



## Serum Oreksin-A Seviyelerinin Obezite ile İlişkisi: Kesitsel İlişkilendirme Çalışması

### Relationship of Serum Orexin-A Levels with Obesity: A Cross-Sectional Association Study

Ayşe Bülbül<sup>1</sup>, Eda Evgen Tülüceoğlu<sup>2</sup>, Önder Öztürk<sup>3</sup>, Nilüfer Şahin Calapoğlu<sup>2</sup>, Taner Gonca<sup>4</sup>, Mustafa Calapoğlu<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Süleyman Demirel Üniversitesi, Kimya Bölümü, Biyokimya Anabilim Dalı, Isparta, Türkiye.

<sup>2</sup>Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Isparta, Türkiye.

<sup>3</sup>Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıklar Anabilim Dalı, Isparta, Türkiye.

<sup>4</sup>Isparta Devlet Hastanesi, Göğüs Hastalıkları, Isparta, Türkiye.

#### Özet

**Amaç:** Çalışmanın amacı, çalışma bölgesinde obez erişkin kohortunda, oreksin-A hormonunun obezite ile ilişkisini değerlendirmektir.

**Materyal-Metot:** Çalışmaya, Süleyman Demirel üniversitesi Tıp Fakültesi ve Isparta Devlet Hastanesi Göğüs Hastalıkları Uyku Laboratuvarlarına başvuran 20-59 yaş arasındaki 258 birey dahil edildi. Vücut kitle indekslerine (VKİ) göre, bireyler beş kategoriye (normal kilolu, fazla kilolu, orta obez, ağır obez ve morbid obez) ayrıldı. Bireylerden alınan kan örneklerinde, ticari olarak temin edilebilen analitik sistemler kullanılarak plazma oreksin-A, C-reaktif protein (CRP) ve düşük dansiteli lipoprotein kolesterol (LDL-K) parametreleri analiz edildi. **Bulgular:** Plazma oreksin-A seviyelerinin, VKİ ( $r=-0,653$ ,  $p<0,001$ ) ve CRP ( $r=-0,391$ ,  $p<0,001$ ) ile negatif korelasyon gösterdiği belirlendi. Orta, ağır ve morbid obez gruplarda, normal ve fazla kilolu gruplara göre oreksin-A düzeyleri anlamlı olarak daha düşük bulundu (tüm  $p<0,0001$ ). VKİ, LDL-K ( $r=0,485$ ,  $p<0,001$ ) ve CRP ( $r=0,140$ ,  $p<0,01$ ) ile pozitif korelasyon gösterdi. Orta obez grubun diğer VKİ gruplarına göre karşılaştırıldığında, çok düşük dansiteli lipoprotein kolesterol (VLDL-K) ( $p<0,05$ ), trigliserit (TG) ( $p<0,05$ ) ve total kolesterol plazma seviyelerinin anlamlı olarak yüksek ( $p<0,001$ ) olduğu belirlendi.

**Sonuç:** Elde ettiğimiz sonuçlar, oreksin-A'nın periferik olarak etki gösterdiğini doğruladı. Obez bireylerde daha düşük plazma oreksin-A düzeylerinin bulunması, insan enerji metabolizmasının düzenlenmesinde oreksin-A'nın rol oynadığını ve obezitede aktivitesinin bozulduğunu göstermektedir. Obezitenin artmış CRP seviyeleri ile pozitif ilişkili olması, obezite tedavisinin veya sağlıklı kilo kaybının obeziteye bağlı oluşan sistemik inflamasyonun azaltılmasında önemli olduğunu göstermektedir.

**Anahtar kelimeler:** Oreksin-A, Obezite, C-reaktif protein, İştah kontrolü, Dolaşımdaki lipitler

#### Abstract

**Objective:** The aim of this study is to assess the role of orexin-A hormone and its relationship with obesity in cohort of adults with obesity in work region.

**Material-Method:** A total of 258 subject, aged 18-60 years, who applied to Sleep Disorder Centers of Medicine Faculty of Süleyman Demirel University and Isparta State Hospital Chest Disease and Sleep Laboratory of a city were taken into the study. According to their body mass index (BMI), subjects were grouped into five categories (normal weight, overweight, moderately obese, severely obese and morbidly obese).

**Results:** Plasma samples from subjects were assayed for each plasma parameter using commercially available analytic systems. Plasma orexin-A levels correlated negatively with BMI ( $r=-0.653$ ,  $p<0.001$ ) and C-reactive protein (CRP) ( $r=-0.391$ ,  $p<0.001$ ). In moderately obese, severely obese and morbidly obese individuals, orexin-A levels were significantly lower when compared to normal weight and overweight groups (all  $p<0.0001$ ). BMI correlated positively with low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) ( $r=0.485$ ,  $p<0.001$ ) and CRP ( $r=0.140$ ,  $p<0.01$ ). In moderately obese subjects have significantly highest plasma very low density lipoprotein cholesterol (VLDL-C) ( $p<0.05$ ), triglyceride (TG) ( $p<0.05$ ) and total cholesterol ( $p<0.001$ ) levels compared to other BMI groups.

**Conclusions:** Our results confirmed that orexin-A acts also in a peripheral manner. The fact that lower levels of plasma orexin-A are present in obese individuals implicates that it is involved in the regulation of human energy metabolism, and the activity of orexin-A is disturbed in obesity. Obesity is associated with elevated levels of CRP. The positive associations of obesity with elevated CRP levels suggest the importance of reducing obesity or healthy weight loss to prevent elevations in obesity-related systemic inflammation.

**Keywords:** Orexin-A, Obesity, C-reactive protein, Appetite regulation, Circulating lipids

## Giriş

Obezite; genetik, metabolik, sosyal, davranışsal ve kültürel faktörlerin etkileşimi sonucu gelişen komplike ve multifaktöriyel bir hastalık olarak tanımlanmaktadır. Uzun dönemde diyabet, hipertansiyon, endometrial karsinom, osteoartrit, safra taşları ve kardiyovasküler hastalıkların gelişimine de yatkınlık oluşturduğu rapor edilen obezite, gelişmekte olan ülkelerde gittikçe yaygınlaşan ciddi bir sağlık problemi olarak, dünya çapındaki en yaygın beslenme sorunudur.

Vücut yağının fazla depolanma durumunu ifade etmekte olan obezite, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafınca kabul edilen VKİ'ye göre sınıflandırılmaktadır. VKİ, tip 2 diyabet, kardiyovasküler hastalık (KVH) ve inme dahil olmak üzere birçok kronik hastalığa bağlı morbidite ve mortalitenin bir göstergesidir.

Merkezi besleme organı olan hipotalamus, çeşitli oreksijenik ve anorektik nöropeptidlerin sentezi yoluyla kısa ve uzun süreli diyet alımının düzenlenmesini kolaylaştırmaktadır (1). Oreksinler, daha önce hipokretinler olarak isimlendirilen bir nöropeptid sınıfıdır. Oreksin-A/hipokretin-1 ve oreksin-B/hipokretin-2, %46 özdeşlik gösteren sırasıyla 33 ve 28 aminoasitlik peptitler olup, oreksin-A'nın davranışsal olarak normal doyma dizisinin başlangıcını geciktirerek gıda alımını arttırdığı ileri sürülmektedir. Buna karşılık, seçici oreksin-1 reseptör antagonisti (ör. SB-334867) normal doyma dizisi başlangıcını ilerleterek gıda alımını bastırır (2, 3).

Son zamanlarda, periferik ve hipotalamik nöropeptidler arasında yakın bir ilişki olduğu ileri sürülmüştür. Merkezi sinir sisteminde, özellikle hipotalamus ve enterik sinir sisteminde oreksin ve oreksin reseptörleri bulunmuştur (2). Aynı zamanda, oreksin-A'nın basit difüzyon ile kan beyin bariyerinden geçebilmesi plazmada olabileceğini göstermektedir. Ayrıca, adipoz dokuda fonksiyonel oreksin reseptörlerinin varlığı da ortaya koyulmuştur (4). Oreksin-A'nın adipositlerde glukoz alımını uyardığı, hormona duyarlı lipazı inhibe ederek lipogenezi arttırdığı ve bu etkilere ilaveten immün ve inflamatuvar yanıtları kontrol eden peroksizom proliferatör aktive reseptör gama (PPAR $\gamma$ )'nın aktivasyonunu inhibe ettiği ileri sürülmektedir (4, 5). Oreksin-A, adipoz dokuda hem hipotalamik hem de periferik olarak gıda alımından ziyade enerji ve iştah metabolizmasının düzenlenmesine katkı sağlamasının yanı sıra pro-inflamatuvar etki de gösterebilmektedir (2, 6, 7).

İnflamasyonun bir dolaşımsal göstergesi olan CRP, interlekin 6 (IL-6) ve tümör nekroz faktör- alfa (TNF- $\alpha$ ) gibi pro-inflamatuvar sitokinlerin stimülatör kontrolü altında başlıca hepatositler tarafından üretilmektedir. Adipoz dokular tarafından da üretilmekte olan CRP, asemptomatik bireylerde metabolik fonksiyon bozukluğunun en önemli belirleyicisi olmasının yanı sıra inflamatuvar olayların aracısı olarak da görev yapmaktadır (8-11).

VKİ'ye göre serum oreksin-A ve CRP seviyeleri arasındaki potansiyel ilişkileri yeterince incelenmemiştir. Bu nedenle, bölgesinde yaşayan 258 erişkin bireylerde VKİ ile serum oreksin-A ve CRP düzeyleri arasındaki ilişkiyi araştırmamızın

yanı sıra açlık kan glukozu, dolaşımdaki lipit ve lipoprotein konsantrasyonları ile ilişkilerini inceledik.

## Materyal-Metot

### Çalışma Dizaynı ve Örneklem

Çalışma, kesitsel ilişkilendirme çalışması olarak planlandı. Etik kurulun 09.07.2015 tarih ve 139 sayılı karar onayı sonrasında, örneklem bir şehrimizin Tıp Fakültesi ve Devlet Hastanesi Göğüs Hastalıkları Uyku Laboratuvarlarına başvuran 20-59 yaş aralığındaki gönüllü 258 bireyden oluşturuldu. Örneklemi oluşturan yetişkin bireylerin gruplandırılması, Dünya Sağlık Örgütü'nün yetişkinler için öngördüğü VKİ değerlerine göre 18,5-24,9 kg/m<sup>2</sup> arasında olan bireyler normal kilolu, 25,0-29,9 kg/m<sup>2</sup> arasında olan bireyler fazla kilolu, 30,0-34,9 kg/m<sup>2</sup> arasında olan bireyler orta obez, 35,0-39,9 kg/m<sup>2</sup> arasında olan bireyler ağır obez ve  $\geq 40$  kg/m<sup>2</sup>den büyük olan bireyler morbid obez olarak gruplandırıldı.

Çalışmamızda zayıf (VKİ<18,5 kg/m<sup>2</sup>) grubu için yeterli örneklem sayısına ulaşamadığından çalışmaya dahil edilmedi. Ayrıca çalışmaya dahil edilen bireylerin geçmiş sağlık öyküleri, aile öyküleri ve tıbbi rejimleri sorgulanmadı. Uyku laboratuvarlarına başvuran hastaların bilgilendirilmiş gönüllü onam formları alındıktan sonra rutin tetkik olarak alınan kanlarından elde edilen serumlar kullanıldı.

### Kan Örneklerinin Alınması ve İşlenmesi

12 saat açlık sonrası sabah separatör jel içeren tüplere alınan kan örnekleri 3000 rpm'de 10 dakika santrifüjlenerek serum kısmı ayrıldı. Serum örnekleri biyokimyasal analizler için analiz zamanına kadar -20°C'de bekletildi.

### Biyokimyasal Analizler

Serum glukoz, total kolesterol, TG ve yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol (HDL-K) seviyeleri orijinal kitler kullanılarak Beckman Coulter AU5800 oto analizöründe (Beckman Coulter, USA) spektrofotometrik yöntemle ölçüldü. Serum LDL-K seviyeleri Friedewald formülüne göre, VLDL-K seviyeleri Beckman Coulter AU5800 oto analizöründe VLDL= Trigliserit konsantrasyonu/5 formülüne göre belirlendi. Serum CRP seviyeleri nefelometrik metot, (BN2 autoanalyser SIEMENS Diagnostic Sistem) ile ölçüldü. Oreksin-A düzeyleri ticari ELISA kiti (Elabscience Biotechnology Co., Ltd, USA) kullanılarak kitin öngördüğü protokole göre belirlendi.

### İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) istatistik programı, 11.5 versiyonu (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA) ile yapıldı. Veriler ortalama (X) ve standart sapma (SD) olarak ifade edildi. VKİ değerlerine göre oluşturulan grupların cinsiyete göre grup içi değerlendirmeleri bağımsız iki örnek t testi, gruplar arası farklılıkları istatistiksel olarak değerlendirmek için ise ANOVA (tek yönlü varyans) analizi yapıldı. Gruplar arası farklılıkları ortaya koymak için Tukey post-hoc testi kullanıldı. Parametreler arası ilişkiler Pearson korelasyon analizi kullanılarak değerlendirildi. İstatistiksel anlamlılık

düzeyi için  $p<0,05$  kabul edildi.

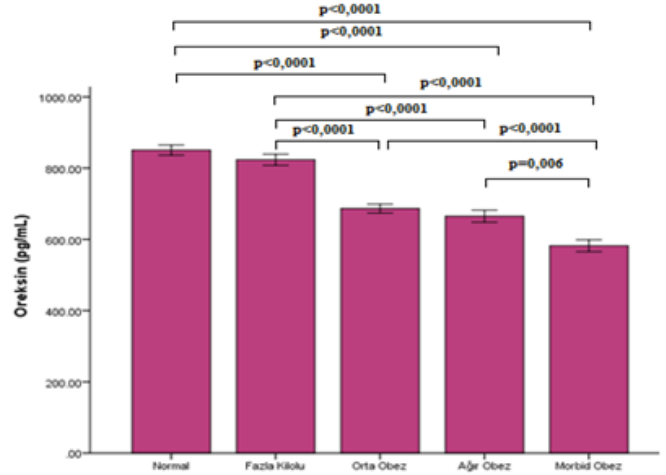
## Bulgular

Olgular demografik ve antropometrik özellikleri Tablo 1’de verilmiştir. VKİ’ne göre oluşturulan grupların ortalama yaşları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır ( $p>0,05$ ). Aynı grupta yer alan erkek ve kadınlar yaş ve VKİ açısından istatistiksel olarak değerlendirildiğinde cinsiyet farklılığına bağlı anlamlı bir fark görülmedi ( $p>0,05$ ). Örneklemi oluşturan bireylerin kilo ve boy değişkenlerinin cinsiyete göre değerlendirilmesi sonucunda ise grup içi ve gruplar arası farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlendi ( $p<0,05$ ) (Tablo 1).

Glukoz konsantrasyonları cinsiyete göre değerlendirildiğinde tüm VKİ’ye göre oluşturulan gruplarda her bir gruptaki erkek bireylerin glukoz seviyeleri kadınlarınkine göre yüksek bulunmuş olup, morbid obez grubunun erkek bireylerindeki ( $114,62\pm 22,62$  mg/dL) glukoz artışı kadın bireylerinkine ( $104,32\pm 6,61$  mg/dL) göre istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p<0,05$ ) (Tablo 2). Yapılan korelasyon analizinde ise tüm olguların glukoz seviyeleri ile VKİ arasında anlamlı korelasyon gözlenmemiştir ( $r=0,121$ ,  $p>0,05$ ) (Tablo 3). Glukozun, oreksin hormonu ile korelasyonunda sadece kadın olgular negatif korelasyona sahipti ( $r=-0,237$ ,  $p<0,013$ ) (Tablo 3).

Şekil 1’de, orta obez grubunun kolesterol, TG, VLDL-K ve LDL-K düzeylerinin, ayrıca morbid obez grubunun HDL-K seviyelerinin diğer gruplara göre yüksek olması dikkat çekmektedir. Cinsiyete göre yapılan değerlendirmede, kadın olguların kolesterol ve trigliserit seviyeleri, erkek olguların tüm VKİ gruplarında VLDL-K seviyeleri normal kilolu grup

hariç diğer tüm gruplarda düşük bulundu. Aksine, kadın olguların HDL-K seviyeleri, erkek olguların normal kilolu grubu hariç diğer gruplara göre yüksek bulundu. Cinsiyete göre dolaşımdaki lipit parametrelerinin istatistiksel anlamlılık düzeyleri Tablo 2’de görülmektedir.



Şekil 1. Vücut kitle indeksi kategorilerine göre oreksin-A seviyeleri ve istatistiksel anlamlılık düzeyleri

Çalışmamızda, HDL-K seviyeleri total kolesterol ve LDL ile pozitif korelasyon (sırasıyla,  $r=0,187$ ,  $p=0,01$ ;  $r=0,229$ ,  $p=0,01$ ) gösterirken; TG ve VLDL ile negatif korelasyon (sırasıyla,  $r=-0,433$ ,  $p=0,01$ ;  $r=-0,403$ ,  $p=0,01$ ) gösterdi. Dolaşımdaki lipitlerin VKİ arasındaki korelasyon analizinde ise çalışılan tüm lipit parametrelerin VKİ ile pozitif ilişkili olmasına rağmen, sadece LDL-K arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulundu ( $r=0,110$ ,  $p=0,024$ ).

Tablo 1. Olguların vücut kitle indeksi kategorilerine göre antropometrik, demografik ve biyokimyasal ölçüm değerleri ve istatistiksel değerlendirmesi

Değişken	Normal (n=53)	Fazla Kilolu (n=66)	Orta obez (n=53)	Ağır Obez (n=40)	Morbid obez (n=46)	p'
Yaş (yıl)	44,11±10,50	43,45±9,38	44,26±8,81	47,25±6,66	45,72±6,79	0,223
Boy (cm)	171,35±10,27	168,59±8,91	166,37±9,56 <sup>a</sup>	163,18±8,11 <sup>ab</sup>	165,04±8,08 <sup>ab</sup>	<0,001
Kilo (kg)	69,62±8,78	79,23±9,86 <sup>a</sup>	89,24±11,57 <sup>ab</sup>	98,50±10,05 <sup>abc</sup>	117,50±12,23 <sup>abcd</sup>	<0,001
VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	23,62±1,27	27,77±1,40 <sup>a</sup>	32,17±1,59 <sup>ab</sup>	37,06±1,50 <sup>abc</sup>	43,05±2,10 <sup>abcd</sup>	<0,001
Glukoz (mg/dL)	99,51±7,61	105,00±31,14	107,99±20,04	103,86±13,59	109,02±16,66	0,147
Kolesterol (mg/dL)	173,03±24,14	187,52±34,62	207,47±38,04 <sup>ab</sup>	199,73±34,98 <sup>a</sup>	183,22±33,12 <sup>c</sup>	<0,001
Trigliserit (mg/dL)	145,68±57,26	155,71±76,80	198,63±84,89 <sup>ab</sup>	158,27±73,95	164,19±73,88	0,004
HDL-K (mg/dL)	42,55±11,46	43,27±7,40	42,69±12,44	45,85±11,10	46,87±14,39	0,214
LDL-K (mg/dL)	111,51±20,05	113,11±29,02	123,69±30,26	122,25±29,03	118,84±24,16	0,076
VLDL-K (mg/dL)	30,92±13,27	31,52±14,96	39,77±16,98 <sup>ab</sup>	31,62±14,81	34,80±13,01	0,011
CRP (mg/dL)	1,63±1,07	2,23±2,45	3,21±3,94	5,04±4,04 <sup>ab</sup>	7,67±6,12 <sup>abcd</sup>	<0,001
Oreksin-A (pg/mL)	850,51±103,98	823,58±129,55	686,38±90,99 <sup>ab</sup>	665,03±107,75 <sup>ab</sup>	582,11±111,92 <sup>abcd</sup>	<0,001

Veriler ortalama ± standart sapma (X±SD) şeklinde ifade edilmiştir. ' Gruplar arası varyans analizi (ANOVA) p değeri. <sup>(a)</sup> normal kilolu grubu ile kıyaslandığında önemli ölçüde farklıdır. <sup>(b)</sup> Fazla kilolu grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı ölçüde farklıdır. <sup>(c)</sup> Orta obez grubu ile karşılaştırıldığında önemli ölçüde farklıdır. <sup>(d)</sup> Ağır obez grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı ölçüde farklıdır. Gruplar arası istatistiksel farklılıklar Tukey post-hoc çoklu karşılaştırma testi ile yapılmıştır.  $p<0,05$  değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

**Tablo 2.** Cinsiyete göre VKİ kategorilerinin biyokimyasal ölçüm verileri ve ANOVA *p* değerleri

Değişken	Cinsiyet	Normal Kilolu (K=20; E=33)	Fazla Kilolu (K=18; E=48)	Orta Obez (K=20; E=33)	Ağır Obez (K=26; E=14)	Morbid Obez (K=25; E=21)	<i>p</i> '
Glukoz (mg/dL)	Kadın	97,20±8,24	100,22±8,14	105,40±14,66	101,77±11,75	104,32±6,61*	0,087
	Erkek	100,91±6,97	106,79±35,82	109,56±22,76	107,79±16,23	114,62±22,62*	0,389
Kolesterol (mg/dL)	Kadın	156,20±22,27***	193,11±44,09 <sup>a</sup>	212,25±31,53 <sup>a</sup>	195,46±33,25 <sup>a</sup>	191,20±38,04 <sup>a</sup>	<0,001
	Erkek	183,24±19,18***	185,42±30,62	204,57±41,68 <sup>a</sup>	207,64±37,95	173,71±23,59 <sup>cd</sup>	0,001
Trigliserit (mg/dL)	Kadın	137,60±22,67	134,33±50,79	167,35±73,22*	130,61±52,97**	146,84±58,92	0,200
	Erkek	150,57±70,41	163,73±83,56	217,59±86,86 <sup>ab*</sup>	209,64±81,48**	184,86±85,39	0,006
HDL-K (mg/dL)	Kadın	39,60±12,46	46,55±5,40*	49,55±13,84**	49,80±10,73 <sup>a</sup>	50,52±13,65 <sup>a</sup>	0,019
	Erkek	44,33±10,60	42,04±7,72*	38,53±9,52**	38,50±7,67**	42,52±14,34	0,128
LDL-K (mg/dL)	Kadın	97,80±20,85***	119,55±36,61	130,44±26,54 <sup>a</sup>	119,50±24,70**	124,40±25,85 <sup>a</sup>	0,003
	Erkek	119,82±14,39***	110,69±25,65	119,73±31,95	127,36±36,23	112,24±20,68	0,173
VLDL-K (mg/dL)	Kadın	31,40±11,58	27,00±10,09	33,50±5,36*	26,15±10,70**	33,00±8,45	0,084
	Erkek	30,64±14,36	33,20±16,18	43,57±17,38 <sup>ab*</sup>	41,79±16,32**	36,95±16,93	0,009
CRP (mg/dL)	Kadın	1,46±0,94	2,47±2,43	3,68±4,41	5,24±3,70	7,75±6,25 <sup>abc</sup>	<0,001
	Erkek	1,73±1,44	2,14±2,48	2,92±3,66	4,67±4,75	7,57±6,12 <sup>abc</sup>	<0,001
Oreksin-A (pg/mL)	Kadın	846,20±104,15	825,06±130,18	678,30±104,34 <sup>ab</sup>	679,88±116,93 <sup>ab</sup>	577,40±126,78 <sup>abcd</sup>	<0,001
	Erkek	853,12±105,41	823,04±130,67	691,00±83,69 <sup>ab</sup>	637,43±85,32 <sup>ab</sup>	587,29±93,97 <sup>abcd</sup>	<0,001

Veriler ortalama ± standart sapma (X±SD) şeklinde ifade edilmiştir. <sup>1</sup>Gruplar arası varyans analizi (ANOVA) *p* değeri. <sup>(a)</sup> normal kilolu grubu ile kıyaslandığında önemli ölçüde farklıdır. <sup>(b)</sup> Fazla kilolu grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı ölçüde farklıdır. <sup>(c)</sup> Orta obez grubu ile karşılaştırıldığında önemli ölçüde farklıdır. <sup>(d)</sup> Ağır obez grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı ölçüde farklıdır. Gruplar arası istatistiksel farklılıklar Tukey post-hoc çoklu karşılaştırma testi ile yapılmıştır. \*<0,05, \*\*<0,001, \*\*\*<0,0001 değerleri grup içi bağımsız iki örnek *t* testi *p* değerleridir. *p*<0,05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

**Tablo 3.** Antropometrik ve biyokimyasal değişkenlerin oreksin-A hormonu ile korelasyonları

Değişken	Kadın (n=109)	Erkek (n=149)	Kadın+Erkek (n=258)
Yaş	0,074 (0,446)	-0,013 (0,871)	-0,017 (0,788)
Boy	0,061 (0,530)	0,108 (0,190)	0,180 (0,004)
Kilo	-0,607 (0,001)	-0,573 (0,001)	-0,544(0,001)
VKİ	-0,653 (0,001)	-0,594 (0,001)	-0,644 (0,001)
Glukoz	-0,237 (0,013)	-0,027 (0,743)	-0,033 (0,594)
Kolesterol	-0,168 (0,080)	0,024 (0,770)	-0,064 (0,305)
Trigliserit	-0,082 (0,396)	-0,159 (0,053)	-0,084 (0,179)
HDL-C	-0,112 (0,246)	0,123 (0,134)	-0,093 (0,138)
LDL-C	-0,158 (0,102)	0,097 (0,239)	-0,092 (0,139)
VLDL-C	-0,008 (0,938)	-0,145 (0,077)	-0,090 (0,148)
CRP	-0,391 (0,001)	-0,238 (0,004)	-0,340 (0,001)

Değerler, *r* ve *p* olarak ifade edilmiştir.

CRP seviyeleri, her iki cinsiyette de VKİ artışına paralel olarak artış göstermesinin yanı sıra kadın olgulardaki artış daha istatistiksel olarak anlamlı düzeylere ulaşmamasına rağmen erkek olgulara göre daha yüksektir (Tablo 2). Her iki cinsiyetin morbid obez grubunun CRP seviyesindeki artışın diğer tüm grupların CRP seviyeleri ile kıyaslandığında ağır obez grubu hariç istatistiksel olarak anlamlı (*p*<0,001) olduğu belirlendi. Ayrıca CRP ile VKİ arasında güçlü pozitif anlamlı korelasyon gözlemlendi (*r*=0,485, *p*<0,001).

Çalışmamızda, oreksin-A nöropeptidi seviyelerinin çalışılan diğer parametrelerin aksine VKİ artışı ile ters orantılı olduğu görülmektedir (Şekil 1). Serum oreksin-A seviyelerinin her iki cinsiyete göre istatistiksel değerlendirmesi Tablo 2'de görülmektedir. Oreksin-A hormonu ile diğer parametrelerin ilişkilerini ortaya koymak amacıyla Pearson korelasyon analizi yapıldı (Tablo 3). Yapılan korelasyon analizinde tüm bireylerin oreksin seviyeleri ile boy arasında pozitif korelasyon (*r*=0,180, *p*<0,01), kilo, VKİ ve CRP seviyeleri arasında ise negatif korelasyonlar gözlemlenmiştir (sırasıyla, *r*=0,544, *p*<0,001; *r*=0,644, *p*<0,001; *r*=0,340, *p*<0,001).

### Tartışma

Çalışmamızda, VKİ kategorilerine göre yapılan sınıflandırma da kontrol grubu hariç diğer grupların açlık plazma glukoz seviyeleri ortalamaları bu grupların Amerika Diyabet Derneği kriterlerine göre prediyabetik evrede olduklarını göstermektedir (12) (Tablo 1). Obezite, visceral yağ, TNF- $\alpha$  ve resistin gibi adipositokinlerin salgılanması sonucu insülin direnci gelişimiyle sonuçlanmakta olup bu durum daha sonra insülin sekresyonunun bozulmasına yol açmaktadır. Kilo kaybı, anormal adipositokin sekresyonunun azalması yolu ile insülin direncinin de iyileşmesine katkı sağlayabilmektedir (13). Yapılan çalışmalar, obezite yönetiminin prediyabet hastalığından tip 2 diyabete ilerlemeyi geciktirebileceği, tip 2 diyabetli obez hastalarda, kilo denetimi programlarının glisemik kontrolü iyileştirdiği ve glukoz düşürücü ilaç gereksinimini azalttığı vurgulamakta olup tip 2 diyabetin

tedavisinde yararlı olabileceğine dair güçlü ve tutarlı kanıtlar ileri sürmektedirler (14-16). Ağır obez grubunda glukoz seviyesinin diğer VKİ gruplarına göre düşük çıkması bu grupta kadın olgu sayısının erkek olgulara göre daha fazla olmasına ve obezite terapilerine veya yeme davranışlarını diğer gruplara göre daha iyi kontrol altına alabilmelerine bağlanabilir.

Lipit metabolizmasında obeziteden etkilenen veya obeziteye bağlı olarak gelişen en önemli ve sık görülen lipit anormalliği hipertrigliseridemi ve HDL seviyesindeki düşüştür. Bu anormallikler esas olarak viseral yağlanma ile ilişkilidir. İnsülin aracılı glukoz alımına karşı doku direncinin oluşması, VLDL ve TG üretim hızının artmasına ve bu da endojen hipertrigliseridemiye yol açmaktadır (17). Obezitede, şilomikron-TG'sinin lipoprotein lipaz aracılı lipolizinde azalma ve adipoz dokuda hormona duyarlı lipaz aracılı lipolizin etkisiz inhibisyonu söz konusudur (18). Postprandiyal lipemi ve yüksek plazma yağ asiti seviyeleri, obezitede iyi bilinen anormalliklerdir. Serum amiloid A (SAA)' da kolesterol metabolizması üzerinde doğrudan bir etkiye sahiptir. SAA'nın HDL ile etkileşimi, HDL'nin bir anti-aterojenik molekül olarak işlevini bozmasının yanı sıra yıkılmasını da hızlandırmaktadır (19-20).

Çalışmamızda VKİ artışına bağlı olarak lipit parametreleri değişkenlik göstermektedir. Normal kilolu gruptan orta obez grubuna doğru kolesterol, TG, LDL-K ve VLDL-K seviyelerinin gittikçe arttığı görülmekte olup ağır obez ve morbid obez grubunda ise bu parametrelerde orta obez grubuna göre kısmen azalma olduğu dikkati çekmektedir (Tablo 1). Bu durum, fazla kilolu ve orta obez grubunda, obezitenin lipit metabolizması üzerine olan etkileri ile uyumlu olduğunu ancak ağır obez ve morbid obez grubunda ise kısmen uyumlu olduğunu göstermektedir. Ağır obez ve morbid obez gruplarındaki kolesterol, TG, LDL-K ve VLDL-K seviyelerindeki azalma, aşırı vücut ağırlığına sahip olan bu bireylerin tıbbi tedaviye yönelik eğilimlerinin artması ve uygulanan tıbbi rejimin bir sonucu olabilir. Çalışmamızda kadın örneklerinin TG ve LDL-K düzeylerini erkek örneklerinden daha düşük, HDL-K seviyelerini ise daha yüksek olarak bulundu (Tablo 2). Kadın popülasyon örneklerinde yapılan çalışmalarda erkeklere göre TG daha düşük seviyede bulunurken, HDL-K düzeyleri ise daha yüksek seviyede bulunmuştur (21, 22). Cinsiyet, lipit parametrelerini etkilemesine rağmen yaş ve menopoz durumundan bağımsızdır (23). Bu farklılıklar muhtemelen dolaşımdaki cinsiyet hormonlarının ve viseral yağ oranı farklılıklarının bir sonucudur. Çalışmamızda obez grubu hastaların orta obez sınıfı en fazla koroner hastalık görülme riskine sahip gruptur ve aynı zamanda muhtemelen alınan obezite tedavileri bu riski azaltma nosyonuna sahiptir.

Obezitede adipositlerin ve makrofajların fonksiyonlarındaki değişikliklere bağlı olarak düşük derecede kronik inflamatuvar durum ortaya çıkmaktadır. Anti-inflamatuvar adipokin olan adiponektin ve proinflamatuvar adipokinlerden olan CRP, IL-6 ve TNF- $\alpha$ 'nın obezite ile ilişkili olduğu ileri sürülmektedir (24). Yaptığımız kesitsel çalışmada, serum CRP konsantrasyonu ile obezite arasında pozitif bir korelasyonun olduğunu ortaya

koyduk. Çalışmadan elde edilen veriler CRP ile VKİ, kilo ve HDL-K arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğunu göstermektedir. En güçlü CRP ilişkisi ise VKİ ile bulundu ( $r=0,485$ ,  $p<0,001$ ). Orta yaşlı ve yaşlı kişilerde yapılan önceki çalışmalar VKİ ve CRP konsantrasyonu arasında pozitif bir ilişkinin olduğunu göstermektedir ve bu sonuçlar bizim çalışmamız ile de uyumludur (25-27).

Oreksinin yiyecek alımında nöromodülatör olduğu tanımlanmıştır. Beslenmenin düzenlenmesiyle ilişkili ventromedial hipotalamus, lateral hipotalamus, perifornikal ve arkuat çekirdekte oreksinlerin bulunması, yiyecek alımında ve enerji dengesinde oreksinlerin önemli rolü olduğunu göstermektedir (22). Oreksinin kısa süreli mi yoksa uzun süreli mi yiyecek alımını uyardığını incelemek için Yamanaka ve ark. (23), yedi gün boyunca ratlara oreksin enjeksiyonu uygulaması ve çalışma sonucunda kısa süreli oreksin enjeksiyonunun uzun süreli enjeksiyona göre ratlarda günlük yiyecek alımını daha çok artırdığını saptamıştır. Benzer bir diğer çalışmada 3 ve 6 saat süreyle oreksin-A enjeksiyonu uygulanan ratlarda yiyecek alımının arttığı, sekiz gün enjeksiyon yapıldığında ise sadece 2'inci ve 6'ncı günlerde etkisi olduğu, gece beslenmesinin ise azaldığı belirtilmiştir (28).

Yapılan çalışmalarda oreksin-A'nın doğrudan iştah düzenindeki sistemleri etkileyerek yoksadığernöropeptitleri mi etkileyerek hiperfajiye neden olduğu hakkında net bir bilgi yoktur (29). Bazı araştırmacılar oreksinlerin yiyecek alımını artırıcı etkisine karşın bu duruma paralel olarak metabolik hızda da artışa yol açtığından obeziteye neden olmadığını ileri sürmektedirler (30).

Çalışmadan elde edilen bulgular, periferik Oreksin-A'nın insanlarda metabolizma ve beslenme durumu ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Ayrıca oreksin-A'nın VKİ ile negatif korelasyon göstermesi, adipositedeki artışa bağlı olarak oreksin-A seviyelerinde azalma meydana geldiğini ortaya koymaktadır. Baranowska ve ark. (31), obez kadın olgularla yaptıkları çalışmada kontrol grubu ile karşılaştırıldığında plazma oreksin-A konsantrasyonlarını anlamlı olarak düşük bulmuşlardır ve ayrıca morbid obez grubunun plazma oreksin-A seviyelerini orta derecedeki obez grubundan daha da düşük olduğunu rapor etmişlerdir. Adam ve ark. (32), yaptıkları çalışmada plazma oreksin-A düzeyleri VKİ ile negatif korelasyon gösterirken; plazma leptin seviyelerinin ise VKİ ile pozitif korelasyon gösterdiğini rapor etmişlerdir. Obez ve morbid obez bireylerde ise oreksin-A düzeylerini anlamlı derecede düşük bulmalarına rağmen leptin düzeylerini normalden yüksek bulmuşlardır.

## Sonuç

Çalışmalardan elde edilen sonuçlar, insanlarda oreksin-A'nın insülinin gıda alınımı ve glukoz homeostazisi üzerindeki etkilerini modüle eden hormon benzeri bir madde olarak hareket edebileceğini düşündürmektedir. Oreksin-A ve leptinin kemirgenlerde beslenme davranışı üzerinde düzenleyici bir rol oynadığına dair kanıtlar vardır. Kronik intraperitoneal leptin uygulanması, hipotalamustaki oreksin-A mRNA düzeylerinde, kilo azaltıcı etkisinden bağımsız olarak önemli bir düşüşe neden olmaktadır (33). Açlık durumunda,

leptin seviyelerindeki azalma prepro-oreksin mRNA düzeyini arttırmaktadır. Oreksin sentezleyen nöronların leptin reseptörü de içermeleri, bu iki biyoaktif peptid arasındaki merkezi bir düzenleyici bağın olduğu hipotezini desteklemektedir (34). Elde ettiğimiz sonuçlar, insanlarda enerji metabolizmasının düzenlenmesinde oreksin-A'nın önemli bir rol oynadığını ve obezitede bu peptidin aktivitesinin bozulduğunu göstermektedir. Ayrıca, çalışmadan elde edilen veriler ışığında, diğer VKİ gruplarına göre orta obez grubu hastalarında en fazla görülen lipit parametre değişiklikleri, orta obez sınıfında yer alanların en fazla koroner hastalık görülmesi riskine sahip olduğunu göstermektedir ve alınan obezite tedavilerinin bu riski azaltacağı sonucuna varılabilir. Kesitsel çalışmamızın sonuçları, VKİ artışının, insülin direncinin yanı sıra inflamatuvar durumu veya CRP konsantrasyonlarını arttırdığını ve VKİ artışının daha yüksek glukoz ve CRP konsantrasyonları ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Bu veriler, obezitede düşük dereceli sistemik inflamasyonun ve glisemik bozukluğun mevcut olduğunu düşündürmektedir.

### Kaynaklar

1. Arora S. Role of Neuropeptides in Appetite Regulation and Obesity—a Review. *Neuropeptides* 2006; 40: 375-401.
2. Sakurai T, Amemiya A, Ishii M, Matsuzaki I, Chemelli RM, Tanaka H, et al. Orexins and Orexin Receptors: a Family of Hypothalamic Neuropeptides and G Protein-Coupled Receptors That Regulate Feeding Behavior. *Cell* 1998; 92: 573-585.
3. Rodgers RJ, Ishii Y, Halford JCG, Blundell JE. Orexins and Appetite Regulation. *Neuropeptides* 2002; 36: 303-325.
4. Digby JE, Chen J, Tang JY, Lehnert H, Matthews RN, Randeve HS. Orexin receptor expression in human adipose tissue: effects of orexin-A and orexin-B. *J Endocrinol* 2006; 191: 129-136.
5. Skrzypski M, Le TT, Kaczmarek P, Pruszyńska-Oszmalek E, Pietrzak P, Szczepankiewicz D, et al. Orexin A stimulates glucose uptake, lipit accumulation and adiponectin secretion from 3T3-L1 adipocytes and isolated primary rat adipocytes. *Diabetologia* 2011; 54: 1841-1852. doi: 10.1007/s00125-011-2152-2.
6. Hara J, Beuckmann CT, Nambu T, Willie JT, Chemelli RM, Sinton CM, et al. Genetic Ablation of Orexin Neurons in Mice Results in Narcolepsy, Hypophagia, and Obesity. *Neuron* 2001; 30: 345-354.
7. Kastin AJ, Akerstrom V. Orexin A but not Orexin B Rapidly Enters Brain from Blood by Simple Diffusion. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 1999; 289: 219-223.
8. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med.* 2000 ; 342: 836-43.
9. Ouchi N, Kihara S, Funahashi T, Nakamura T, Nishida M, Kumada M, et al. Reciprocal association of C-reactive protein with adiponectin in blood stream and adipose tissue. *Circulation* 2003; 107: 671-4.
10. Han KH, Hong KH, Park JH, Ko J, Kang DH, Choi KJ. C-reactive protein promotes monocyte chemoattractant protein-1--mediated chemotaxis through upregulating CC chemokine receptor 2 expression in human monocytes. *Circulation* 2004; 109: 2566-71.
11. Venugopal SK, Devaraj S, Jialal I. Effect of C-reactive protein on vascular cells: evidence for a proinflammatory, proatherogenic role. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2005; 14: 33-7.
12. American Diabetes Association. 2. Classification and diagnosis of diabetes: standards of medical care in diabetes—2018. *Diabetes Care* 2018, 41 (Supplement 1), S13-S27.
13. Harayama T, Yoshida T, Yoshioka K, Kogure A, Sakai R, Yasui T, et al. Correlation between weight loss and improvement of diabetes mellitus among obese type 2 diabetic patients. *Diabetol Int* 2013; 4: 132-137.
14. Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson JG, Valle T, Hamalainen H, Ilanne-Parikka P, et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001; 344: 1343-1350.
15. Pastors JG, Warshaw H, Daly A, Franz M, Kulkarni K. The evidence for the effectiveness of medical nutrition therapy in diabetes management. *Diabetes Care* 2002; 25: 608-61.
16. Goldstein DJ. Beneficial health effects of modest weight loss. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1992; 16: 397-415.
17. Kissebah AH, Alfarsi S, Adams PW, Wynn V. The metabolic fate of plasma lipoproteins in normal subjects and in patients with insulin resistance and endogenous hypertriglyceridaemia. *Diabetologia* 1976; 12: 501-509.
18. Lewis GF, Uffelman KD, Szeto LW, Steiner G. Effects of acute hyperinsulinemia on VLDL triglyceride and VLDL apoB production in normal weight and obese individuals. *Diabetes* 1993; 42: 833-842.
19. Benditt EP, Hoffman JS, Eriksen N, Parmelee DC, Walsh KA. SAA, an apoprotein of HDL: its structure and function. *Ann NY Acad Sci* 1982; 389: 183-189.
20. Wu A, Hinds CJ, Thiemermann C. High-density lipoproteins in sepsis and septic shock: metabolism, actions, and therapeutic applications. *Shock* 2004; 21: 210-221.
21. Tremollieres FA, Pouilles JM, Cauneille C, Ribot C. Coronary Heart Disease Risk Factors and Menopause, a Study in 1684 French Women. *Atherosclerosis* 1999; 142(2): 415-423.
22. Wilding JPH. Neuropeptides and Appetite Control. *Diabetic Medicine* 2002; 19(8): 619-627.
23. Yamanaka A, Sakurai T, Katsumoto T, Yanagisawa M, Goto K. Chronic Intracerebroventricular Administration of Orexin-A to Rats Increases Food Intake in Daytime, but has no Effect on Body Weight. *Brain Research* 1999; 849(1-2): 248-252.
24. Hajer GR, Van Haeften TW, Visseren FLJ. Adipose tissue dysfunction in obesity, diabetes, and vascular diseases. *Eur Heart J* 2008; 29: 2959-71.
25. Koenig W, Sund M, Frohlich M, Fischer HG, Löwel H, Döring A, et al. C-reactive protein, a sensitive marker of inflammation, predicts future risk of coronary heart disease in initially healthy middle-aged men. *Circulation* 1999; 99:

237-242.

26. Mendall MA, Patel P, Ballam L, Strachan D, Northfield TC. C-reactive protein and its relation to cardiovascular risk factors. *BMJ* 1996; 312: 1061-1065;

27. Tracy RP, Lemaitre RN, Psaty BM, Ives DG, Evans RW, Cushman M, et al. Relationship of C-reactive protein to risk of cardiovascular disease in the elderly. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17: 1121-1127.

28. Haynes AC, Jackson B, Overend P, Buckingham RE, Wilson S, Tadayyon M, et al. Effects of Single and Chronic Intracerebroventricular Administration of the Orexins on Feeding in the Rat. *Peptides* 1999; 20(9): 1099-1105.

29. Rodgers RJ, Ishii Y, Halford JCG, Blundell JE. Orexins and Appetite Regulation. *Neuropeptides* 2002; 36(5): 303-325.

30. Iqbal J, Henry BA, Pompolo S, Rao A, Clarke IJ. Long-term Alteration in Bodyweight and Food Restriction does not affect the Gene Expression of Either Preproorexin or Prodynorphin in the Sheep. *Neuroscience* 2003; 118(1): 217-

226.

31. Baranowska B, Wolinska-Witort E, Martynska M, Chmielowska M, Baranowska-Bik A. Plasma Orexin A, Orexin B, Leptin, Neuropeptide Y (NPY) and Insulin in Obese Women. *Neuroendocrinology Letters* 2005; 26(4): 293-296.

32. Adam JA, Menheere PPCA, Van Dielen FMH, Soeters PB, Buurman WA, Greve JWM. Decreased Plasma Orexin-A Levels in Obese Individuals. *International Journal of Obesity* 2002; 26(2): 274.

33. Beck B, Richy S. Hypothalamic Hypocretin/Orexin and Neuropeptide Y: Divergent Interaction with Energy Depletion and Leptin. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 1999; 258(1): 119-122.

34. Horvath TL, Diano S, Van Den Pol AN. Synaptic Interaction Between Hypocretin, Orexin and Neuropeptide Y Cells in the Rodent and Primate Hypothalamus, a Novel Circuit Implicated in Metabolic and Endocrine Regulations. *Journal of Neuroscience* 1999; 19(3): 1072-1087.