

Obezite ve Periodontitis

Oğuz Köse, Varol Çanakçı, Taner Arabacı, Ebru Sağlam

Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji AD, Erzurum - Turkey

Yazışma Adresi / Address reprint requests to: Oğuz Köse
Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji AD, Erzurum - Turkey
Elektronik posta adresi / E-mail address: dtoguzkose61@hotmail.com
Kabul tarihi / Date of acceptance: 19 Mart 2012 / March 19, 2012

ÖZET

Obezite ve periodontitis

Obezite vücut sağlığını bozacak ölçüde yağ dokusundaki anormal veya aşırı yağ birikmesidir. Obezitenin ve aşırı kilonun temel nedeni diyetle alınan enerji miktarı ile metabolizma ve fiziksel aktiviteler sırasında harcanan enerji miktarı arasındaki düzensizliktir. Aşırı kilo ve obezite prevalansı, dünyanın çeşitli bölgelerindeki gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde ciddiye dikkate alınması gereken oranlara ulaşmıştır. Obezite başta tip 2 diyabet, hipertansiyon ve kardiyovasküler sistem hastalıkları olmak üzere pek çok kronik iltihabi hastalık ve kanser gelişimi için temel bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Son dönemdeki çalışmalar obezitenin ağız hastalıkları, özellikle de periodontitis ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Obezite ve periodontal hastalıklar arasındaki ilişkiyi ortaya koyan biyolojik mekanizmalar tam olarak aydınlatılmamışsa da, yağ doku kaynaklı sitokin ve hormonların anahtar role sahip olabilecekleri düşünülmektedir. Bu hormon ve sitokinler aşırı iltihabi cevaba neden olarak periodontitis ve diğer kronik enflamatuvar hastalıkların patogenezinin katkı sağlayabilir. Son yıllarda obezite ile periodontal hastalıklar arasındaki ilişkiyi açıklamaya yönelik pek çok çalışma yapılmıştır. Bu derlemenin amacı güncel çalışmalar ışığında obezite periodontitis ilişkisini incelemektir.

Anahtar sözcükler: Obezite, aşırı kilo, periodontitis, enflamasyon

ABSTRACT

Obesity and periodontitis

Obesity is defined as abnormal or excessive fat accumulation that may impair health. The basic cause of obesity and overweight is the disarrangement between the energy spent on physical activities and metabolism and quantity of the energy gained by the way of nutrition. Overweight and obesity prevalence reached to significant rates in developing and developed countries on various regions of the world. Obesity is regarded as a basic risk factor especially for type 2 diabetes, hypertension, cardiovascular system diseases and many other chronic inflammatory diseases and evolution of cancer. Although the biological mechanisms that betray the relation between obesity and periodontal diseases haven't been totally illustrated, it's thought that the adipose tissue derived cytokines and hormones may have an important role. These hormones and cytokines may assist pathogenesis of the other chronic inflammatory diseases by causing hyperinflammatory response. In recent years, many studies were carried out in order to explain the relationship between obesity and periodontal diseases. Aim of this compilation is to analyze the relationship between obesity and periodontitis under the illustration of actual information.

Key words: Obesity, overweight, periodontitis, inflammation

OBEZİTEYE GENEL BAKIŞ

Tanım ve Tanı Yöntemleri

'Yaşı, cinsiyeti ve boyu göz önünde tutulduğunda, kişinin ideal kilosunu %20 veya daha fazla oranda aşması durumu' obezitenin geleneksel bir tanımıdır (1). Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) tanımına göre obezite; vücut sağlığını bozacak ölçüde yağ dokusunda (adipoz dokuda) anormal veya aşırı yağ birikmesidir. Obezitenin ve aşırı kilonun temel nedeni diyetle alınan enerji miktarı ile metabolizma ve fiziksel aktiviteler sırasında harcanan enerji miktarı arasında diyetle alınan enerji miktarı lehindeki düzensizliktir (2). Obezite tip 2 diyabet, hiperlipidemi, kardiyovasküler hastalıklar (KVH), hipertansiyon (HT) ve kolelityaz (safra taşı oluşumu) gibi kronik hastalıklar için temel bir risk faktördür (3-6). Son dönemdeki çalışmalar obezitenin ağız hastalıkları,

özellikle de periodontitis ile ilişkili olduğunu göstermiştir (7-14). Geçmişten günümüze gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde obez bireylerin sayısında kademeli bir artış gözlenmiştir (15-17).

Epidemiyolojik çalışmalarda sıklıkla kullanılan tanı yöntemleri olarak; beden-kitle indeksi (BKİ), bel çevresi (BÇ), kalça çevresi (KÇ), bel-kalça oranı sayılabilir. Bunun dışında daha çok bilimsel aktivitelerde kullanılan tanı yöntemleri olarak; triceps deri kıvrım kalınlığı, hidrodensitometri, biyo-elektrik impedans kiti, dual enerji X ışını absorbtometre, bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans görüntüleme yöntemleri, maksimum oksijen tüketimi sayılabilir (18,19).

BKİ ucuz, basit ve güvenilir bir yöntem olduğundan en sık kullanılan obezite tanı yöntemidir. Kişinin kilogram (kg) cinsinden ağırlığının metre (m) cinsinden boyunun karesine (m²) bölünmesi ile (kg/m²) BKİ değeri elde edilir. Tablo 1'de DSÖ tarafından yapılan BKİ değerlerine göre düşük

Tablo 1: Dünya Sağlık Örgütü'nün BKİ değerleri ile ilgili düşük ağırlık, aşırı kilo ve obezite sınıflaması (DSÖ, 1995, 2000, 2004)

| Obezite sınıflandırması | BKİ (kg/m ²) Sınır değerler | Ayrıntılı sınır değerler |
|-----------------------------------|--|--|
| Düşük ağırlık | <18.50 | <18.50 |
| Aşırı zayıflık | <16.00 | <16.00 |
| Ortalama zayıflık | 16.00-16.99 | 16.00-16.99 |
| Normale yakın zayıflık | 17.00-18.49 | 17.00-18.49 |
| Normal ağırlık | 18.50-24.99 | 18.50-22.99 23.00-24.99 |
| Aşırı ağırlık (overweight) | >25.00 | >25.00 |
| Pre-obezite | 25.00-29.99 | 15.00-27.49 27.50-29.99 |
| Obezite | >30.00 | >30.00 |
| Sınıf I obezite | 30.00-34.99 | 30.00-32.49 32.50-34.99 |
| Sınıf II obezite | 35.00-39.99 | 35.00-37.49 37.50-39.99 |
| Sınıf III obezite | >40.00 | >40.00 |

BKİ: Beden-Kitle İndeksi. Sınır Değerler: Asya toplumları hariç diğer toplulukları sınıflandırmaya imkân vermektedir. Ayrıntılı Sınır Değerler: Asya toplumlarını da kapsayan daha ayrıntılı sınır değerleri kapsamaktadır. DSÖ uluslararası karşılaştırmalara da imkân veren bu sınıflamanın kullanılmasını tavsiye etmektedir.

ağırlık, aşırı kilo ve obezite sınıflaması gösterilmektedir. Asyalılar için obezite ölçütleri modifiye edilmiştir. BKİ<18.50 ise düşük ağırlıklı, 18.5-22.9 arası ise normal kilolu, 23-24.9 arası ise aşırı kilolu, 25-29.9 arası ise sınıf I obez ve BKİ>30 ise sınıf II obez olarak sınıflanmıştır.

BMI'nın Dezavantajları;

1. Vücut kompozisyonunu değerlendirmemektedir. Vücut yağ, kas ve kemik yükünün birbirlerine oranları hakkında fikir vermemektedir. Örneğin, atletik ve kaslı yapıya sahip sporcuların BMI değeri >30 kg/m²'den büyük olabilir, bu durum onların obez olduğunu göstermez, çünkü kas yükünün fazlalığı nedeniyle ağırlık artmıştır, oysa ki bu tip sporcularda yağ yüzdesi çok düşüktür.

2. Abdominal obeziteyi değerlendirememektedir.

Yapılan çalışmalar total vücut yağından ziyade visseral abdominal yağ miktarının KVH'lar ve kanser riskinin öngörülmesi açısından daha belirleyici ve yararlı bir ölçüt olduğunu göstermiştir (20). Periferik yağ ile kıyaslandığında abdominal yağ miktarı sağlık riski açısından daha fazla tehlike taşımaktadır. Abdominal obeziteyi belirlemek için sıklıkla kullanılan yöntemlerden bazıları olarak bel çevresi (BÇ), kalça çevresi (KÇ), bel-kalça oranı sayılabilir. Bel çevresi açısından yüksek risk sınırı kadınlar için ≥ 88 cm, erkekler için ise ≥ 102 cm'dir (21). Asyalılar için modifiye edilen sınır değerler ise kadınlar için ≥ 80 cm, erkekler için ise ≥ 90 cm'dir (22).

Etiyoloji

Obezite vücut enerji dengesindeki bozulmanın bir sonucudur. Bireyin enerji alımı harcanan enerji miktarını aşılırsa sonuçta ağırlık artışı gerçekleşir (23). Bireyin günlük enerji alımı, harcanan enerji miktarını progresif olarak her gün %5 aşarsa, bir yılın sonunda ortalama 5 kg ağırlık artışı olur. Bu durum yıllara yayılırsa birey klinik obez olma adaydır (24).

Pek çok genetik ve çevresel faktör enerji dengesini ve dolayısıyla obeziteyi etkilemektedir. Belli genler bireyin obeziteye yatkınlığını arttırsa da, tek başına popülasyondaki obezite prevalansındaki hızlı artışı açıklayamamaktadır. 'Obezogenik' çevresel faktörlerin de obezite üzerinde önemli etkisi vardır. Yüksek kalorili yiyeceklerin aşırı miktarda tüketimi, fiziksel aktivitede azalma ve stresi obezogenik faktörler arasında sayabiliriz.

A. Genetik Faktörler

Pek çok çalışma çok sayıda biyolojik ve genetik faktörün bireyin obeziteye yatkınlığını artırdığını göstermiştir. Küçük yaşta evlatlık verilen çocukların BKİ değerleri evlat edinen ebeveynlerinden ziyade biyolojik ebeveynlerinin BKİ değerleri ile çok daha uyumlu bulunmuştur (25-31). Hayvanlarda obezite ile ilişkili pek çok tek gen keşfedilmişse de, insanlarda obezite ile ilişkili az sayıda gen belirlenmiştir (32). Obezite ile ilişkili olduğu kanıtlanan ve en sıklıkla karşılaşılan gen

melanokortin-4 reseptör genidir. Obezlerde %4 oranında rastlanmıştır ve iştahı baskılayıcı fonksiyon görmektedir. Bu gendeki defekt şiddetli obezite ile ilişkilidir (33,34). Vücut ağırlığı ve yağ doku düzenlenmesinden sorumlu olan leptin geni (ob geni) de obezite ile yakından ilişkilidir. Bu genin yetersizliği çocuklarda şiddetli obezite ile ilişkili bulunmuştur. Leptin yetersizliğinin tedavisi ile kilo kaybı gerçekleştiği gösterilmiştir (35,36). PPAR (peroksizom proliferatör aktivatör reseptör) ve PC-1 (prohormon konvertaz 1) genleri obezite ile ilişkili diğer genlerdendir (32,37,38).

Tek gendeki defektin obeziteye neden olduğu belirlenmiş ise de, toplumdaki obezite vakalarının çok büyük bir kısmında poligenik defektler belirlenmiştir. 250'nin üzerinde gen veya kromozomal bölge obezite ile ilişkili bulunmuş ve bunların büyük bir kısmının enerji alımı ve harcanması ile ilişkili proteinleri kodladıkları düşünülmektedir. Obeziteye yatkınlığı artıran çoklu genler muhtemelen çevresel faktörlerle etkileşerek günümüzdeki yaygın obezite prevalansına neden olmaktadır (25).

B. Çevresel Faktörler

Yüksek kalorili yiyeceklerin fazla tüketilmesi, fiziksel aktivitelerin kısıtlanması ve stresli yaşantı obezite riskini artırmaktadır. Yoğun kalorili diyet ve obezite gelişimi arasındaki ilişki kuvvetlidir. Şekerli içecek tüketim miktarı ve obezite arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalar yakın bir ilişki bildirmişlerdir. Çalışmalar çocuklarda (39) ve kadınlarda (40) şekerli içecek tüketimi ve kilo artışı arasındaki ilişkiyi ortaya koymuştur.

Obezite gelişiminde ekonomik faktörler çok önemli bir role sahiptir (1). Yağ ve şeker miktarı yüksek olan kalorili yiyecekler baklagil ve sebzelere göre daha ucuz olmaları nedeniyle market ve restoranlarda daha yoğun olarak talep görmektedir (41).

Diyetteki düzensizliklerin yanı sıra fiziksel aktivitelerdeki azalma da obezite gelişiminde önemli bir role sahiptir. Diyetle alınan kalori miktarı ile metabolik faaliyetler ve fiziksel aktiviteler sırasında harcanan kalori miktarı dengeli olmalıdır. Teknolojik gelişmeler insanların günlük görevlerini yerine getirirken harcamaları gereken çaba ve enerjiyi azaltmaktadır. İnsanlar ulaşım ihtiyaçlarını araçlarla gidermekte, televizyon (TV) ve bilgisayar karşısında daha fazla vakit geçirmekte, sokak faaliyetlerine ise daha az ilgi göstermektedir (42). TV karşısında geçirilen zaman ile çocukluk dönemi obezite geli-

şimi arasındaki ilişki önemli bulunmuştur. ABD'de çocukların %26'sının günlük 4 saatten fazla, %67'sinin ise en az 2 saatlik vaktini TV karşısında geçirdiği bilinmektedir. Çocuklar TV seyredirken oldukça hareketsizdirler ve bu sırada kalorili yiyecekleri daha fazla tüketme eğilimindedirler (43).

Psikolojik durumun obezite ve periodontitis ile ilişkisini incelemeyi amaçlayan bir çalışmada aşırı kilolu kişilerin, özellikle de kadınların, genellikle hayata pozitif bakmayan, yoğun sigara tüketen, kaygılı ve depresif bir kişiliğe sahip oldukları ve bu kişilerde periodontitis prevalansının da yüksek olduğu bildirilmektedir (44).

Prevalans ve Gelecekte Öngörülen Trendi

Aşırı kilo ve obezite prevalansı dünyanın çeşitli bölgelerindeki gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde ciddiye dikkate alınması gereken oranlara ulaşmıştır (45,46). Epidemiyolojik çalışmalar obezitenin KVS hastalıkları, diyabet, kanser ve prematür ölümler için önemli bir risk faktörü olduğunu göstermektedir (46). Obezite prevalansı hızlı bir şekilde artmaktadır. Buna obezitenin çeşitli hastalıklar üzerindeki şiddetlendirici etkisi de eklendiğinde obezitenin dünya insanların genelini ilgilendiren önemli bir hastalık olduğu söylenebilir. Obezite epidemiyolojisine yönelik güncel veriler dünyanın pek çok bölgesi için mevcut olmakla birlikte tümü için bu durum geçerli değildir. En yüksek obezite oranı Pasifik adalarında, en düşük değerler ise Asya'da (özellikle Hindistan) rapor edilmiştir. Afrika ve Ortadoğu ülkelerinde sonuçların geniş bir aralıkta olduğu bildirilmiştir (47). Obezitenin dünyadaki yaygınlığı DSÖ'nün BKİ verileri ile belirlenmiştir. Söz konusu veriler, literatürden alınan veriler ve DSÖ ile koordineli çalışan kişi ve kurumların ortaya koyduğu geniş veri ağından elde edilen bilgilerin sentezinden oluşmaktadır. Belli aralıklarla sistematik olarak yapılan ve geniş kitleleri değerlendiren obezite takip verileri kaliteli verilerdir. Fakat ne yazık ki bu tip veriler azdır. Gelişmiş bir kaç ülke bu tip verilere sahiptir. DSÖ'nün tespitine göre 2005 yılında dünya çapında yaklaşık 1.6 milyar aşırı kilolu ve en az 400 milyon yetişkin obez vardır. DSÖ'nün 2015 tahmini ise; 2.3 milyar aşırı kilolu ve 700 milyon obez olacağıdır. DSÖ'nün BKİ verileri göz önünde tutulduğunda dünyanın değişik bölgelerindeki obezite prevalansının çeşitlilik gösterdiği görülmektedir. Hindistan'da obezite prevalansı %1'in altında iken, pasifik adalarının bazı kesimlerinde bu oran %80'e ulaşmaktadır (1). Ülkelerin çok büyük bir kısmında obezite prevalansı artış trendi göstermektedir.

İncelenen 28 ülkenin erkekler için sadece ikisinde (Danimarka ve Suudi Arabistan), kadınlar için ise sadece beşinde (Danimarka, İrlanda, Suudi Arabistan, Finlandiya ve İspanya) düşüş trendi izlenmiştir (48).

OBEZİTE VE ENFLAMASYON

Yağ dokusu yıllarca trigliserit depolayan inert bir organ olarak kabul edilmiştir. Günümüzde yağ dokusunun, karmaşık ve metabolik olarak aktif bir endokrin doku olduğu bilinmektedir. Adipositlerce pek çok immün düzenleyici faktör ile metabolizma ve vasküler biyolojide önemli roller alan bileşenler salgılanmaktadır. Adipoz dokuyu oluşturan adipositler, preadipositler ve makrofajlar gibi hücrelerce genel olarak adipokinler olarak bilinen 50'den fazla biyoaktif molekül salgılanmaktadır. Bunların bazıları yerel olarak etki ederken bazıları sistemik dolaşım yoluyla karaciğer, kaslar ve endotelde sinyal molekülü olarak fonksiyon görmektedir (49). Adipokinlere örnek olarak; hormon benzeri proteinler (leptin, adiponektin), klasik sitokinler (IL 6, TNF α), vasküler hemostaz ile ilgili proteinler (plazminojen aktivatör inhibitör 1, doku faktörü), kan basıncı düzenleyicileri (anjiyotensinojen), anjiyogenez indükleyicileri (vasküler endotelial gelişim faktörü) ve akut faz proteinleri (C reaktif protein) verilebilir (50).

Leptin

Leptin adipositler tarafından üretilen ve enerji metabolizması, endokrin fonksiyonlar, doku yenilenmesi ve immünite gibi biyolojik olaylarda rol alan çok yönlü etkiye sahip bir sitokindir (51). Leptinin yağ doku miktarı düzenlenmesinde 'lipostat' şeklinde fonksiyon gördüğü düşünülmektedir. Bir negatif feedback mekanizması olarak, leptin seviyesinin artması enerji harcamalarını artırmakta, iştahı baskılayarak gıda alımını azaltmaktadır. Böylelikle negatif bir enerji dengesi oluşmaktadır (52,53). Leptin yetersizliği, leptini kodlayan gen olan ob genindeki mutasyonlardan kaynaklanmakta, sonuçta çok yeme isteği ve şiddetli obeziteye neden olabilmektedir. Yetersizlik söz konusu olan fare ve insanlarda leptin replasmanı kısmen iştahı dengeleyip kilo alımını azaltmaktadır (54,55). Öte yandan pek çok aşırı kilolu ve obez bireyde reseptör seviyesinde leptine direnç söz konusudur. Bu nedenle bu bireyler aşırı kilolu olmayanlarla karşılaştırıldığında daha yüksek leptin seviyesine sahiptir (55).

Leptinin kemik metabolizması ile ilişkili olduğu gösteril-

miştir. Her ne kadar çelişkili sonuçlar veren çalışmalar mevcut ise de, leptinin santral sinir sistemi üzerine olan etkisi yoluyla kemik biçimlenmesini baskılayabildiğine ve direkt kemik hücreleri üzerine olan periferik etkisi ile de kemik yapımını stimüle edebildiğine yönelik kanıtlar mevcuttur (56-60). Leptinin kemik formasyonu üzerine olan etkisi bireysel sistemik durum ve kemikle ilişkili yaş, cinsiyet, serum leptin seviyesi, kan-beyin bariyerinin geçirgenliği, kemik doku, iskeletsel gelişim dönemi, sinyal moleküllerinin rolü gibi faktörlere bağlı olarak değişebilmektedir (60,61).

Pek çok çalışma iltihabi ve enflamatuar lezyonlarda artmış leptin seviyesini göstermektedir (62). Hayvan deneylerinde dışarıdan endotoksin veya proenflamatuar sitokin (IL 6, TNF α) verilmesini takiben leptin seviyesinin önemli düzeyde yükseldiği gösterilmiştir (63,64). İnsanlarda leptin üretimi enflamatuar kemik hastalığı ve romatoid artritte artabilir (62). Enflamatuar periodontal hastalıklarda leptin seviyesinin obezite-periodontitis ilişkisindeki rolüne yönelik çalışmalar devam etmektedir. Dişeti biyopsilerindeki azalmış leptin seviyesi ile cep derinliğindeki artış arasındaki ilişkiye dikkat çekmiş bir çalışma da bulunmaktadır (65).

Adiponektin

Adiponektin temelde glikoz ve lipit metabolizmasında rol alan, yağ dokusu tarafından sistemik dolaşıma salınan bir hormondur. Total serum proteinlerinin yaklaşık %0.05'lik kısmını teşkil eder. Yağ doku kaynaklı diğer hormonların aksine obezlerde, insülin direnci olanlarda ve tip 2 diyabetlerde seviyesi azalmaktadır (66,67). Adiponektinin periferik dokularda insülin hassasiyetini artırıcı etkisi vardır. Bunun yanı sıra anti-aterojenik (aterosklerotik değişiklikleri baskılayıcı) ve anti-enflamatuar etkileri olabilir (68-71). İnsanlarda adiponektin seviyesinin düşük olması tip 2 diyabet ve koroner kalp hastalıklarına yatkınlığı gösterir (72-77). Deneysel çalışmalar adiponektinin bir iltihabi mediyatör gibi rol oynadığını gösterse de iltihabi olaylardaki rolü tam olarak ortaya konamamıştır (68,75).

Rezistin

Rezistin, rezistin benzeri moleküller ailesinin (RELM) bir üyesidir. Adipositler tarafından sentezlendiği ve hayvan modellerinde insülin direncine neden olduğu rapor edilmiştir (78,79). Çalışmalar rezistinin çeşitli canlı türlerinde

değişik işlevler gördüğünü, insanlarda obeziteyle yakından ilişkili olduğunu ortaya koymuştur. İnsanlarda insülin hassasiyeti üzerine etkisi olup olmadığı açık değildir. Farelerin aksine insanlarda adipositlerden rezistin salınımı düşük seviyededir. Dolaşımdaki monositlerden ise yüksek seviyede salındığı bildirilmiştir (80,81). Tavşanlarda subkutanöz yağ dokusuyla karşılaştırıldığında, visseral yağ dokusundan rezistin salınımı yaklaşık 15 kat fazladır (82). Güncel kanıtlar insanlarda rezistin insülin direncinden ziyade enflamatuvar olaylarla yakından ilişkili olduğunu göstermiştir (83,84). Genetik çalışmalar rezistin, RELM α ve RELM β 'nin aminoasit sıralamasının enflamatuvar olaylarla ilişkili proteinler olan FIZZ 3, FIZZ 1 ve FIZZ 2 ile benzer olduğunu göstermiştir (85,86). Koroner kalp hastalıklarında serum rezistin seviyesi-nin yüksek olduğu bulunmuştur (87,88).

TNF- α

Obezite ile ilişkili TNF- α primer olarak abdominal yağ dokusundaki makrofajlar tarafından salınmaktadır (89). Adipoz doku kaynaklı TNF- α 'nın insülin direncine neden olarak, C reaktif protein seviyesini artırarak ve sistemik enflamatuvar duruma yol açarak genel sağlığı bozucu etkiler oluşturduğu düşünülmektedir (90). Obezlerde adipoz dokudaki TNF- α mRNA salınımı artmaktadır. TNF- α insülin direnci gelişimi ile yakından ilişkilidir (91). Pek çok çalışma TNF- α 'nın hepatositlerde ve adipoz dokuda insülin fonksiyonlarını bozduğunu göstermiştir (92). Monosit aktivasyonunu artırarak aterosklerotik değişikliklere katkı sağlamaktadır (93,94). TNF- α önemli bir antiinflamatuvar adipokin olan adiponektinin potansiyel bir inhibitörüdür (95).

IL-6

IL-6 derin viseral yağ dokusundan ziyade subkutanöz yağ dokusundan daha yoğun olarak salınan bir proinflamatuvar sitokindir. Plazma IL-6 seviyesi tip 2 diyabette artmaktadır. Plazma IL-6 seviyesi ile kişinin ağırlığı ve serbest yağ asidi seviyesi ilişkili bulunmuştur (96). IL-6 plazma seviyesinin yaklaşık üçte biri yağ dokusuna salınmaktadır (97). IL-6 koagülasyon olaylarını tetikleyici bir sitokindir. Plazma fibrinojen, plazminojen aktivatör-inhibitör faktör 1 ve C reaktif protein seviyesini artırır (98). Sağlıklı insanlarda IL-6 seviyesindeki artış ile KVH riski arasında ilişki vardır. Bunun yanı sıra lipoliz artışı, iştah azalması ve kilo kaybı ile de ilişkili bulunmuştur (99).

Plazminojen Aktivatör-Inhibitör Faktör

Doku faktörü ve plazminojen aktivatör-inhibitör 1 (PAI-1) gibi hemostaz ve fibrinolitik sistemle ilişkili pek çok proteaz adipositlerce salınmaktadır (100). PAI-1 üretim ve salınımı subkutanöz adipoz dokuya kıyasla visseral yağ dokusundan çok daha yoğun olmaktadır (101). PAI-1 koagülasyon olaylarında düzenleyici bir protein olarak rol almaktadır. Ekstrasellüler matriksin bozulmasını ve fibrinolizi inhibe ederek pıhtının bozulmasını engeller. Bu faktör hem adipoz doku hem de bu dokuyu çevreleyen doku hücrelerince salınmaktadır. Özellikle abdominal alanda adipoz doku yükünün artışı ile bu faktörün seviye artışı arasında ilişki vardır (102). PAI-1'in tip 2 diyabet ve koroner trombüs gelişimini indükleyerek obezitenin zararlı etkisine direkt katkısı olduğu düşünülmektedir (103). TNF- α obezlerde ve diyabetiklerde PAI-1 seviyesini artırıcı etki yapmaktadır (104).

Anjiyotensin

Anjiyotensin yağ dokusundan, özellikle de abdominal yağ dokusundan salınmaktadır. Obezlerde serum seviyesinin arttığı görülmüştür (105). Anjiyotensinin kan damarları üzerinde vazokonstriktif ve hipertansiyon riskini artırıcı etkilerinin olduğu bilinmektedir (106).

Vasküler Endotelial Gelişim Faktör

Vasküler endotelial gelişim faktör seviyesi obezlerde artmaktadır. Bu faktör hipertansiyon ve aterosklerotik değişikliklerde rol almaktadır (107).

C Reaktif Protein

C reaktif protein seviyesindeki artış hem obeziteyle hem de KVH risk artışıyla ilişkilidir. Obez hastalardaki C reaktif protein artışı hem KVH'lara hem de tip 2 diyabete yakalanma ihtimalindeki artışı göstermektedir (108).

OBEZİTENİN GENEL SAĞLIK ÜZERİNE ETKİLERİ

Obezite KVH, HT, tip 2 diyabet, obstrüktif uyku apnesi, felç, bazı kanserler (endometriyum, meme, prostat, kolon

vb.) ve kolelitiaz başta olmak üzere pek çok hastalık için predispozandır (3-6,109).

Hipertansiyon

Aşırı kilo ve obezitenin artmış kan basıncıyla ilişkisi uzun zamandan beri bilinmektedir (110). Kan basıncı değeri ile BKİ arasında kuvvetli bir ilişki vardır. Yaş, alkol ve sigara tüketimi gibi risk faktörlerinden bağımsız olarak, 20-60 yaşları arasındaki 10.000 kadın ve erkeği kapsayan bir çalışma BKİ ile sistolik ve diastolik kan basıncı arasında kuvvetli bir ilişki olduğunu bildirmektedir (111). Kilo artışı HT riskini de artırmaktadır. 18 yaşından sonra alınan her bir kilonun HT riskini %5 artırdığı bildirilmiştir (112). Kilo artışına neden olabilecek diyet, aynı zamanda bireyin kan basıncını da artırıcı etki yapmaktadır. Doymuş yağların aşırı tüketimi sistolik ve diastolik kan basıncını artırıcı etki yapmaktadır (113,114). Daha fazla meyve ve sebze tüketilerek alınan kalori miktarı azaltılabilir ve kan basıncı düşürülebilir (113). Hem vücut ağırlığı hem de diyet HT ile ilişkili olmasına rağmen, kilo kaybının mı yoksa diyet düzenlemelerinin mi HT'nin kontrolünde daha etkili olduğunu ayırt etmek zordur (115). Obezitenin HT üzerine etkisini açıklayan mekanizmalar olarak; sempatik sinir aktivitesindeki artış, sodyum ve su tutulumundaki artış, böbrek fonksiyon bozuklukları, insülin direnci, hiperleptinemi, adipositlerden aşırı anjiyotensin salınımı (116) ve adipositlerden aşırı miktarda plazminojen aktivatör inhibitör faktör salınımına bağlı kan viskozitesindeki artış sayılabilir (117).

Kardiyovasküler Hastalıklar

Obezite KVH için diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak başlı başına bir risk faktördür (118). Obez bireyler KVH ve serebrovasküler hastalıklara yakalanma açısından 1.5 kat daha fazla risk altındadır (119). Başlangıç BKİ değerleri iskemik felç, hemorajik felç ve iskemik kalp hastalıkları için riskli görülen 310.283 bireyi kapsayan bir çalışma yapılmıştır. BKİ değerinin iki puan düşmesi (-2 kg/m²) iskemik felç riskini %12, hemorajik felç riskini %8, iskemik kalp hastalığı riskini ise %11 oranında azaltmıştır (120). Kalp krizi vakalarının erkeklerde %11, kadınlarda ise %14'ünde obezitenin etkisi gösterilmiştir (121). Obezite kalp krizine yakalanma riskini yaklaşık 2 kat, atriyal fibrilasyon riskini ise %50 oranında artırmaktadır (122).

Tip 2 Diyabet

Obezite, özellikle de abdominal obezite, lipolitik aktivitesi yüksek olan visseral yağ dokusundan karaciğere yağ asitlerinin portal sevkياتını artırarak diyabete yatkınlığı artırmaktadır. Sonuçta hepatik insülin direncine neden olmaktadır (123). Bu durum normal kan glikoz seviyesine dönülünceye kadar pankreastan insülin sekresyonunun artışına neden olmaktadır. Genetik olarak tip 2 diyabete yatkın bireylerde pankreas harabiyeti, hiperglisemi ve sonuçta da tip 2 diyabet gelişebilir. Lipotoksisite ve glikoz toksitesinin yanı sıra adipoz doku kaynaklı sitokinler de bu ilişkide rol almaktadır (124). Obez kadınlar (BKİ>30) normal kilolulara kıyasla 28 kat daha fazla diyabet riski taşımaktadır, morbid obezlerde (BKİ>35) ise bu risk 93 kat fazladır (125). BKİ değeri normal sınırlarda olsa bile bel çevresi 112 cm'den büyük ise diyabet riski 3.5 kat daha fazladır (126). Diğer risk faktörleri de (40 yaş üstü olmak, hamilelik diyabeti, genetik yatkınlık, vb.) söz konusu olan obez bireylerin açlık kan glikoz seviyelerini periyodik olarak takip ettirmeleri özellikle önemlidir. Kilo kaybının diyabetin kontrolünde çok önemli olduğu çalışmalarla gösterilmiştir. %2'lik kilo kaybı açlık kan şekerini 8.2'den 6.5 mmol/L'ye (127), %10'luk kilo kaybı ise 12'den 8 mmol/L'ye (128) düşürebilir.

Kanserler

Obezite, hücrelerin büyümesi, farklılaşması ve apoptozisi ile ilişkili pek çok hormon ve büyüme faktörünün metabolizmasında değişikliklere neden olarak kanser riskini artırabilir. Pek çok vakada obezitenin kanser riskini nasıl bir mekanizma ile artırdığı konusu tartışmalıdır. Obezite kanser riski açısından sigaradan sonra ikinci en önemli önlenilebilir risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Avrupa'da endometrium kanseri vakalarının %40'undan, böbrek kanseri vakalarının %25'inden, kolon ve meme kanserlerinin ise %10'undan sorumlu tutulmaktadır (129).

Obezite ve Ölüm Riski İlişkisi

Aşırı kilo ve obezitenin hastalıkların prognozu ve ölüm riski üzerine etkisi olup olmadığı yoğun bir şekilde çalışılmaktadır. Çalışmalar çelişkili sonuçlar ortaya koymuştur (130,131). Örneğin, obezitenin kalp krizi riskini artırmasına rağmen, kalp krizi geçiren hastalar incelendiğinde obezite-

rin daha iyi bir prognoza sahip olduğu gösterilmiştir (132). Pek çok çalışma BKİ ve ölüm riski arasındaki ilişkinin U şekilli ilişki olduğunu bildirmektedir. BKİ 25 kg/m² civarında iken risk en az olmakta, BKİ'nin artması ya da azalması riski artırmaktadır (131,133,134). Genç ve orta yaş grubu kadın ve erkeklerde mortalite riski BKİ ile direkt ilişkili bulunmuştur. Aşırı kilolularda BKİ ile ölüm riski arasındaki ilişki net olmakla birlikte, pek çok çalışma genç ve orta yaş grubu obez bireylerde riskin arttığını bildirmektedir (135). Fragel ve ark. 2000 yılında, normal kilolularla karşılaştırıldığında obezlerde 111.909'dan daha fazla ölüm gerçekleştiğini bildirmişlerdir (131).

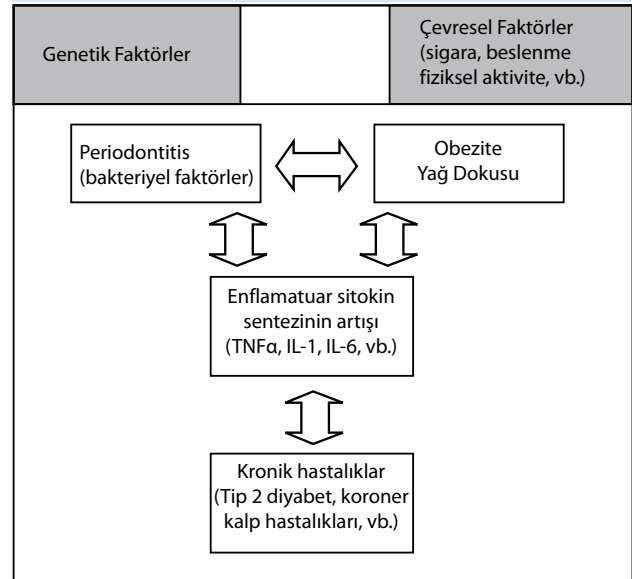
OBEZİTE PERİODONTİTİS İLİŞKİSİ

Obezite enflamatuvar periodontal doku yıkımı açısından en önemli ikinci kazanılmış risk faktörüdür. Birinci sırada sigara yer almaktadır (136). Periodontal hastalık ve obezite arasındaki ilişkiyi araştırmaya yönelik ilk rapor 1977 yılında Perlstein ve arkadaşlarının bir hayvan çalışmasıdır (137). Herediter obez olan zucker farelerin periodonsiyumundaki histopatolojik değişiklikler gözlemlenmiştir. Obez ve normal kilolu farelerde ligatürle indüklenerek periodontitis oluşturulmuş ve gözlem sürecinde obez olmayanlarla karşılaştırıldığında obez farelerdeki kemik yıkımının daha şiddetli olduğu gözlemlenmiştir. Ayrıca, plağın elimine edildiği sağlıklı ağız koşullarında, obezitenin kendiliğinden patolojik periodontal değişikliklere neden olmadığı, fakat mikrobial dental plak varlığında periodontal enflamasyon ve yıkımın obez hayvanlarda çok daha şiddetli olduğu gözlemlenmiştir. Bunu takiben, obezitenin periodontal hastalıklar için bir risk faktörü olduğu hipotezi epidemiyolojik çalışmalarla desteklenmiştir. Saito ve ark. 241 sağlıklı Japonu analiz ettikleri çalışmaları ile, ilk kez, obezite ve periodontal hastalıklar arasındaki ilişkiyi insanlarda ortaya koymuşlardır (138). Saito ve ark. obezitenin glikoz tolerans durumundan bağımsız olarak derin periodontal ceplerle ilişkili olduğunu göstermişlerdir (139). Genco ve ark. Amerikan Ulusal Sağlık ve Beslenmenin İncelenmesi Çalışmayı verilerini analiz etmişler ve BKİ değerleri ile periodontal ataşman kaybı şiddeti arasında pozitif bir uyum olduğunu göstermişlerdir (122). Ayrıca, bu ilişkinin insülin direncinden etkilendiğine dikkat çekmişlerdir. Al Zharani ve ark. aynı çalıştay verilerini analiz etmişler, genç yetişkinlerde vücut yağ oranı ve periodontal hastalık arasında önemli bir korelasyon rapor etmiş-

lerdir (123). Orta yaş ve yaşlılarda benzer bir ilişki gözlemlenmemiştir. Yetişkinlerde obezite ve periodontal hastalıklar arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçlayan ve Güney Brezilya popülasyonunu inceleyen bir başka çalışmada erkeklerin %60'ı, kadınların ise %65'i aşırı kilolu ya da obez olarak bulunmuştur. Erkeklerin %50.7'sinde, kadınların ise %35.3'ünde periodontitis gözlenmiştir. Obezler ve normal kilolulardaki periodontitis yüzdeleri erkeklerde benzer bulunmuş, kadınlarda ise BKİ ile periodontitis arasında pozitif bir ilişki gözlenmiştir. Obez kadınlardaki periodontitis prevalansı normal kilolulara göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (124). Lundin ve ark. diş eti oluşu sıvısındaki TNF- α seviyesi ile BKİ değerleri arasında bir uyum bildirmişlerdir (137). Çalışmalar vücuttaki yağ dağılımı paterinin periodontitis ile ilişkide çok önemli rol aldığını belirlemiştir. Obezite hem diyabet hem de periodontitis için risk faktörüdür (138,139).

Obezite ve periodontal hastalıklar arasındaki ilişkiyi ortaya koyan biyolojik mekanizmalar tam olarak aydınlatılmamışsa da, adipoz doku kaynaklı sitokin ve hormonların anahtar role sahip olabilecekları düşünülmektedir. Yağ dokusu sadece basit bir trigliserit deposu olarak işlev görmemekte, aynı zamanda aktif bir endokrin organ şeklinde çalışmaktadır. Adipositler aşırı miktarda adipokin ve adipositokin salgılamaktadır. Bu sitokinler hiperinflamatuvar cevaba neden olarak periodontal hastalık patogenezi etkileyebilir (131,140,141) (Tablo 2).

Tablo 2: Obezite, enflamasyonla ilişkili sistemik hastalıklar ve enflamatuvar periodontal hastalıklar arasındaki ilişki.



SONUÇ

Obezite karmaşık metabolik bir hastalıktır. Obezite prevalansı gerek gelişmiş ve gerekse de gelişmekte olan ülkelerde az ya da çok oranda bir artış eğilimindedir. Obezite pek çok kronik hastalık yanı sıra ağız hastalıkları ve özellikle de periodontitis için bir risk faktörüdür. Obezite periodontal hastalıklar için sigaradan sonra ikinci en önemli kazanılmış risk faktörüdür. Obezite ile periodontal hastalıklar arasındaki ilişkiyi açıklamaya çalışan çeşitli görüşler var ise de, günümüzde genel kabul gören görüş adipositlerin (özellik-

le de abdominal bölgede) aktif bir endokrin organ gibi davranarak yoğun miktarda çeşitli proinflatuar sitokinler ve hormonlar salgılayarak periodontal hastalıkların patogenezine katkı sağladığı yönündedir. Diş hekimi/Periodontist hastanın genel muayenesi sırasında vücut boyutlarını dikkate almalı ve obezitenin periodontal tedavi gidişatı ve sonuçlarına olası etkilerini göz önünde tutmalıdır. Obezitenin başlı başına bir hastalık olduğu ve ideal kilolara mümkün olduğunca geri dönülmesinin gerekliliği hastaya anlatılabilir ve hastanın bir endokrinolog ile bağlantıya geçmesi önerilebilir.

KAYNAKLAR

1. Meron Selassie BA, Sinha AC., MD. The epidemiology and aetiology of obesity: A global Challenge. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2011;25: 1-9.
2. World Health Organization. Obesity. Available at: <http://www.who.int/topics/obesity/en/>
3. Kopelman PG. Obesity as a medical problem. *Nature.* 2000;404: 635-643.
4. Doll S, Paccaud F, Bovet P, Burnier M, Wietlisbach V. Body mass index, abdominal adiposity and blood pressure: consistency of their association across developing and developed countries. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2002;26: 48-57.
5. Must A, Spadano J, Coakley EH, Field AE, Colditz G, Dietz WH. The disease burden associated with overweight and obesity. *JAMA.* 1999;282: 1523-1529.
6. Field AE, Coakley EH, Must A, Spadano JL, Laird N, Dietz WH, Rimm E, Colditz GA. Impact of overweight on the risk of developing common chronic diseases during a 10-year period. *Arch Intern Med.* 2001;161: 1581-1586.
7. Perlstein MI, Bissada NF. Influence of obesity and hypertension on the severity of periodontitis in rats. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1977;43: 707-719.
8. Saito T, Shimazaki Y, Sakamoto M. Obesity and periodontitis. *N Engl J Med.* 1998;339: 482-483.
9. Saito T, Shimazaki Y, Koga T, Tsuzuki M, Oshima A. Relationship between upper body obesity and periodontitis. *J Dent Res.* 2001;80: 1631-1636.
10. Saito T, Shimazaki Y, Kiyohara Y, Kato I, Kubo M, Iida M, Lida M, Yamashita Y. Relationship between obesity, glucose tolerance, and periodontal disease in Japanese women: the Hisayama study. *J Periodontal Res.* 2005;40: 346-353.
11. Al-Zahrani MS, Bissada NF, Borawski EA. Obesity and periodontal disease in young, middle-aged, and older adults. *J Periodontol.* 2003;74: 610-615.
12. Wood N, Johnson RB, Streckfus CF. Comparison of body composition and periodontal disease using nutritional assessment techniques. Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Periodontol.* 2003;30: 321-327.
13. Dalla Vecchia CF, Susin C, Rösing CK, Oppermann RV, Albandar JM. Overweight and obesity as risk indicators for periodontitis in adults. *J Periodontol.* 2005;76: 1721-1728.
14. Genco RJ, Grossi SG, Ho A, Nishimura F, Murayama Y. A proposed model linking inflammation to obesity, diabetes, and periodontal infections. *J Periodontol.* 2005;76: 2075-2084.
15. Must A, Spadano J, Coakley EH, Field AE, Colditz G, Dietz WH. The disease burden associated with overweight and obesity. *JAMA.* 1999;282: 1523-1529.
16. Kuczmarski RJ, Flegal KM, Campbell SM, Johnson CL. Increasing prevalence of overweight among US adults. The National Health and Nutrition Examination Surveys, 1960-1991. *JAMA.* 1994;272: 205-211.
17. Saw SM, Rajan U. The epidemiology of obesity: a review. *Ann Acad Med Singapore.* 1997;26: 489-493.
18. Meron selassie, BA, Ashish, C. Sinha, MD. The epidemiology and aetiology of obesity: A global challenge. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2011;25: 1-9
19. Saito T, Shimazaki Y, Yamashita Y, Koga T, Tsuzuki M, Sakamoto M. Association between periodontitis and exercise capacity. *Periodontal Insights.* 1999;62: 9-12.
20. Kumanyika SK, Obarzanek E, Stettler N, Bell R, Field AE, Fortmann SP, Franklin BA, Gillman MW, Lewis CE, Poston WC, Stevens J, Hong Y. Population-based prevention of obesity: the need for comprehensive promotion of healthful eating, physical activity, and energy balance: a scientific statement from American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention, Interdisciplinary Committee for Prevention (formerly the expert panel on population and prevention science). *Circulation.* 2008;118(4): 428-64.
21. National Heart, Lung and Blood Institute. Clinical guidelines on the identification, evaluation and treatment of overweight and obesity in adults – the evidence report. *Obes Res.* 1998;6: 1-78.
22. World Health Organization/International Association for the Study of Obesity/International Obesity Taskforce. The Asia-Pacific perspective: redefining obesity and its treatment. Available at: <http://www.idi.org.au/obesity/report.htm>.

23. Hofbauer KG. Molecular pathways to obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2002;26 (Suppl. 2): 18-27.
24. Jequier E. Leptin signaling, adiposity, and energy balance. *Ann N Y Acad Sci.* 2002; 967: 379-388.
25. Bouchard C & Perusse L. Genetics of obesity. *Annual Review of Nutrition.* 1993; 13: 337-354.
26. Bouchard C, Perusse L, Leblanc C, Tremblay A, Thériault G. Inheritance of the amount and distribution of human body fat. *International Journal of Obesity.* 1988;12(3): 205-215.
27. Agras WS, Hammer LD, McNicholas F, Kraemer HC. Risk factors for childhood overweight: a prospective study from birth to 9.5 years. *Journal of Pediatrics.* 2004;145(1): 20-25.
28. Agras WS, Mascola AJ. Risk factors for childhood overweight. *Current Opinion in Pediatrics.* 2005;17(5): 648-652.
29. Price RA, Cadoret RJ, Stunkard AJ, Troughton E. Genetic contributions to human fatness: an adoption study. *American Journal of Psychiatry.* 1987;144(8): 1003-1008.
30. Maes HH, Neale MC, Eaves LJ. Genetic and environmental factors in relative body weight and human adiposity. *Behavior Genetics.* 1997;27(4): 325-351.
31. Stunkard AJ, Harris JR, Pedersen NL, McClearn GE. The body-mass index of twins who have been reared apart. *The New England Journal of Medicine.* 1990;322(21): 1483-1487.
32. Comuzzie AG, Allison DB. The search for human obesity genes. *Science.* 1998;280(5368): 1374-1377.
33. Farooqi IS, Yeo GS, Keogh JM, Aminian S, Jebb SA, Butler G, Cheetham T, O'Rahilly S. Dominant and recessive inheritance of morbid obesity associated with melanocortin 4 receptor deficiency. *The Journal of Clinical Investigation.* 2000;106(2): 271-279.
34. Eckel RH. Obesity: a disease or a physiologic adaptation. In Eckel RH (ed.). *Obesity: mechanisms and clinical management.* Philadelphia: Lippencott Williams and Wilkins, 2003, pp. 3-30.
35. Montague CT, Farooqi IS, Whitehead JP, Soos MA, Rau H, Wareham NJ, Sewter CP, Digby JE, Mohammed SN, Hurst JA, Cheetham CH, Earley AR, Barnett AH, Prins JB, O'Rahilly S. Congenital leptin deficiency is associated with severe early-onset obesity in humans. *Nature.* 1997;387(6636): 903-908.
36. Clement K, Vaisse C, Lahlou N, Cabrol S, Pelloux V, Cassuto D, Gourmelin M, Dina C, Chambaz J, Lacorte JM, Basdevant A, Bougnères P, Lebouc Y, Froguel P, Guy-Grand B. A mutation in the human leptin receptor gene causes obesity and pituitary dysfunction. *Nature.* 1998;392(6674): 398-401.
37. Ristow M, Muller-Wieland D, Pfeiffer A, Pfeiffer A, Krone W, Kahn CR. Obesity associated with a mutation in a genetic regulator of adipocyte differentiation. *The New England Journal of Medicine.* 1998;339(14): 953-959.
38. Jackson RS, Creemers JW, Ohagi S, Raffin-Sanson ML, Sanders L, Montague CT, Hutton JC, O'Rahilly S. Obesity and impaired prohormone processing associated with mutations in the human prohormone convertase 1 gene. *Nature Genetics.* 1997;16(3): 303-306.
39. Malik VS, Schulze MB, Hu FB. Intake of sugar-sweetened beverages and weight gain: a systematic review. *The American Journal of Clinical Nutrition.* 2006;84(2): 274-288.
40. Schulze MB, Manson JE, Ludwig DS, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC, Hu FB. Sugar-sweetened beverages, weight gain, and incidence of type 2 diabetes in young and middle-aged women. *Journal of the American Medical Association.* 2004;292(8): 927-934.
41. Putnam JA, Allshouse JE. Food consumption, prices and expenditures, 1970-1997. Washington, DC: Food and Rural Economic Division, US Department of Agriculture, 1999.
42. King GA, Fitzhugh EC, Bassett Jr. DR, McLaughlin JE, Strath SJ, Swartz AM, Thompson DL. Relationship of leisure-time physical activity and occupational activity to the prevalence of obesity. *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders.* 2001;25(5): 606-612.
43. Andersen RE, Crespo CJ, Barlett SJ, Cheskin LJ, Pratt M. Relationship of physical activity and television watching with body weight and level of fatness among children. *Journal of the American Medical Association.* 1998;279(12): 938-942.
44. Dumitrescu AL, Kawamura M. Involvement of psychosocial factors in the association of obesity with periodontitis. *J Oral Sci.* 2010;52: 115-124
45. Abelson P, Kennedy D. The obesity epidemic. *Science.* 2004;304: 1413.
46. Haslam D, James P. Obesity. *Lancet.* 2005;366: 1197-1209.
47. Prentice AM. The emerging epidemic of obesity in developing countries. *Int J Epidemiol.* 2006;35(1): 93-99.
48. Nishida C, Mucavele P. Monitoring the rapidly emerging public health problem of overweight and obesity: The WHO Global Database on Body Mass Index. *SCN News.* 2005;(29): 5-12.
49. Trayhurn P, Wood IS. Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue. *Br J Nutr.* 2004;92: 347-355.
50. Ritchie, CS. Obesity and periodontal diseases. *Periodontology.* 2000 2007;44: 154-163
51. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature.* 1994;372: 425-432.
52. Kennedy GC. The role of depot fat in the hypothalamic control of food intake in the rat. *Proc R Soc Lond B Biol Sci.* 1953;140: 578-596.
53. Friedman JM. Leptin, leptin receptors, and the control of body weight. *Nutr Rev.* 1998;56: 38-46; discussion 54-75.
54. Farooqi IS, Jebb SA, Langmack G, Lawrence E, Cheetham CH, Prentice AM, Hughes IA, McCamish MA, O'Rahilly S. Effects of recombinant leptin therapy in a child with congenital leptin deficiency. *N Engl J Med.* 1999;341: 879-884.
55. Margetic S, Gazzola C, Pegg GG, Hill RA. Leptin: a review of its peripheral actions and interactions. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2002;26: 1407-1433.
56. Thomas T, Gori F, Khosla S, Jensen MD, Burguera B, Riggs BL. Leptin acts on human marrow stromal cells to enhance differentiation of osteoblasts and to inhibit differentiation of adipocytes. *Endocrinology.* 1999;140: 1630-1638.

57. Ducky P, Schinke T, Karsenty G. The osteoblast: a sophisticated fibroblast under central surveillance. *Science*. 2000;289: 1501-1504.
58. Cornish J, Callon KE, Bava U, Lin C, Naot D, Hill BL, Grey AB, Broom N, Myers DE, Nicholson GC, Reid IR. Leptin directly regulates bone cell function in vitro and reduces bone fragility in vivo. *J Endocrinol*. 2002;175: 405-415.
59. Reseland JE, Syversen U, Bakke I, Qvigstad G, Eide LG, Hjertner O, Hjertner O, Gordeladze JO, Drevon CA. Leptin is expressed in and secreted from primary cultures of human osteoblasts and promotes bone mineralization. *J Bone Miner Res*. 2001;16: 1426-1433.
60. Thomas T. Leptin: a potential mediator for protective effects of fat mass on bone tissue. *Joint Bone Spine*. 2003;70: 18-21.
61. Thomas T, Burguera B. Is leptin the link between fat and bone mass? *J Bone Miner Res*. 2002;17: 1563-1569.
62. Otero M, Lago R, Lago F, Casanueva FF, Dieguez C, Gomez-Reino JJ, Gualillo O. Leptin, from fat to inflammation: old questions and new insights. *FEBS Lett* 2005; 579:295-301.
63. Grunfeld C, Zhao C, Fuller J, Pollack A, Moser A, Friedman J, Feingold KR. Endotoxin and cytokines induce expression of leptin, the ob gene product, in hamsters. *J Clin Invest*. 1996;97: 2152-2157.
64. Faggioni R, Fantuzzi G, Fuller J, Dinarello CA, Feingold K, Grunfeld C. Il-1 beta mediates leptin induction during inflammation. *Am J Physiol*. 1998;274: 204-208.
65. Johnson RB, Serio FG. Leptin within healthy and diseased human gingiva. *J Periodontol*. 2001;72: 1254-1257.
66. Berg AH, Combs TP, Scherer PE. ACRP30/adiponectin: an adipokine regulating glucose and lipid metabolism. *Trends Endocrinol Metab*. 2002;13: 84-89.
67. Chandran M, Phillips SA, Ciaraldi T, Henry RR. Adiponectin: more than just another fat cell hormone? *Diabetes Care* 2003; 26: 2442-2450.
68. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Okamoto Y, Maeda K, Kuriyama H, Hotta K, Nishida M, Takahashi M, Muraguchi M, Ohmoto Y, Nakamura T, Yamashita S, Funahashi T, Matsuzawa Y. Adiponectin, an adipocyte-derived plasma protein, inhibits endothelial NF-kappaB signaling through a cAMP-dependent pathway. *Circulation*. 2000;102:1296-1301.
69. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Nishida M, Matsuyama A, Okamoto Y, Ishigami M, Kuriyama H, Kishida K, Nishizawa H, Hotta K, Muraguchi M, Ohmoto Y, Yamashita S, Funahashi T, Matsuzawa Y. Adipocyte-derived plasma protein, adiponectin, suppresses lipid accumulation and class A scavenger receptor expression in human monocyte-derived macrophages. *Circulation*. 2001;103: 1057-1063.
70. Arita Y, Kihara S, Ouchi N, Maeda K, Kuriyama H, Okamoto Y, Kumada M, Hotta K, Nishida M, Takahashi M, Nakamura T, Shimomura I, Muraguchi M, Ohmoto Y, Funahashi T, Matsuzawa Y. Adipocyte-derived plasma protein adiponectin acts as a platelet derived growth factor-BB-binding protein and regulates growth factor induced common postreceptor signal in vascular smooth muscle cell. *Circulation*. 2002;105: 2893-2898.
71. Kubota N, Terauchi Y, Yamauchi T, Kubota T, Moroi M, Matsui J, Eto K, Yamashita T, Kamon J, Satoh H, Yano W, Froguel P, Nagai R, Kimura S, Kadowaki T, Noda T. Disruption of adiponectin causes insulin resistance and neointimal formation. *J Biol Chem*. 2002;277: 25863-25866.
72. Berg AH, Combs TP, Du X, Brownlee M, Scherer PE. The adipocyte-secreted protein Acrp30 enhances hepatic insulin action. *Nat Med*. 2001;7: 947-953.
73. Yamauchi T, Kamon J, Waki H, Terauchi Y, Kubota N, Hara K, Mori Y, Ide T, Murakami K, Tsuboyama-Kasaoka N, Ezaki O, Akanuma Y, Gavrilova O, Vinson C, Reitman ML, Kagechika H, Shudo K, Yoda M, Nakano Y, Tobe K, Nagai R, Kimura S, Tomita M, Froguel P, Kadowaki T. The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipodystrophy and obesity. *Nat Med*. 2001;7: 941-946.
74. Lindsay RS, Funahashi T, Hanson RL, Matsuzawa Y, Tanaka S, Tataranni PA, Knowler WC, Krakoff J. Adiponectin and development of type 2 diabetes in the Pima Indian population. *Lancet*. 2002;360: 57-58.
75. Maeda N, Shimomura I, Kishida K, Nishizawa H, Matsuda M, Nagaretani H, Furuyama N, Kondo H, Takahashi M, Arita Y, Komuro R, Ouchi N, Kihara S, Tochino Y, Okutomi K, Horie M, Takeda S, Aoyama T, Funahashi T, Matsuzawa Y. Diet-induced insulin resistance in mice lacking adiponectin/ACRP30. *Nat Med*. 2002;8: 731-737.
76. Spranger J, Kroke A, Mohlig M, Bergmann MM, Ristow M, Boeing H, Pfeiffer AF. Adiponectin and protection against type 2 diabetes mellitus. *Lancet*. 2003;361(9353): 226-228.
77. Pischon T, Girman CJ, Hotamisligil GS, Rifai N, Hu FB, Rimm EB. Plasma adiponectin levels and risk of myocardial infarction in men. *J Am Med Assoc*. 2004;291: 1730-1737.
78. Stepan CM, Bailey ST, Bhat S, Brown EJ, Banerjee RR, Wright CM, Patel HR, Ahima RS, Lazar MA. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature*. 2001;409: 307-312.
79. Rajala MW, Lin Y, Ranalletta M, Yang XM, Qian H, Gingerich R, Barzilay N, Scherer PE. Cell type-specific expression and coregulation of murine resistin and resistin-like molecule-alpha in adipose tissue. *Mol Endocrinol*. 2002;16: 1920-1930.
80. Nagaev I, Smith U. Insulin resistance and type 2 diabetes are not related to resistin expression in human fat cells or skeletal muscle. *Biochem Biophys Res Commun*. 2001;285: 561-564.
81. Savage DB, Sewter CP, Klenk ES, Segal DG, Vidal-Puig A, Considine RV, O'Rahilly S. Resistin/Fizz3 expression in relation to obesity and peroxisome proliferator-activated receptor-gamma action in humans. *Diabetes*. 2001;50: 2199-2202.
82. Banerjee RR, Lazar MA. Resistin: Molecular history and prognosis. *J Mol Med*. 2003;81: 218-226.
83. Verma S, Li SH, Wang CH, Fedak PW, Li RK, Weisel RD, Mickle DA. Resistin promotes endothelial cell activation: further evidence of adipokine-endothelial interaction. *Circulation*. 2003;108: 736-740.
84. Kawanami D, Maemura K, Takeda N, Harada T, Nojiri T, Imai Y, Manabe I, Utsunomiya K, Nagai R. Direct reciprocal effects of resistin and adiponectin on vascular endothelial cells: a new insight into adipocytokine-endothelial cell interactions. *Biochem Biophys Res Commun*. 2004;314: 415-419.
85. Holcomb IN, Kabakoff RC, Chan B, Baker TW, Gurney A, Henzel W, Nelson C, Lowman HB, Wright BD, Skelton NJ, Frantz GD, Tumas DB, Peale FV Jr, Shelton DL, Hébert CC. FIZZ1, a novel cysteine-rich secreted protein associated with pulmonary inflammation, defines a new gene family. *EMBO J*. 2000;19: 4046-4055.

86. Gomez-Ambrosi J, Frühbeck G. Do resistin and resistin-like molecules also link obesity to inflammatory diseases? *Ann Intern Med.* 2001;135: 306-307.
87. Pischon T, Bamberger CM, Kratzsch J, Zyriax BC, Algenstaedt P, Boeing H, Windler E. Association of plasma resistin levels with coronary heart disease in women. *Obes Res.* 2005;13: 1764-1771.
88. Burnett MS, Devaney JM, Adenika RJ, Lindsay R, Howard BV. Cross-sectional associations of resistin, coronary heart disease and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91: 64-68.
89. Tsigos C, Kyrou I, Chala E, Tsapogas P, Stavridis JC, Raptis SA, Katsilambros N. Circulating tumor necrosis factor alpha concentrations are higher in abdominal versus peripheral obesity. *Metabolism.* 1999;48: 1332-1335.
90. Berg AH, Scherer PE. Adipose tissue, inflammation, and cardiovascular disease. *Circ Res* 2005; 96: 939-949.
91. Hotamisligil, G, Shargill, N, Spiegelman, BM. Adipose expression of tumor necrosis factor-alpha: direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science.* 1993;259: 87-91.
92. Ruan H, Miles PDG, Ladd CM, Ross K., Golub TR, Olefsky JM, Lodish HF. Profiling gene transcription in vivo reveals adipose tissue as an immediate target of tumor necrosis factor-alpha: implications for insulin resistance. *Diabetes.* 2002;51: 3176-3188.
93. Niemann-Jonsson A, Dimayuga P, Jovinge S, Calara F, Ares MPS, Fredrikson GN, Nilsson J. Accumulation of LDL in rat arteries is associated with activation of tumor necrosis factor-alpha expression. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000;20: 2205-2211.
94. Ridker PM, Rifai N, Pfeffer M, Sacks F, Lepage S, Braunwald W. Elevation of tumor necrosis factor-alpha and increased risk of recurrent coronary events after myocardial infarction. *Circulation.* 2000;101: 2149-2153.
95. Simons PJ, van den Pangaart PS, van Roomen CP, Aerts JM, Boon L. Cytokine-mediated modulation of leptin and adiponectin secretion during in vitro adipogenesis: evidence that tumor necrosis factor-alpha- and interleukin-1beta treated human preadipocytes are potent leptin producers. *Cytokine.* 2005;32: 94-103.
96. Lazar MA. How obesity causes diabetes: not a tall tale. *Science.* 2005;307: 373-375.
97. Mohamed-Ali, V, Goodrick S, Rawesh A, Katz DR, Miles JM, Yudkin JS, Klei, S, Coppel SW. Subcutaneous adipose tissue releases interleukin-6, but not tumor necrosis factor-alpha, in vivo. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1997;82: 4196-4200.
98. Ridker PM, Willerson JT. Inflammation as a cardiovascular risk factor. *Circulation.* 2004;109(Suppl. 2): 2-10.
99. Ridker PM, Rifai N, Stampfer MJ, Hennekens CH. Plasma concentration of interleukin-6 and the risk of future myocardial infarction among apparently healthy men. *Circulation.* 2000;101: 1767-1772.
100. Mertens I, Van Gaal LF. Obesity, haemostasis and the fibrinolytic system. *Obes Rev.* 2002;3: 85-101.
101. Fain JN, Madan AK, Hiler ML, Cheema P, Bahouth SW. Comparison of the release of adipokines by adipose tissue, adipose tissue matrix, and adipocytes from visceral and subcutaneous abdominal adipose tissues of obese humans. *Endocrinology.* 2004;145: 2273-2282.
102. Mavri A, Alessi MC, Bastelica D, Geel-Georgelin O, Fina F, Sentocnik JT, Stegmar M, Juhan-Vague I. Subcutaneous abdominal, but not femoral fat expression of plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) is related to plasma PAI-1 levels and insulin resistance and decreases after weight loss. *Diabetologia.* 2001;44: 2025-2031.
103. DeTaeve B, Smith LH, Vaughan DE. Plasminogen activator inhibitor-1: a common denominator in obesity, diabetes and cardiovascular disease. *Curr Opin Pharmacol.* 2005;5: 149-154.
104. Juhan-Vague I, Alessi MC, Mavri A, Morange PE. Plasminogen activator inhibitor-1, inflammation, obesity, insulin resistance and vascular risk. *J Thromb Haemost.* 2003;1: 1575-1579.
105. Boustany CM, Bharadwaj K, Daugherty A, Brown DR, Randall DC, Cassis LA. Activation of the systemic and adipose renin-angiotensin system in rats with diet-induced obesity and hypertension. *Am J Physiol Regul Integr CompPhysiol.* 2004;287: 943-949.
106. Engeli S, Schling P, Gorzelniak K, Boschmann M, Janke J, Ailhead G, Teboul M, Massie'ra F, Sharma AM. The adipose-tissue renin-angiotensin-aldosterone system: role in the metabolic syndrome? *Int J Biochem Cell Biol* 2003; 35: 807-825.
107. Miyazawa-Hoshimoto S, Takahashi K, Bujo H, Hashimoto N, Saito Y. Elevated serum vascular endothelial growth factor is associated with visceral fat accumulation in human obese subjects. *Diabetologia.* 2003;46: 1483-1488.
108. Pradhan AD, Manson JE, Rifai N, Buring JE, Ridker PM. C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. *JAMA.* 2001;286: 327-334.
109. Collazo-clavell ML. Safe and effective management of the obese patient. *Mayo Clin Proc.* 1999;74: 1255.
110. Must A, Spadano J, Coakley EH, Field AE, Colditz G, Dietz WH. The disease burden associated with overweight and obesity. *J Am Med Assoc.* 1999;282: 1523-1529.
111. Dyer AR, Elliott P, Shipley M. Body mass index versus height and weight in relation to blood pressure. Finding for the 10,079 persons in the INTERSALT Study. *Am J Epidemiol.* 1990;131: 589-596.
112. Huang, Z, Willett WE, Manson JE, Rosner B, Stampfer MJ, Speizer FE. Body weight, weight change, and risk for hypertension in women. *Ann Intern Med.* 1998;128: 81-88.
113. Appel LJ, Moore TJ, Obarzanek R, Vollmer WM, Svetkey LP, Sacks FM, Bray GA, Vogt TM, Cutler JA, Windhauser MM, Lin PH, Karanja N. A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure. DASH Collaborative Research Group. *N Engl J Med.* 1997;336: 1117-1124.
114. Raben A, Vasilaras TH, Moller AC, Astrup A. Sucrose compared with artificial sweeteners: different effects on ad libitum food intake and body weight after 10 wk of supplementation in overweight subjects. *Am J Clin Nutr.* 2002;76: 721-729.
115. Avenell A, Broom J, Brown TJ, Poobalan A, Aucott L, Stearns SC, Smith WC, Jung RT, Campbell MK, Grant AM. Systematic review of the long-term effects and economic consequences of treatments for obesity and implications for health improvement. *Health Technol Assess.* 2004;8: 1-182.
116. Kolanowski J. Obesity and hypertension: from pathophysiology to treatment. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 1999;23(Suppl 1): 42-46.

117. Ritchie, CS. Obesity and periodontal diseases. *Periodontology* 2000; 2007; 44: 154-163.
118. Hubert HB, Feinleib M, McNamara PM, Castelli WP. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26 year follow-up of participants in the Framingham Heart Study. *Circulation*. 1983;67: 968-977.
119. Wilson PW, D'Agostino RB, Sullivan L, Parise H, Kannel WB. Overweight and obesity as determinants of cardiovascular risk: the Framingham experience. *Arch Intern Med*. 2002;162: 1867-1872.
120. Ni Mhurchu C, Rodgers A, Pan WH, Gu DF, Woodward M; Asia Pacific Cohort Studies Collaboration. Body mass index and cardiovascular disease in the Asia-Pacific Region: an overview of 33 cohorts involving 310,000 participants. *Int J Epidemiol*. 2004;33: 751-758.
121. Kenchaiah S, Gaziano JM, Vasan RS. Impact of obesity on the risk of heart failure and survival after the onset of heart failure. *Med Clin North Am*. 2004;88: 1272-1294.
122. Kenchaiah S, Evans JC, Levy D, Wilson PW, Benjamin EJ, Larson MG, et al. Obesity and the risk of heart failure. *N Engl J Med*. 2002;347: 305-313.
123. Gortmaker SL, Must A, Perrin JM, Sobol AM, Dietz WH. Social and economic consequences of overweight in adolescence and young adulthood. *N Engl J Med*. 1993;329: 1008-1012.
124. Stumvoll M, Goldstein BJ, van Haeften TW. Type 2 diabetes: principles of pathogenesis and therapy. *Lancet*. 2005;365(9467): 1333-1346.
125. Fontaine KR, Cheskin LJ, Barofsky I. Health-related quality of life in obese persons seeking treatment. *J Fam Pract*. 1996;43: 265.
126. Carpenter KM, Hasin DS, Allison DB, Faith MS. Relationships between obesity and DSM-IV major depressive disorder, suicide ideation, and suicide attempts: results from a general population study. *Am J Public Health*. 2000;90: 251.
127. Felson DT, Anderson JJ, Naimark A, Walker AM, Meenan RF. Obesity and knee osteoarthritis. The Framingham Study. *Ann Intern Med*. 1988;109: 18-24.
128. Bray GA. Contemporary diagnosis and management of obesity and the metabolic syndrome. 3rd ed. Newton, PA: Handbooks in health care 2003.
129. Calle EE, Thun MJ, Petrelli JM, Rodriguez C, Heath Jr CW. Body-mass index and mortality in a prospective cohort of U.S. adults. *N Engl J Med*. 1999;341: 1097-1105.
130. Mokdad AH, Marks JS, Stroup DF, Gerberding JL. Actual causes of death in the United States, 2000. *J Am Med Assoc*. 2004;291: 1238-1245.
131. Flegal KM, Graubard BI, Williamson DF, Gail MH. Excess deaths associated with underweight, overweight and obesity. *J Am Med Assoc*. 2005;293:1861-1867.
132. Curtis JP, Selter JG, Wang Y, Rathore SS, Jovin IS, Jadbabaie F, Kosiborod M, Portnay EL, Sokol SI, Bader F, Krumholz HM. The obesity paradox: body mass index and outcomes in patients with heart failure. *Arch Intern Med*. 2005;165: 55-61.
133. Troiano RP, Frongillo EA Jr, Sobal J, Levitsky DA. The relationship between body weight and mortality: a quantitative analysis of combined information from existing studies. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1996;20: 63-75.
134. Calle EE, Thun MJ, Petrelli JM, Rodriguez C, Heath CW Jr. Bodymass index and mortality in a prospective cohort of U.S. adults. *N Engl J Med*. 1999;341: 1097-1105.
135. Freedman DM, Ron E, Ballard-Barbash R, Doody MM, Linet MS. Body mass index and all-cause mortality in a nationwide US cohort. *Int J Obes*. 2006;30: 822-829.
136. Field AE, Coakley EH, Must A. Impact of overweight on the risk of developing common chronic diseases during a 10- year period. *Arch Int Med*. 200;161: 1581-1586.
137. Lundin M, Yucel-Lindberg T, Dahllof G, Marcus C, Modeer T. Correlation between TNF-a in gingival fluid and body mass index in obese subjects. *Acta Odontol Scand*. 2004;62: 273-277.
138. Avenell A, Broom J, Brown TJ, Poobalan A, Aucott L, Stearns SC, Smith WC, Jung RT, Campbell MK, Grant AM. Systematic review of the long-term effects and economic consequences of treatments for obesity and implications for health improvement. *Health Technol Assess*. 2004;8: 1-182.
139. Bouchard C, Tremblay A. Genetic effects in human energy expenditure components. *Int J Obes*. 1990;14(Suppl. 1): 49-58.
140. Ritchie CS, Kinane DF. Nutrition, inflammation and periodontal disease. *Nutr*. 2003;19: 475-476.
141. N. Pischon, N. Heng, J.-P. Bernimoulin, B.-M. Kleber, S.N. Willich and T. Pischon. Obesity, Inflammation, and Periodontal Disease. *J Dent Res*. 2007;86: 400.