

Obezite Patogenezi

Zafer PEKKOLAY^{1,a}

¹Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı, Diyarbakır, Türkiye

ÖZET

Obezite, vücutta aşırı yağ dokusunun birikmesiyle sonuçlanan, morbidite ve mortalite riskini artıran ve yaşam beklentisini belirgin bir şekilde azaltan karmaşık multifaktöryel bir hastalıktır. Obezite aşırı kalori alımı ve yetersiz kalori harcaması ile karakterizedir. Obezite bir hastalıktır. Suçlu hasta değil fizyoloji olabilir. Artan kanıtlar, obezitenin, sadece aşırı kiloda pasif birikimden ziyade, enerji denge sisteminin bir bozukluğu olduğunu düşündürmektedir.

Sedanter yaşam tarzı ve diyet alışkanlıklarında değişiklikler, hipotalamus ve gastrointestinal hormonların enerji dengesi ile olan ilişkileri, çevresel etkiler, endokrin bozucular, genetik, intrauterin dönemdeki kötü metabolik koşullar, kullanılan ilaçlar başlıca nedenlerdir.

Obezite patogenezi tam olarak aydınlatılmamıştır. Patogenezi aydınlatmaya yönelik çalışmalar yapılmalıdır. Diyet ve egzersizin ötesinde, kötü sosyoekonomik durum ve çevresel faktörler endokrin bozucular ve sedanter yaşam tarzı obezite riskine yol açar.

Anahtar Sözcükler: Obezite, Patogenez, Patofizyoloji.

ABSTRACT

Pathogenesis of Obesity

Obesity is a complex multifactorial disorder that increases the risk of morbidity and mortality, resulting in the accumulation of excess fat in the body, and significantly reduces life expectancy. Obesity is characterized by excessive calorie intake and inadequate calorie expenditure. Obesity is a disease. The Blame may be put on the physiology, but not on the patient. Increased evidence suggests that obesity is merely a disorder of the energy balance system, far from passive accumulation in excess.

Changes in sedentary lifestyle and dietary habits, the association of hypothalamus and gastrointestinal hormones with energy balance, environmental factors, endocrine disruptors, genetics, poor metabolic conditions in intrauterine period, drugs used are the main reasons.

Obesity pathogenesis is not fully understood. Studies to illuminate pathogenesis should be done. Beyond diet and exercise, bad environmental factors and socioeconomic status, endocrine disruptors and sedentary lifestyle lead to obesity risk.

Keywords: Obesity, Pathogenesis, Pathophysiology.

Obezite, aşırı yağ dokusunun birikmesiyle sonuçlanan, morbidite ve mortalite riskini artıran ve yaşam beklentisini belirgin bir şekilde azaltan karmaşık multifaktöryel bir hastalıktır. Obezite dünya çapında en yaygın ve maliyetli kronik hastalıklar arasındadır. Obezite insan sağlığını ciddi oranda tehdit eden önemli bir küresel problemdir (1). Obezite prevalansı sadece erişkinlerde değil, aynı zamanda çocuk ve ergenlerde de artmaktadır (2).

Genel olarak obezite, vücut kitle indeksi (BMI) temel alınarak tanımlanır, kilogram cinsinden ağırlık, metre kare olarak boya bölünür. 30 kg/m²'den daha yüksek bir BMI obezite olarak tanımlanır. Morbid obezite, BMI değeri 40 kg/m²'den yüksek olan hastaları tanımlar. Bazı çalışmalar, visseral obezite derecesini tanımlayan bel-kalça oranının, kardiyovasküler ve diğer morbiditeyle daha iyi korelasyon gösterdiğini göstermiştir.

Obezite aşırı kalori alımı ve yetersiz kalori harcaması ile karakterize kompleks, multifaktöryel bir hastalıktır. Kilo alımı, kalori alımı enerji harcamasını aştığında ortaya çıkar. Genetik ve çevresel etkiler de dahil olmak üzere birçok faktör, obezitenin gelişimine katkıda bulunabilir (3).

Obezitenin etiyojisi, genetik, hormonlar ve çevre arasında karmaşık bir etkileşimi içeren çok faktörlüdür. Obezite bir hastalıktır. Suçlu hasta değil fizyoloji olabilir. Artan kanıtlar, obezitenin, sadece aşırı kiloda pasif birikimden ziyade, enerji denge sisteminin bir bozukluğu olduğunu düşündürmektedir (4).

Bu derlemede obezitenin patogenezinin kısaca bahsedilmiştir.

Patogenez: Obezitenin patogenezi multifaktöryeldir.

1. Sedanter Yaşam Tarzı ve Diyet Alışkanlıklarında Değişiklikler

Günlük pratikte obezitenin en sık nedeni olarak görül-

^aYazışma Adresi: Zafer PEKKOLAY, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı, Diyarbakır, Türkiye
Tel: 05307898845
Geliş Tarihi/Received: 05.06.2018

e-mail: drpekkolay@gmail.com
Kabul Tarihi/Accepted: 20.06.2018

mektedir. Batı toplum bazı çalışmalarda toplumun sadece %20' sinin düzenli egzersiz yaptığı gözlenmiştir. Bir başka önemli ilişki, televizyon izlemek için harcanan zamanın uzunluğunun obeziteyi ve diabetes mellitus riskini öngörmesidir: her 2 saatlik artış,%14'lük diyabet riski ve %23'lük obezite riski ile ilişkilidir. Kırsal alandan kentlere olan göç sedanter yaşam tarzını artırmıştır. Yağ ve karbonhidrat miktarı çok yüksek hızlı yemek yeme kültürü, geceleri günlük kalorilerin %50'den fazlasını tüketme alışkanlıkları ve gece yemek-yeme obeziteye katkıda bulunur (5).

1.1. Enerji dengesi

Obezite uzun süreli olarak harcanacak kaloriden daha fazla miktarda kalori alınmasıyla ve bunun vücutta yağ olarak depolanmasıyla kolayca gelişebilir. Örnek olarak günde 200-250 kalori fazlalık bir yılda 5 kilo kadar bir kilo almına neden olabilir. Enerji alınımı ve enerji tüketimini kontrol etmek, enerji dengesinin sabit tutmanın ana mekanizmalarıdır (6).

Obezite için kural kabul ettiğimiz fazla kalori ve sedanter yaşam tarzı, enerji dengesini olumsuz yönde etkilemektedir.

2. Hormonlar, Nöronal Nedenler

2.1. Leptin: Leptin ilk keşfedildiğinde bilim dünyasında obezitenin tedavisi bulundu iddası gündeme gelmişti. Ancak daha sonradaki çalışmalarda sadece leptin eksikliği olanlarda obezite tedavisinde yararlı olduğu gözlemlendi. Aynı zamanda leptin düzeyi normal hatta yüksek olanlarda obezite gözlemlendi ve literatüre leptin direnci tanımı dahil edilmiş oldu (7).

Leptin adipositlerden sentezlenen miktarı adiposit kütleleriyle doğru orantılı olan, vücut enerji depolarının bir göstergesi olan bir hormondur. Biyolojik refah dönemlerinde seviyesi artan 'zenginlik' hormonu olarak da tanımlanmaktadır. Leptin miktarı arttıkça enerji alımı azalır, enerji tüketimi artar. Leptin eksikliği iştahı artırır, obezite ve diyabet yapar. Leptin beyinde iştahı baskılayan Proopiomelanokortin'i (POMC) artırır, iştahı artıran Nöropeptid Y'yi baskılar (8).

2.2. Ghrelin: Açlık hormonu olarak ünlenen ghrelin mideden salgınır, beyinde iştahı artırır. Kalori alınımı artırır. Termogenezi baskılayarak enerji kaybını azaltır. Biyolojik fakirlik hormonu olarak adlandırılabilir. Açken yüksek olan ghrelin seviyesiyemekle azalır (9).

3. Çevresel Etmenler ve Genler

Vücut boyutu, genetik, çevresel, endokrin, nörolojik, psikolojik, davranışsal ve gelişimsel faktörler arasındaki karmaşık etkileşimle belirlenir.

Çevrenin etkisi bilimsel olarak kanıtlanmıştır. Çevrenin vücut ağırlığı üzerindeki etkisinin dramatik örnekleri dünya çapında bildirilmiştir. Bu örnekler, belirli genetik geçmişlere sahip kişilerin, özellikle modern bir yaşam tarzına maruz kaldıklarında kilo almak ve obezite ile ilişkili hastalıklar geliştirmek için eğilimli olduklarını göstermektedir (10).

3.1. Ebeveyn obezitesi: Ebeveynleri obez olan bireylerin obez olma ihtimalleri normal bireylere göre iki kat yüksektir (11).

3.2. Emzirme: Çocukluk çağı ve erişkin obezitesini azaltır. Özellikle, anne sütü hem çocuklukta hem de yetişkinlikte enerji dengesi regülasyonunun programlanmasını etkileyerek, yenidoğan döneminde ve bebeklikte büyüme ve iştah kontrolünde yer alabilir. Anne sütü, günden güne metabolik durumu ve bebek beslenmesini etkileyerek değişmektedir, bu nedenle, daha büyük çocuklarda doz ve zamana bağlı bir ilişkinin daha düşük bir BMI ile korelasyon gösterebileceği gösterilmiştir. Ancak bu ilişkiyi tam olarak desteklemeyen çalışmalar da mevcuttur (12).

3.3. Perinatal dönem: Annenin sigara içmesi ve diyabeti obezite riskini artırır. Obez anneler gestasyonel diyabet ve preeklampsi gelişme riski taşırlar ve potansiyel olarak fetüsü kötü bir intrauterin ortama maruz bırakırlar. Maternal obezite fetal makrozomi ile bağlantılı olup, neonatal ve maternal morbiditenin artmasına neden olur. Maternal obezite ve gestasyonel kilo artışı çocukluk çağı obezitesi ile ilişkilidir ve bu etki yetişkinliğe uzanır. Çocukluk çağı obezitesi, daha sonraki yaşam obezitesini, dolayısıyla tip 2 diyabet ve kardiyovasküler hastalık olasılığını artırır (13).

3.4. Obezite ve Genetik: İnsan genom çalışmalarında obezite ile ilgili 140'tan fazla gen bölgesi tespit edilmiştir (14).

Aynı çevrede yaşayıp aşırı kalori alanlar ve sedanter yaşam tarzında olanların bir kısmında obezite olmasına rağmen bir kısmında olmaması obezite ve genetik ilişkiyi kolayca açıklayabilir.

Obezite, epigenetik ilişkiden kaynaklanır. Obezite genetik faktörlerinin fenotipik ifadesini değiştirir ve obezitenin çeşitli klinik belirtilerini ayırt etmeyi sağlar. Monojenik obezite, anormal beslenme davranışı ve endokrin bozuklukları olan nadir ve şiddetli erken başlangıçlı obezite olarak tanımlanır. Bu, esas olarak, gıda alımının hipotalamik kontrolünde önemli bir rol oynayan leptin-melanokortin yolunun genlerindeki otozomal resesif mutasyonlara bağlıdır. Melanocortin 4 reseptörü (MC4R) ile ilişkili obezite, obezite ve ek fenotiplerin değişken şiddetiyle karakterizedir. MC4R genindeki mutasyonlar, obez çocukların ve yetişkinlerin% 2-3'ünde bulunur; çoğunluğu heterozigottur (15). Obez bir bireyde mental retardasyon ve dismorfik bozukluklar varsa sendromdan şüphelenilmelidir. Otuza yakın mendelian kalıtılan bozukluk vardır. En yaygın ve iyi bilinen hastalıklar Prader-Willi ve Bardet-Biedl Sendromlarıdır (16).

Prader Willi Sendromu fetal gelişim geriliği, obezite, boy kısalığı, hiperfaji, mental retardasyon ve hipogonadizm ile karakterizedir. Hastalığın nedeni olarak 15. kromozomda paternal aktarılan gen ekspresyonunun azalması suçlanmaktadır. Hipotalamik disfonksiyon nedeniyle aşırı yeme davranışı mevcuttur (17).

Bardet Biedl Sendromu otozomal resesif kalıttır. Obezite, polidaktili, mental retardasyon, retinal dejenerasyon (retinitis pigmentosa), hipogonadizm, renal anomaliler ile karakterizedir. En belirgin özellikleri yaşamın erken döneminde gelişen obezite ve ciddi görme kaybıdır (18).

4. İlaçlar ve Obezite

Hastanın varsa kullandığı ilaçlar kilo alma potansiyeli açısından değerlendirilmelidir (Tablo 1) .

Tablo 1: Kilo alımı- ilaçlar (19 nolu referanstan uyarılmıştır).

Sınıf	Kilo alımını kolaylaştıran	Kilo nötral/kilo kaybı yapan
Psikiyatrik/Nörolojik		
Antipsikotikler	Olanzapin, klozapin, risperidon	Ziprasidone, ketiapin
Antidepresanlar	SSRI, Trisiklikler, lityum	Bupropion
Antiepileptikler	Valproat, gabapentin, karbamazepin	Topiramate, lamotrigine
Diyabet ilaçları	İnsülin Sülfonilüreler Thiazolidinedionlar	Metformin, Eksenatid, Akarboz, GLP-1 agonistleri
Steroid Hormonlar	OKS Kortikosteroidler	Bariyer yöntemi NSAID
Çeşitli ilaçlar	Antihistaminikler Alfa antagonistler Beta Blokerler	Dekonjestanlar ACE inhibitörleri Kalsiyumkanal blokerleri

Antipsikotikler, antidepresanlar, antiepileptik ilaçların kilo alma potansiyeli yüksektir.

Steroidler, oral kontraseptifler, antihistaminikler, bazı diyabet ilaçları, antihipertansifler kilo artışı yapabilirler (19).

Glukokortikoidler, hipotalamusta AMP ile aktive olan protein kinaz aktivitesindeki değişikliklerle iştahı uyandırır ve yağa karşı olan iştahı artırır. Kronik GC tedavisi veya hipotalamik-hipofiz-adrenal (HPA) aksın kronik hiperaktivasyonu durumu endokannabinoid sistemini uyandırır. Endokannabinoid gıda alımının güçlü bir düzenleyicisidir, enerji tüketimini azaltır ve karaciğerde yağ birikimini artırır (20).

4.1. Diyabet ilaçları: İnsülin, sülfonilüreler ve glitazonlar plaseboya göre anlamlı kilo almına neden olan antidiyabetik ajanlardır. Metformin ve Dipeptidil Peptidaz-4 (DPP-4) inhibitörleri kilo nötr olarak kabul edilir; sodyum glikoz kotransporter 2 (SGLT2) inhibitörleri ve GLP-1 reseptör analogları (GLP1RA) kilo kaybına neden olur (21).

4.2. Beta antagonistler: Kilo alımını metabolik hızı yavaşlatarak ve yağ yıkımını engelleyerek artırır (22).

4.3. Antipsikotik ilaçlar: Dopamin azalması iştahı artırır, prolaktin artışı iştahı artırır ve kilo alımını artırır. Antipsikotiklerin çoğu antihistaminik etkiler gösterirler. Bu etki iştahı artırır kilo alımını kolaylaştırır (23). Yüksek riskli hastalarda daha az metabolik aktif ilaç kullanımı metabolik bozuklukları önleyebilir (24).

Önleme

Değiştirilebilir nedenleri azaltmaya yönelik olarak yemek porsiyonu, kase, tabak, bardak büyüklüklerinin azaltılması, sağlıklı yiyeceklerin buzdolabının en kolay ulaşılabilir yerinde yer alması, şekerli içeceklerin tüketilmemesi, televizyon ve bilgisayar başında az zaman harcanması, ekran karşısında yemek yenilmemesi, sağlıklı alternatif atıştırmalıklar bulundurulması, paketlenmiş gıdaların sağlıklıdan sağlıksıza doğru yeşil, sarı ve kırmızı renk ile işaretlenmesi, bir öğünde çok fazla kalori almak yerine sık sık az yemenin özendirilmesi, egzersiz alışkanlığının erken yaşta edinilmesi, kilo fazlalığı olan bireylerin kilo verme motivasyonlarının sürekli canlı tutulması olarak sıralanabilir (11).

İleriye Dönük Beklentiler

Obezite patogenezi tam olarak aydınlatılmamıştır. Patogenezi aydınlatmaya yönelik çalışmalar yapılmalıdır. Bazı insanların daha kolay kilo almalarının altında yatan nedenlere odaklanmalıyız. Endokrin bozucular ve obezite patogenezi arasındaki ilişki kanıtlanmalıdır. Mikrobiyaya obezite ilişkisi ilgi uyandırmakta ve patogenezi çözmeye umudu taşımaktadır. Termogenezi sağlayan kahverengi yağ dokusunun artışı sağlanabilecek bilimsel verilere ihtiyaç duymaktayız.

Sonuç olarak: Obezite sadece yeme davranışı ve hareketsizliğin doğurduğu iradesel bir problem değildir. Vücuttaki kalori dengesinin bozukluğu sözkonusudur. Hipotalamustaki iştah ve enerji kontrol merkezleri obez hastalarda normal fizyolojiden sapmıştır. Yüksek kalorili ve yağlı yiyeceklerin beyin tarafından sevilmesi başka bir handikaptır. Diyetin ötesinde, sosyoekonomik durumdan kimyasal maruziyete ve sedanter yaşam tarzına kadar değişen çevresel faktörler obezite riski doğurabilir. Bu girdilerin obeziteye yatkınlık gösteren genetik, epigenetik ve gelişimsel faktörlerle nasıl etki ettiği, gelecekteki araştırmalar için anahtar bir sorudur.

KAYNAKLAR:

1. World Health Organisation. Global Database on Body Mass Index 2016.
2. Rayner G, Lang T. Clinical Obesity in Adults and Children. Wiley-Blackwell; Malden, USA: Obesity: Using the ecologic public health approach to overcome policy cacophony; 2009; 452-70.
3. Heymsfield SB, Wadden TA. Mechanisms, pathophysiology, and management of obesity. *N Engl J Med* 2017; 376:1492.
4. Hall KD, Guo J. Obesity energetics: body weight regulation and the effects of diet composition. *Gastroenterology* 2017; 152:1718-27.
5. M. Andrew Greganti and Marschall S. Runge Obesity Netter's Internal Medicine E-Book. Elsevier Health Sciences 2008; 4: 18-28.
6. Rosenbaum M, Leibel RL, and Hirsch J: Obesity. *N Engl J Med* 1997; 337: 396-408.
7. Kelesidis T, Kelesidis I, Chou S, et al. Narrative review: the role of leptin in human physiology: emerging clinical applications. *Ann Intern Med* 2010; 152: 93-100.
8. Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, et al. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N Engl J Med* 1996; 334: 292-5.
9. Wiedmer P, Nogueiras R, Broglio F, et al. Ghrelin, obesity and diabetes. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2007; 3: 705-12.
10. Pratley RE: Gene-environment interactions in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus: lessons learned from the Pima Indians. *Proc Nutr Soc* 1998; 57: 175-81.
11. Brown CL, Perrin EM. Obesity prevention and treatment in primary care. *Acad Pediatr* 2018; 2859: 308-5.
12. Marseglia L, Manti S, D'Angelo G, et al. Obesity and breastfeeding: The strength of association. *Women Birth* 2015; 28: 81-6.
13. Santangeli L, Sattar N, Huda SS. Impact of maternal obesity on perinatal and childhood outcomes. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2015; 29: 438-48.
14. Fall T, Mendelson M, Speliotes EK. "Recent advances in human genetics and epigenetics of adiposity: pathway to precision medicine?" *Gastroenterology* 2017; 152: 1695-706.
15. Huvenne H, Dubern B, Clément K, et al. Rare genetic forms of obesity: clinical approach and current treatments in 2016. *Obes Facts* 2016; 9: 158-73. doi: 10.1159/000445061.
16. Chung W.K. and Leibel R.L. Molecular physiology of syndromic obesities in humans. *Trends Endocrinol Metab* 2005; 16: 267-72.
17. Angulo MA, Butler MG, Cataletto ME. Prader-Willi syndrome: a review of clinical, genetic, and endocrine findings. *J Endocrinol Invest* 2015; 38: 1249-63.
18. Forsythe E, Beales PL. Bardet-Biedl syndrome. *Eur J Hum Genet* 2013; 21: 8-13.
19. Nicolai JP, Lupiani JH, Wolf AJ. An integrative approach to Obesity. In I Rakel D. Integrative Medicine. 3rd Ed. Elsevier Saunders, Philadelphia, PA Chapter 38. p. 364-75
20. Bowles NP, Karatsoreos IN, Li X et al. A peripheral endocannabinoid mechanism contributes to glucocorticoid-mediated metabolic syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA* 2015; 112: 285-290.
21. Van Gaal L, Scheen A. Weight management in type 2 diabetes: current and emerging approaches to treatment. *Diabetes Care* 2015; 38: 1161-72.
22. Welle S, Schwartz RG, Statt M, et al. Reduced metabolic rate during beta-adrenergic blockade in humans. *Metabolism* 1991; 40: 619-22.
23. Silverstone T, Smith G, Goodall E. Prevalence of obesity in patients receiving depot antipsychotics. *Br J Psychiatry* 1988; 153: 214-217.
24. Verhaegen AA, Van Gaal LF. Drug-induced obesity and its metabolic consequences: a review with a focus on mechanisms and possible therapeutic options. *J Endocrinol Invest* 2017; 40: 1165-74.