

# Obezitenin Endokrin ve Metabolik Komplikasyonları

Meral Mert\*, Mine Adaş\*\*

\*S.B. Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Kliniği

\*\*S.B. Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Kliniği

## ÖZET

Obezitenin insülin direnci, tip 2 diyabetes mellitus, hiperlipidemi, metabolik sendrom, non-alkolik steatohepatit, polikistik over sendromu ve reproduktif anormallikler gibi endokrin ve metabolik komplikasyonlarla ilişkisi gösterilmiştir. Adipoz doku endokrin organ olarak pek çok mediyatör aracılığıyla komplikasyon gelişimine katkıda bulunmaktadır. Genellikle obeziteye bağlı endokrin ve metabolik komplikasyonlar kilo kaybı ve yaşam tarzı değişikliği ile düzelebildiğinden obeziteyle mücadele komplikasyon gelişimini azaltmada büyük önem taşımaktadır.

**Anahtar kelimeler:** obezite, tip 2 diyabetes mellitus, dislipidemi, infertilite

Obezite endokrin ve metabolik bozukluklara neden olur. Obezitenin insülin direnci, tip 2 diyabetes mellitus (DM), hiperlipidemi, metabolik sendrom, non-alkolik steatohepatit, reproduktif anormallikler gibi endokrin ve metabolik komplikasyonlarla ilişkisi gösterilmiştir. Adipoz doku artık bir endokrin organ olarak kabul edilmektedir. Adipokinler veya adipositokinler olarak isimlendirilen sitokinler ile adipoz doku kronik düşük dereceli inflamasyona neden olmakta, sonuçta obezite ile ilişkili metabolik komplikasyonlar gelişmektedir. Adipositokinler lipid ve glukoz homeostazını bozarak metabolik komplikasyonları yaparken, artmış adipoz dokudan kana salınan serbest yağ asitleri insülin sensitivitesini bozarak metabolik komplikasyonların oluşmasını artırır<sup>(1-4)</sup>. Hipokrat tarafından bile obezlerde ani ölümün daha sık olduğu bildirilmiştir. Obezite ne kadar ileri derecede ve uzun süreli olursa diyabetin ortaya çıkış oranı o derece artar. Obezitede ürik asit düzeyi de artarak gut hastalığına zemin hazırlar. Obez kişilerde hipertansiyon sık görülür. Ayrıca angina pectoris, miyokard infarktüsü ve kalp yetmezliği obezlerde daha sıktır. Hastanın

## SUMMARY

### *Endocrine and Metabolic Complications of Obesity*

Obesity has been found as a risk factor for endocrine and metabolic complications such as insulin resistance, type 2 diabetes mellitus, hyperlipidemia, metabolic syndrome, non-alkoholic steatohepatitis, polycystic ovary syndrome and reproductive abnormalities. Adipose tissue acts as an endocrine organ. Many mediators which are released from adipose tissue contribute to the development of complications. Generally, as endocrine and metabolic complications of obesity can be resolved with weight loss and lifestyle changes, the fight against obesity is very important for decreasing of complication development.

**Key words:** obesity, type 2 diabetes mellitus, dyslipidemia, infertility

zayıflaması ile bu hastalıklarda olumlu iyileşmeler görülür. Kolelityazis ve komplikasyonlarına da obezlerde daha sık rastlanır. Obezitede yağın abdominal bölgede ve iç organlarda toplanması tip 2 DM, hipertansiyon, dislipidemi, koroner arter hastalığı ile de yakın ilişkili olan insülin direncine yol açmaktadır.

### **Obezite ve Tip 2 Diyabetes Mellitus**

Obezite tip 2 diyabet için önemli bir risk faktörüdür. Özellikle abdominal obezite bu riski artışı ile ilişkilidir. Obezite ve tip 2 diyabet arasındaki ilişki aslında obezite ve insülin direnci arasındaki ilişkiye dayanır. Hiperinsülinemi yani insülin hormonunun yükselmesi veya insülin direnci yağlanmanın oluşmasında ve obezitenin gelişmesinde etkilidir. Glisemik indeksi düşük bir beslenme programına uymak ve fiziksel aktivite kandaki insülin seviyesinin düşmesine ve insülin direncinin azalmasına neden olur. Sağlıklı ve dengeli bir beslenme programında kaybedilecek % 5-10'luk bir kilo kaybı tip 2 diyabet riskinin azalmasında önemlidir.

**Alındığı Tarih:** 15.05.2014

**Kabul Tarihi:** 10.06.2014

**Yazışma adresi:** Dr. Meral Mert, S.B. Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Kliniği, Şişli-İstanbul  
**e-posta:** meralmert@hotmail.com

Tip 2 DM hastalarının % 90'ı kilolu veya obezdir. Framingham çalışması % 10 ağırlık artışı ile sistolik kan basıncının 7 mmHg arttığını, 1 kg verme ile de 0.3-0.4 mmHg azaldığını göstermiştir. Aynı zamanda abdominal obezite hipertansiyon için bağımsız bir risk faktörüdür <sup>(5)</sup>.

Adipoz doku fazla enerjinin trigliserid olarak depolandığı, adiposit, preadiposit, endotelial hücre ve immün hücrelerin bulunduğu bir dokudur. Fazla enerji alımı sürdükçe adipositlerde hiperplazi, hipertrofi oluşmaya başlar. Adiposit sayısını çocukluk dönemi ve adolesan dönem belirler. Hipertrofi sonucunda bir endokrin organ olarak çalışan adipoz dokuda disfonksiyon gelişir ve insülin direnci gibi metabolik komplikasyonlar gelişir <sup>(6-8)</sup>.

Vücuda enerji gereksinimi olduğunda adipositlerde depolanan trigliserid, lipolizle mobilize olur ve enerji kaynağı olarak kullanılmak üzere serbest yağ asitleri olarak kana salınarak dokulara taşınır. Lipoliz ürünü olarak kana salınan serbest yağ asitleri özellikle insülin direnci başta olmak üzere obezite ile ilişkili metabolik bozukluklarda kritik role sahiptir. Obezitede serbest yağ asitleri portal dolaşıma karışarak karaciğerde artmakta, glukoneogenezi ve hepatik lipid sentezini artırarak karaciğerde insülin direncini artırmaktadır. Kanda artmış serbest yağ asitleri periferik insülin direnci gelişimine de neden olduğu gibi obesity- receptor 4 (TLR4) complex için ligand gibi davranarak inflamasyona da katkıda bulunmaktadır <sup>(9-11)</sup>.

### Obezite ve İnsülin Direnci

Dokuların insülin etkisine karşı direnç geliştirmesidir. Ardından hiperglisemi gelişir. İlk aşamada kasta glukoz yıkımı azalır, postprandiyal hiperglisemiler artar, ardından insülin etkisizliği gelişmeye başlar ve karaciğerden glukoz çıkışı artar. Bu süreç diyabet gelişimine kadar devam edebilir <sup>(12)</sup>.

Her obez olanda insülin direnci olmadığı gibi, her insülin direnci olanda da metabolik sendrom gelişmediği saptandıktan sonra genetik çalışmalar önem kazanmıştır. Örneğin, Pima yerlileri gibi bazı etnik gruplarda insülin direnci ve obezite daha sık görülmesine rağmen, Tip 2 DM daha fazla gelişirken hipertansiyon ve hiperlipidemi daha az görülmektedir. Bu, insülin direnci ve obezitede gelişecek metabolik

sendrom komponentlerinin belirlenmesinde, genetik ve etnik bazı faktörlerin rol alabileceğini göstermektedir.

Plazma lipoprotein lipaz aktivitesi obez hastalarda azalarak plazma trigliserid düzeyini artırmakta, diğer taraftan da karaciğerde lipoprotein lipaz aktivitesi artarak HDL yıkımını hızlandırmakta ve dislipidemi gelişmesine katkıda bulunmaktadır <sup>(13)</sup>. Bunların sonucunda insülin direncinde artış, pankreas hasarı, periferik dokularda insülin etkisine yanıtızlık, diyabet ve diyabete bağlı organ komplikasyonlarının gelişimine ilerleme meydana gelmektedir.

### Obezite Dislipidemi

Dislipidemi kolesterol ve trigliseridin kanda fazla miktarda bulunması olarak tanımlanmaktadır ve kalp damar hastalıkları için bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Obezite ile ilişkili dislipidemi temel olarak artmış miktarda plazma serbest yağ asitleri ve trigliserid düzeyleri, azalmış HDL ve anormal LDL kompozisyonu olarak karşımıza çıkmaktadır. En önemli etken olarak lipoliz ile adipoz dokudan kontrolsüz serbest yağ asidi salınması olarak görülmektedir. Artmış serbest yağ asitleri adipoz doku ve iskelet kasında bulunan lipoprotein lipazın ya aktivitesini azaltarak yada mRNA ekspresyonunu azaltarak VLDL sentezini artırmakta bu da karaciğerde şilomikronların lipolizini inhibe etmektedir. Bu ise hipertrigliseridemi artırmakta, bunun sonucunda trigliserid zengin kolesterol esterlerinin sentezi artmakta, HDL kolesterol konsantrasyonu azalmaktadır. Ayrıca yüksek trigliserid düzeyleri hepatik lipaz tarafından hidrolize olan yüksek trigliserid içerikli LDL miktarını artırmakta ve sonuçta önemli bir kalp damar hastalık belirteci olan küçük yoğun LDL partiküllerin oluşmasına neden olmaktadır <sup>(14-20)</sup>.

Obezite ile ilişkili dislipidemi gelişiminde adipoz dokudan üretilen TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-1, serum amyloid -A (SAA) ve adiponektin gibi inflamatuvar moleküller ve makrofajlar önemli rol oynamaktadırlar.

### Obezite ve Non-Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı (NAYK)

Obezite arttıkça yağlı karaciğer artmaktadır. Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYK) kronik

karaciğer hastalığının en sık formudur. Dahası artan obezite insidansı nedeniyle gittikçe artan oranda karşımıza çıkmaktadır. NAYK'li hastaların 2/3'ü obezdir. Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı basit steatozdan, steatohepatit, ilerlemiş fibrozis ve siroza kadar geniş spektrumlu bir karaciğer hasarını tanımlar. Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı, çoğunlukla obezite, tip 2 diyabet, hiperlipidemi ve insülin direnci sonucu olarak, gelişmiş ülkelerdeki en sık kronik karaciğer hastalığıdır. Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığının klinik önemi toplumda sık görülmesi, siroza ve son dönem karaciğer hastalığına ilerleme potansiyelinden kaynaklanır. Basit steatozun benign klinik gidişi olmasına karşılık, non-alkolik steatohepatit (NASH) daha çok ilerleyici fibrozis ve siroz riski ile spesifik tanısal özellikleri olan bir alt gruptur. Çift vuruş teorisi, basit steatozdan non-alkolik steatohepatit, fibrozis ve siroza ilerleyişi en iyi tanımlayan teori olarak kabul edilmektedir. Çift vuruşlar; insülin direnci nedeniyle karaciğerde aşırı trigliserid birikmesi ve ardından reaktif oksijen radikalleri nedeniyle oksidatif stres, inflamasyon ve sonucunda fibrozis gelişmesidir (21-23).

Laboratuvar testleri ve görüntüleme çalışmalarının steatozu, steatohepatitten ayırt edememesi karaciğer biyopsisini ve histopatolojik değerlendirmeyi zorunlu kılar.

NAYK sık görülmesine karşılık daha iyi bir prognoza sahipken, NASH ve ilerlemiş fibrozis olan olguların prognozu kötüdür (24).

### Obezite Reprodüktif Sisteme Etkileri

Obezitede doğurganlık negatif şekilde etkilenebilir. Kadınlarda obezitenin erken dönemde ortaya çıkması adet düzensizliklerine, kronik oligo-anovülasyona ve erişkin yaşta infertiliteye yol açabilir. Kadınlarda obezite düşük riskini artırabilir ve vücut kütle indeksi (VKİ) 30 kg/m<sup>2</sup>'yi aştığında yardımcı üreme teknolojileri ile elde edilen gebeliğin sonuçlarını olumsuz etkileyebilir. Bu birliktelikte bahsedilen temel faktörler insülin fazlalığı ve insülin direnci olabilir. Obezitenin bu istenmeyen etkileri polikistik over sendromunda (PCOS) daha da belirgindir. PCOS'lu kadınların % 35-60'ı obezdir. Bu sentripetal obezitedir, VKİ normal PCOS'lu kadınlarda da abdominal obezite daha fazladır. Hiperandrojenemi ve insülin rezistansı genellikle

bu tip obezite ile bağlantılıdır. PCOS'lu kadınlarda insülin direnci, oligo amenore, hiperandrojenemi, diyabetes mellitus ve infertilite sık görülen metabolik komplikasyonlardandır (25).

Erkeklerde obeziteye düşük testosteron düzeyleri eşlik eder. Morbid obezlerde, ağır hipotestosteronemiye eşlik eden spermatogenez azalması infertiliteyi artırabilir. Ek olarak, ereksiyon işlev bozukluğunun sıklığı vücut kütle indeksi artışıyla yükselmektedir. Yağ içeriğinden zengin beslenme sonucunda özellikle genç erkeklerde, kompansatuar lüteinizan hormon (LH) artışı olmadan testosteron düzeylerinin düştüğü ve steroidogenik enzim ekspresyonunda supresyon olduğu gösterilmiştir. Obez erkeklerde düşük testosteron düzeylerine rağmen hipotalamik Kiss 1 overekspresyonunda baskılanma olduğu ve yağdan zengin beslenmenin kisspeptinlere LH cevabını inhibe ettiği saptanmıştır (26). Sonuç olarak açıklanamayan hipogonadizm, libido kaybı, infertilite durumlarında obezitenin etkileri göz önünde bulundurulmalı ve hastalar obezite ile mücadelede yönlendirilmelidir.

Obezite bilinen endokrin ve metabolik etkileri dışında halen önemli, bir halk sağlığı sorunu olarak araştırılmaya devam edilmekte ve her geçen gün yeni bir komplikasyonu karşımıza çıkmaktadır. Bilinen tüm bilimsel gerçekler hastaların obeziteyle mücadele etmeleri konusunda eğitilmeleri ve yaşam tarzı değişimini gerçekleştirmeleri gerektiğini ortaya koymaktadır. Bu başarılığında sayılan pek çok endokrin ve metabolik komplikasyon önlenmekte veya durdurulabilmektedir.

### KAYNAKLAR

1. Hauner H. Secretory factors from human adipose tissue and their functional role. *Proc Nutr Soc* 2005;64:163-169. <http://dx.doi.org/10.1079/PNS2005428>
2. Halberg N, Wernstedt-Asterholm I, Scherer PE. The adipocyte as an endocrine cell. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2008;37:753-768. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ecl.2008.07.002>
3. Perseghin G, Ghosh S, Gerow K, et al. Metabolic defects in lean nondiabetic offspring of NIDDM parents: A cross-sectional study. *Diabetes* 1997;46:1001-1009. <http://dx.doi.org/10.2337/diab.46.6.1001>
4. Boden G. Obesity and free fatty acids. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2008;37:635-646. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ecl.2008.06.007>
5. Parati G. Obesity, hypertension and the sympathetic nervous system. *J Hypertens* 2002;20(5):835-837.

- <http://dx.doi.org/10.1097/00004872-200205000-00013>
6. Wang Y, Rimm EB, Stampfer MJ, et al. Comparison of abdominal adiposity and overall obesity in predicting risk of type 2 diabetes among men. *Am J Clin Nutr* 2005;81:555-563.
  7. Kim JY, van de Wall E, Laplante M, et al. Obesity-associated improvements in metabolic profile through expansion of adipose tissue. *J Clin Invest* 2007;117:2621-2637.  
<http://dx.doi.org/10.1172/JCI31021>
  8. Weyer C, Foley JE, Bogardus C, et al. Enlarged subcutaneous abdominal adipocyte size, but not obesity itself, predicts type II diabetes independent of insulin-resistance. *Diabetologia* 2000;43:1498-1506.  
<http://dx.doi.org/10.1007/s001250051560>
  9. Boden G. Role of fatty acids in the pathogenesis of insulin resistance and NIDDM. *Diabetes* 1997;46:3-10.  
<http://dx.doi.org/10.2337/diab.46.1.3>
  10. Kelley DE, Mokan M, Simoneau JA, et al. Interaction between glucose and free fatty acid metabolism in human skeletal muscle. *J Clin Invest* 1993;92:91-98.  
<http://dx.doi.org/10.1172/JCI116603>
  11. Suganami T, Nishida J, Ogawa YA. Paracrine loop between adipocytes and macrophages aggravates inflammatory changes: Role of free fatty acids and tumor necrosis factor alpha. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;25:2062-2068.  
<http://dx.doi.org/10.1161/01.ATV.0000183883.72263.13>
  12. DeFronzo RA. Pathogenesis of type 2 diabetes: metabolic and molecular implications for identifying diabetes genes. *Diabetes Reviews* 1998;5:177-269.
  13. Işılodak M, Güven GS, Gürlek A. Metabolik sendrom ve insülin direnci. *Hacettepe Tıp Dergisi* 2004;35:96-99.
  14. Saleh J, Sniderman AD, Cianflone K. Regulation of plasma fatty acid metabolism. *Clin Chim Acta* 1999;286:163-180.  
[http://dx.doi.org/10.1016/S0009-8981\(99\)00099-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0009-8981(99)00099-6)
  15. Clemente-Postigo M, Queipo-Ortuno MI, Fernandez-Garcia D, et al. Adipose tissue gene expression of factors related to lipid processing in obesity. *PLoS One* 2011;6:e24783.  
<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0024783>
  16. Klop B, Jukema JW, Rabelink TJ, et al. A physician's guide for the management of hypertriglyceridemia: The etiology of hypertriglyceridemia determines treatment strategy. *Panminerva Med* 2012;54:91-103.
  17. Klop B, Elte JW, Cabezas MC. Dyslipidemia in obesity: Mechanisms and potential targets. *Nutrients* 2013;5:1218-1240.  
<http://dx.doi.org/10.3390/nu5041218>
  18. Guendouzi, K, Jaspard, B, Barbaras, R et al. Biochemical and physical properties of remnant-HDL2 and of pre beta 1-HDL produced by hepatic lipase. *Biochemistry* 1999;38:2762-2768.  
<http://dx.doi.org/10.1021/bi9815086>
  19. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972;18:499-502.
  20. Contois JH, Warnick GR, Sniderman AD. Reliability of low-density lipoprotein cholesterol, non-high-density lipoprotein cholesterol and apolipoprotein B measurement. *J Clin Lipidol* 2011;5:264-272.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jacl.2011.05.004>
  21. Lazo M, Clark JM. The epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease: A global perspective. *Semin Liver Dis* 2008;28:339-350.  
<http://dx.doi.org/10.1055/s-0028-1091978>
  22. Tarantino G, Savastano S, Colao A. Hepatic steatosis, low-grade chronic inflammation and hormone/growth factor/adipokine imbalance. *World J Gastroenterol* 2010;16:4773-4783-239.
  23. Day CP, James OF. Steatohepatitis: A tale of two "hits"? *Gastroenterology* 1998;114:842-845.  
[http://dx.doi.org/10.1016/S0016-5085\(98\)70599-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0016-5085(98)70599-2)
  24. Gören B, Fen T. Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı non-alkoholic fatty liver disease: review. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2005;25:841-850.
  25. Renato P, Laura P, Alessandra G. Obesity and infertility. *December* 2007;14(6):429-503.
  26. Luque RM, Romero-Ruiz A, Castellano JM, et al. *Endocrinology*. Volume: 155 Published online:3 Jan 2014.