

PAPER DETAILS

TITLE: Enerji Metabolizmasi, Obezite ve Hormonlar

AUTHORS: Derya Selda SINAR,Nasuh Evrim ACAR,Irfan YILDIRIM

PAGES: 30-60

ORIGINAL PDF URL: <https://dergipark.org.tr/tr/download/article-file/1174348>

Enerji Metabolizması, Obezite ve Hormonlar

Derya Selda SINAR¹, Nasuh Evrim ACAR², İrfan YILDIRIM³

Özet

Obezite; insan sağlığını bozacak ölçüde vücut yağ dokularında aşırı miktarda yağ birikmesi olan kronik bir sağlık sorunudur. Obezitenin gelişiminde rol oynayan genetik, kişisel ve çevresel etkenler enerji dengesinin bozulmasına neden olur. Bu etkenlerden biri olan hormonların enerji metabolizması üzerindeki etkileri güncel araştırma konularındandır ve kilo artışı ile ilişkili olan hormonların iyi bilinmesi önem arz etmektedir. Son yıllarda hormonların kilo kontrolünde ve enerji metabolizmasındaki rolü hakkında bilgiler gün ışığına çıkmaktadır. Geleneksel derleme yöntemi ile oluşturulan bu çalışmada; Pub Med, Google Scholar ve Web of Science veri tabanlarındaki obezite, enerji metabolizması ve hormon anahtar kelimeleri kullanılarak, enerji metabolizması ve obezitede etken olan biyokimyasal parametreler (hormonlar) literatürde yapılan çalışmalara bağlı olarak incelenip değerlendirilmiştir. İncelenen çalışmalar neticesinde, hormonların obezite oluşumunda bir risk faktörü oluşturabileceği ve bunların metabolik etkilerinin önemini belirtmek için uzun vadeli deneysel çalışmalara ihtiyaç duyulduğu görülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Obezite, Hormonlar, Enerji metabolizması

Energy Metabolism, Obesity and Hormones

Abstract

Obesity is a chronic health problem with excessive accumulation of fat in body fat tissues to the extent that it impairs human health. Genetic, personal and environmental factors that play a role in the development of obesity cause energy balance to be disrupted. The effects of one of these factors, hormones, on energy metabolism are among current research topics and it is important to know the hormones associated with weight gain. Information concerning the role of hormones in weight control and energy metabolism has been coming to light in recent years. In this study, created with the traditional compilation method, biochemical parameters (hormones), which are the factors affecting energy metabolism and obesity, have been examined and evaluated by using the keywords of obesity, energy metabolism and hormone in Pub Med, Google Scholar and Web of Science databases. As a result of the studies examined, it can be seen that hormones may be a risk factor in the formation of obesity and long-term experimental studies are needed to indicate the importance of their metabolic effects.

Keywords: Obesity, Hormones, Energy metabolism

¹Mersin Üniversitesi, , Eğitim Bilimleri Enstitüsü Beden Eğitimi ve Spor Anabilim Dalı, Mersin/TÜRKİYE, derya.sinar@hotmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-1849-4101>

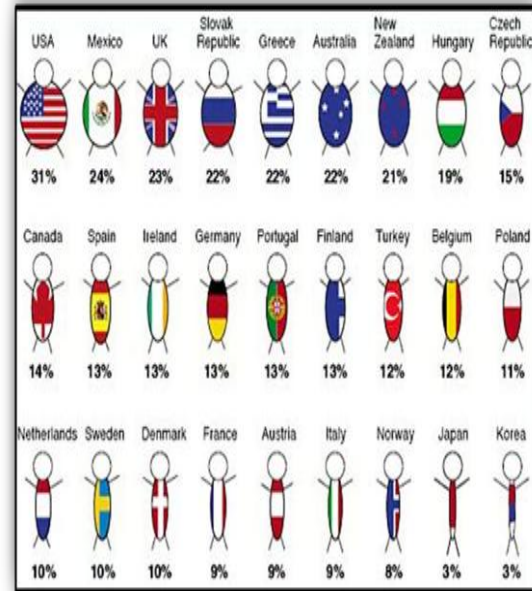
²Sorumlu Yazar: Mersin Üniversitesi, , Spor Bilimleri Fakültesi, Mersin/TÜRKİYE, nasuhacar@mersin.edu.tr, <https://orcid.org/0000-0003-0423-1647>

³ Mersin Üniversitesi Spor Bilimleri Fakültesi, Mersin/TÜRKİYE, yldrm76@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-9632-8697>

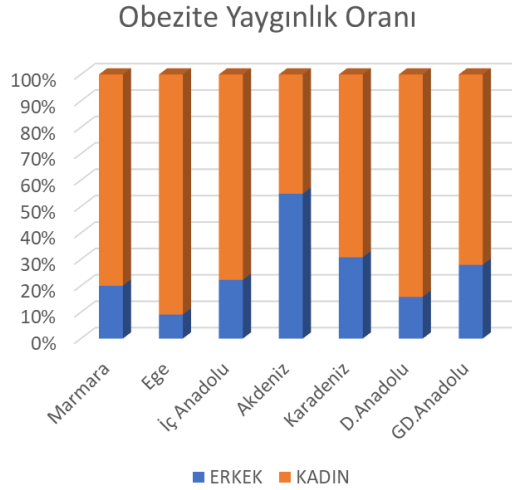
OBEZİTE

Çağımızın ciddi sağlık sorunlarından birisi olan obezite; alınan enerjinin harcanan enerjiden fazla olması neticesinde vücudumuzdaki yağ kütlesinin yağsız kütleye göre daha çok artmasıyla sonuçlanan yaygın kronik bir hastalık türüdür (Altunkaynak ve Özbek, 2007). Obezitenin belirlenmesi ve sınıflandırılmasında en kabul gören yöntemlerin başında gelen beden kütle indeksi (BKİ); Dünya Sağlık Örgütü'nce kabul gören ve kolay hesaplanabilir bir yöntemdir. Bu yöntemle göre; bireyin kilosunun (kg cinsinden) boyunun (metre cinsinden) karesine bölünmesiyle BKİ değeri elde edilir. Elde edilen bu değer 30 kg/m^2 ve üzerindeyse birey obez olarak kabul edilir (Seidell, Deurenberg ve Hatvast, 1987). Çocuklarda direkt olarak BKİ değerlerine bakılarak bir yorumlama yapılmaz. Bu özel grup için cinsiyet ve yaşlarına göre büyüme hızları dikkate alınarak yüzdelik değerler tablosu oluşturulmuş olup, bu tablodaki persentil eğrilerinden faydalanılarak değerlendirme yapılır. Bu değer 85'ten büyük olması halinde çocuğun aşırı kilolu olduğu, 90'dan büyük olması durumundaysa obez olduğu yorumlanır. BKİ, noninvazif ve kolay hesaplanabilir en çok tercih edilen yöntem olmakla birlikte, obeziteyi belirlemede literatürde kullanılan birçok farklı yöntemde mevcuttur. Bunlar arasında; yaşa göre vücut ağırlığı, boya göre ağırlık, deri kıvrım kalınlığının ölçümü ve içerdiği yağ bakımından vücut kompozisyonu da kullanılan belli başlı yöntemler arasındadır. Yine sık başvuru alan yöntemlerden birisi olan bel çevresi hesaplamasına göre; bel çevresinin erkeklerde 102 cm, kadınlarda ise 88 cm'den büyük olması abdominal obezitenin bir belirtisi olarak değerlendirilir ve bu bel bölgesindeki yağlanmaya bağlı artış ciddi obezite riskinin göstergelerinden birisidir (Arora, 2006). Ülkelerin gelişmişlik düzeyleri ve bireylerin sosyoekonomik durumlarının obezite ile ilişkisini inceleyen De Spiegelace ve arkadaşları (1998); şiddetli obezitenin ülke gelişmişlik düzeyi ve sosyoekonomik durumdan bağımsız olduğu, bununla birlikte yüksek gelişmişlik düzeyli ülkelerde sosyoekonomik durumu zayıf olan bireylerin

obeziteye daha yatkın oldukları tespit edilmişken, bunun tam aksine gelişmekte olan ülkelerde yüksek sosyo-ekonomik düzeye sahip bireylerin obez olmaya daha yatkın olduğu belirlenmiştir. Dünya Sağlık Örgütü tarafından 1980 yılında başlatılan ve kardiyovasküler hastalıkların en çok gözlemlendiği ülkeler ile bu hastalığın belirleyicilerine yönelik yapılan "MONICA" (Monitoring of Trends and Determinants in Cardiovascular Diseases) adlı çalışmada gelişmiş ülkelerde ve Türkiye'deki obezite prevalansları; Şekil 1. ve 2.'de gösterilmiştir (Başkal, 2002).



Şekil 1. Ükelere Göre Obezite Oranları



Şekil 2. Türk Erişkinlerde Coğrafi Bölgelere Göre Obezite Yaygınlık Oranları (www.tekharf.org 2020’de alınmıştır).

Buna göre ülkemizde obezite oranı %12 olup, erkeklerin obezite oranlarının en yüksek olduğu bölge akdeniz iken kadınlarda ege bölgesidir (Başkal, 2002). Son yıllarda giderek artan obezite, günümüzde küresel boyutlara ulaşmış bir halk sağlığı sorunu olarak düşünülmektedir. 1975’ten beri dünya genelinde obezite sıklığı artmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü tarafından 2016 yılında yapılan son güncel araştırmaya göre dünya nüfusunun 1,9 milyardan fazlası fazla kilolu iken, 650 milyonun üzerinde bireyin ise obez olduğu değerlendirilmektedir (World Health Organization, 2020). Tüm bu nedenlerden dolayı; her geçen gün, obeziteden korunma ve tedavisindeki alternatif seçenekler değerlendirilmeye devam etmektedir (Sınar ve ark., 2019).

Dünyada milyonlarca insanı etkileyen bu obezite oluşumu iştahı düzenleyen hormonlarla da ilgili pek çok süreci kapsamaktadır. Bu hormonlar beyindeki açlık ve tokluk duygularını kontrol eden belirli merkezlerde etkindir. Bu hormonlardaki ya da reseptörlerindeki mutasyonlar obeziteye yol açan önemli patolojilere neden olabilir. Hastaların hormon değerleri açısından tanımlanması, alttaki var olan nedeni ve hastalık ile ilgili daha uygun tedavi seçeneklerinin değerlendirilmesine olanak sağlayacaktır. (Austin ve Marks, 2008).

Tablo 1. İştah Üzerine Etkisi Olangastrointestinal Sistem (Gis) Kaynaklı Hormonlar, Etkileri ve Obezlerdeki Serum Düzeyleri.

Gastrointestinal Hormon	Gıda Alımına Etkisi	Diğer Etkiler	Obezlerde Serum Seviyesi
Grelın	↑	Büyüme hormonu sekresyonu ↑ Vazodilatasyon Kardiyak kontraktilite ↑	↓
Kolesistokinin	↓	Mide boşalması Pankreatik sekresyon ↑ Safra kesesi kontraksiyonu ↑	↑
Gastrik inhibitör polipeptid	Bilinmiyor	Yağ depolanması ↑ Trigliserid birikimi ↑ İnşulin sekresyonu ↑ β-hücre proliferasyonu ↑ Apoptoz ↓	↑
Glukagon-benzeri peptid 1	↓	İnşulin sekresyonu ↑ β-hücre proliferasyonu ↑ β-hücre gen ekspresyonu ↑ Gastrik asit sekresyonu ↓ Mide boşalması ↓ Apoptoz ↓	↓
Peptid YY	↓	Gastrik asit sekresyonu ↓ Pankreatik ve intestinal sekresyonu ↓	↓
Oxyntomodulin	↓	Gastrik asit sekresyonu ↓ Mide boşalması ↓	Bilinmiyor
Pankreatik polipeptid	↓	Mide boşalması ↓ Leptin seviyesi (Beyaz yağ dokusu) ↓	↓
Amilin	↓	Gastrik asit sekresyonu ↓ Mide boşalması ↓ Postprandial kan şekeri yükselmesi ↓	↑
Glukagon	↓	Kan glukozu ↑ Enerji harcanması ↑	Net değil

(Şahin ve Yalnız, 2018)

Son 30 yıl içerisinde iştah üzerine etkili olan hormon ve peptidler ile ilgili yapılan hayvan çalışmaları ve klinik çalışmaların sonucunda bugün için 30 civarında hormon, nöropeptid ve nörotransmitter tanımlanmış (Lean ve Malkova, 2016) ve bu hormonlardan bazıları; Tablo 1 de gösterilmiştir (Huda ve ark., 2006).

Gastrointestinal sistem (GİS), alınan besinlerin ilk etkileşim yeri olarak, bu epizodik sinyallerin çoğundan sorumludur ve beyine alınan gıda miktarı ve bileşimi ile ilgili önemli bilgileri iletir (Bauer ve ark., 2016). Enerji dengesinin sürdürülmesinde, beyin ile GİS arasındaki bu etkileşim hayati olup, GİS kaynaklı bu sinyaller, doyumluk sinyalleri olarak adlandırılır. Bu sinyaller sadece enerji alımını azaltmakla kalmaz, aynı zamanda enerji harcanmasını da kontrol eder.

ENERJİ DENGESİ VE İŞTAH DÜZENLEMESİNDE HORMONLAR

Homeostatik denge insan fizyolojisi üzerinde önemli bir yere sahiptir. Alınan kalori cinsinden enerjinin verilen enerjiye eşit olması halinde bireyin vücut ağırlığı sabit

kalıp denge sağlanırken bunun her iki yöne aşırı halinde vücut ağırlığında değişimler gözlemlenir. Alınan enerjinin verileden fazla olması ağırlık artışı ile birlikte obezite riskini de arttırırken tam tersi bir durumda kilo kaybı ile sonuçlanır (West, 1991; Guyton ve Hall 1997; Ganong, 1995). Fazladan aldığımız her 7 kalorilik besin vücutta 1 gr. yağ oluşumuna sebep olmaktadır (Güler, 2018).

Merkezi sinir sistemi ve periferik organlar marifetiyle salgılanan ve aynı zamanda enerjinin dengelenmesinde ve iştahın düzenlenmesinde önemli rol oynayan nöropeptidler mevcuttur. Bunlar arasında. oreksijenik nöropeptidler olarak bilinen ve enerji harcanmasını azaltmakta ve iştahı arttırmakta görevli nöropeptidlerin yanında tam aksine iştahı azaltmakta ve enerji harcanmasının artmasına neden olan anoreksijeni nöropeptidlerde bulunmaktadır. Bu bilgiye göre iştahı azaltan ve arttıran hormonlar; Tablo 2' deki gibidir (Arora, 2006).

Tablo 2. İştahı Azaltan ve Arttıran Hormonlar

Merkezi sinir sisteminden kaynaklanan nöropeptidler	- Nöropeptid Y - Melanin konsantre edici hormon (MCH) - Oreksin/Hipokretin - Agouti ilişkili peptid (AGRP) - Galanin - Endojen opioidler - Endokannabinoid	- Kokain ve amfetamin ilişkili transkript (CART) - Proopiomelanokortin (POMC) - Glukagon benzeri peptid - Kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH) - Serotonin - Nörotensin
Periferal nöropeptidler	Ghrelin	- Peptit YY - Kolesistokinin (CCK) - Leptin - Amilin - İnsülin - Glukagon benzeri peptid - Bombesin

Hormonlar vücudumuzdaki prosesleri düzenleyen kimyasal habercilerdir (betterhealth.vic.gov.au). Obezite, bazı hormonal anormalliklerle karakterize bir durumdur. Bu bazen obezitenin gelişmesi için birincil ve olası nedensel faktörler olabilirken, bazen de ikincil bir sebep kilo verdikten sonra

geri alınması olabilir. Bu hormonal değişikliklerin bilinmesi obez bireyin değerlendirilmesi için gereklidir (Kokkoris ve Pi Sunyer, 2003). Hormonların fazla veya eksiklikleri obeziteye neden olabilirken diğer yandan obezite hormonlarda değişikliklere neden olabilir. Leptin, insülin, cinsiyet hormonları ve büyüme hormonları iştahımızı, metabolizmamızı ve vücut yağ dağılımını etkiler. Obez olan insanlar, anormal metabolizma ve vücut yağının birikimini teşvik eden bu hormon seviyelerine sahiptir (betterhealth.vic.gov.au)

LEPTİN

Leptin obezite ile mücadelede önemli hormonlardan birisi olup, bu husustaki başlıca görevi, beyin (özellikle hipotalamus) üzerine olumsuz geri bildirimde bulunarak, gıda alımını kısıtlamakta buna bağlı olarak gıda alımını ve enerji metabolizmasını düzenleyerek obezite riskini azaltmaktadır (Aslan ve ark., 2004).

Obezitenin genetik aktarımı konusunda yapılan çalışmalarda anne ve babası obez olan bireylerin çocuklarında obez olma ihtimali %80 gibi yüksek bir oran iken, herhangi birisinin obez olması durumunda bu oranın %50'ye indiği ve hatta ailede obez birey olmaması durumunda doğacak çocuğun

obez olma ihtimalinin %9'lara kadar düşeceği değerlendirilmektedir. Bu sonuçlardan yola çıkılarak bireylerin vücut ağırlığının kontrolünde etkisi olduğu düşünülen genler tespit edilmiştir (agouti geni, tub geni, fat geni, db geni, ob geni vb.). Obeziteyle ilişkili olarak bu genlerin hormonal faaliyetlerde

etkin olduğu ve bazılarının leptin hormonunun salgılanmasında ve sentezinde (ob geni) rol alarak açlık hissini azalttıkları gibi bu hormonun tekrar bağlanması (Db geni) da görev aldıkları tespit edilmiştir (Babaoğlu ve Hatun, 2002). Bu bağlamda genetik faktörlerde değerlendirildiğinde leptin hormonunun genetik obeziteyle ilişkili olduğu ve açlık susuzluk merkezi olan hipotalamusu etkileyen nöropeptid Y hormonunu inhibe ederek vücutta besin alımını azaltarak, tam aksine enerji kullanılmasını arttırdığı ve bunun neticesinde de vücut ağırlığını dengede tuttuğu veya azalttığı değerlendirilmektedir. Bu hormonun kandaki plazma seviyeleri incelendiğinde; besin alımı ile salınımının yükseldiği ve hipotalamusta uygun reseptörlerle etkileşime geçerek doyumluk hissi yarattığı, tam tersine açlık ve diyabette ise azaldığı bildirilmiştir. Buradan yola çıkarak leptin hormonunun kan plazma değerleri ile vücut yağ kütlesi arasında yüksek ilişki tespit edilmiştir (Deniz ve Saygı, 2002).

Leptin hormonu kanda iki şekilde yer alır ya proteine bağlanmış olarak ya da serbest biçimde. Buna göre; leptin bağlayıcı proteinlerin doyumluğunun bir sonucu olarak yüksek seviyelerde serbest biçimde bulunduğu gözlemlenmiştir (Lewandowski ve ark., 1999). Bununla beraber, asıl görevlerinin başında beyindeki ilgili merkezleri uyarak; iştah hissimizi azaltıp, aksine enerji harcamamızı arttırdığı bilinmektedir (Özata, 2003). Yukarıda da değinildiği üzere leptin hormonunun vücut yağ kütlesi ile yüksek ilişkide olduğu, ancak adipoz yağ dokusu fazla olan obez bireylerin bazılarında leptin hormonu değerlerinin düşük olduğuda görülmüştür. Bu hususa yapılan çalışmalarda obez bireylerin leptine direnç geliştirebileceği değerlendirilmektedir (Kimura, 2000). Adipositlerde OB gen ürünü olarak da bilinen leptin; kan beyin bariyerini (KBB) geçerek hipotalamusa ulaşır (Kopelman, 1998; Narin, 2005). Burada ilgili reseptörlere bağlanarak açlık hissini düşürerek yiyecek alımını azaltır ve tam aksine enerji harcamasını yükseltir (Dursun 2005; Keçetepen, 2006). Tüm bu nedenlerden dolayı; son zamanlarda leptin obezite tedavisinde kullanılan kombine ilaçlar arasında yerini almıştır (Ergün, 1999).

Leptin vücudumuzda; plasenta yağ dokusu, kemik iliği, yumurtalıklar, lenfoid dokudan ve meme epiteli gibi birçok yerden sentezlenebilmektedir (Frühbeck, 1998). Gece yarısından, sabahın ilk saatlerine kadar yüksek seviyelerle, öğlen ve öğleden sonra ise en düşük seviyede olup pulsatil şekilde yemeklerden genellikle dört saat sonra salgılanmaktadır (Sinha ve ark., 1996). Salgılandıktan sonra; leptin'in dolaşımdaki yarı ömrü yaklaşık 25 dakikadır. Leptinin plazma yarı ömrü, sadece vücut yağ kütlesiyle düzenlendiğinde şaşırtıcı derecede kısa görünmektedir, çünkü vücut yağ kütlesindeki değişiklikler günler ile haftalar arasında ortaya çıkmaktadır (Klein ve ark., 1996).

Leptinin dolaşımdaki miktarı vücut yağ miktarıyla orantılıdır. Leptinin iştah hissimizi azaltarak tam aksine enerji tüketimimizi arttırdığı düşünüldüğünde obez bireylerde daha az olması beklenmektedir. Ancak bu durumu doğrulamayan çalışmalarda mevcuttur. Yapılan çalışmalar obez bireylerinde serum leptin düzeylerinin yüksek olabileceğini göstermiştir (Considine 1996, Seufert 1999). Yine obez bireylerde yapılan bir çalışmada serum leptin düzeyi ile BKİ arasında pozitif bir ilişki gözlemlenmiştir. Ancak obez olmayan bireylerde bu ilişki saptanamamıştır (Dagogo, 1996). Leptin ve insülin nöropeptid Y'yi (NPY) inhibe etmekle birlikte, kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH) salınımını teşvik ederek yine vücuda giren besin miktarının azalmasına etki eder (Gültürk, 2003). Obez bireylerde yapılan çalışmalarda kanda proteine bağlı formuna nazaran serbest formda olan leptinin obeziteyle ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Bu nedenle kan parametreleri değerlendirildiğinde serbest leptin hormon seviyesinin yüksekliği obeziteyle ilişkilendirileceği gibi bu hipotezden yola çıkarak asıl sorunun kandaki leptin hormonu seviyesinin düşüklüğü olmadığı, hatta tam aksine bu hormona karşı oluşan direnç olduğu yani obezitede temel sorunun bu hormonun yokluğu değil bu hormona olan direncin varlığı olduğu değerlendirilmektedir (Aslan, 2004). Bu direncin sebebinin; bu hormonun bağlandığı reseptörler ve/veya post-reseptör fonksiyonlarındaki bozukluklar olabileceği

belirlenmektedir. Leptin direnç sendromu olarakta adlandırılan bu durumun aşılması için kanda daha fazla leptin seviyesine ulaşmak gerekir ki bu da obeziteye neden olabilecek bir kısır döngüyü beraberinde getirir. Kanda daha çok leptin seviyesi için, yağ dokulardan daha çok leptin salınımına gerek duyulur, daha çok leptin salınımı için daha çok yağ dokusu gerekir. Bu da yağ dokusunun artışına dolayısıyla obeziteye neden olur (Hekimoğlu, 2006; Özen ve Özen, 2011; Myers, 2015; Özçam, 2009). Leptin direnç sendromu nedenlerinden birisinde bu hormonun etkili olabilmesi için kan-beyin bariyerini (KBB) geçmesi gerektiği gerçeğidir. Bu geçişi sağlayacak taşıyıcılardaki işlevsel bir sorunda bu sendroma yol açmaktadır. (Hekimoğlu, 2006). Serum leptin seviyeleri, enerji dengesindeki sensörler gibi hareket ederek, yağ dokusunda biriken enerjiyle ilgili bilgiyi hipotalamusa iletir. Buna göre leptin düzeyinin artışı ile iştahın azalması ve enerji tüketiminin arttığı, tam tersi durumda ise leptin düzeyinin düşük olduğunda iştah artarken enerji harcanması düşmektedir (Martins ve ark., 2012). Obez bireylerde; leptin eksikliği yerine, çoğu vakada, yüksek düzeyde leptin bulunmaktadır. Bu yüksek düzeylerin vücut ağırlığını kontrol etmekte başarısızlığı, vücut ağırlığının düzenlenmesindeki bozukluklardan kısmen sorumlu olabilecek hormona direnç süreci bulunduğunu düşündürür. Ayrıca, leptin direnci lipit ve karbonhidrat metabolizması ve besin bağırsak kullanımı gibi leptinin fizyolojik periferik işlevlerini de bozabilir (Sáinz ve ark., 2008). Obez bireylerde görülen bu leptin sendromunu gidermenin en iyi yollarından birisi de kilo verilmesidir (Aslan, 2004).

Obez bireylerde kandaki serum leptin seviyelerini incelendiğinde, cinsiyetler arasındada farklılıklar olduğu görülmektedir. Erkeklerle nazaran kadın obez bireylerde daha yüksek serum leptin düzeyi gözlemlenmiş olup, bu nedenle BKİ ve serum leptin seviyeleri arasındaki pozitif ilişkinin kadın obez bireylerde daha yüksek olduğunu belirlenmiştir (McConway ve ark., 2000). Bir çalışmada; kadınlarda plazma leptin düzeyleri erkeklerle oranla 3 kat daha yüksek çıkması bunu destekler niteliktedir. Tek başına vücut

yağı, leptin varyansının %50,4'ünü açıklarken, cinsiyete göre vücut yağının katkısı, açıklanan varyansı %58,1'e çıkarmıştır. Buradaki, erkek ve kadınlar arasındaki farkın çoğu, vücut yağlarındaki cinsiyet farklılığından kaynaklanıyor gibi görülmektedir cinsiyetin oldukça önemli bir kalıcı etkisi de mevcuttur (Ostlund ve ark., 1996).

Leptin direnci ile ilişkili olan basit obezlikte (Munzberg ve Myers, 2005); leptinin, sadece gıda alımını inhibe etmekle değil, aynı zamanda karaciğer ve yağ dokusunda yeni lipogenezi (de novo lipogenesis 'DNL') inhibe ederek yağ depolamasını sınırladığını gösteren kanıtlar da artmaktadır (Ramsay, 2003). Ve en önemlisi; leptin, ghreline benzer şekilde, merkezi olarak, DNL düzenlenmesinde, hipotalamik sinir devreleri ve otonom sinir sistemi vasıtasıyla etki eder (Gallardo ve ark., 2007).

GHRELİN

Ghrelin, peptid bir hormon olup, sindirim sistemi organlarınca üretilip, merkezi etki ile kilo kontrolü ve yeme davranışı düzenlenmesinde görev almaktadır. Başlarda büyüme hormonuyla (GH) ilişkilendirilen ghrelin hormonu günümüzde görevleri bakımından obezite ile ilişkisi açısından değerlendirilmektedir (Yiş, Öztürk ve Büyükgebiz, 2005). Yapılan bazı çalışmalar da ghrelinin karaciğer ve yağ dokusunda triacylglyceride (TAG) birikimini artırdığını göstermiştir (Barazzoni ve ark., 2005).

Yukarıda da bahsedildiği üzere başta büyüme hormonunun sentezinde yer alan bu hormonun; yağ dokusu, iştahlık hissi, enerji tüketimi ile serum düzeyde kortizol, katekolaminler, ACTH, prolaktin ve aldersteron düzeylerinin artmasında çok ciddi rolü bulunmaktadır. Leptin hormonuna nazaran tam tersi etki yapan ghrelin hormonu, kişide iştahı arttırarak besin alımını yükseltmekte, buna bağlı olarak enerji dengesi bozularak vücut ağırlığının artışına sebep olmaktadır (Hagemann ve ark., 2003).

Ghrelin güçlü bir iştah arttırıcıdır. (Önal ve Adal, 2014). İnsanlarda ghrelin seviyesi her öğün öncesinde pik yapar. Ghrelin besin alımı ve tokluğun önemli bir düzenleyicisidir

(Arıkan, 2017). Açlık hissi ile birlikte plazmadaki seviyesi artan ghrelin hormonu, tokluk hissi ile zamanla düşüşe geçmektedir. Buradan yola çıkarak bu hormonun iştah üzerinde etkisi olduğu ve besin alımını arttırıcı bir hormon olduğu ifade edilebilir (Tschop, Smiley ve Heiman, 2000). Ghrelinin açlık hissini arttırması ve buna bağlı vücut ağırlığındaki artışın, bir diğer görevi olan GH salınımı üzerinde herhangi bir etkisi olmadığı, hatta leptin hormonunda yer aldığı ve MSS aracılığı ile buradaki özel nöronlar yardımıyla oluşan bir yolakla faaliyetlerinin düzenlendiği değerlendirilmektedir (Kara, 2014).

Ghrelin' in biyokimyasal ve fizyolojik etkileri ise, Tablo 3'deki gibidir (Kojima ve ark, 1999; Fakı, 2009).

Tablo 3. Ghrelin Hormonun Vücuttaki Etkileşimi

Artış Yaptığı Etkiler	Azalttığı Etkiler
ACTH, Kortizol	Arteriyal basınç
Açlık	Vücut ısısı
Kan glukoz düzeyi	Yağ oksidasyonu
Büyüme hormonu	Karbonhidrat metabolizması
Gastrik asit	Kalp hızı
Gıda alımı	
Gastrik boşalma	
İştah	
Kemik oluşumu	
Parasempatik aktivite	
Cenindeki büyüme	
Prolaktin salgısı	
Uyku süresi	
Adipoz doku	
Periferik Vazodilatasyon	

Obezlerde ghrelin düzeyleri düşük tespit edilmesinin nedenleri arasında artan enerji dengesine uyumla birlikte insülin ve leptin

hormonlarının salınımında meydana gelen artış olabileceği değerlendirilmektedir (Şafak, 2013). Ghrelin'in obezitenin patogenezindeki rolü tam olarak anlaşılamamıştır (Arıkan, 2013). Ghrelin iştah üzerindeki etkilerini birçok farklı yolla göstermektedir ki bu durumda ilgili hormonun obezite ile ilişkisinin benzerliği hususunda fikir vermektedir.

Obezite ve ghrelin ilişkisi hususunda yapılan çalışmalar incelendiğinde zayıf bireylerdeki ghrelin oranının obez bireylere göre yüksek olduğu; aynı hususu destekleyecek bir biçimde obez bireylerin kilo vermesi halinde ghrelin hormon seviyelerinin yükseldiği bildirilmiştir (İyidoğan, 2007). Obez bireylerde insülin ve leptin düzeyleriyle grelin düzeyleri arasında ters bağlantı olduğunu bildirmişlerdir. Yine yapılan bir çalışmada, obez ve sağlıklı kontrol gruplarında yürüttükleri çalışmalarda ise kontrol grubu ghrelin gen lokusundaki mutasyonların obeziteye yol açmadığını saptamışlardır (Cinaz, Yeşilkaya ve Kaya, 2009).

Bireylerde kandaki ghrelin oranları; artan yeme davranışı ile birlikte artan kalori alımı ve vücut ağırlığındaki artış ile azalmakta, diğer taraftan açlık durumu veya nevroza, anoreksiya gibi yeme davranış bozukluklarında yükselmektedir. Bu da bizlere bu hormonun enerji tüketimini önleyen ve iştahı arttıran bir hormon olduğunu düşündürmektedir (Yiş, Öztürk ve Büyükgöbüz, 2005).

Oruç tutma, ghrelin ve obezite arasında ilişkiyi inceleyen çalışmada; ghrelin seviyesi obez bireylerde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunurken, ghrelinin obezite durumu ile düzenlenebileceği ve insülin ve insülin direnci ile ilişkili olduğu ve bu nedenle insülin direnci kontrolünde etkili olabileceğine işaret edilmiştir (Papandreou ve ark., 2017).

Obez bireylerin diyet öncesi ve sonrası plazma ghrelin seviyelerinin incelendiği bir çalışmada kilo kaybı sonrası ölçülen değerlerin daha yüksek bulunduğu ve bu hormonun insülin salınımını inhibe ettiği bildirilmiştir. Bu özelliği sayesinde insülin direncine karşı kullanılabileceği değerlendirilmektedir (Chen ve ark., 2009).

Yine sindirim sisteminde üretilen ve Ghrelin hormonuna benzer özelliklere sahip olan peptid iki tirozin molekülü de beslenme ve obezite ile ilişkilidir.

PEPTİD YY

GLÜKAGON BENZERİ PEPTİT-1

Fizyolojik açıdan yemeği “sonlandırma” sinyali olan Peptid YY (PYY) seviyesi, gece açlığından sonra en düşükken, besin alımından sonra ise yaklaşık olarak on beş dakikada artmaya başlamaktadır. Yemek başlangıcından sonraki 2. saatte en yüksek seviyededir ve en yüksek değere ulaştıktan sonra 6 saat içinde yavaş yavaş azalır (Vincent ve ark., 2008).

Peptid YY, doyma peptidi özelliklerini gösterir. Obezlerde ise bu seviyeler düşüktür ve gastrointestinal sistemi (GİS) yavaşlatıp, pankreatik ve gastrik sekresyonları azalttığı gösterilmiştir (Merlino ve ark., 2014).

Glokagon benzeri peptit-1 (GLP1), proglukagon geninin transkripsiyon ürününden türetilen ince bağırsağın L hücrelerinde sentezlenir. Başlıca fizyolojik rolü oral glikoz alımını takiben pankreasta glikoz bağımlı insülin sekresyonunun uyarılmasıdır. Ancak, pankreas beta hücresi artırılması, apoptoz karşı koruma, besin alımının engellenmesi gibi diğer birçok etkileri vardır ve artan insülin sekresyonuna rağmen mide boşalmasını azaltmıştır. (Ahren ve Pacini, 1999), GLP1 karaciğerdeki DNL'yi inhibe ettiği görülmektedir (Ben Shlomo ve ark., 2011). Obez insanlara bir GLP1 analogunun uygulanması, önemli kilo kaybına neden olmuştur (Astrup ve ark., 2011). Mekanik olarak, GLP1, yağ dokusunda DNL'yi arttırmasına rağmen (Vendrell ve ark., 2011), lipolizi de uyarmaktadır (Sancho ve ark., 2006) ve bu GLP-1'in diğer kompleks etkileri ile birlikte net yağ kaybının oluşmasına katkıda bulunabilir.

Glukagonun etkileri, düşük dolaşımdaki glukoz seviyelerine yanıt olarak, açlık esnasında tepe noktaları seviyelerine sahip olan insülininkilere karşı büyük ölçüde

karşılıklıdır. Katabolik bir hormondur ve enerji salımını ve enerji depolamasını engeller (Jiang ve Zhang, 2003).

İRİSİN

Son yıllarda kahverengi yağ dokusu; metabolik sendromun bileşenleri olan obezite, insüline karşı direnç ve Tip 2 diyabet hastalıklarının tedavisinde hedef doku olarak önem kazanmıştır. İrisin hormonu; kahverengi yağ dokusunu, beyaz yağ dokusuna çevirir ve bu sayede enerji harcanımı sağlamaktadır. Beyaz yağ dokusu hücrelerini kahverengi yağ dokusu hücrelerine çevirip, enerji harcanmasını sağlayarak aynı zamanda glukoz homeostazını da düzenler. İskelet kasından ve yağ dokusundan salınan irisin, yeni keşfedilmiş bir hormondur ve beden kütle indeksinin düzenlenmesinde indiktor bir moleküldür.

Her geçen zaman görülme sıklığı artan Tip 2 diyabet ve obezite gibi metabolik hastalıklara yeni tedavi edici stratejiler geliştirmek ve bu hastalıkların görülme sıklığını azaltmak için irisinin etki mekanizmasının daha iyi anlaşılıp deneysel çalışma sayılarının arttırılması faydalı olacaktır (İnci ve Aypak, 2016). Buna göre; irisin sentezleyen başlıca dokular Tablo 4.'de ki gibidir:

Tablo 4. İrisin Sentezleyen Başlıca Dokular
İrisin Hormonu

- İskelet kası
- Yağ dokusu
- Kalp dokusu
- İntrakraniyal arterler
- Böbrekler
- Miyelin kılıf
- Nöral hücreler
- Overler
- Purkinje hücreleri
- Rektum
- Tükürük bezleri
- Ekrin ter bezi
- Mide
- Testisler
- Dil
- Optik sinir

(Aydın, 2014)

İrisin, ilk olarak iskelet kasında keşfedilen hormon benzeri maddeler olarak isimlendirilen miyokinlerdir. Ancak sonraki yapılan araştırmalarda, pek çok dokuda da salındığı, ana kaynağının ise iskelet kasının yanında yağ dokusu da olduğu belirtilmektedir.

İrisin hormonu' nun, enerji harcanmasını artırıp kilo kaybı üzerinde etkili olduğu düşünüldüğünden, metabolik hastalıklar ile mücadelede umut verici olmuştur. Metabolik sendrom, obezite, Tip 2 diabetes mellitus ve kardiyovasküler hastalıklarda irisin hormonunun plazma düzeyindeki değişimlerin tedaviye etkisi üzerine çalışmalar yapılmıştır (İnci ve Aypak, 2016).

Binay ve arkadaşlarının (2017), irisin düzeyinin obez çocuklardaki metabolik etkileri üzerine yaptıkları çalışmada, obez çocukların irisin düzeylerinin obez olmayanlara göre daha yüksek olduğunu saptamışlardır.

İnci ve Aypak (2016), araştırmalarında irisin hormonunun FNDC5 molekülünün proteolitik bir ürünü olduğunu belirtmektedir. Egzersiz sonrasında FNDC5 mRNA'sında önemli artış olduğunu ve bunun çeşitli çalışmalar ile desteklendiğini belirtmiştir. Bu proteininin, obezite ve Tip 2 diyabet başta olmak üzere birçok metabolik hastalıkların tedavisinde kullanılabilecek yeni ve etkili bir araç olabileceği umudu söz konusudur.

Aydın ve ark. (2013), yaptıkları araştırmalarında hamamda yapılan banyo ve egzersizden önce tükürük ve kan örneği alarak irisin düzeylerini incelemişlerdir. Denekleri 7 obez ve 7 sağlıklı erişkin oluşturmaktadır. Kontrol grubunu ise 6 egzersiz yapmayan ve 6 duş yapmayan birey oluşturmaktadır. Normal ve obez erişkinlerin tükürüklerinde irisin düzeyinin serumdan daha yüksek miktarda olduğunu tespit etmişlerdir. Tükürük ve serum örneklerindeki irisin düzeyinin hamama giren obez bireylerde egzersiz yapanlara göre daha yüksek miktarda olduğunu belirtmişlerdir. Çalışma sonucunda; insanlarda submandibuler bez, ekren bez ve deri altı yağ bezlerinde irisin hormonunun sentezlendiği rapor edilmiştir. Bu da Tablo 4 deki bilgileri destekler niteliktedir.

ADİPONEKTİN

Adiponektin, çoğunlukla iç organlarımızın etrafını saran yağ dokusunda salgılanır ve en çok salgılanan adipositokindir. Adiponektin dokunun düşük ve yüksek molekül ağırlıklı olmak üzere iki formunun olduğu bulunmuştur (Erarslan, Yüksel ve Haznedaroğlu, 2012). Adiponektin etkisi ve obeziteyle ilişkisine baktığımızda; yağ depolanması üzerinden negatif feed-back etkiye sahiptir. Adiponektin, iskelet kasındaki serbest yağ asitlerinin oksijenle birleşme süresini dolayısıyla oksidasyonunu artırmaktadır (Berköz ve Yalın, 2008).

Plazma adiponektin konsantrasyonlarının, vücut yağ yüzdesi, beden kitle indeksi, leptin seviyeleri, açlık insülin konsantrasyonu ve plazma trigliserid düzeyi ile ters orantılı; plazma yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) düzeyi ile ise doğru orantılı olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur. Ve bu çalışmalarda, obezite, insülin direnci, dislipidemi ve koroner arter hastalığı olan bireylerde düşük seviyelerde adiponektin rapor edilmiştir (Özçam, 2009).

Moleküler çalışmalarda da insülin direnci ve obezitenin, adipoz dokudan salınan adiponektin miktarında azalmaya neden olduğu gösterilmiştir. Bu azalmanın ise, kasta artan lipid oksidasyonu sonucu olduğu düşünülmüştür (Özçam, 2009).

Obez insanlarda da adiponektin seviyelerinde düşüş izlenir. Literatür incelendiğinde, tip 2 diyabet gelişme riski ile adiponektin seviyeleri arasında ilişki gözlemlenmiştir. Buna göre; yüksek adiponektin seviyesi olan bireylerde tip 2 diyabet gelişme riski, adiponektin seviyesi düşük olan kişilerden daha azdır (Hotta ve ark., 2001).

İnsülin duyarlılığını arttıran; diyet, kilo kaybı tiazolidinedion tedavisi gibi girişimler adiponektin düzeylerini artırmaktadır (Combs, 2003).

TİROİD HORMONU

Obezite gelişiminin nedenleri üzerinde sıkça durulmakta ve etyolojiyi belirleyip, tedavisi

üzerine yapılan çalışmalar devam etmektedir. Obezite; tüm sistemleri etkilediği gibi tiroid fonksiyonları da etkilemektedir.

Tiroid hormonları iskelet kasının enerji gereksinimi üzerine etkilidirler (Reinehr, 2010), ve tiroksin (T4), triiodotironin (T3) tiroid bezleri tarafından üretilir (Adsani, Hoffer, Silva, 1997). Normal olarak, hipotalamusun bir ürünü olan tirotropin salgılatıcı hormon (TRH), hipofiz bezini tiroit uyarıcı hormonu (TSH) salgılayacak şekilde uyarır. TSH tiroid bezinin T3 ve T4 salgılamasını aktive eder. Kantitatif olarak, T4 salgılanan ana hormondur, fakat T3 aktif hormondur. T3'ün ana kaynağı T4'ün T3'e çevrilmesidir (Zhang J, Lazar M., 2000; Kokkoris, Pi Sunyer, 2003). T3 ve T4 hormonları, enerji metabolizması üzerinde oldukça etkilidir. Fiziksel aktivite sırasında enerji ihtiyacının belirlenmesinde ve istirahat sırasındaki ihtiyacımız olan enerji gereksinimidir. Tiroid Hormonları lipid metabolizmasında ve metabolik hızın düzenlenmesinde önemli rolü vardır. Lipolizi uyarır ve yağ asitlerin enerjiye dönüşümünü artırır bu nedenle kilo alımı ve yağ dengesini dengeler ve düzenler (Sf ve ark., 2015). TSH kilo alımı ve enerji dengesinin düzeninde önemli rol oynar.

Geçtiğimiz yüzyılda yapılan klinik çalışmalar, insanda enerji harcanmasının düzenlenmesinde tiroid hormonunun kritik rol oynadığını kanıtlamıştır (Kim, 2008). Tiroid hormonlarının; vücudun adaptif termogenezisi, istirahat sırasında ise ihtiyacı olan enerji gereksinimi üzerinde belirleyici etkileri vardır. Bu nedenle obezite ve tiroid fonksiyonları arasında bir ilişki beklenmektedir (Altunoğlu, Ülgen ve Müderrisoğlu, 2011).

Tiroid hormonlarının vücut ısısı üzerindeki düzenleyici etkilerinden dolayı obezite gelişiminde de etkili olabileceği düşünülmüştür (Krotkiewski, 2002; Görar ve ark., 2006), ancak tiroid hormonunu; morbid obezitede tek başına bir neden olarak bağlama olasılığı düşüktür (Douyon, Schteingart, 2002). Bununla beraber, tiroid metabolizmasında hormon salınımındaki eksikliğin kilo almaya yol açacağı öne sürülmüştür.

Tiroid hormonu, istirahat enerji harcaması üzerindeki etkisiyle vücut ağırlığını etkiler fakat tiroid hormonunun termojenik etkisinin kesin mekanizması belirsizdir (Silva 1995). Hipotiroidi olan bireylerde kilo alma söz konusudur; ancak obezlerdeki hipotiroidi oranı %10' un altındadır (Strata ve ark.,1978; Turnbridge ve ark.,1977). Hipotiroidizmlı hastalarda metabolik hız ile termogenez azalmış ve ağırlık kazanımı meydana gelmiştir (Kim, 2008).

İstirahat sırasındaki enerji tüketim miktarı tiroid hormonları ile ilişkilidir. Çünkü, istirahat enerji tüketimi, ortalama olarak %20-25'i tiroid hormonlarına bağlıdır. Eğer kontrollü bir şekilde gıda alımı yapılmaz ise, bu durum gittikçe artan kilo alımına neden olabilir (Al Adsani, Hoffer, Silva, 1997). Tiroid hormonları istiharat enerji tüketiminde alakalı metabolik yolları düzenlediği için tiroid hastalığı olan kişilerde vücut ağırlığı, termogenez ve yağ dokusu lipoliz değişimleri görülebilir. Obez bireylerde bu durum net değildir (Ekinci, Uzuner ve Tosun, 2013). Tiroid hormonları birçok metabolik yolaktaki rolleri ile bazal metabolizma hızını belirlerler ancak tiroid hormonlarına bağlı enerji talebi bazal metabolizmadan daha ziyade adaptif termogenesisle ilişkilidir. Adaptif termogenesis soğuğa maruz kalındığında kahverengi yağ dokusundaki lokal üretilen tiroid hormonlarına bağlı oksidatif fosforilasyonun ayrışması ile karakterizedir. Çoğu çalışmada, TRH, TSH, tiroglobulin, total T4 ve serbest T4 için fazla kilolu ve normal kilolu kişiler arasında anlamlı bir fark yoktur (Buscemi ve ark., 1997; Donders ve ark.,1985; Chomard ve ark.,1985). Diğer yandan T3 için bazı çelişkili sonuçlar mevcuttur. Obezitede normal (de Rosa ve ark., 1983) ve yükselmiş (Scriba ve ark., 1979) T3 seviyeleri bildirilmiştir. Yüksek T3 seviyelerinin vücut ağırlığındaki artışa değil, tüketilen gıda miktarının artmasına bağlı olması olasıdır çünkü vücut ağırlığı ile T3 düzeyleri arasında pozitif bir ilişki yoktur (Kokkoris ve Pi Sunyer, 2003). Özetle, obezitede TSH, T4, serbest T4 ve tiroglobulin düzeyleri normaldir. T3'te ve serbest T3'te bir artış ve obezitede T3 seviyelerinde bir azalma vardır, ancak bu obeziteden bağımsız muhtemelen tüketilen gıda miktarı ile ilişkilidir (Kokkoris ve Pi Sunyer, 2003).

Aynı şekilde, Ekinci, Uzuner ve Tosun (2013), 5-11 yaş arasındaki 300 çocuk üzerinde yaptıkları çalışmalarında obezite ve tiroid hormonu arasındaki ilişkiye bakmışlardır. Normal kilolu grubun %1'inin, fazla kilolu grubun %5'inin, obez grubun %11,9'unun TSH düzeyinin yüksek olduğunu saptamışlardır. TSH düzeyi obez gruplarda diğer gruplara göre anlamlı derecede yüksek bulunurken bunun yanında sT4 ile BKİ arasında anlamlı bir ilişki bulamamıştır. Diğer taraftan TSH düzeyinin yükselmesi ile BKİ arasında anlamlı bir ilişki olduğunu belirtmişlerdir.

Yapılan çalışmalarda obezlerde TSH oranı normal kilolulara göre daha yüksek bulunmuştur (Reinehr, 2010). Ayrıca, TSH ile VKİ arasında bir korelasyon gözlemlenmiş ve geçen 5 yıl içinde TSH'daki artış devam ederse kilo alma ile de paralellik göstereceği bildirilmiştir (Reinehr, 2010; Douyon ve Schteingart, 2002).

Alkaç, Akbaş, Alkaç ve Atmaca (2014), yaptıkları çalışmada obez hastaların tiroid fonksiyon değerlerinin değerlendirilmesi ve arasındaki ilişkiye bakmışlardır. Araştırma sonucuna göre obezitenin bozulmuş tiroid fonksiyonları ile beraber görüldüğünü belirtmişler. Özellikle hipotiroidi ve Hashimoto tiroiditi obez hastalarda sık görülmekte olduğunu çalışmalarında desteklemişlerdir. Bozulmuş tiroid fonksiyonları nedeniyle yavaşlayan metabolizma hızı da bu duruma katkı sağladığını belirtmişlerdir.

Altunoğlu ve ark. (2009), yaptıkları araştırmalarında obezite ve tiroid hormonu arasındaki ilişkiyi incelemişlerdir. 21 erkek ve 141 kadın üzerinde yaptıkları çalışmalarında obez hastaların %14'ünde TSH düzeylerinin yüksek olduğunu tespit etmişlerdir. FT4 düzeylerinin normal düzeyde olduğunu ve tiroid hormonları ve obezite arasında anlamlı bir ilişki bulamışlardır.

Marras ve ark. (2010), Tiroid hormonunun obez çocuk ve gençlerde etkilerini araştırmışlardır. 255 kız, 213 erkek toplamda 468 kişiye ulaştıkları araştırmalarında obez çocuklarda en çok serbest T3 tiroid hormonu

değerlerinde anormallik görülmektedir. Serbest T3 ve TSH değerleri vücut kütle indeksi ile ilişkili olduğu görülmüştür. Bununla beraber kilo kaybı bu anormallikleri geri düzeltmektedir.

Jabari ve ark. (2017), Tiroid hormonu fonksiyonlarının obez çocuk ve gençlerdeki etkilerine bakmış ve 81'i kontrol grubu ve 102'si deney grubu olmak üzere 183 kişiye ulaşılmıştır. Obez çocuklarda TSH düzeylerinde anlamlı bir ilişkiye rastlamış ve kontrol grubuna göre daha yüksek TSH düzeyi olduğunu saptamışlardır. Cinsiyete göre sınıflandırdıklarında ise erkek ve kadın obezlerde ortalama TSH düzeyleri erkeklerde daha yüksek bulmuşlardır.

Emokpae ve Obazelu (2017), yapmış oldukları çalışmada obez çocuk ve gençlerde tiroid hormonu ilişkileri araştırmışlardır. Yaptıkları analiz sonucunda TSH, T3 ve T4 değerleri anlamlı olarak yüksek bulmuşlardır. Ergen obez olmayanlara göre karşılaştırdıklarında ise obez erkeklerde T3 ve T4 değerlerini daha yüksek bulmuşlardır. Obez erkeklerde T3 ve T4 değerleri kızlara göre daha yüksek olduğunu ve obez çocukların %9,2'sinin normal referansın üst sınırının üzerinde TSH düzeyi olduğunu saptamışlardır. Çocuklarda ve ergenlerde T3, T4 ve TSH oranı vücut kütle indeksi arasında anlamlı bir ilişki bulmuşlardır. Obezitenin yüksek tiroid hormonlardan kaynaklanabileceğini belirtmişlerdir.

OMENTİN-1

İntelektin olarak da bilinen Omentin, ilk olarak intestinal paneth hücrelerinde ve sırasıyla; kalp, akciğer, ovaryum, plasenta ve yağ dokusunda eksprese edilmiştir (Yang ve ark., 2006). Ayrıca omentin molekülünün subkutan yağ dokusuna kıyasla iç organların arasında bulunan viseral yağ dokusunda daha fazla olduğu görülmüştür (Schaffler ve ark., 2005). Günümüzde gastrointestinal peptitlerin dışında besin alımını kontrol eden bir başka mekanizma ise, "adipoz doku"dur (Rodriguez ve ark., 2015). Adipoz doku, vücutta toplam yağ kütlesi ve besin homeostazını düzenlemenden sorumludur (Dusserre ve ark., 2000). Omentin-1 de, adipoz dokudan

salgılanan ve yeni keşfedilen bir adipokindir (Yang ve ark., 2003).

Omentin-1' in obezite ve glukoz metabolizmasının düzenlenmesindeki önemi bilimsel kanıtlarla ifade edilmekte ve obezitenin, insülin direnci gibi patolojik durumlar karşısında üretim düzeyinde değişiklikler görüldüğü bilinmektedir. Obezite ile ilişkili olan tip 2 diyabet, bozulmuş glukoz toleransı veya polikistik over sendromu olan hastalarda omentin seviyeleri daha düşüktür (Pan ve ark., 2010). Vücut kitle indeksi, bel çevre oranı ve leptin seviyeleri gibi obezite ile ilişkili kriterler ile omentin seviyeleri arasındaki ilişki ters orantılıdır (Brunetti ve ark., 2011). Obez bireylerde omentin 1'in hem yağ dokusundaki gen ekspresyonu ve hem de plazma seviyeleri azalmaktadır (Escote ve ark., 2017).

Obezite ile mücadelede, diyet yaparak kilo vermenin yanı sıra, insülin duyarlılığı ve serum omentin düzeylerinde artış olmaktadır (Moreno-Navarrete ve ark., 2010). Omentin seviyelerinin sağlıklı kontrol grubuna kıyasla belirgin derecede yüksek olduğu da belirtilmiştir. Egzersiz; obez bireylerde hem kardiyovasküler risk faktörlerinde iyileşme sağlamak hem de plazma omentin düzeylerinde artış oluşturmaktadır (Saremi ve ark., 2010).

NESFATİN-1

İlk olarak 2006 yılında Shimizu ve ark. tarafından keşfedilen nesfatin-1, insan ve ratlarda özellikle hipotalamus, yağ dokusu, pankreasda, gastrik mukoza ve beyinde eksprese edilen nükleobindin 2 [nucleobindin 2 (NUCB2)] proteininden türeyen nörohormon yada bir tokluk molekülüdür. Yeni keşfedilen ve anoreksijenik peptitlerden biri olarak tanımlanan Nesfatin-1, hipotalamusta açlık ve tokluk bölgelerinin bulunduğu arkuat nükleusu hedef alıp veya beyin sapında bulunan traktus solitarius çekirdeğine ulaşp bir sinir ağı etkileşimiyle kan beyin bariyerini geçerek beynin merkezlerini etkilemektedir (Stengel ve ark., 2013; Schwartz ve ark., 2000).

Nesfatin-1; endojen (iç), ekzojen (dış) kaynaklı olarak beyne ulaşabilir (Pan ve ark., 2007; Price ve ark., 2007). Bu yeteneği ile vücut ağırlığının kontrolünde anoreksijenik etki göstererek besin alımı başta olmak üzere birçok metabolik süreçte etkili bir rolü bulunmaktadır.

Yapılan çeşitli çalışmalarda, nesfatin-1 besin alımını baskılamakta ve anoreksijenik etkisiyle iştah üzerinde negatif bir etki oluşturmaktadır (Shimizu ve ark., 2009; Stengel ve ark., 20009). Nesfatin-1'in kronik kronik olarak vücut ağırlığı artışı engelleydiği ve beyaz yağ dokusunu azalttığı bildirilmektedir (Merali ve ark., 2008). Ratlarla yapılan bir başka çalışmada ise nesfatin-1, doza bağımlı olarak (0,3 nmol) besin alımını ve beslenme sıklığını azaltmıştır (Stengel ve ark., 2011).

Obez çocuk bireylerde de serum nesfatin-1 düzeyi, normal kilolu bireylerden daha düşük saptanmıştır (Abaci ve ark., 2013). İnsülin direnci ve obeziteyle ilişkili olan polikistik over sendromlu (PCOS) kadınlarda serum nesfatin-1 düzeyi, beden kitle indeksi (BKİ) ile negatif ilişkili bulunmuştur (Deniz ve ark., 2012). Bu sonuçların aksine; Tan ve arkadaşlarının (2011) yaptığı çalışmada ise obez bireylerde, normal kilolu bireylere kıyasla serum nesfatin-1 düzeyi anlamlı olarak daha yüksektir. Bunu destekler nitelikte olan bir başka çalışmada; Ogiso ve arkadaşlarının (2011), nesfatin-1 ile BKİ arasında pozitif korelasyon elde edilmiştir (Mirzaei ve ark., 2015; Abaci ve ark., 2013; Kabiri ve ark., 2017).

Cinsiyet farklılıkları (erkek ya da kadın), yaş (erişkin ya da çocuk), farklı değerlendirme metodları (NUCB2 ve nesfatin-1'i tanıyan ELISA ya da sadece nesfatin 1'i tanıyan sandwich tipi ELISA), vücut ağırlığı (zayıf, normal kilolu, ya da obez) ve keşfedilmemiş birçok diğer faktör, ve bunların mevcut tutarsız bulgular üzerinde ne kadar etkili olduklarını belirlemek önem arz etmektedir (Stengel A., 2015). Bununla beraber Nesfatin-1' in; kan-beyin bariyerini geçebilen ve besin alımını azalttığı ve obez bireylerdeki etkisi üzerine kesin kanıtlarına yönelik gelecekte

uzun vadeli çalışmalara ihtiyaç duyulduğu da görülmektedir.

İNSÜLİN

İnsülin doğrudan veya dolaylı olarak vücuttaki bütün dokuları etkileyen ve glukoz, aminoasit ve lipidler gibi besin olarak alınan maddelerin çoğunun hücreler içine alınıp depo edilmesini sağlayan ve homeostazına katkıda bulunan antikatabolik ve anabolik polipeptid yapılı bir hormondur (Kayaalp, 2009). Pankreas tarafından üretilen bir hormon olan insülin, karbonhidratların düzenlenmesi ve yağ metabolizması için önemlidir. İnsülin kaslar, karaciğer ve yağ gibi dokulardaki kandan glikoz (şeker) alımını uyarır. Bu, enerjinin günlük işlerlik kazanması ve dolaşımdaki glikozun normal seviyelerini koruması için önemli bir işlemdir. Obez bir insanda insülin sinyalleri bazen kaybolur ve dokular artık glikoz seviyelerini kontrol edemezler. Bu, tip II diyabet ve metabolik sendromun gelişmesine yol açabilir (betterhealth.vic.gov.au., Erişim tarihi; 03.10.2020). Obezite, artmış açlık plazma insülin düzeyi ve oral glukoz yüküne abartılı insülin yanıtı ile karakterizedir (Seidell ve ark.,2010). Hücre içine glukoz girememesine bağlı olarak hücrelerde glukoz açlığı meydana gelebilir. Hücredeki bu açlık bireyin açlığı şeklinde görülür. Böylece ileri derecede açlık duygusu belirir ve birey bol miktarda yeme ihtiyacı duyar. Sonuçta polifajiye bağlı obezite gelişebilir (Kubilay, 2010). İnsülin, karbonhidrat ve lipid metabolizmasının düzenlenmesinde merkezi bir rol oynar ve muhtemelen yeni lipogenezisini (de novo lipogenesis ‘DNL’) düzenleyen en önemli hormonal faktördür. İnsülin, metabolizma teşvik eden enerji depolamada ve enerji salımını engelleyen bir anabolik etkiye sahiptir. İnsülin hem karaciğer hem de yağ dokusunda DNL'yi birden fazla mekanizma ile teşvik eder. (Azzout-Marniche ve ark., 2000).

BÜYÜME HORMONU

Büyüme hormonunun (GH) salgılanması hipotalamus tarafından kontrol edilir. Ana işlevi çocuklarda ve ergenlerde büyümeyi teşvik etmektir (Kokkoris ve Pi Sunyer, 2003;

Etherton, 2000; Kayaalp, 2009). GH, yağ dokusunda DNL'yi azaltır ve yağ kitlesinde önemli bir kayıp oluşturur (Etherton, 2000) ayrıca trigliseridlerin hidrolizini artırarak büyüme hormonu yağların mobilizasyonuna neden olur. Cilt altı yağ dokusunu inceltir (Kayaalp, 2009). Büyüme hormonu enerji harcanmasını arttırıp lipid ve lipid türevlerini parçalama etkisine sahip olan lipolitik bir hormondur. Obezlerde ve erişkinlerde büyüme hormonu azaldığı bilinmektedir. Eksikliği, insülin direnci ve artmış iç organ yağlanması ile ilişkilidir. (Yiğitbaşı ve ark.,2010). Obezitede, büyüme hormonu verimindeki azalmanın nedeni tam olarak açıklanamamıştır. Değişen büyüme hormonu salgılanmasının, insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) ve bağlayıcı proteinlerdeki değişikliklerden kaynaklandığı öne sürülmüştür (Seidell ve ark., 2000).

Büyüme hormonu, başta karaciğer olmak üzere birçok doku ve organda üretilen insülin benzeri büyüme faktörü-I (IGF-I) yoluyla anabolik ve büyüme destekleyici etkilerine aracılık eder. IGF-I, GH üretimi üzerinde olumsuz bir geri besleme etkisine sahiptir (Kokkoris ve Pi Sunyer, 2003). Yapılan çalışmalarda IGF-I ve serbest IGF-I düzeylerinin obezitede; artmış, normal veya azaldığı bildirilmiştir (Lukanova et al. 2004; Kim ve ark.,2011; Doyle ve ark.,2012; Rasmussen 2010; Lanfranco ve ark.,2010; Onder et al. 2006; Rasmussen et al. 2006; Fowke ve ark.,2010; Espelund et al. 2005; Støving ve ark.,2007). IGF-I üretimi, obez bireylerde sıklıkla görülen bir durum olan yüksek insülin seviyeleri ile uyarılır. Bu muhtemelen obez durumdaki uyumsuzluğun (yani düşük GH seviyeleri, ancak normal veya yüksek IGF-I seviyeleri) sebebidir. Bir diğer olası ise artmış IGF I seviyeleri, negatif geri besleme mekanizması aracılığıyla düşük GH seviyelerinden sorumlu olan faktörlerden biri olabileceğidir (Lewitt ve ark.,2014).

Sirkadiyen ritime göre gece uykusu sırasında hipofiz tarafından büyüme hormonu salgılanması doruk seviyesine çıkar. Obezitede gece uykusu sırasında GH zirvesi önemli ölçüde azalmıştır. Bu değişikliklerin sonucu obez bireylerde gözlenen GH seviyesinin azalmasıdır (Kokkoris ve Pi

Sunyer, 2003). GH düzeyleri ile vücut kütle indeksi (VKİ) arasında ters korelasyon olduğuna dair birçok çalışma olmakla beraber, bu ilişkinin VKİ ile değil asıl vücut yağ yüzdesi ile alakalı olduğunu tespit eden çalışma da mevcuttur (Weltman ve ark.,1994).

Özetle, obezitede GH seviyeleri azalır ve çeşitli uyaranlara GH cevabı anormaldir; bununla birlikte, serbest IGF-I seviyeleri genellikle obez bireylerde normal veya hatta yüksektir. Kilo kaybından sonra GH seviyeleri ve farmakolojik veya fizyolojik uyaranlara GH cevabı geri yüklenir Tablo 5. (Kokkoris ve Pi Sunyer, 2003).

Tablo 5. Obezite Ve Kilo Kaybından Sonra GH/ IGF-I' deki Değişiklikler

Hormon	Obezite	Kilo kaybı
GH	-	+
GH üretim hızı	-	+
GH metabolizma hızı	+	
GHRH'ye GH yanıtı	-	N/-
Hipoglisemiye GH cevabı	-	N/-
IGF-I	N	
Free IGF-I	+	
IGFBP-3	N/+	

Kısaltmalar: N:normal, +: artmış, - azalmış (Kokkoris ve Pi Sunyer, 2003)

MELATONİN

Melatonin hormonu, epifiz bezinde triptofandan sentezlenip, plazmada proteinlere bağlıdır (Çam ve Erdoğan, 2003). Şu ana kadar keşfedilmiş olan işlev ve etkileri arasında; kronobiyolojik, uyku, kan basıncı ve üreme fonksiyonları düzenleyici etkisinin yanı sıra iyi bir antioksidan, immün destekleyici, anti-kanser özellikleride yer almaktadır (Topal ve ark., 2009).

Son yıllarda insanlar geceleri ışık kullanımını artırarak ve zamanlarının çoğunu içeride geçirerek vücudun doğal aydınlık-karanlık döngüsünde değişime neden olmuşlardır. Bu yaşam biçimi; sirkadiyen ritmin düzensizliğine, melatonin ritminin bozulması da dahil olmak üzere vücutta zaman karmaşasına (kronodisrison) neden olmaktadır. Epidemiyolojik araştırmalar vücuttaki bu zaman karmaşasının artmış kalp

hastalığı insidansı, diyabet, obezite, bilişsel ve duygusal bozukluk, erken yaşlanma ve bazı kanser türleri ile de ilişkili olduğunu göstermektedir (Favero ve ark.,2017). Her ne kadar basit bir ifade ile obezite, enerji alımının ve harcamanın dengesizliğinin bir sonucu olarak görülsede, obezitenin oluşmasına katkıda bulunan başka faktörler de yer almaktadır. Bunlar arasında; kronik inflamasyon, oksidatif stres, sirkadiyen ritim bozukluğu ve uyku yoksunluğu olarak sayılabilir. Melatoninin obezite kaynaklı hasarı azalttığı rapor edilmiştir (Meng, 2017).

Günümüzde bilinen antioksidanlar arasında en güçlüsü melatonin olarak kabul edilmektedir (Mehmetoğlu, 2006). Yapılan bir çalışma; melatonin yağ hücrelerini tıpkı soğuk gibi diğer termojenik uyaranlara duyarlı hale getirmekte, bu da melatoninin gıda alımı ve fiziksel aktivite seviyeleri üzerinde etkisi olmadan vücut ağırlığını kontrol etmeye nasıl katkıda bulunduğunu göstermektedir (Jimenez-Aranda ve ark., 2013). Çocuklarda ve ergenlerde (1-20 yaş) görülen melatonin seviyelerindeki azalmanın vücut ağırlığı ile ilişkili olduğu ancak yaş ilerledikçe bu ilişkinin devam etmediği bildirilmiştir. Çocuk ve ergenlerin melatonin seviyeleri ile vücut ağırlıkları arasındaki bu ilişki, gelişim sürecindeki serum melatonin seviyesinde gözlenen düşüş ile beraber vücut ebatlarının artması sonucu kaynaklandığını düşündürmüştür (Çam ve Erdoğan, 2003).

KORTİZOL

Bir glukokortikoid (GC) hormonu olan kortizolün, beyaz yağ dokusunun karın bölgesine yeniden dağıtılmasına neden olduğu ve buna ek olarak bireyi enerjisi yoğun gıdaları ("rahat yiyecekler") tüketmeye teşvik ederek iştahı artırdığı bilinmektedir. (Fardet ve Fève, 2014; Knutson ve ark., 2010). Yüksek dozda ekzojen GC kullanırken veya Cushing sendromunda olduğu gibi kronik olarak yüksek seviyelerde glukokortikoidlere maruz kalan hastalar karın obezitesi, metabolik sendrom (MetS) ve nihayetinde kardiyovasküler hastalıklar (CVD) geliştirir (Van Der Valk ve ark., 2018). Gerçekten de George ve ark. (2010) son zamanlarda, insanlarda GC'nin periferik enjeksiyonundan sonra 1 saat kadar kısa bir sürede yüksek

kortizol konsantrasyonlarının gıda alımı ile ilişkili olduğunu ve tüketilen gıda miktarının doğrudan doruk kortizol yanıtının büyüklüğü ile ilişkili olduğunu gösterebildiler. İlginç bir şekilde, modern toplumumuzda, obezite pandemisi, kronik stres, yüksek glisemik indeksi olan yiyeceklerin tüketimi ve azalmış uyku miktarı gibi kortizol üretimini arttıran faktörlerde bir artışla çakışmaktadır (Cohen ve Janicki-Deverts 2012). Son yıllarda, kanıtlar stresin ve özellikle glukokortikoid stres hormonu olan kortizolün artmasının obezitenin gelişiminde rol oynadığını kanıtlamaktadır. Kafa derisi kıllarından ölçüldüğü gibi artan uzun süreli kortizol seviyeleri, abdominal obezite ve spesifik zihinsel bozukluklarla güçlü bir şekilde ilişkilidir. (Van Der Valk ve ark., 2018). Psikolojik stresin bir arka planı obeziteyi geliştirme eğilimi gösterebilirken, durumun kendisi strese verilen şiddetli tepkilerle bağlantılıdır. Örneğin, obez kadınlarda, kalp atış hızı ve diyastolik kan basıncı gibi toplum konuşma stresine kortizol yanıtı artar (Benson ve ark. 2009). Obez insanların da stres, kaygı ve depresyondan muzdarip olma olasılığı daha yüksektir (Doyle ve ark. 2007; Scott ve ark. 2008; Abiles ve ark. 2010). Bu nedenle, stresli bir olaydan sonra obezite gelişimi gösteren kadınların, daha önce stresli bir olay olmadan farklı nedenlerle obezite gelişimi gösterenlerden önemli ölçüde daha hızlı kilo aldıkları bulunmuştur. Bu durumun daha yüksek bazal kortizol seviyeleri ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (Vicennati ve ark. 2009). Bununla birlikte, tüm bireylerin strese aynı şekilde tepki vermediği görülmektedir. Bu, strese biyolojik yanıtta kişilerarası değişkenlik olup olmadığı sorusunu ortaya çıkarır. Stres, glukokortikoid maruziyeti veya duyarlılığı artmış bireylerde obezite gelişiminde ve korunmasında önemli bir rol oynayabilir. Bu bilgiler daha etkili ve bireyselleştirilmiş obezite tedavisi stratejilerine yol açabilir (Van Der Valk ve ark., 2018). Gar ve arkadaşlarının (2020) yapmış oldukları bir çalışmada; aşırı kilolu/obez kadın grubu ve zayıf kadın grubunda aynı egzersiz yoğunluğunda metabolik ve hormonal yanıtın farklı olduğunu bulmuşlardır. Zayıf grubun aksine, aşırı kilolu/obez grupta egzersizin faydalı (glukoz regülasyonunun iyileştirilmesi) ve istenmeyen etkiler (stres eksenini aktivasyonu)

sağlayabildiğini göstermiştir. Bu bulgu, aşırı kilolu/obez bireyler için egzersiz müdahalelerinin, amaçlanan sonuçları elde etmek ve akut, istenmeyen reaksiyonlardan kaçınmak için yoğunluğu ve dozu dikkatlice dikkate alması gerektiğini ifade etmektedir.

GLUKOKORTİKOIDLER

Yağ dokusu metabolizması ve dağılımında majör rol oynayan hormonlardan (Lönn, 1994), Glukokortikoidler (GK); adrenal kortekste sentezlenen steroid hormonlardır. İnsanlarda en güçlü dolaşımdaki GK kortizol olup sentezi ve salgısı hipotalamik-pituitar-adrenal eksen tarafından sıkı düzenleme altındadır. GK'ler akut stres tepkisinin bir parçası olarak serbest bırakılır ve birçok metabolik etki gösterir. Kronik GK fazlalığı, viskoz adipozite, insülin direnci ve bazı durumlarda hepatik steatozu içeren Cushing sendromunun iyi tanımlanmış fenotipine yol açar (Gathercole ve ark.,2011). Cushing's sendromu; kortizolün aşırı üretimi ile ortaya çıkmaktadır ve hastalarda %90'dan fazla hipertansiyon başta olmak üzere, %80 santral obezite ve %50 osteoporoz gibi semptomlar ile kendini göstermektedir (Stewart ve ark.,2003). Endojen veya eksojen Cushing's sendromlularda santral obezite nedenidir. Glukokortikoidin kaldırılması veya tedavi ile santral obezite geri dönüşümlü olmaktadır. Kortizol doğrudan ya da dolaylı olarak total yağ dokusu kütlesinin periferden santrale doğru depolanmayı sağlar (Lönn, 1994). Cushing's Sendromunda görülen abdominal geniş yağ hücresi gibi yağ dokusunda yağ hücre boyutları ve bir çok süreci kontrol etmektedir (Rebuffe Scrive, 1988). Yağ hücre sayısını arttırarak, preadipositlerin matür adipositlere dönüşümünü sağlamaktadır (Bujalska, 2002). Ayrıca lipolizi aktifleştirerek dolaşıma serbest yağ asitlerinin salınımını gerçekleştirir. Cushing's sendromundaki gibi uzun süreli kortizol fazlalığında düşük lipolitik kapasitedeki lipoprotein lipaz aktivitesi 2-3 kat artmaktadır (Rebuffe ve Scrive, 1988).

Yüksek dolaşımdaki seyrek GK seviyeleri ile birlikte insülin seviyeleri düşük olduğunda açlık halini en çok yansıması muhtemel olsa da, GK'lerin yağ dokusunda DNL üzerinde bir önleyici etkisi olduğu açıktır (Amatruda,

Danahy, ve Chang, 1983). İnsülin, DNL üzerine uyarıcı bir etkiye sahiptir ve GK'ler, yağ dokusunda bu etkiyi daha da arttırmaktadır (Gathercole ve ark., 2011; Wang, Jones, ve ark., 2004). Bu, artan glikoz alımı ve daha sonra yağ asidi oluşumu ile birlikte insan adipoz dokusunda GK kaynaklı insülin sensitizasyonunun bir sonucu olarak ortaya çıkabilir (Gathercole, Bujalska, Stewart, ve Tomlinson, 2007; Tomlinson ve ark., 2010).

SEKS STEROİDLERİ

Steroid grubu hormonlarından olan erkeklik hormonu testosteron ile kadınlık hormonu östrojen seks hormonlarıdır. Vücuttaki ön maddeleri ise kolesteroldür. Klinik gözlemler, doğrudan ya da dolaylı fizyolojik mekanizmalar yoluyla, adipozitenin düzenlenmesinde hem kadınlarda hem de erkeklerde seks steroid hormonları için bir rol önermektedir. Menopozdaki hormonal düzeylerdeki değişiklikler total adipozitede bir artış ile ilişkilidir (Poehlman, 2005). Menopozun etrafında, dolaşımdaki östrojen seviyeleri androjen seviyelerine göre daha hızlı azalır (Liu ve ark., 2001), bu da bağıl androjen fazlalığı dönemi yaratır. Bu, östrojen ve androjenler arasındaki bağıl dengenin, lipid metabolizmasının kritik bir düzenleyicisi olabileceği fikrini ortaya çıkarmıştır (Pasquali, 2006).

Testosteron/dihidrotestosteron (DHT):

Testosteron, obezite gibi metabolik hastalıkların patolojisinde anahtar bir hormondur. Düşük testosteron seviyeleri, artmış yağ kütlesi (özellikle merkezi adipozite) ve yağsız kütle ile ilişkilidir. Testosteron eksikliği, enerji dengesizliği, bozulmuş glukoz kontrolü, düşük insülin duyarlılığı ve dislipidemi ile ilişkilidir (Kelly ve Jones, 2015). Sağlıklı yetişkin erkeklerde sabah serum testosteron düzeyleri 315 ile 1000 ng/dl arasında değişmektedir (11 ve 35 nmol / litre). Plazma seviyeler % 35 genişlikle sirkadiyen değişimde sabahları en yüksekken öğleden sonraları en düşük seviyededir (Kaufman ve Vermeulen, 2005). Sağlıklı yetişkin erkeklerde, seks hormonu bağlayıcı proteine (SHBG) bağlı dolaşımdaki testosteronun yaklaşık % 44'ü sıkıca bağlanır

ve bu nedenle biyolojik olarak inaktiftir, % 50'si spesifik olarak albümine bağlanır ve % 3,5'i kortizol bağlayıcı globüline bağlanır. Testosteronun sadece % 2-3'ü bağırsız (serbest) ve dolayısıyla biyoaktiftir (Drewa ve ark., 2011). Birçok epidemiyolojik çalışma, serbest testosteron, biyoyararlanımlı testosteron (serbest ve albumin bağlı) ve toplam testosteron (serbest, biyolojik olarak kullanılabilir ve seks hormonu bağlayıcı globulin, SHBG'ye bağlı) ile obezite ölçümleri arasında tüm yaş grupları için negatif bir ilişki olduğunu göstermiştir. Bel çevresi, plazma total ve serbest testosteron ve SHBG seviyeleri ile ters orantılıdır ve tip 2 diyabetli erkek hastalarda testosteron eksikliği vücut kütle indeksi ve bel çevresi ile ilişkilidir (Kelly ve Jones, 2015).

Erkek yaş grubu serum testosteronu 40 yaşından sonra yılda %0,4 ile %2,6 arasında yavaş yavaş azalır. Bu düşüş, kemik kütlesi, kas kütlesi/gücü, fiziksel işlev/zayıflık ve cinsel işlevdeki paralel yaş düşüşleriyle ilişkilendirilmiştir. Daha yakın zamanlarda, araştırmacılar, testosteron düşüşünün potansiyel metabolik sonuçlarını vurgulamışlardır ve bu durum, abdominal obezite gibi yaşa bağlı metabolik değişikliklerde düşük testosteron için potansiyel bir rol oynamaktadır (Araujo ve ark., 2007). Kesitsel ve uzunlamasına veriler testosteronun yaşla birlikte kademeli olarak düştüğünü ve 60 yaşın üzerindeki erkeklerin önemli bir yüzdesinin genç erişkin (20-30 yaş) erkeklerin alt sınırlarının altında olan serum testosteron seviyelerine sahip olduğunu göstermektedir (Wang ve ark., 2008).

Obezite, yaşlanan erkeklerde sık görülen ve sıklıkla geç başlangıçlı hipogonadizm ile birlikte bulunan metabolik sendroma yol açar. Obezite serum total testosteron ve SHBG düzeylerinde azalma ile ilişkilidir. Obez olan erkekler, BMI veya merkezi obezite (bel-kalça oranı veya bel çevresi) ile ölçülen, hiç bir zaman obez olarak sınıflandırılmamış erkeklere kıyasla daha fazla serbest ve total testosteron ve SHBG düşüşüne sahiptir (Drewa ve ark., 2011).

Obezite ve fiziksel aktivite eksikliği, testosteron düzeyini olumsuz yönde etkiler.

Düşük testosteron düzeyi obezitenin bir etkisi olarak kabul edilmelidir, ancak ters ilişki henüz kanıtlanmamıştır. Ayrıca yaşlanan erkeklerde normal testosteron seviyesinin genel olarak kabul edilen alt sınırları yoktur. Serum total testosteron düzeyi 8 nmol/L'nin altında olan hastalarda genellikle testosteron tedavisi faydalı olurken, 12 nmol/L üzerindeki testosteron düzeyine sahip olanlar için tedavi gerekmez, ancak 8 ila 12 nmol / L arasında gri bölge hala mevcuttur. SHBG konsantrasyonları, diyet, vücut kitle indeksi (BMI), insülin konsantrasyonları ve yaş gibi değişkenlerle ilgilidir (de Ronde ve ark., 2006). Düşük protein diyeti yaşlı erkeklerde SHBG konsantrasyonunu artırırken, testosteron seviyesinde düşmesine sebep olur (Drewa ve ark., 2011). SHBG düzeyi, özellikle serum albümini düşük olduğunda, biyoaktif testosteron düzeyini etkiler. SHBG seviyesi toplam kaloriler, yağ (hayvansal veya bitkisel) ve karbonhidrat alımı ile ilişkili değildir. Biyoaktif testosterondaki azalma, cinsel fonksiyonda azalmaya, kas gücüne, kırmızı hücre sayımına ve kemik yoğunluğu kaybına katkıda bulunabilir (Longcope ve ark., 2000). Düşük total testosteronlu ve düşük SHBG'li erkeklerde obeziteye bağlı artan diyabet riski vardır (Vikan ve ark., 2010).

Tablo 6. Obez Erkeklerde Gonad Hormonları

Hormon	Obezite ile ilişkisi
Total testostosterone	-
Free testostosterone	N
SHBG	-
Estrogens	+
Basal LH	N/-
Basal FSH	N
LH after LHRH test	N
FSH after LHRH test	N

Kısaltmalar: N:normal, +: artmış, - azalmış (Kokkoris ve Pi Sunyer, 2003)

Östrojen:

Östrojen, esas olarak yumurtalık ve daha az oranda adrenaller tarafından salgılanan 18

karbonlu bir grup steroid hormonu için kullanılan bir terimdir Östrojen yapısal olarak benzer üç steroid hormonu içerir: estron (E1), 17 β -estradiol (E2) ve estriol (E3). Bunlardan 17 β -estradiol insanlarda ana steroiddir. Gonadal bir hormon olan östrojenin salgılanması, hipotalamik-adenohipofiz eksenini tarafından düzenlenir (Kendall ve ark., 2002). Östrojenin hipotalamus üzerinde; üreme, sıcaklık, enerji dengesi, stres ve motive edilmiş davranışlar gibi bir dizi homeostatik işlevi düzenleyen çok yönlü etkileri vardır (Kelly ve ark., 2005; Coyoy ve ark., 2016). Enerji dengesinin düzenlenmesi vücut kütlelerinin kontrolü için temeldir ve obezite kronik enerji dengesizliğini yansıtır. Vücut yağının düzenlenmesinde hayvanlarda (Heine ve ar., 2000; Musatov ve ark., 2007) ve insanlarda (Maffei ve ark., 2004; Lanfranco ve ark., 2008) östrojenin rolü yapılan çalışmalarla doğrulanmış olup bu noktada östrojenin obezite ile ilişkisi göze çarpmaktadır. Östrojenin hem erkeklerde hem de kadınlarda adipoz gelişiminin ve birikiminin önemli bir düzenleyicisi olduğu bilinmektedir (Cooke ve Naaz, 2004). Obezite ile ilişkili hastalıklar geliştirme riski, premenopozal kadınlarda erkeklere göre anlamlı olarak daha düşüktür. Hatta yine kadınlarda erken ergenlik döneminde gözlemlenen aşırı yağlanmanın östrojen seviyesiyle bir ilişkisi olmadığı belirtilmiştir (Carolina ve ark., 2020). Bu hususta kadınlarda en riskli dönemin menopoza sonrası olduğu (menopozdan sonra artmamaktadır), bunun sebebinde kadınlardaki östrojen hormonunun adipogenez ve yağ metabolizmasındaki önemli rolünden kaynaklandığı ifade edilmektedir (Mattsson ve Olsson, 2007; Lizcano ve Guzmán 2014). Menopozdaki kadınlarda östrojen sinyal kaybı ile birlikte visseral yağda hem adiposit boyutunun artması hem de sayısından kaynaklanan bir artış meydana getirir (McTiernan ve ark., 1998; Mattsson ve Olsson, 2007; Hong ve ark., 2007; Santosa ve Jensen, 2013). Yaşamın bu aşamasında, enerji harcamasının azalmasına ve obezitenin metabolik komplikasyonlarını arttırabilen karın adipozitesinin artmasına katkıda bulunan fiziksel aktivite seviyelerinde bir azalma vardır (McTiernan ve ark., 1998). Bununla birlikte, vücut kütlesi fiziksel

aktiviteyi de düzenleyebilir, çünkü yağ dokusu miktarı fiziksel aktivite seviyesiyle ters orantılıdır (Levine ve ark., 2005). Birçok klinik çalışma, östrojenin lipogenezi azaltarak yağ birikimini doğrudan inhibe edebileceğini göstermiştir. Östrojen her iki cinsiyette de sistemik enerji homeostazının önemli hormonal düzenleyicileridir (Mc Innes ve ark., 2012; Kim ve ark., 2014). Östrojen, testosteron ve DHT'nin tersine, DNL'yi inhibe ettiği görülmektedir. Östrojen ile tedavi edilen menopoza sahip kadınlarda subkutanöz abdominal yağ azaldığı gözlemlenmiştir. Ayrıca, bu gen ekspresyonu değişiklikleri, plazma trigliserit seviyeleri ile korelasyon göstermektedir (Lundholm ve ark., 2008).

Progesteron:

Progesteron, esas olarak kadındaki yumurtalık ve erkekte testisler ve adrenal korteks tarafından sentezlenen büyük bir gonadal hormondur (Strauss ve Barbieri 2004). Progesteron sentezinin spesifik bölgeleri arasında adrenal korteks, yumurtalıktaki korpus luteum, testisler ve plasenta yer almaktadır (Vermeulen, 1976). Progesteron seviyeleri kadınlarda genellikle daha yüksek olmakla birlikte, adet döngüsünün kadın foliküler fazı sırasında progesteron düzeylerinin erkeklerde görülenlere benzer olduğunu belirtmek gerekir (Strauss ve Barbieri 2004). Erkeklerde, adrenal ve testiküler progesteron hemen ve yerel olarak diğer steroidlere dönüştürülür ve sadece küçük miktarlar kana salınır. Normal yetişkin erkeklerdeki plazma progesteron düzeyleri, çocuklar (bebekler ve prepubertal çocuklar) ve foliküler fazdaki kadınlarla benzerdir (Tea ve ark., 1975). Progesteronun yağ birikimi üzerindeki spesifik rolü henüz tam olarak anlaşılamamamakla birlikte bazı çalışmalar, progesteronun yağ birikimini, lipoprotein lipaz (LPL) aktivitesini, lipogenezi ve preadipositlerin çeşitli kaynaklardan steroid aracılı farklılaşmasını uyardığını bulmuştur (Lacasa ve ark., 2001; Monjo ve ark., 2003; Wiper-Bergeron ve ark., 2003). Progesteron tutulumunun yağ dokusu birikimi ve dağılımının düzenlenmesinde önemli bir yeri olduğu düşünülmekte olup, progesteronun yağ dokusunda DNL'yi düzenlediğini gösteren bazı kanıtlar da mevcuttur. İlgili hormonun,

lipoprotein lipaz aktivitesinin (LPL), lipogenezin ve preadipositlerin steroid aracılı farklılaşmasının düzenlenmesi yoluyla yağ birikimini uyarak yağ dokusu metabolizmasını düzenleyebileceği değerlendirilmektedir (Mendes ve ark., 1985; Lacasa ve ark., 2001; Wiper-Bergeron ve ark., 2003). Yine bu konuda yapılan çalışmalar abdominal obezite ile karakterize kadınların omental adipoz dokusunda progesteron metabolizmasının arttığı (Blanchette ve ark.2005; Blouin ve ark., 2005) ve hem erkeklerden hem de kadınlardan adipositlerde önemli etkiler gösterdiği vurgulanmaktadır (Lacasa ve ark., 2001; Wiper-Bergeron ve ark., 2003). Erkeklerde, özellikle abdominal obezite ve dolaşımdaki progesteron düzeyleri arasında güçlü bir negatif ilişki belirtilmiştir (Blanchette ve ark.2006). Obezitenin bazı kanserlerin oluşumu (Bhaskaran ve ark., 2014) ve kötü prognozu (Schmitz ve ark., 2013) ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Özellikle meme kanseri postmenopozal kadınlarda sıklıkla görülen bir rahatsızlıktır. Yumurtalık östrojen üretiminin bulunmadığı postmenopozal dönemdeki yüksek vücut kitle indeksi olan kadınlarda, meme kanseri insidansının artması, deri altı yağdan ötürü nispeten yüksek plazma östradiol düzeylerine bağlanmıştır. Buna karşılık, premenopozal kadınlarda obezite, daha önce açıklanamayan azalmış meme kanseri insidansı ile ilişkilidir. Obez premenopozal kadınlarda düşük progesteron seviyeleri, bu kadınlarda meme kanseri insidansın'ın azalmasıyla ilişkilidir (Dowsett ve Folkerd 2015). Yine kadınlarda en sık karşılaşılan kanser türlerinden olan endometrial kanser, hormon kaynaklı bir kanser türüdür (Kaaks ve ark., 2002; Schindler 2009). Endometriyal kanserlerin yaklaşık %80'i, aşırı östrojen veya progesteron eksikliğine bağlı olarak ortaya çıkmaktadır (Carlson ve ark., 2012) ve bu kanser türü de obezite ile yakından ilişkilidir (Reeves ve ark., 2007; Bessonova ve ark., 2011). Yapılan çalışmalar vücut kütle indeksindeki 5 kg/m² lik (Bessonova ve ark., 2011) ve 10 kg/m² artışın (Reeves ve ark., 2007) bir kadının endometriyal kansere yakalanma riskini önemli ölçüde artırdığını göstermiştir (Reeves ve ark., 2007; Bessonova ve ark., 2011). Obez kadınlarda endometrial kanser önlemek için en etkili yöntemlerden

birisi diyet, egzersiz (Schmandt ve ark., 2011) ve düzenli kontrol (Benedetto ve ark., 2015) olmakla birlikte progesteron tedavisinde bu hastalığı önlemede başarılı sonuçlar verdiği bildirilmiştir (Carlson ve ark., 2012).

TARTIŞMA ve SONUÇ

Yeni lipogenezisinin (de novo lipogenesis 'DNL') hormonal regülasyonu, birçok hormonun periferik ve merkezi olarak belirli bir biçimde eşzamanlı etkileşime girmesinden kaynaklı karmaşık olmakla birlikte, bu sürecin anlaşılması obezite ve hormonların etkinliğinin kavranabilmesi açısından son derece önemlidir. Yine bunun yanı sıra güncel yapılmış çalışmalarda; yağ dokusunun çeşitli hormonlar salgılayarak, obezite oluşumunda etkili olması; günümüzde obezite ile mücadelede salgılanan yağ dokusu maddelerin yapı ve fizyolojisinin daha iyi anlaşılmasının önemini gözler önüne sermektedir. Gıda alımı ve enerji metabolizmasını düzenleyerek obezite gelişimini engellediği düşünülen birçok hormonun, obez bireylerdeki serum seviyeleri hormonal görevlerine göre, yüksek ya da düşük bulunmuştur. Bu hormonlardan, ghrelin hormonun iştahı arttırırken leptin hormonunun iştahı baskıladığı, kortizol hormonunun daha çok santral obezite üzerinde etkisinin olduğu bilgileri mevcuttur. Obezite oluşumunda etkisine bakılan hormonlar üzerinde, yapılmış klinik çalışmalarda; henüz bir fikir birliği oluşturamamış, nesfatin-1, omentin-1 ve irisin gibi hormonlar yeni araştırma konuları teşkil etmektedir. Her ne kadar alanda hayvanlar üzerinde yapılmış çalışmalar bulunsada bu anlamda; obezite ve yağ dokusunda meydana gelen oluşumda; insandaki hormonal değişikliklerin daha net anlaşılması için yapılan bilimsel çalışma sayılarının arttırılması etkili olacaktır.

KAYNAKÇA

Abaci, A., Catli, G., Anik, A., Kume, T., ve Bober, E., (2013). Thelrelation of serum nesfatin-1 level with metabolicand clinical parameters in obese and healthy children. *Pediatr Diabetes*, 14(3), 189-95.

Abiles, V., Rodriguez-Ruiz, S., Abiles, J., Mellado, C., Garcia, A., Perez de la Cruz, A.,

Fernandez-Santaella, M.C., (2010). Psychological characteristics of morbidly obese candidates for bariatric surgery. *Obes Surg* 20:161–167

Ahren, B., Pacini, G., (1999). Dose-related effects of GLP-1 on insulin secretion, insulin sensitivity, and glucose effectiveness in mice. *The American Journal of Physiology*, 277(6 Pt. 1), E996–E1004.

Al Adsani, H., Hoffer, L. J., ve Silva, J. E., (1997). Resting energy expenditure is sensitive to small dose changes in patients on chronic thyroid hormone replacement. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 82(4), 1118–1125.

Alkaç, Ç., Akbaş, F., Alkaç, B., ve Atmaca, H. U., (2014). *Obezitede tiroid fonksiyonları*. *JAREM*, 2, 74-6.

Altunkaynak, B., Özbek, E., (2007). Obezite: Nedenleri ve tedavi seçenekleri. *Dicle Tıp Dergisi*, 34(2), 144-149.

Altunoğlu, E., Ülgen, E., Müderrisoğlu, C., Erdenen, F., Boz, M., (2011). Obezite ve Tiroid Fonksiyonları. *İstanbul Tıp Dergisi*, 12(2):69-71.

Altunoğlu, E., Ülgen, E., Müderrisoğlu, C., ve Erdenen, F., (2009). Obezite ve tiroid fonksiyonları. *İstanbul Tıp Dergisi*, 24-25.

Amatruda, J. M., Danahy, S. A., ve Chang, C. L., (1983). The effects of glucocorticoids on insulin-stimulated lipogenesis in primary cultures of rat hepatocytes. *The Biochemical Journal*, 212(1), 135–141.

Araujo, A.B., Esche, G. R., Kupelian, V., O'Donnell, A.B., Travison, T. G., Williams, R.E., Clark, R.V., McKinlay, J. B., (2007). Prevalence of symptomatic androgen deficiency in men. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, (92), 4241–4247.

Arıkan, Ş., (2013). Üniversite Öğrencilerinin Vücut Ağırlığı, Vücut Kitle İndeksi, Plazma Büyüme Hormonu, Ghrelin, Leptin Düzeyleri Ve Dayanıklılık Antrenmanı Arasındaki İlişkiler. *Selçuk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Doktora Tezi*.

Arıkan, Ş., (2017). İnsanlarda Açlık ve Tokluk Hissinin Oluşması. *Selçuk Üniversitesi Beden Eğitimi ve Spor Yüksekokulu*.

- Arora, S., (2006). Role of neuropeptides in appetite regulation and obesity. *Neuropeptides*, 40, 375-401.
- Aslan K., Serdar Z., H., Tokullugil, H.A., (2004). Multifonksiyonel hormon: Leptin. *Uludağ Üniv. Tıp Fak. Derg.* 30 (2): 113-118.
- Astrup, A., Carraro, R., Finer, N., Harper, A., Kunesova, M., Lean, M. E., ve ark., (2011). Safety, tolerability and sustained weight loss over 2 years with the once-daily human GLP-1 analog, liraglutide. *International Journal of Obesity (London)*, 36, 843-854.
- Aydın, S., Özkan, Y., Caylak, E., (2006). Ghrelin ve Biyokimyasal Fonksiyonları. *Türkiye Klinikleri J Med*, 26;272-283.
- Aydın, S., (2007). Discovery of Ghrelin Hormone: Research and Clinical Applications. *Türk J Biochem*, 32(2), 76-89.
- Austin, J., ve Marks, D., (2008). Hormonal regulators of appetite. *International journal of pediatric endocrinology*, 2009(1), 1-9.
- Aydın, S., Kuloglu, T., Yilmaz, M., Kalayci, M., Sahin, İ., ve Cicek, D., (2013). Alterations of irisin concentrations in saliva and serum of obese and normal-weight subjects, before and after 45 min of a Turkish bath or running. *Peptides*, 50, 13-18.
- Aydın, S., (2014). Three new players in energy regulation: preptin, adropin and irisin. *Peptides*;56:94- 110.
- Azzout-Marniche, D., Becard, D., Guichard, C., Foretz, M., Ferre, P., ve Foulfelle, F., (2000). Insulin effects on sterol regulatory-element-binding protein-1c (SREBP-1c) transcriptional activity in rat hepatocytes. *The Biochemical Journal*, 350, 2389-2393.
- Babaoğlu, K., Hatun , Ş., (2002). Çocukluk Çağında Obezite. *Sürekli TIP Eğitimi Dergisi (STED)* cilt 11,1 -8
- Barazzoni, R., Bosutti, A., Stebel, M., Cattin, M. R., Roder, E., Visintin, L., ve ark., (2005). Ghrelin regulates mitochondrial-lipid metabolism gene expression and tissue fat distribution in liver and skeletal muscle. *American Journal of Physiology. Endocrinology and Metabolism*, 288(1), E228-E235.
- Başkal, N., (2002). Obezitenin Önemi ve Tedavi İlkeleri, *Aknem Dergisi*,; 16(3): 330-332.
- Bauer, P.V., Hamr, S.C., Duca, F.A., (2016). Regulation of energy balance by a gut-brain axis and involvement of the gut microbiota. *Cell Mol Life Sci*; 73: 737-55.
- Behme, M. T., (1996). Leptin: Product of theobese gen. *Nutr. Today*, 31, 138-141.
- Ben Shlomo, S., Zvibel, I., Shnell, M., Shloma, A., Chepurko, E., Halpern, Z., ve ark., (2011). Glucagon-like peptide-1 reduces hepatic lipogenesis via activation of AMP-activated protein kinase. *Journal of Hepatology*, 54(6), 1214-1223.
- Benedetto, C., Salvagno, F., Canuto, E. M. , Gennarelli, G., (2015). Obesity and Female Malignancies. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 29(4):528-540. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2015.01.003.
- Benson, S., Arck, P.C., Tan, S., Mann, K., Hahn, S., Janssen, O.E., Schedlowski, M., Elsenbruch, S., (2009). Effects of obesity on neuroendocrine, cardiovascular, and immune cell responses to acute psychosocial stress in premenopausal women. *Psychoneuroendocrinology* 34:181-189.
- Berköz, M., ve Yalın, S., (2008). Yağ Dokusunun İmmunolojik ve İnflamatuvar Fonksiyonları, *Mersin Üniv Sağlık Bilim Derg.*, 1(1): 1-9.
- Bessonova, L., Marshall, S.F., Ziogas, A., Largent, J., Berstein, L., Henderson, K.D., Ma, H., West, D.W., Anton- Culver, H., (2011). The association of body mass index with mortality in the California Teachers Study. *Int J Cancer*. 129(10):2492-2501.
- Bhaskaran, K., Douglas, I., Forbes, H. ve ark., (2014). Body-mass index and risk of 22 specific cancers: a population-based cohort study of 5.24 million UK adults. *Lancet* 384:755-765
- Bilge, U., Gültekin, G., Bilgin, M., ve Ünlüoğlu, İ., (2016). Bir Aile Hekimliği polikliniğine başvuran kırk yaş altı popülasyonda obezite ve insülin direnci oranları. *Türkiye Aile Hekimliği Dergisi*, 20(2), 50-53.
- Bilgin, H. M., (2006). Ghrelin; gündemdeki hormon. *Dicle Tıp Dergisi*, 33, 4.

- Binay, Ç., Paketçi, C., Güzel, S., ve Samancı, N., (2017). Serum irisin and oxytocin levels as predictors of metabolic parameters in obese children. *Journal of clinical research in pediatric endocrinology*, 9(2), 124.
- Blanchette, S., Blouin, K., Richard, C., Dupont, P., Luu-The, V., Tchernof, A., (2005). Expression and activity of 20-hydroxysteroid dehydrogenase (AKR 1C1) in abdominal subcutaneous and omental adipose tissue in women. *J Clin Endocrinol Metab*; 90: 264–270
- Blanchette, S., Marceau, P., Biron, S., Brochu, G., Tchernof, A., (2006). Circulating Progesterone and Obesity in Men. *Horm Metab Res*; 38: 330–335
- Blouin, K., Blanchette, S., Richard, C., Dupont, P., Luu-The, V., Tchernof, A. (2005). Expression and activity of steroid aldoketoreductases 1C in omental adipose tissue are positive correlates of adiposity in women. *Am J Physiol Endocrinol Metab*; 288 : E398–E404
- Bolt, H.M., ve Göbel, P., (1972). Formation of estrogens from androgens by human subcutaneous adipose tissue in vitro. *Horm Metab Res.*, 4:312-3. 61.
- Bujalska, I.J., Kumar, S., Hewison, M., Stewart, P.M., (2002). A switch in the dehydrogenase to reductase activity of 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 upon differentiation of human omental adipose stromal cells. *J Clin Endocrinol Metab.*, 87:1205-10.
- Buscemi, S., Verga, S., Maneri, R., ve ark., (1997). Influences of obesity and weight loss on thyroid hormones. A 3–3.5-year follow-up study on obese subjects with surgical biliary-pancreatic by-pass. *J Endocrinol Invest*; 20(5):276–81.
- Carlson, M. J., Thiel, K., Yang, S., Leslie, K. K., (2012). Catch It Before It Kills: Progesterone, Obesity, and the Prevention of Endometrial Cancer. *Discov Med*. 14 (76): 215–222.
- Carolina, D., Valencia, M., Mericq, V., Corvalán, C., Pereira, A., (2020). Obesity and Related Metabolic Biomarkers and Its Association with Serum Levels of Estrogen in Pre-pubertal Chilean Girls. *Endocrine Research*, 45:2, 102-110, DOI:10.1080/07435800.2019.1681448
- Chen, C.Y., Asakawa, A., Fujimaya, M., Lee, S.D., ve Inui, A., (2009). Ghrelin gene products and the regulation of food intake and gut motility. *Pharmacol Rev.*, 61:430–481.
- Chomard, P., Vernhes, G., Autissier, N., ve ark., (1985). Serum concentrations of total T4, T3, reverse T3 and free T4, T3 in moderately obese patients. *Hum Nutr Clin Nutr*; 39(5):371–8.
- Cinaz, P., Yeşilkaya, E., ve Kaya, A., (2009). Obez Çocuklarda Plazma Ghrelin, Serum IGF-1 Ve IGFBP-3 Düzeyleri. *İstanbul Tıp Fakültesi Dergisi*, 72(2): 47-51.
- Cohen, P.G., (2001). Aromatase, adiposity, aging and disease. The hypogonadal-metabolic atherogenic-disease and aging connection. *Med Hypotheses*, 56:702-8.
- Cohen, S., Janicki-Deverts, D., (2012). Who's stressed? Distributions of psychological stress in the United States in probability samples from 1983, 2006, and 2009. *J Appl Soc Psychol.*;42:1320–1334.
- Combs, T.P., Berg, A.H., Rajala, M.W., Klebanov, S., Iyengar, P., Jimenez-Chillaron, J.C., Patti, M.E., Klein, S.L., Weinstein, R.S., Scherer, P.E., (2003). Sexual differentiation, pregnancy, calorie restriction, and aging affect the adipocyte-specific secretory protein adiponectin. *Diabetes*, 52(2):268-76.
- Considine, R.V., Sinha, M.K., Heiman, M.L., Kriauciunas, A., Stephens, T.W., Nyce, M.R., ve ark., (1996). Serum Immunoreactive Leptin Concentrations in Normal-Weight and Obese humans, *N Engl J Med*; 334:292-5.
- Cooke, P.S., Naaz, A., (2004). Role of estrogens in adipocyte development and function. *Exp Biol Med (Maywood)* 229(11): 1127-1135.
- Coyoy, A., Guerra-Araiza, C., Camacho-Arroyo, I., (2016). Metabolism Regulation by Estrogens and Their Receptors in the Central Nervous System Before and After Menopause. *Horm Metab Res.* DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0042-110320>
- Crespo, C.J., Smit, E., Toriano, R.P., ve ark., (2001). Television Watching, Energy Intake, And Obesity In US Children: Results From The Third National Health And Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Pediatr Adolesc Med* 155 (3):360-5.

- Çam, A., ve Erdoğan, M.F., (2003). Melatonin. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası* 56(2):103-112.
- Dagogo, J.S., Fanelli, C., Paramore, D., Brothers, J., Landt, M., (1996). Plasma Leptin and Insulin Relationships in Obese and Nonobese Humans. *Diabetes*, 45:695-698.
- De Ronde, W., van der Schouw, Y.T., Pols, H.A., Gooren, L.J., Muller, M., Grobbee, D.E., de Jong, F. H., (2006). Calculation of bioavailable and free testosterone in men: a comparison of 5 published algorithms. *Clinical Chemistry* 52, 1777.
- De Rosa, G., Della Casa, S., Corsello, S.M., ve ark., (1983). Thyroid function in altered nutritional state. *Exp Clin Endocrinol*;82(2):173-7.
- De Spiegelace, M., Draimax, M., Henhert, P., (1998). The influence of socioeconomic status on the incidence and evaluation of obesity during early adolescence. *Int J Obes Relat Metab Disord*;22:268-74
- Deniz, G. ve Saygı, Ş., (2002). Leptin, Neuropeptide Y and Obesity. *T Klin. Tıp Bilimleri*, 22, 217-220.
- Deniz, R., Gurates, B., Aydin, S., Celik, H., Sahin, I., Baykus, Y., ve ark., (2012). Nesfatin-1 and other hormone alterations in polycystic ovary syndrome. *Endocrine*;42(3):694-9.
- Dhindsa, S. (2010). Testosterone Concentrations in Diabetic and Nondiabetic Obese Men. *Diabetes Care*. 33, 1186-92.
- Donders, S.H., Pieters, G.F., Heevel, J.G., ve ark., (1985). Disparity of thyrotropin (TSH) and prolactin responses to TSH-releasing hormone in obesity. *J Clin Endocrinol Metab*;61(1):56-9.
- Douyon, L., ve Schteingart D.E., (2002). Effect of obesity and starvation on thyroid hormone, growth hormone, and cortisol secretion. *Endocrinol Metab Clin North Am.*, 31:173-89.
- Dowsett, M., Folkard, E., (2015). Reduced progesterone levels explain the reduced risk of breast cancer in obese premenopausal women: a new hypothesis. *Breast Cancer Res Treat* 149:1-4
- Doyle, A.C., le Grange, D., Goldschmidt, A., Wilfley, D.E., (2007). Psychosocial and physical impairment in overweight adolescents at high risk for eating disorders. *Obesity Silver Spring* 15: 145- 154.
- Doyle, S.L., Donohue, C.L., Finn, S.P., ve ark., (2012). IGF-I and its receptor in esophageal cancer: association with adenocarcinoma and visceral adiposity. *The American Journal of Gastroenterology*, 107:196-204.
- Drewa, T., Olszewska-Slonina, D., Chłosta, P., (2011). Testosterone replacement therapy in obese males, *Acta Polonica Pharmaceutica Drug Research*, Vol. 68 No. 5 pp. 623-627.
- Dubern, B. ve Clement, K. (2012). Leptin and leptin receptor-related monogenic obesity. *Biochimie*, 94(10), 2111-2115.
- Dursun, N., (2005). Leptinin kardiyovasküler etkileri. *Erciyes Tıp Derg.* 27(4): 167-176.
- Ekinci, F., Uzuner, A. ve Tosun, N., (2013). Çocuklarda Tiroid Hormon Düzeylerinin Obezite ile İlişkisi. *Türk Aile Hek. Derg.*, 17(3), 101-105.
- Emokpae, M. A., ve Obazelu, P. A., (2017). The Association of Triiodothyronine-to-Thyroxine Ratio with Body Mass Index in Obese Nigerian Children and Adolescents. *Medical Sciences*, 5(4), 36.
- Erarslan, E., Yüksel, İ., ve Haznedaroğlu, S., (2012). Kolorektal Karsinogenez ve Metabolik Sendrom İlişkisi, *Cumhuriyet Tıp Dergisi*, 34: 380-385
- Erdemir, F., (2013). The evaluation of the relationship between obesity and male infertility. *Journal of Clinical and Analytical Medicine*, 4(1): 76-82.
- Ergün, A., (1999). Leptin (ob protein). *T Klin Tıp Bil.* 19: 130-1369.
- Espelund, U., Bruun, J.M., Richelsen, B., Flyvbjerg, A., Frystyk, J. (2005). Pro- and mature IGF-II during diet-induced weight loss in obese subjects. *European Journal of Endocrinology*. 153(6):861-869.
- Escoté, X., Gómez-Zorita, S., López-Yoldi, M., Milton-Laskibar, I., Fernández-Quintela, A., Martínez, J.A., (2017). Role of omentin, vaspin, cardiotrophin-1, TWEAK and NOV/CCN3 in obesity and diabetes development. *Int J Mol Sci.*18(8). [

- Fakı, Y., (2009). *Obez Tip 2 Diabetes Mellituslu Hastalarda, Serum Aktive Ghrelin Hormonunun Glisemik Kontrol Üzerine Etkisi*. Uzmanlık Tezi, Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi 1. Dahiliye Kliniği : 75
- Fantuzzi, G. ve Faggioni, R., (2000). Leptin in theregulation of immunity, inflammation, andhematopoiesis. *J LeukocBiol*, 68, 437-446.
- Fardet, L., Fève, B., (2014). Systemic glucocorticoid therapy: a review of its metabolic and cardiovascular adverse events. *Drugs*. Oct; 74(15):1731-45.
- Farr, O. M., Gavrieli, A., ve Mantzoros, C. S., (2015). Leptinapplications in 2015. *Currentopinion in endocrinology, diabetes, andobesity*, 22(5), 353.
- Favero, G., Franceschetti, L., Buffoli, B., Moghadasian, M.H., Reiter, R.J., Rodella, L.F., Rezzani, R., (2017). Melatonin: Protection against age-related cardiac pathology. *Ageing Research Reviews.*, 35:336-349.
- Fowke, J.H., Matthews, C.E., Yu, H., ve ark., (2010). Racial differences in the association between body mass index and serum IGF1, IGF2, and IGFBP3. *Endocrine-Related Cancer*, 17(1):51-60.
- Frühbeck, G., Jebb, S.A., Prentice, A.M., (1998). Leptin: physiology and pathophysiology. *Clin Physiol*, 18, 399-419.
- Gallardo, N., Bonzon-Kulichenko, E., Fernandez-Agullo, T., Molto, E., Gomez-Alonso, S., Blanco, P., ve ark., (2007). Tissue-specific effects of central leptin on the expression of genes involved in lipid metabolism in liver and white adipose tissue. *Endocrinology*, 148(12), 5604-5610.
- Gar,C., Rottenkolber, M., Haenelt, M. ve ark., (2020). Altered metabolic and hormonal responses to moderate exercise in overweight/obesity, *Metabolism*, <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2020.154219>
- Gathercole, L. L., Bujalska, I. J., Stewart, P. M., & Tomlinson, J. W., (2007). Glucocorticoid modulation of insulin signaling in human subcutaneous adipose tissue. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 92(11), 4332-4339.
- Gathercole, L. L., Morgan, S. A., Bujalska, I. J., Hauton, D., Stewart, P. M., ve Tomlinson, J. W., (2011). Regulation of lipogenesis by glucocorticoids and insulin in human adipose tissue. *PLoS One*, 6(10), e26223.
- George, S.A., Khan, S., Briggs, H., Abelson, J.L., (2010). *CRH-stimulated cortisol release and food intake in healthy, non-obese adults*. *Psychoneuroendocrinology*, 35:607-612.
- Giovannucci, E., Rimm, E.B., Liu, Y., Leitzmann, M., Wu, K., Stampfer, M.J., ve ark., (2003). Body mass index and risk of prostate cancer in U.S. health professionals. *J Natl Cancer Inst.*, 95: 1240-1244.
- Görar, S., Çulha, C., ve Demir, S., ve ark., (2006). Obezite ve tiroid fonksiyonları. *Endokrinolojide Diyalog*, 3:26-30.
- Guyton, A.C., Hall, J.E., (1997). *Human Physiology And Mechanisms Of Disease*, 16th ed. WB Saunders,: 486,584.
- Güler, D., (2018). Egzersiz ve Besinler. *Bedray Basın Yayıncılık*, 4-5.
- Gültekin, G., Ünlüoğlu, İ., Bilgin, M. ve Bilge, U., (2016). Bir Aile Hekimliği polikliniğine başvuran kırk yaş altı popülasyonda obezite ve insülin direnci oranları. *Türkiye Aile Hekimliği Dergisi*, 20(2), 50-53.
- Gültürk, S., Erdal, S., Özdemir, E., Candan, F., Özdemir, Ü., Erselcan, T., (2003). Tip 2 Diabetes Mellitus'lu Hastalarda Serum Leptin Seviyeleri İle Bazal Metabolizma Hızı, İnsülin ve Vücut Kitle İndeksi Arasındaki İlişki, *C. Ü. Tıp Fakültesi Dergisi*, 25 (3):122.
- Hagemann, D., Meier, J.J., Gallwitz, B, Schmidt, W.E., (2003). Appetite regulation by ghrelin – a novel neuro-endocrine gastric peptide hormone in the gut-brain-axis. *Z. Gastroenterol*, 41(9), 929-936.
- Hassink, S.G.,Sheslow, D.V., De Lancey, E., Opentanova, I., Considine, R. V. ve Caro, J. F., (1996). Serum leptinconcentrations in childrenwithobesity: relationship togenderanddevelopment. *Pediatrics*, 98, 201-203.
- Heine, P.A., Taylor, J.A., Iwamoto, G.A., Lubahn, D.B., Cooke, P.S., (2000). Increased adipose tissue in male and female estrogen receptor α knockout mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*,97(23):12729-34.

- Hekimoğlu, A., (1999). Leptin ve fizyopatolojik olaylardaki rolü. *Dicle Tıp Derg.* 33 (4): 259-267, 2006.
- Hekimoğlu, A., (2006). Leptin ve Fizyopatolojik Olaylardaki Rolü, *Dicle Tıp Dergisi*, 33(4): 259-267.
- Hong, S.C., Yoo, S.W., Cho, G.J., Kim, T., Hur, J.Y., Park, Y.K., Lee, K.W., Kim, S.H., (2007). Correlation between estrogens and serum adipocytokines in premenopausal and postmenopausal women. *Menopause*;14(5):835-40.
- Hotta, K., Funahashi, T., Bodkin, N.L., Ortmeier, H.K., Arita, Y., Hansen, B.C., Matsuzawa, Y., (2001). Circulating concentrations of the adipocyte protein adiponectin are decreased in parallel with reduced insulin sensitivity during the progression to type 2 diabetes in rhesus monkeys. *Diabetes*, 50(5):1126-33.
- Huda, M.S., Wilding, J.P., Pinkney, J.H., (2006). Gut peptides and the regulation of appetite. *Obes Rev*; 7: 163-82
- <http://tekharf.org/images/2005/08.pdf>, Erişim Tarihi: 03.12.2017
- https://www.betterhealth.vic.gov.au/health/HealthyLiving/obesity_hormones?viewAsPdf=true, Erişim Tarihi: 02.12.2018.
- İlhan, T., Erdost, H., (2009). Ghrelin. *Uludağ Univ. J. Fac. Vet. Med.*, 28(1), 67-74.
- İnci, A., Aypak, S. Ü. (2016). İrisin ve Metabolik Etkileri. *Türkiye Klinikleri Journal of Endocrinology*, 11(1), 15-21.
- İpekçi, S. H. ve Kebapçılar, L., (2013). Obezite ve Gastrointestinal Sistem İlişkisi. *Türkiye Klinikleri Journal of Endocrinology Special Topics*, 6(1), 65-71.
- İyidoğan, Y., (2007). Ghrelin Yapısı ve Organizmadaki Fonksiyonları. *İstanbul Tıp Fakültesi Dergisi*, 70;82-92.
- Jabari, M., Dahmash, A., Alotaibi, F., Aldebasi, M., Aloyouny, S., (2017). Thyroid Dysfunction in Obese Children and Adolescents. *International Journal Of Current Medical And Pharmaceutical Research*, 3, 1517-1520.
- Jarow, J.P., Kirkland, J., Koritnik, D.R., Cefalu, W.T., (1993). Effect of obesity and fertility status on sex steroid levels in men. *Urology*, 42:171-4.
- Jiang, G., Zhang, B. B., (2003). Glucagon and regulation of glucose metabolism. *American Journal of Physiology. Endocrinology and Metabolism*, 284(4), E671-E678.
- Jiménez-Aranda, A., Fernández-Vázquez, G., Campos, D., Tassi, M., Velasco-Perez, L., Tan, D.X., Reiter, R.J., Agil, A., (2013). Melatonin induces browning of inguinal white adipose tissue in Zucker diabetic fatty rats. *Journal of Pineal Research*, 55(4):416-423.
- Kaaks, R., Lukanova, A., Kurzner, M. S., (2002). Obesity, Endogenous Hormones, and Endometrial Cancer Risk: A Synthetic Review. *Review Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 11(12):1531-43.
- Kara, H., (2014). Diyet Yapan Obez Bireylerde Leptin, Ghrelin, Nesfatin 1, Obestatin Biyokimyasal Parametreleri ile Kilo Verme Arasındaki İlişki. Balıkesir Üniversitesi. Sağlık Bilimleri Enstitüsü. Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Yüksek Lisans Tezi, Balıkesir.
- Karakoç, A., Törüner, F.B., Ayvaz, G., Yetkin, İ., Yıldırım, Y., Çakır, N., Arslan, M., (2004). Obez hastalarda antropometrik ölçümlerle kortizol, dehidroepiandrosteron-sülfat ve aterosklerotik risk faktörleri arasındaki ilişki. *Türkiye Klinikleri J Endocrin*, 2:196-19.
- Kabiri, A., Hosseinzadeh-Attar, M.J., Haghighatdoost, F., Eshraghian, M., Esmailzadeh, A., (2017). Impact of olive oil-rich diet on serum omentin and adiponectin levels: a randomized cross-over clinical trial among overweight women. *Int J Food Sci Nutr*;68(5):560-8.
- Kaufman, J.M., Vermeulen, A., (2005). The decline of androgen levels in elderly men and its clinical and therapeutic implications. *Endocrine Reviews*, Volume 26 (6), 833-876.
- Kayaalp, A., (2009). Kayaalp Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji (12), 2, *Pelikan Yayıncılık, Ankara*, 1039-1079.
- Keçetepen, L.O., Dursun, N., (2006). Egzersizin leptin düzeyleri üzerine etkisi, leptinin solunum ve kardiyovasküler parametrelerle ilişkisi. *Erciyes Üniv. Sağlık Bil. Derg.* 15(1): 1-7.
- Kelly, D. M., ve Jones, T. H., (2015). Testosterone and obesity, *Obesity Reviews* 16, 581-606.

- Kelly, M.J., Qiu, J., Rønnekleiv, O.K., (2005). Estrogen Signaling in the Hypothalamus. *Vitamins & Hormones*; 71,123-145.
- Kendall, B., Eson, R., (2002). Exercise-induced muscle damage and the potential protective role of estrogen. *Sports Med*;32(2):103-23.
- Kırım, S., (2005). Obez Hastalarda Diyet, Egzersiz ve İlaç Tedavisinin Homosistein Düzeylerine Etkisi, Yan dal uzmanlık tezi, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Adana: 35
- Kim, E.S., Park, J.H., Lee, M.K., ve ark., (2011). Associations between fatness, IGF and IMT among obese Korean male adolescents. *Journal of Diabetes & Metabolism*;35:610–618.
- Kim, B., (2008). Thyroid hormone as a determinant of energy expenditure and the basal metabolic rate. *Thyroid*, 18(2), 141–144.
- Kim, J. H., Cho, H. T., Kim Y. J., (2014). The role of estrogen in adipose tissue metabolism: insights into glucose homeostasis regulation. *Endocrine Journal*, 61 (11), 1055-1067.
- Kimura, K., Tsuda, K., Baba, A., Kawabe, T., Boh-oka, S., Ibata, M., Moriwaki, C., Hano, T., Nishio, I., (2000). Involvement of nitric oxide in endotheliumdependent arterial relaxation by leptin. *Biochem Biophys Res Commun*. 273: 745– 749.
- Klein, S., Coppack, S.W., Mohamed-Ali, V., ve ark., (1996). Adipose tissue leptin production and plasma leptin kinetics in humans. *Diabetes*; 45: 984–987.
- Kojima, M., Hosoda, H., Date, Y., Nakazato, M., Matsuo, H., Kangawa, K., (1999). Ghrelin is growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach, *Nature* 402, 656-660.
- Kokkoris, P., Pi Sunyer, F.X., (2003). Obesity and endocrine disease. *Endocrinol Metab Clin N Am*. 32 895-14.
- Kopelman, P.G., ve Stock M. J., (1998). Klinik Obezite. Blackwell Science, *Tekin yayınevi*, Ankara, s.120-556, 1998.
- Krotkiewski M. (2002). Thyroid hormones in the pathogenesis and treatment of obesity. *Eur J Pharmacol*, 440:85-98.
- Knutson, K.L., Van Cauter, E., Rathouz, P.J., DeLeire, T., Lauderdale, D.S., (2010). Trends in the prevalence of short sleepers in the USA: 1975-2006. *Sleep*.33(1):37–45.
- Kubilay, A., (2010). IRS 2 Gen Polimorfizmi ile Obezite Arasındaki İlişki, Yüksek Lisans Tezi, Mersin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Mersin, 50.
- Lacasa, D., Le Liepvre, X., Ferre, P., Dugail, I., (2001). Progesterone stimulates adipocyte determination and differentiation 1/sterol regulatory elementbinding protein 1c gene expression. potential mechanism for the lipogenic effect of progesterone in adipose tissue. *J Biol Chem*; 276: 11512–11516
- Lanfranco, F., Motta, G., Minetto, M.A., Ghigo, E., Maccario, M., (2010). Growth hormone/insulin-like growth factor-I axis in obstructive sleep apnea syndrome: an update. *Journal of Endocrinological Investigation*. 33(3):192–196.
- Lanfranco, F., Zirilli, L., Baldi, M., Pignatti, E., Corneli, G., Ghigo, E., ve ark., (2008). A novel mutation in the human aromatase gene: insights on the relationship among serum estradiol, longitudinal growth and bone mineral density in an adult man under estrogen replacement treatment. *Bone*.;43(3):628-35.
- Larsson, H., ve Ahren, B., (1996). Androgen activity as a risk factor for impaired glucose tolerance in postmenopausal women: *Diabetes Care*,19:1399-403.
- Levine, J.A., Lanningham-Foster, L.M., McCrady, S.K., Krizan, A.C., Olson, L.R., Kane, P.H., ve ark., (2005). Interindividual variation in posture allocation: possible role in human obesity. *Science*. 307(5709):584-6.
- Lewandowski, K., Horn, R., O'Callaghan, C.J., ve ark., (1999). Free leptin, bound leptin, and soluble leptin receptor in normal and diabetic pregnancies. *J Clin Endocrinol Metab*. 84: 300±306.
- Lewitt, M. S., Dent, M.S., Hall, K., (2014). The Insulin-Like Growth Factor System in Obesity, Insulin Resistance and Type 2 Diabetes Mellitus. *J Clin Med*. Dec. 3(4): 1561–1574.
- Lizcano, F., Guzmán, G., (2014). Estrogen Deficiency and the Origin of Obesity during

- Menopause. *BioMed Research International*, DOI: <http://dx.doi.org/10.1155/2014/757461>
- Liu, Y., Ding, J., Bush, T. L., Longenecker, J. C., Nieto, F. J., Golden, S. H., ve ark., (2001). Relative androgen excess and increased cardiovascular risk after menopause: A hypothesized relation. *American Journal of Epidemiology*, 154(6), 489–494.
- Longcope, C., Feldman, H.A., McKinlay, J.B., Araujo, A.B., (2000). Diet and Sex Hormone-Binding Globulin. *J. Clin. Endocrinol Metab.* 85:1, 293-296.
- Lönn, L., Kvist, H., Ernest, I., Sjöström, L., (1994). Changes in body composition and adipose tissue distribution after treatment of women with Cushing's syndrome. *Metabolism*. 43:1517-22.
- Lukanova, A., Lundin, E., Zeleniuch-Jacquotte, A., ve ark., (2004). Body mass index, circulating levels of sex-steroid hormones, IGF-I and IGF-binding protein-3: a cross-sectional study in healthy women. *European Journal of Endocrinology*, 150(2):161–171.
- Lundholm, L., Zang, H., Hirschberg, A. L., Gustafsson, J. A., Arner, P., ve Dahlman-Wright, K., (2008). Key lipogenic gene expression can be decreased by estrogen in human adipose tissue. *Fertility and Sterility*, 90(1), 44–48.
- Maffei, L., Murata, Y., Rochira, V., Tubert, G., Aranda, C., Vasquez, M., ve ark. (2004). Dysmetabolic syndrome in a man with a novel mutation of the aromatase gene: effects of testosterone, alendronate and estradiol treatment. *J Clin Endocrinol Metab.*; 89(1):61-70
- Marras, V., Casini, M. R., Pilia, S., Carta, D., Civolani, P., Porcu, M., Uccheddu, A. P. ve Loche, S., (2010). Thyroid function in obese children and adolescents. *Hormone research in paediatrics*, 73(3), 193-197.
- Martin T.L., Alquier T., Asakura K., Furukawa N., Preitner F., Kahn B.B. (2006). Diet-induced obesity alters AMP kinase activity in hypothalamus and skeletal muscle. *J. Biol. Chem.*, 281, 18933-18941.
- Martins, C. M., Faleiro, L. L., ve Fonseca, A., (2012). Relationship between leptin and body mass and metabolic syndrome in an adult population. *Revista Portuguesa de Cardiologia (English Edition)*, 31(11), 711-719.
- Mattsson, C., Olsson, T. (2007). Estrogens and glucocorticoid hormones in adipose tissue metabolism. *Curr Med Chem.* 14 (27): 2918-2924.
- McConway, M.G., Johnson, D., Kelly, A., Griffin, D., Smith, J., Wallace, A.M., (2000). Differences in circulating concentrations of total, free and bound leptin relate to gender and body composition in adult humans. *Ann Clin Biochem*;37:717-23.
- McInnes, K. J., Brown, K. A., Hunger, N. I., ve Simpson, E. R., (2012). Regulation of LKB1 expression by sex hormones in adipocytes. *International Journal of Obesity*, 36(7), 982–985.
- McTiernan, A., Stanfors, J.L., Daling, J.R., (1998). Prevalence and correlates of recreational physical activity in women aged 50-64 years. *Menopause*. 5(2):95-101.
- Mehmetoğlu, İ., (2006). Bilimsel Gerçekler Işığında Gıdalar ve Sağlıklı Beslenme. *Yelken Basım Yayın Dağıtım*. Konya, 182-183.
- Mendes, A. M., Madon, R. J., ve Flint, D. J., (1985). Effects of cortisol and progesterone on insulin binding and lipogenesis in adipocytes from normal and diabetic rats. *The Journal of Endocrinology*, 106(2), 225–231.
- Meng, J.F., Shi, T.C., Song, S., Zhang, Z.W., Fang, Y.L., (2017). Melatonin in grapes and grape-related foodstuffs: A review. *Food Chemistry*. 231: 185–191.
- Merlino, D.J., Blomain, E.S., Aing, A.S., (2014). Gutbrain endocrine axes in weight regulation and obesity pharmacotherapy. *J Clin Med.* 3:763-94.
- Merali, Z., Cayer, C., Kent, P., Anisman, H., (2008). Nesfatin-1 increases anxiety-and fear-related behaviors in the rat. *Psychopharmacology (Berl)*. 201(1):115-23.
- Mirzaei, K., Hossein-nezhad, A., Keshavarz, S.A., Koohdani, F., Eshraghian, M.R., Saboor-Yaraghi, A.A., ve ark., (2015). Association of nesfatin-1 level with body composition, dietary intake and resting metabolic rate in obese and morbid obese subjects. *Diabetes Metab Syndr.* 9(4): 292-8

- Moreno-Navarrete, J.M., Catalan, V., Ortega, F., Gomez-Ambrosi, J., Ricart, W., Fruhbeck, G., Fernandez-Real, J.M., (2010). Circulating omentin concentration increases after weight loss. *Nutr Metab.* 7.
- Morrison, C. D., Morton, G. J., Niswender, K. D., Gelling, R. W., ve Schwartz, M. W., (2005). Leptin inhibits hypothalamic Npy and Agrp gene expression via a mechanism that requires phosphatidylinositol 3-OH-kinase signaling. *American Journal of Physiology. Endocrinology and Metabolism*, 289(6), E1051–E1057.
- Munzberg, H., ve Myers, M. G., Jr., (2005). Molecular and anatomical determinants of central leptin resistance. *Nature Neuroscience*, 8(5), 566–570.
- Musatov, S., Chen, W., Pfaff, D.W., Mobbs, C.V., Yang, X.J., Clegg, D.J., ve ark., (2007). Silencing of estrogen receptor α in the ventromedial nucleus of Estrogênio e controle da massa corporal hypothalamus leads to metabolic syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA*.104(7):2501-6.
- Myers, M. G., (2015). Leptin keeps working, even in obesity. *Cell metabolism*, 21(6), 791-792.
- Myers, M. G., Leibel, R. L., Seeley, R. J., ve Schwartz, M. W., (2010). Obesity and leptin resistance: distinguishing cause from effect. *Trends in Endocrinology&Metabolism*, 21(11), 643-651.
- Nakazato, M., Murakami, N., Date, Y., Kojima, M., Matsuo, H., Kangawa, K., ve ark., (2001). A role for ghrelin in the central regulation of feeding. *Nature*, 409(6817), 194–198.
- Narin, F., Atabek, M.E., Karakukcu, M., Narin, N., Kurtoglu, S., Gumus, H., Çoksevim, B., Erez, R., (2005). The association of plasma homocysteine levels with serumleptin and apolipoprotein B levels in childhood obesity. *Ann Saudi Med.* 25(3): 209–214.
- Onat, A., Uyarel, H., Türkmen, S., ve ark., (2004). *Türk Kardiyoloji Derneği*, 32:137–144.
- Onder, G., Liperoti, R., Russo, A., ve ark., (2006). Body mass index, free insulin-like growth factor I, and physical function among older adults: results from the ilSIRENTE study. *American Journal of Physiology*. 291(4):E829–E834.
- Ogiso, K., Asakawa, A., Amitani, H., Nakahara, T., Ushikai, M., Haruta, I., (2011). Plasma nesfatin-1 concentrationsin restricting-type anorexia nervosa. *Peptides*;32(1):150-3.
- Ostlund, R.E., Yang, J.W., Klein, S., Gingerich, R., (1996). Relation between plasma leptin concentration and body fat, gender,diet, age and metabolic covariates. *J Clin Endocrinol Metab*; 81: 3909– 13.
- Önal, Z. ve Adal, E., (2014). Çocukluk çağında obezite. *Okmeydanı Tıp Dergisi Ek*, (1), 39-44.
- Özata, M., (2003). Obezite tanı ve tedavisi. *Gata Basımevi*, Ankara, s.1-19.
- Özçam, H., (2009). Tip 2 diyabetli obez ve obez olmayanlarda leptin ve adiponektin düzeylerinin insulin direnci ile ilişkisi. 3. İç Hastalıkları Kliniği, Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi. Uzmanlık Tezi, İstanbul.
- Özen, Ş., ve Özen, G., (2011). Leptin Hormonu: Egzersiz ve Obezite İle İlişkisi. *e-Journal of New World Sciences Academy*, 6(2), 114-127.
- Özen, Ş. ve Tiryaki Sönmez, G., (2008). Ghrelin Hormonu ve Egzersiz. *Gazi Beden Eğitimi ve Spor Bilimleri Dergisi*, 3, 11-24.
- Pan, H.Y., Guo, L., Li, Q., (2010). Changes of serum omentin-1 levels in normal subjects and in patients with impaired glucose regulation and with newly diagnosed and untreated type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pr.*, 88(1):29-33.
- Pan, H., Guo, J. ve Su, Z., (2014). Advances in understanding the interrelations between leptin resistance and obesity. *Physiology&behavior*, 130, 157-169.
- Pan, W., Hsueh, H., Kastin, A.J., (2007). Nesfatin-1 crosses the blood-brain barrier without saturation. *Peptides*. 28(11):2223-8.
- Pasquali, R., (2006). Obesity and androgens: Facts and perspectives. *Fertility and Sterility*, 85(5), 1319–1340.
- Price, T.O., Samson, W.K., Niehoff, M.L., Banks, W.A., (2007). Permeability of the blood-brain barrier to a novel satiety molecule nesfatin-1. *Peptides*. 28(12):2372-81.
- Poehlman, E. T., (2005). Transversing the menopause: Change in energy expenditure and

- body composition. *Coronary Artery Disease*, 16(8), 511.
- Ramsay, T. G., (2003). Porcine leptin inhibits lipogenesis in porcine adipocytes. *Journal of Animal Science*, 81(12), 3008–3017.
- Rasmussen, M.H., Juul, A., Kjems, L.L., Hilsted, J., (2006). Effects of short-term caloric restriction on circulating free IGF-I, acid-labile subunit, IGF-binding proteins (IGFBPs)-1-4, and IGFBPs-1-3 protease activity in obese subjects. *European Journal of Endocrinology*;155(4):575–581.
- Rasmussen, M.H., (2010). Obesity, growth hormone and weight loss. *Molecular and Cellular Endocrinology*;316(2):147–153.
- Rebuffe-Scrive, M., Krotkiewski, M., Elfverson, J., Bjorntorp, P., (1988). Muscle and adipose tissue morphology and metabolism in Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 67:1122-8.
- Reeves, G.K., Pirie, K., Beral, V., Green, J., Spencer, E., Bull, D., (2007). Cancer incidence and mortality in relation to body mass index in the Million Women study: cohort study. *BMJ*. 335:1134.
- Reinehr, T., (2010). Obesity and thyroid function. *Mol Cell Endocrinol*, 316:165-71.
- Rodríguez, A., Ezquerro, S., Méndez-Giménez, L., Becerril, S., Frühbeck, G., (2015). Revisiting the adipocyte: a model for integration of cytokine signaling in the regulation of energy metabolism. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 309(8):E691-714.
- Rosmond, R., Bouchard, C., Bjorntorp, P., (2002). 5HT2A receptor gene promoter polymorphism in relation to abdominal obesity and cortisol. *Obes Res.* 10(7): 585-9.
- Ruige, J.B., Dekker, J.M., Blum, W.F., Stehouwer, C.D., Nijpels, G., Mooy, J., ve ark., (1999). Leptin and Variables of Body Adiposity, Energy Balance, and Insulin Resistance in a Population-Based Study. *Diabetes Care*, 22:1097-104.
- Santosa, S., Jensen, M.D., (2013). Adipocyte fatty acid storage factors enhance subcutaneous fat storage in postmenopausal women. *Diabetes*. 62(3): 775-782).
- Sáinz, N., Barrenetxe, J., Moreno-Aliaga, M. J., ve Martínez, J. A., (2015). Leptin resistance and diet-induced obesity: central and peripheral actions of leptin. *Metabolism*. 64(1), 35-46.
- Sancho, V., Trigo, M. V., Martin-Duce, A., Gonz, L. N., Acitores, A., Arnes, L., ve ark., (2006). Effect of GLP-1 on D-glucose transport, lipolysis and lipogenesis in adipocytes of obese subjects. *International Journal of Molecular Medicine*, 17(6), 1133–1137.
- Saremi, A., Asghari, M., Ghorbani, A., (2010). Effects of aerobic training on serum omentin-1 and cardiometabolic risk factors in overweight and obese men. *J Sport Sci.*, 28(9):993-8.
- Scarpace, P. J., ve Zhang, Y., (2009). Leptin resistance: a predisposing factor for diet-induced obesity. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 296(3), 493-500.
- Schwartz, M.W., Woods, S.C., Porte, D. Jr., Seeley, R.J., Baskin, D.G., (2000). Central nervous system control of food intake. *Nature*. 404(6778): 661-71.
- Schaffler, A., Neumeier, A., Herfarth, H., Furst, A., Scholmerich, J., Buchler, C., (2005). Genomic structure of human omentin, a new adipocytokine expressed in omental adipose tissue. *Bba-Gene Struct Expr.*, 1732(1-3):96-102.
- Schindler, A.E., (2009). Progesterone Deficiency and Endometrial Cancer Risk. *Review Maturitas*. 62(4):334-7. doi: 10.1016/j.maturitas.2008.12.018.
- Schmandt, R.E., Iglesias, D.A., Co, N.N., Lu, K.H., (2011). Understanding obesity and endometrial cancer risk: opportunities for prevention. *AJOG*. 205(6):518–525.
- Schmitz, K.H., Neuhauser, M.L., Agurs-Collins, T., ve ark., (2013). Impact of obesity on cancer survivorship and the potential relevance of race and ethnicity. *J Natl Cancer Inst.* 105:1344–1354
- Scott, K.M., McGee, M.A., Wells, J.E., Browne, M.A., (2008). Obesity and mental disorders in the adult general population. *J Psychosom Res*. 64:97–105.
- Scriba, P.C., Bauer, M., Emmert, D., ve ark., (1979). Effects of obesity, total fasting and re-alimentation on L-thyroxine (T4), 3,5,39-L-triiodothyronine (T3), 3,39,59-L-

- triiodothyronine (rT3), thyroxine binding globulin (TBG), cortisol, thyrotrophin, cortisol binding globulin (CBG), transferrin, alpha 2-haptoglobin and complement C'3 in serum. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 91(4):629-43.
- Seidell, J.C., Deurenberg, P., Hatvast, J.G., (1987). Obesity and fat distribution, in relation to health. Current insights and recommendations. *World Rev Nutr Diet*, 50:57-91.
- Seidell, J.C., Kopelman, P.G., Stock, J.M., (2000). Yağ Topografisi, In: Klinik Obezite, *Tekin Ciltevi*, 158-176.
- Semerçi, C. N. (2004). Obezite ve genetik. *Gülhane Tıp Dergisi*, 46(4), 353-359.
- Seufert, J., Kieffer, T.J., Leech, C.A., Holz, G.G., Moritz, W., Ricordi, C., Habener, J.F., (1999). Leptin Suppression of Insulin Secretion and Gene Expression in Human Pancreatic Islets: Implications for the Development of Adipogenic Diabetes Mellitus. *J ClinEndocrinol Metab*, 84:670-676.
- Silva, J.E., (1995). Thyroid hormone control of thermogenesis and energy balance. *Thyroid*. 5: 481-92.
- Sinha, M.K., Opentanova, I., Ohannesian, J.P., Kolaczynski, J.W., Heiman, M.L., Hale, J. (1996). Evidence of free and bound leptin in human circulation. *J Clin Invest*. 98:1277-82.
- Shimizu, H., Oh-I, S., Hashimoto, K., Nakata, M., Yamamoto, S., Yoshida, N., (2009). Peripheral administration of nesfatin 1 reduces food intake in mice: the leptin-independent mechanism. *Endocrinology*. 150(2):662-71.
- Sönmez, B., (2008). Plazma Adniopektin Düzeyi ve Diğer İnsülin Rezistansı Parametreleri ile Mide Kanseri Arasındaki İlişki, Uzmanlık Tezi, Dr.Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi 1. Dahiliye Kliniği, İstanbul : 81.
- Spranger, J., Kroke, A., Mohlig, M., Boeing, H., (2003). Adiponectin and protection against type2 diabetes mellitus. *Lancet*. 361(9362):1060.
- Stengel, A., Mori, M., Taché, Y., (2013). The role of nesfatin-1 in the regulation of food intake and body weight: recent developments and future endeavors. *Obes Rev*.14(11):859-70.
- Stengel, A., Taché, Y., (2011). Minireview: nesfatin-1—an emerging new player in the brain-gut, endocrine, and metabolic axis. *Endocrinology*.152(11):4033-8.
- Stengel, A., Goebel, M., Wang, L., Rivier, J., Kobelt, P., Mönnikes, H., (2009). Central nesfatin-1 reduces darkphase food intake and gastric emptying in rats: differential role of corticotropin-releasing factor2 receptor. *Endocrinology*;150(11):4911-9.
- Stewart, P.M., Larsen, P.R., Kronenberg, H.M., Melmed, S., Polonsky, K.S., Foster, D.W., Wilson, J.D., (2003). The adrenal cortex. *Williams textbook of endocrinology*. 10th ed, Philadelphia, Saunders, 491-539.
- Stewart, P.M., (2003). Tissue-specific Cushing's syndrome, 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase and the redefinition of corticosteroid hormone action. *Eur J Endocrinol*, 149:163-8.
- Støvring, R.K., Chen, J.W., Glinborg, D., ve ark., (2007). Bioactive Insulin-like Growth Factor (IGF) I and IGF-binding protein-1 in anorexia nervosa. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 92(6):2323-2329.
- Strata, A., Ugolotti, G., Contini, C., Magnati, G., Pugnoli, C., Tirelli, F, ve ark., (1978). Thyroid and obesity: survey of some function tests in a large obese population. *Int J Obes*, 2:333-40.
- Stengel, A., (2015). Nesfatin-1-more than a food intake regulatory peptide. *Peptides*, 72: 175-83.
- Strauss, J., Barbieri, R., (2004). Yen and Jaffe's Reproductive Endocrinology. 5th edition Saunders.
- Şafak, S., (2013). Obezitenin Biyokimyasal Açidan Değerlendirilmesi. Erciyes Üniversitesi. Eczacılık Fakültesi. Bitirme Tezi, Kayseri.
- Şahin, A., ve Yalnız, M., (2018). Obezite ve Gastrointestinal Sistem İlişkisi. *Fırat Tıp Dergisi*, 23, 22-29.
- Tan, B.K., Hallschmid, M., Kern, W., Lehnert, H., Randeve, H.S., (2011). Decreased cerebrospinal fluid/plasma ratio of the novel satiety molecule, nesfatin-1/NUCB-2, in obese humans: evidence of nesfatin-1/NUCB-2 resistance and implications for obesity treatment. *J Clin Endocrinol Metab*;96(4):E669-73.

- Tea, N.T., Castanier, M., Roger, M., (1975). Simultaneous radioimmunoassay of plasma progesterone and 17-hydroxyprogesterone normal values in children, in men and in women throughout the menstrual cycle and in early pregnancy. *J Steroid Biochem.* 6: 1509–1516
- Tomlinson, J. J., Boudreau, A., Wu, D. M., Salem, H. A., Carrigan, A., Gagnon, A., ve ark., (2010). Insulin sensitization of human preadipocytes through glucocorticoid hormone induction of forkhead transcription factors. *Molecular Endocrinology*, 24(1), 104–113.
- Topal, T., Öter, Ş., Korkmaz, A., (2009). Melatonin ve Kansere İlişkisi. *Genel Tıp Dergisi*, 19(3):137-14
- Tschop, M., Smiley, D.L., ve Heiman, M.L., (2000). Ghrelin induces adiposity in rodents, *Nature*. 407, 6806, 908-913.
- Tunçbilek, E., (2005). Obezite genetik bir hastalık mıdır? *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*, 48, 101-108.
- Turnbridge, W.M.G., Evered, D.C., Hall, R., Appleton, D., Brewis, M., Clark, F., ve ark., (1977). The spectrum of thyroid disease in a community. *The Wickham survey Clin Endocrinol.* 7: 481–5.
- Van Der Valk, E. S., Savas, M., Van Rossum, E.F. C., (2018). Stress and Obesity: Are There More Susceptible Individuals? *Curr Obes Rep.* 7(2): 193–203.
- Vendrell, J., El Bekay, R., Peral, B., Garcia-Fuentes, E., Megia, A., Macias-Gonzalez, M., ve ark., (2011). Study of the potential association of adipose tissue GLP-1 receptor with obesity and insulin resistance. *Endocrinology*, 152(11), 4072–4079.
- Vermeulen, A., (1976). Plasma levels and secretion rate of steroids with anabolic activity in man. *Environ Qual Saf* 5: 171–180
- Vikan, T., Schirmer, H., Njølstad, I., Svartberg, J., (2010). Low testosterone and sex hormone-binding globulin levels and high estradiol levels are independent predictors of type 2 diabetes in men. *Eur. J. Endocrinol.* 162 (4), 747-754.
- Vincent, R.P., Ashrafian, H., le Roux, C.W., (2008). Mechanisms of disease: the role of gastrointestinal hormones in appetite and obesity. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*; 5: 268-77
- Wang, C., Nieschlag, E., Swerdloff, R., Behre, H. M., Hellstrom, W. J., Gooren, L.J., Kaufman, J.M., Legros, J-J., Lunenfeld, B., Morales, A., Morley, J. E., Schulman, C., Thompson, I. M., Weidner, W., Wu, F.C.W., (2008). Investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males. *European Journal of Endocrinology*. 159 507–514
- Wang, Y., Jones, V. B., Urs, S., Kim, S., Soltani-Bejnood, M., Quigley, N., ve ark., (2004). The human fatty acid synthase gene and de novo lipogenesis are coordinately regulated in human adipose tissue. *The Journal of Nutrition*, 134(5), 1032–1038.
- Weltman, A., Weltman, J.Y., Hartman, M.L., Abbott, R. D., Rogol, A.D., (1994). Relationship between age, percentage body fat, fitness, and 24-hour growth hormone release in healthy young adults: effects of gender. *J Clin Endocrinol Metab*;78(3):543–8.
- West, J.B., (1991). Best And Taylor's Physiological Basis Of Medical practice 12th ed. *Williams and Wilkins*, 741,774.
- Wiper-Bergeron, N., Wu, D., Pope, L., Schild-Poulter, C., Hache, R.J., (2003). Stimulation of preadipocyte differentiation by steroid through targeting of an HDAC1 complex. *EMBO J* 22: 2135–2145
- World Health Organization - Obesity and overweight - Fact sheet N°311 – Erişim Tarihi:15.05.2020 [http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en
- Wu, F.C., Swanston, I.A., Baird, D.T. ,(1982). Raised plasma oestrogens in infertile men with elevated levels of FSH. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 16:39-47.
- Xia, S.F., Duan, X.M., Hao, L.Y., Li, L.T., Cheng, X.R., Xie, Z.X., Qiao, Y., Li, L.R., Tang, X., Shi, Y.H., Le, G.W., (2015). Role of thyroid hormone homeostasis in obesity prone. *Metabolism Clinical and Experimental*, 64, 566-79.
- Yang, R.Z., Lee, M.J., Hu, H., Pray, J., Wu, H.B., Hansen, B.C., Shuldiner, A.R., Fried, S.K., McLenithan, J.C., Gong, D.W., (2006). Identification of omentin as a novel depot-specific adipokine in human adipose tissue:

- possible role in modulating insulin action. *Am J Physiol-Endoc M*, 290(6):E1253-E61.
- Yavuz, C., (2015). Tokluk ve açlık hormonları, Beslenme Bilimi, Permalink 10.
- Yenigün, M., Türker, T., Ataoğlu, H.E., Temiz, L.E., Ahabab, S., (2005). From Obesity To Diabetes. *Haseki Tıp Bülteni*;43:1-12.
- Yiğitbaşı, T., Baskın, Y., Afacan, G., ve Harmanda, A., (2010). Obez Hastalarda Büyüme Hormonu, Leptin, Amilin, Glukagon Benzeri Peptid-1 Seviyeleri ile İnsülin Direnci Arasındaki İlişki, *Türk Biyokimya Dergisi* 35 (3): 177–182
- Yiş, U., Öztürk, Y., ve Büyükgebiz, B., (2005). Ghrelin: Enerji Metabolizmasının Düzenlenmesinde *Yeni Bir Hormon*, *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*, 48: 196-201.
- Zarjevski, N., Cusin, I., Vettor, R., Rohner-Jeanrenaud, F., ve Jeanrenaud, B., (1993). Chronic intracerebroventricular neuropeptide-Y administration to normal rats mimics hormonal and metabolic changes of obesity. *Endocrinology*, 133(4), 1753–1758.