 10.1111/bph.12327.

80. Yang M., Silverstein R.L. CD36 signaling in vascular redox stress. Free Radic. Biol. Med. 2019;136:159–171. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2019.02.021.

81. Varga T., Czimmerer Z., Nagy L. PPARs are a unique set of fatty acid regulated transcription factors controlling both lipid metabolism and inflammation. Biochim. Biophys. Acta. 2011;1812:1007–1022. doi: 10.1016/j.bbadis.2011.02.014.

82. L.J . Kricka JYP. Immunochemical Techniques. In: Carl A. Burtis DEB, editor. Tietz Fundamentals of CLINICAL CHEMISTRY AND MOLECULAR DIAGNOSTICS. Seventh ed. United States of America: Elsevier; 2015. p. 248

83. Human leptin ELISA Kit. In: Laboratory DRG, editor. USA. https://sceti.co.jp/images/psearch/pdf/DRG_EIA2395_p.pdf

84. Human Adiponektin ELISA Kit. In: Laboratory BT, editor. China. https://www.btlaboratory.com/index.php/Shop/Index/productShijiheDetail/p_id/528/cate/kit.html

85. Human Free Fatty Acid ELISA Kit. In: Laboratory BT, editor. China.

86. Siegrist M, Rank M, Wolfarth B, Langhof H, Haller B, Koenig W, et al. Leptin, adiponectin, and short-term and long-term weight loss after a lifestyle intervention in obese children. Nutrition [Internet]. 2013;29(6):851–7. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.nut.2012.12.011

87. Shin HY, Park S, Lee JW. Positive association between the changes in chemerin and adiponectin levels after weight reduction. Endocr Res [Internet]. 2017;42(4):287–95. Available from: https://doi.org/10.1080/07435800.2017.1300808

88. Ozcelik O, Dogan H, Celik H, Ayar A, Serhatlioglu S, Kelestimur H. Effects of different weight loss protocols on serum leptin levels in obese females. Physiol Res. 2005;54(3):271–7.

89. Elloumi M, Ben Ounis O, Makni E, Van Praagh E, Tabka Z, Lac G. Effect of individualized weight-loss programmes on adiponectin, leptin and resistin levels in obese adolescent boys. Acta Paediatr Int J Paediatr. 2009;98(9):1487–93.

90. Oksanen L, Öhman M, Heiman M, Kainulainen K, Kaprio J, Mustajoki P, et al. Markers for the gene ob and serum leptin levels in human morbid obesity. Hum Genet. 1997;99(5):559–64.

91. Zarrati, Mitra, Nahid Abou, and Elham Cheshmaz. 2019. "The Asso Ociation of o Obesit Ty and Se Erum Lep Ptin Level s with Complet Te Blood Count an Nd Some Serum Biochemi b Ical Paramet Ters in Ira Anian Ov Verweigh Ht and Ob Bese Indi Viduals.

92. Niemunis A, Wichtmann T, Triantafyllidis T. Spatial stress fluctuations: Acoustic evidence and numerical simulations. Proc 10th Int Symp Numer Model Geomech NUMOG 10 - Numer Model Geomech NUMOG 10. 2007;23(5):159–66.

93. Larsen MA, Isaksen VT, Paulssen EJ, Goll R, Florholmen J. Postprandial leptin and adiponectin in response to sugar and fat in obese and normal weight individuals. Endocrine. 2019;66:517-25.

94. Torres-Castillo N, Campos-Perez W, Rodriguez-Echevarria R, Rodriguez-Reyes SC, Martinez-Lopez E. A Metabolically Unhealthy Phenotype Is Associated with ADIPOQ Genetic Variants and Lower Serum Adiponectin Levels. Lifestyle Genomics. 2020;13(6):172–9.

95. Kim ES, Im JA, Kim KC, Park JH, Suh SH, Kang ES, et al. Improved insulin sensitivity and adiponectin level after exercise training in obese Korean youth. Obesity. 2007;15(12):3023–30.

96. Sari İ, Habipoğlu S, Seydel GŞ, Erşan S, Güntürk İ. The effect of acute step-aerobic exercise on adiponectin and leptin levels in premenopausal women. The Journal of Sports Medicine and Physical Fitness. 2020;61(5):725-31.

97. Abadie JM, Malcom GT, Porter JR, Svec F. Can associations between free fatty acid levels and metabolic parameters determine insulin resistance development in obese Zucker rats? Life Sci. 2001;69(22):2675–83.

98. Turgut A, Ozler A, Goruk N, Tunç ST, Sak M, Evsen M, et al. Serum levels of the adipokines, free fatty acids, and oxidative stress markers in obese and non-obese preeclamptic patients. Clinical and experimental obstetrics & gynecology. 2015;42(4):473-9.

EK-1

ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ TIP
FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR
ETİI€ KURULU

Bölümü : Dekanlık
Servisi : Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
Sayı : B 30 2.ATA.0.01.00/ 248
Konu : Etik Kurul Kararı

15.04.2021

Sayın:Prof.Dr.Nuri BAKAN
Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı
Öğretim Üyesi

Değerlendirilmek üzere Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'na başvuruda bulunduğunuz "Obez Kişilerde Kilo Kaybı Sırasında Leptin, FFA ve Adiponektin Düzeylerindeki Değişim" isimli bilimsel çalışmasına ait Kurul Kararı ekte sunı

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.

Prof.Dr.Mustafa GÜL
Etik Kurul Başkanı

Eki
1 Adet Etik Kurul Kararı

Sorumlu Araştırmacı :
1.
2.

Yardımcı Araştırmacı
1. Arş.Gör.Ahmet SANCAR
2. Dr.Öğr.Üy.Nergis AKBAŞ
3. Prof.Dr.Emin Murat AICBAŞ

ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

KARAR

B	ETİK KURULUN ADI	Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı
	TELEFON	
	FAKS	
	E-POSTA	
SORUMLU **ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI**		
ARAŞTIRMACININ AÇIK ADI		Obez Kişilerde Kilo Kaybı Sırasında Leptin, FFA ve **Adiponektin** Düzeylerindeki Değişim
KARAR BİLGİLERİ	Toplantı Sayısı: 03 Karar No: 60	Tarih:15.04.2021
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve çalışmanın bütçesinin BAP tarafından karşılanması koşulu ile yapılmasında bilimsel ve etik açıdan sakınca olmadığına oy birliği ile karar verildi. Klinilt Araştırmalar Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir. Araştırmacıya çalışmalarında başarılar dileriz.	