

## Obezite ve Endokrin Sistem

Kader UĞUR<sup>1,a</sup>

<sup>1</sup>Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Elazığ, Türkiye

### ÖZET

Obezite ciddi metabolik komplikasyonlara neden olurken, hayat kalitesini bozmakta ve erken ölüm artışlarına yol açmaktadır. Başta kardiyometabolik hastalıklar olmak üzere diğer sistemik anormalliklerin ortaya çıkışını kolaylaştıran önemli bir halk sağlığı problemidir. Endokrin sistemi ilgilendiren başlıca problemler, insülin direnci, metabolik sendrom, prediyabet, tip 2 diabetes mellitus, dislipidemi, hipertansiyon, polikistik over sendromu ve fertilité sorunlarıdır. Sonuç olarak; etyolojisinde multifaktöryel nedenler bulunan obezite dünyada epidemihaline gelmiştir. Obezitenin önlenmesi ulusal politikalar sayesinde yasal düzenlemeler yapılarak ayrıca medya, gıda ve sanayi işbirliği yardımıyla gerçekleştirileceği düşünülmektedir.

**Anahtar Sözcükler:** Obezite, İnsülin Direnci, Metabolik Sendrom, Tip 2 Diabetes Mellitus.

### ABSTRACT

#### Obesity and Endocrine System

Being associated with serious complications, obesity deteriorates the quality of life and causes increase in rates of early death. Since it leads to systemic problems, particularly metabolic abnormalities, obesity is one of the major public health issues. Insulin resistance, metabolic syndrome, prediabetic state, type 2 diabetes mellitus, dyslipidemia, hypertension, polycystic ovary syndrome and problems regarding fertility are possible results of obesity associated with the endocrine system. In conclusion, obesity, a major problem with multifactorial etiology has become an epidemic worldwide. In order to prevent obesity, governments need to set policies. The collaboration of food industry and media is considered to be very important in preventing this major health problem.

**Keywords:** Obesity, Insulin Resistance, Metabolic Syndrome, Tip 2 Diabetes Mellitus.

Obezite ciddi metabolik komplikasyonlara neden olurken, hayat kalitesini bozmakta ve erken ölüm artışlarına yol açmaktadır. Kardiyometabolik hastalıklar artmakta ve diğer sistemik problemler ortaya çıkmaktadır. Endokrin sistemi ilgilendiren başlıca problemler, metabolik sendrom, prediyabet, tip 2 diabetes mellitus (Tip 2 DM), dislipidemi, hipertansiyon, polikistik over sendromu ve obezlerde fertilité sorunlarıdır (1).

#### Obezite ve Metabolik Sendrom

İnsülin direnci sendromu veya Sendrom X olarak tanımlanmakta abdominal obezitenin spesifik fenotipi olarak koroner kalp hastalığına neden olan birçok metabolik risk faktörü ile ilişkisi bulunmaktadır. Bu sendrom içerisinde insülin direnci ile ilişkili hiperinsülinemi, bozulmuş glukoz toleransı ve Tip 2 DM, ayrıca hipertrigliseridemi ve düşük serum HDL-kolesterol düzeyleri ile karakterize dislipidemi ve hipertansiyon (HT) bulunmaktadır. Bunun dışında artmış serum apolipoprotein B ve düşük yoğun lipoprotein (LDL) düzeyleri, bozulmuş fibrinolitikle birlikte artmış plazminojen aktivatör inhibitör 1 (PAI1) düzeylerinin abdominal obezite ile olan ilişkileri saptanmıştır (2). Metabolik

sendrom sıklıkla aşikar obezitesi olanlarda görülmekle birlikte abdominal yağlanması olan normal vücut ağırlığına sahip olanlarda da rapor edilmiştir (3). Alttan yatan temel patojenik mekanizmanın insülin direnci olduğu düşünülmektedir. Fakat diyabetik olmayanlarda yapılan bir çalışmada insülin direncinin tek neden olmayacağı ve daha farklı faktörlerin olduğu üzerinde durulmuştur (4).

Abdominal obezite insülin direnci ile ilişkilidir. Bel çevresi ölçümü abdominal obezitenin değerlendirilmesine yarar. Vücut kitle indeksi (VKİ) ile elde edilemeyen bilgiler verir. Abdominal obezitesi olan hastalar kalp hastalığı, hipertansiyon, dislipidemi ve alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı açısından risk altındadır. Kadınlarda  $\geq 35$  (88 cm), erkeklerde  $\geq 40$  (102 cm) artmış bel çevresi olarak değerlendirilmekte ve kardiyovasküler riskin yüksek olduğunu göstermektedir. Asyalı kadınlarda  $\geq 31$  (80 cm) ve Asyalı erkeklerde  $\geq 35$  (90 cm) anormal kabul edilir (5).

Adipoz doku dışında ektopik olarak vücutta aşırı trigliserid birikiminin olması obezitenin metabolik komplikasyonları ile yakından ilişkilidir. Glukoz metabolizması sonucu kas dokusunda oluşan insülin direnci,

<sup>a</sup>Yazışma Adresi: Kader UĞUR, Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Elazığ, Türkiye  
Tel: 0424 233 3555  
Geliş Tarihi/Received: 05.06.2018

e-mail: kaderaksoy06@hotmail.com  
Kabul Tarihi/Accepted: 20.06.2018

trigliseridin kas hücresi içerisindeki konsantrasyonu ile korele bulunmuştur (6). Ek olarak intrahepatik aşırı trigliserid birikimi bir seri kardiyometabolik anormallikler olan Tip2DM, dislipidemi (yüksek plazma trigliserid, düşük plazma HDL-C veya her ikisi), HT, metabolik sendrom, kardiyovasküler sistem hastalıkları ve multiorgan insülin direncini kapsamaktadır (7).

### Obezite ve Prediyabet

Obezitede insülin direnci ile başlayan metabolik disfonksiyon, metabolik sendrom ve prediyabete ilerlemektedir (8). Dünyada olduğu gibi ülkemizde de prediyabet sıklığının artması, ayak üstü hızlı yenen sağlıklı besinlerle karbonhidrattan ve rafine şekerden zengin, bitkisel liflerden fakir, aşırı yağlı beslenme şekli obeziteye yol açan önemli faktörlerden biridir. Yine stres kaynaklarının artması ve etnik grupsal etkilerin de rol oynaması muhtemeldir (9). Diyabet öncüsü olan prediyabette bozulmuş açlık glukozu (BAG) ve bozulmuş glukoz toleransı (BGT)'nin patogenezdaki rolleri: BGT daha çok iskelet kasında insülin direnci ile ilişkili iken BAG artmış glukoneojenez ile ilişkilidir. Kombine durumda hepatik ve ekstrahepatik insülin direnci ve artmış glukoneojenez vardır (10). Stephan N ve arkadaşları (11) yayınladığı çalışmalarında insülin sekresyon yetersizliğinin, insülin direncinin, visceral obezitenin ve nonalkolik yağlı karaciğer hastalığının varlığının prediyabetik dönemde, diyabete gidiş sürecinde etkili faktörler olduğunu belirtmişlerdir. Yapılan bir çalışmada obezlerde normal kilolu kişilere göre glukoz metabolizmasında bozukluk olmadan geçen süre 10 yıldan daha kısa olarak saptanmıştır (12). Çocuklarda yapılan başka bir çalışmada prediyabet prevalansı obez çocuklarda %19.5, morbid obezlerde ise % 27.3 olarak saptanmıştır (13).

### Obezite ve Tip2 DM

Dünya genelinde Türkiye dahil olmak üzere diyabet sıklığı %12-15 civarındadır (14). Son 25 yıl içerisinde obezite prevalansındaki hızlı artış nedeniyle Amerika'da diyabet sıklığı yaklaşık %25 oranında artışa neden olmuştur (15). 2015 yılında Amerika'da 29.3 milyon diyabetli varken, ülkemizde 2010 yılında yapılan TURDEP 2 çalışmasında prevalans % 13.7 olarak saptanmıştır (16, 17). NHANES III verilerine göre diyabet tanısı alan kadın ve erkeklerin yaklaşık 2/3'ünün VKİ 27kg/m<sup>2</sup> veya daha yüksek saptanmıştır. Diyabet sıklığında artış ile VKİ arasında lineer bir ilişki bulunmaktadır. NHANES III'te diyabet için risk, VKİ 25-29.9 kg/m<sup>2</sup> olanlarda %2, VKİ 30-34.9 kg/m<sup>2</sup> arasında olanlarda %8 ve VKİ> 35 kg/m<sup>2</sup> olanlarda %13 daha fazla bulunmuştur (18). Ayrıca diyabet riskinde artış abdominal yağ dokusu, bel çevresi, bel/kalça oranı, bel/uyluk oranı ve bel/boy oranında artışlarda gerçekleşmektedir (19). Yetişkin dönemdeki aşırı kilo artışı diyabet riskini artırmaktadır. 18-20

yaşlarında iken alınan 5-10 kg fazla kilo artışı aynı yaşlarda sabit kalan kilo almalarına göre 3 kat daha fazla diyabet riski bulunmaktadır (20).

### Obezite ve Dislipidemi

Obezite çeşitli lipid anormallikleri ile ilişkilidir. Bunlar, yüksek yoğun lipoprotein (HDL) kolesterol düzeylerinde azalma, düşük yoğun lipoprotein (LDL) partiküllerinde artış olmasıdır. Bu ilişki abdominal obezitesi olanlarda özellikle daha düşüktür (21).

### Obezite ve Hipertansiyon

Obezite, HT gelişimine katkıda bulunan kan volümünde ve sistemik vasküler dirençte artışla birlikte. "National Health and Nutrition Examination Survey" (NHANES) çalışmasında VKİ 25 kg/m<sup>2</sup> üzerinde olan kadınlarda 5-9.9 kg fazlalığının HT gelişme riskini 1.7 kat, 25 kg ve üzerindeki fazlalığın ise 5.2 kat artırdığı gösterilmiştir (15).

Obezite ve hipertansiyon birlikteliği iyi bilinmesine rağmen mekanizmalar kompleks ve multifaktöryel olup henüz net olarak belli değildir. Yapılan çalışmalarda obezitede hipertansiyonun sıvı retansiyonu ile ilgili olduğunu göstermektedir. Sıvı retansiyonunun insülin direnci, böbrekte yapısal değişiklikler, vasküler fonksiyondaki değişimler, sempatik sinir sistemi, renin-angiotensin-aldosteron sistem (RAS) aktivasyonu ve hipotalamo-hipofizer-adrenal (HHA) aksındaki değişimlerle ilgili olduğu belirtilmiştir (22).

Bir meta analizde 135.715 HT hastası değerlendirilmiş, tüm antihipertansif ilaç gruplarının VKİ'nden bağımsız olarak aynı miktarda kardiyovasküler olayları önlediği rapor edilmiştir. Fakat diüretik ve beta blokerlerin glukoz intoleransı yapıcı etkileri ve beta blokerlerin obeziteye eğilimi artırıcı etkileri nedeniyle obez olup HT olan hastalara öncelikli ACE inhibitörleri, ARB'lerinin ve kalsiyum kanal blokerlerinin kullanımının uygun olacağı düşünülmektedir (23).

### Obezite ve Polikistik Over Sendromu

Polikistik over sendromu (PKOS) olan kadınlardaki obezite ortalaması sağlıklı kadınlardaki obezite ortalamasından daha yüksektir. PKOS'lu kadınların %35-60'ı obezdir. Bu sentripetal obezitedir, VKİ normal PKOS'lu kadınlarda da abdominal obezite daha fazladır. Hiperandrojenemi ve insülin rezistansı genellikle bu tip obezite ile bağlantılıdır. PKOS'lu kadınlarda insülin direnci, hirsutizm, oligoamenore, hiperandrojenemi, diabetes mellitus ve infertilite sık görülen metabolik komplikasyonlardır (24).

Obezitenin eşlik ettiği hiperinsülinemi, ovaryan androjen üretimine sebep olan gonadotropin benzeri etki gösterir ya da direkt gonadotropin sekresyonunda bozukluklara sebep olur. Obezitenin neden olduğu çeşitli büyüme ve inflamasyon faktörleri ovaryan androjen üretimini uyarmaktadır. Karaciğerden seks hormon

bağlayıcı globulin (SHBG) sekresyonu azalmakta böylece periferde androjenlerin etkinliği artarak hiperandrojenizm ve hirsutizm tablosu ortaya çıkmaktadır. Ayrıca PKOS' lu kadınlarda artmış abdominal obezite kilo almından bağımsız olarak infertilite ve gebelik komplikasyonları ile ilişkili olduğu saptanmıştır (25). PKOS'lu hastalarda %25 oranında metabolik sendrom izlenmektedir (26).

### Obezite ve Fertilite Sorunları

Kadınlarda aşırı kilo alınımın infertiliteyi arttırdığını gösteren birçok çalışma bulunmaktadır (27). Obezitenin infertilite üzerindeki etkisinin birçok nedeni bulunmaktadır. Adipoz dokudan salgılanan çeşitli adipositokinlerin gonadotropinler üzerinde negatif etkileri bulunmaktadır. İnsülin direnç durumundan etkilenen fonksiyonel hiperandrojenizm ve hiperinsülinemisinin

önemli bir rol oynadığı görülmektedir (28). Kadınlarda obezite, düşük riskini arttırabilir ve VKİ 30 kg/m<sup>2</sup>'yi aştığında yardımcı üreme teknolojileri ile elde edilen gebeliğin sonuçlarını olumsuz etkileyebilir.

Erkeklerde obezite nedeniyle insülin direnci artmakta buna bağlı olarak seks hormon bağlayan globülin düzeyleri azalmakta ve sonuçta testosteron düzeyi düşmektedir. Azalan testosteron yağ dokusunda artış ve kas dokusunda azalmaya neden olmaktadır (29).

Sonuç olarak; etyolojisinde multifaktöryel nedenler bulunan obezite dünyada epidemik haline gelmiştir ve çok ciddi komplikasyonlarla ölüm artışlarına neden olmaktadır. Obezitenin önlenmesinin ulusal politikalar sayesinde yasal düzenlenmeler yapılarak ayrıca medya, gıda ve sanayi işbirliği yardımıyla gerçekleştirilebileceği düşünülmektedir.

### KAYNAKLAR

- Adams KF, Schatzkin A, Harris TB, et al. Overweight, obesity, and mortality in a large prospective cohort of persons 50 to 71 years old. *N Engl J Med* 2006; 355: 763-78.
- Lemieux I, Pascot A, Couillard C, et al. Hypertri-glyceridemic waist: A marker of the atherogenic metabolic triad (hyperinsulinemia; hyperapo-lipoprotein B; small, dense LDL) in men? *Circulation* 2000; 102: 179-84.
- Ruderman N, Chisholm D, Pi-Sunyer X, et al. The metabolically obese, normal-weight individual revisited. *Diabetes* 1998; 47: 699-713.
- Meigs JB, D'Agostino RB, Wilson WF, et al. Risk variable clustering in the insülin resistance syndrome. *Diabetes* 1997; 46: 1594-1600.
- Janssen I, Katzmarzyk PT, Ross R. Waist circumference and not body mass index explains obesity-related health risk. *Am J Clin Nutr* 2004; 79: 379.
- Krissak M, Falk Petersen K, Dresner A, et al. Intramyocellular lipid concentrations are correlated with insulin sensitivity in humans: a 1H NMR spectroscopy study. *Diabetologia* 1999; 42: 113-6.
- Perry RJ, Samuel VT, Petersen KF, et al. The role of hepatic lipids in hepatic insulin resistance and type 2 diabetes. *Nature* 2014; 510: 84-91.
- Ibrahim M, Tuomilehto J, Aschner P, et al. Global status of diabetes prevention and prospects for action: A consensus statement *Diabetes Metab Res Rev*. 2018 May 14:e3021. doi: 10.1002/dmrr.3021. [Epub ahead of print].
- Lam DW, LeRoith D. The worldwide diabetes epidemic. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2012; 19: 93-6.
- Faerch K, Borch-Johnsen K, Holst JJ, et al. Pathophysiology and aetiology of impaired fasting glycaemia and impaired glucose tolerance: does it matter for prevention and treatment of type 2 diabetes? *Diabetologia* 2009; 52: 1714-23.
- Collins R, Reith C, Emberson J et al. Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy. *Lancet* 2016; 388: 2532-61.
- Ligthart S, van Herpt TT, Leening MJ, et al. Lifetime risk of developing impaired glucose metabolism and eventual progression from pre-diabetes. *Lancet Diabetes Endocrin* 2016; 4: 44-51.
- Propst M, Colvin C, Griffin RL, et al. Diabetes and prediabetes are significantly higher in morbidly obese children compared with obese children. *Endocr Pract* 2015; 21: 1046-53.
- Boulton AJ, Armstrong DG, Albert SF, et al. Comprehensive foot examination and risk assessment: a report of the task force of the foot care interest group of the American Diabetes Association, with endorsement by the American Association of Clinical Endocrinologists. *Diabetes Care* 2008; 31: 1679-85.
- Cowie CC(1), Rust KF, Ford ES, Eberhardt MS, et al. Full accounting of diabetes and pre-diabetes in the U.S. population in 1988-1994 and 2005-2006. *Diabetes Care* 2009; 32: 287-94.

16. International Diabetes Federation. Diabetes Atlas, 7th Edition, Brussels, 2015.
17. Satman I, Omer B, Tutuncu Y, et al; TURDEP-II Study Group. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. *Eur J Epidemiol* 2013; 28: 169-80.
18. Flegal KM, Carroll MD, Kuczmarski RJ, et al. Overweight and obesity in the United States: prevalence and trends, 1960-1994. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1998; 22: 39-47.
19. Li C, Ford ES, Zhao G, et al. Waist-to-thigh ratio and diabetes among US adults: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Diabetes Res Clin Pract* 2010; 89: 79-87.
20. Chan JM, Rimm EB, Colditz GA, et al. Obesity, fat distribution, and weight gain as risk factors for clinical diabetes in men. *Diabetes Care* 1994; 17: 961-9.
21. Brown CD, Higgins M, Donato KA, et al. Body mass index and the prevalence of hypertension and dyslipidemia. *Obes Res* 2000; 8: 605-19.
22. Rocchini AP. Obesity Hypertension. *AJH* 2002; 15: 50-52.
23. Ying A, Arima H, Czernichow S, et al: Effects of blood pressure lowering on cardiovascular risk according to baseline body-mass index: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2015; 385: 867-74.
24. Lim SS, Norman RJ, Davies MJ, et al. The effect of obesity on polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev* 2013; 14: 95-109.
25. Ehrmann DA. Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 2005; 352: 1223-36.
26. Yildirim B, Sabir N, Kaleli B. Relation of intra-abdominal fat distribution to metabolic disorders in nonobese patients with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2003; 79: 1358- 64.
27. Metwally M, Li TC, Ledger WL. The impact of obesity on female reproductive function. *Obes Rev* 2007; 8: 515-23.
28. Pasquali R, Pelusi C, Genghini S, et al. Obesity and reproductive disorders in women. *Hum Reprod Update* 2003; 9: 359-72.
29. Kapoor D, Malkin CJ, Channer KS, et al. Androgens, insulin resistance and vascular disease in men. *Clin Endocrinol* 2005; 63: 239-50.