

Obezite: Nedenleri ve Tedavi Seçenekleri

Berrin Zuhul Altunkaynak, Elvan Özbek

Özet:

Obezite, genetik ve çevresel etkileşimleri olan; ciddi ve kronik bir hastalıktır. Vücutta normalden fazla miktarda yağ dokusunun olması sebebiyle gelişir, çok sayıda faktöre bağlıdır ve tıbbi tedavi gerektirir. Obezitenin en önemli risk faktörlerini; fiziksel aktivitede azalma, beslenme alışkanlıkları, yaş, cinsiyet, eğitim düzeyi, evlilik, doğum sayısı ve genetik oluşturmaktadır. Kalıtsal olarak da geçebilen obezite özellikle gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde hızla yayılmaktadır. Ülkemizde toplumun %30'undan fazlası obezdir (erkeklerin % 7.9'u, kadınların %23.4'ü). Birçok kronik hastalığın obeziteyle yakından ilişkili olduğu bilinmektedir. Bu nedenle obezitenin etkenlerinin ve tedavi seçeneklerinin iyi bilinmesi, obezite ve komplikasyonlarının ideal tedavisinin tespit edilebilmesi açısından önemlidir.

Anahtar kelimeler: Obezite, beslenme, genetik, tedavi.

Genel Bilgiler

Obezite, vücuda besinler ile alınan enerjinin, harcanan enerjiden fazla olmasından kaynaklanan ve vücut yağ kitlesinin, yağsız vücut kitlesine oranla artması ile karakterize olan kronik bir hastalıktır. Obezite, başta kardiovasküler ve endokrin sistem olmak üzere vücudun tüm organ ve sistemlerini etkileyerek çeşitli bozukluklara ve hatta ölümlere yol açabilen önemli bir sağlık problemidir. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından en riskli 10 hastalıktan biri olarak kabul edilen obezitenin, yine aynı örgüt tarafından yürütülen son araştırmalarda kanserle yakın ilgisi olduğu da belirlenmiştir (1).

Son yıllarda birçok endüstri ülkesinde obezite ve fazla kilolu olma sıklığı artmakta ve bu olay birçok popülasyonu üzen bir sorun haline almaktadır. Güney ve Orta Amerika'nın ve Güneydoğu Asya'nın gelişmekte olan ülkelerinde, obezite artan refah düzeyi ve milli gelirin normal bir sonucu olarak ortaya çıkmaktadır (1).

Bazı nadir görülen durumlarda ise, örneğin Doğu Avrupa'da, bazı Pasifik adalarında, Avusturalya yerlilerinde ve Amerika'daki bazı kızılderili kabilelerinde obezite genel bir sorundur. İnsanlığı etkileyen hastalıklardan hiçbiri obezite kadar yaygın olmamıştır. Bu da göstermektedir ki obezite, veba, tüberküloz ve AIDS gibi enfeksiyöz bir etkenden kaynaklanan hastalıklardan farklı olarak yeme alışkanlığı, toksik kimyasallar, yaşam tarzı gibi birçok faktöre bağlı olan bir mekanizma ile gelişmektedir.

Yazışma Adresi: Dr. Berrin Zuhul ALTUNKAYNAK

Atatürk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji
Anabilim Dalı,
25100 Erzurum

Bu mekanizmanın ne olduğu ya da obezitenin gerçekten bir hastalık olup olmadığı henüz kesin olarak aydınlatılamamıştır.

I. Obeziteye Neden Olan Çeşitli Faktörler

a) Şişmanlığın Patolojik Nedeni Olarak Beslenme Regülasyon Bozukluğu:

Normalde yemek yeme hızı, vücuttaki yağ ve karbonhidrat depolarıyla orantılı olarak düzenlenmektedir. Normal bir insanda bu depolar optimal düzeyi aştığı zaman aşırı depolanmayı önlemek amacıyla beslenme hızı azaltılmaktadır. Ancak obez kişilerde bu durum gerçekleşmez. Bu kişilerde besin alımı vücut ağırlığının çok üzerine çıkmadığı sürece azaltılamaz. Bu durum, ya düzenlenmeyi etkileyen psikolojik faktörlerden ya da düzenleyici sistemin kendisindeki anormalliklerden kaynaklanabilir (2).

b) Psikojenik Şişmanlık:

Şişmanlığın en yaygın nedeni, sağlıklı beslenmenin günde sadece üç öğün şeklinde ve eksiksiz olması gerektiği düşüncesidir. Birçok çocuk, aileleri tarafından buna zorlanır ve hayatları boyunca da bu alışkanlığı sürdürürler. Oysa sağlıklı beslenme için esas olan, abartıdan kaçınmak suretiyle 3 öğün alınan normal diyetin hafif ara öğünlerle desteklenmesidir. Ayrıca bir yakının ölmesi, ağır hastalık, stres gibi durumlarda ya da mental depresyonda insanların büyük ölçüde kilo aldığı sık görülen bir durumdur. Yemek yeme, gerilimden kurtulma çaresi olarak görülmektedir (2).

c) Şişmanlığa Neden Olan Nörojenik Bozukluklar:

Hipotalamusun ventro-medial çekirdeklerinde görülen lezyonlar hayvanda aşırı yeme sonucu şişmanlığa neden olur. Bu lezyonlar aynı zamanda aşırı insülin yapımına da neden olur. İnsülin ise yağ

depolanmasını sağlar (2). Ayrıca hipotalamusa doğru uzanan hipofiz adenomu olan kişilerin birçoğunda gelişen ilerleyici şişmanlık, insanlarda hipotalamus lezyonları sonucu şişmanlama eğilimi gelişebileceğini kesin olarak göstermektedir (2). Bununla birlikte şişman insanlarda hemen hemen hiçbir hipotalamik hasara rastlanmaması, hipotalamusun fonsiyonel organizasyonunun ağırlık artışıyla değişebileceğini gösterebilir (2).

Beslenmenin temel mekaniği, beyin sapındaki merkezler tarafından kontrol edilmektedir (3). Beyin, hipotalamusun altından ve mezensefelonun üzerinden kesilirse çığneme, yutma gibi davranışlar etkilenmez. İştahı etkileyen diğer bir merkez de hipokampusla yakından ilişkili olan amigdala ve prefrontal kortektir (4). Amigdalanın lezyonları bazı alanlarının beslenmeyi artırdığını bazı alanlarının ise beslenmeyi azalttığını göstermektedir (5). Ayrıca amigdalanın bazı alanlarının uyarılması, beslenmeyi mekanik olarak kolaylaştırır. Amigdalanın her iki yanlı harabiyetine ilişkin en önemli etki, besinlerin seçimi ile ilgili olarak ortaya çıkan sorunlardır (6). Diğer bir deyişle, amigdala harabiyetine maruz kalan hayvanlar ve belki de insanlar, yediği besin türünü ve kalitesini ayıramayabilir.

d) Şişmanlıkta Genetik Faktörler:

Şişmanlığın ailelere özgü bir durum olduğu kesindir. Genler beslenme derecesini çeşitli yollardan etkilerler (2). Bu yollar:

- Beslenme merkezinin enerji deposunun düzenlenmesindeki anormallikleri,
- Bir rahatlama mekanizması olarak iştahı açan ya da kişiyi yemeye sevkeden anormal ve kalıtsal psikolojik faktörler,
- Karbonhidrat ve yağ depolanmasıyla ilgili genetik bozukluklar

olarak sıralanabilir.

Obezitenin genetik yönü ile ilgili çalışan bazı araştırmacılar yalnız diyabete yatkınlığı değil, aynı zamanda şişmanlama eğilimine de neden olduğu sanılan bir geni (OB geni) tanımlamıştır. Bu çalışmada tanımlanan genin bulunmadığı farelerin, şişmanlıkla ve yüksek yağ içerikli diyetle yakından bağlantılı olan tip 2 diyabetin belirtilerini göstererek şişmanladıkları ve ne kadar yerse yesinler doymadıkları gözlenmiştir. Aynı araştırmacılara göre insanlarda da aynı gen varsa yalnız diabet için değil obezite tedavisinde kullanılan ilaçlar için de iyi bir hedef oluşturabilir (7).

Kennedy ve arkadaşları ise PTP-IB (peroksizom tiyoesteraz proteini) geninin iki kopyasının da mevcut bulunduğu fareleri (normalde farelerde iki tane bulunuyor) inceleyerek genetik mühendisliği teknikleriyle genin bir ya da her iki kopyasının çıkarıldığı farelerle karşılaştırmış ve daha sonra bu farelere 10 hafta boyunca son derece şişmanlatıcı bir diyet uygulamıştır. McGill Üniversitesi'nden bir

ekibin de bulunduğu araştırmacılar, "Yüksek miktarda yağ içeren diyet uygulanan, ilgili genin bir ya da iki kopyası eksik olan farelerin kilo artışına dirençli olduğunu ve insüline duyarlılığın korunduğunu, öte yandan normal farelerin hızla şişmanladığını ve insüline direnç kazandığını" bildirmişlerdir (8).

Kennedy'nin ekibine göre PTB-IB geni yağ metabolizmasını etkilediği anlaşılan, peroksizomal tiyoesterazların yapımını kodlar. Bu geni taşımayan farelerin yağ ve şeker metabolizmasını etkileyen insülin duyarlılığı artmıştır (9). Obezitenin genetiği ile ilgili çalışmalar genellikle ikizler üzerinde yapılmış; vücut - kitle indeksinin (BMI) genetik geçişle aktarılabilirliği düşünülmüştür (10, 11). Evlat edinilen ve kendi ailesiyle yaşayan ikizler gözlemlendiğinde BMI ve yağ oranlarının %25-40 farklı olduğu rapor edilmiştir (12). Bu sonuçlar "Danish Adoption Study" analizlerinden elde edilen verilerle de onaylanmıştır (13). Daha yakın zamanda yapılan çalışmalar da BMI'nin kalıtımla aktarılabilirliğini göstermiştir (12). Obez olma riskini konu alan birçok araştırmada obez çocukların sıklıkla obez ebeveynlere sahip oldukları gösterilmektedir (11). Özetle, ailesinde obezite hikayesi olan insanlarda obezite riski ortalama iki-üç kat artar (10, 14). Sonuç olarak, ağırlık artışının otozomal olarak kalıtımla geçebildiği düşünülmüştür (15). Bazı araştırmacılar, obezite için tek gen hipotezini öne sürmüştür. Belirlenen genlerin haritası çıkarılmış ve bazı mutasyonlar belirlenmiştir. Belirlenen bu kromozomlar, 11 (11q21-q22) ve 3 (3p24.2-p22) tür (15). Günümüzde edinilen bulgulara göre, OB geni 7q31.3 bölgesine yakın bulunmaktadır (16).

II. Obezitenin Tedavisi

a) Obezite Tedavisinin Tarihi Gelişimi:

Obezitenin ilaçla tedavisi birçok kez talihsizliklerle sonuçlanmıştır. Tedavi için kullanılan tiroid hormonu; hipertiroidizm'e (17), dinitrofenol; katarakt ve nöropatiye (18), amfetamin; bağımlılığa (19) neden olmuştur. Aminoreks'in pazardan çekilmesinin nedeni ise, onun primer pulmoner hipertansiyona yol açtığının belirlenmesidir (20). Aynı şekilde, fenfluramin'in valvular kalp hastalıklarıyla ilişkili olduğunun gözlenmesiyle bu uygulamadan da vazgeçilmiştir (21). Bütün bu bulgular, obezite tedavisinde kullanılan fizyolojik kontrol sisteminin düzenlenmesi gerektiğini düşündürmüştür (22).

b) Günümüzde Mevcut Obezite Tedavisi:

Obezitenin tedavisi, enerji girişini enerji tüketiminin altına indirmekten ibarettir (22). Bu amaçla düzenlenen diyetlerin çoğunda diyetin büyük kısmı besin değeri olmayan selülozlu maddelerden oluşturulmaktadır (22). Bu kitle midneyi şişirerek tokluk hissi oluşturur. Obezitenin ilaçla tedavisi de

diyet tedavisinin yeterli olmadığı durumlarda yaygın olarak kullanılmaktadır.

Günümüzde Amerika'da obezitenin uzun dönem tedavisinde kullanılan başlıca iki önemli ilaç; sibutramin ve orlistattır. Sibutramin, santral sinir sisteminde kan basıncı ve nabız atım hızının yükselmesi ile sonuçlanan gıda alımını azaltıcı ve merkezi sempatik aktiviteyi artırıcı rol oynamaktadır (23). Orlistat ise, gastrointestinal sistemde önemli bir sistemik absorpsiyona yol açmaksızın pankreatik lipaz salınımını inhibe eder (24). Ancak Orlistat, yağların sindirilmeksizin barsaklardan atılmasına neden olduğundan istenmeyen gastrointestinal yan etkilere ve yağda eriyen vitaminlerin kaybına neden olur. Bu ilaçlarla sağlanabilecek ortalama % 10'luk ağırlık kaybı önemli olmakla birlikte, vücut kitle indeksi 30'un üzerinde olan çoğu kişi için yeterli olmayabilir (25). Yapılan son çalışmalarda, endojen kanabinoid sistemin keşfiyle birlikte kanabinoid reseptör antagonistlerinin obezite tedavisinde faydalı olabileceği düşünülmektedir (26, 27).

c) İdeal Obezite Tedavisi:

Uzun süredir devam eden epidemiyolojik çalışmalar ağırlık kaybı ile mortalitenin yakın ilişkili olduğunu göstermiştir (28). Aynı zamanda aşırı ağırlık kaybının kardiyovasküler hastalıklar için önemli bir risk faktörü olduğu da gösterilmiştir (29). Ayrıca yapılan analizler % 30 ağırlık kaybıyla mortalitenin arttığını, aksine % 15 yağ kaybının ise ölüm riskini azalttığını göstermiştir (30). Bu sonuçlar, yağ dokusu kaybının sağlıklı yağsız doku kaybının da zararlı olduğunu göstermektedir. Artmış yağ dokusu miktarı obezite anlamına gelir ve obezite, ölüm riski taşır. Visseral yağ, insülin direnciyle ilgilidir ve obeziteyi sağlık riski oluşturan bir hastalık haline getirir (31-33). Böylece visseral obezite diyabet, hipertansiyon ve hiperlipidemiyle yakından ilgilidir ve genel yağ dokusu artışından daha büyük bir mortalite riski taşır.

Obezite tedavisinde egzersiz ve düşük kalorili diyetlerin yetersiz kaldığı durumlarda ilaçlardan faydalanılmaktadır. İdeal bir obezite ilacı, yağsız dokuyu koruyarak özellikle visseral yağı azaltmalıdır. Bu ideal ilaç, iyi tolere edilebilmeli ve gerçek bir ağırlık kaybıyla sonuçlanmalıdır. Günümüzde obezite araştırmalarında temel hedef bu şekilde ideal bir ilacın geliştirilebilmesidir. Obezite etkenlerinin ve mekanizmalarının iyi bir şekilde bilinmesi de bu ilacın keşfine giden yolda çok önemlidir.

d) Fizyolojik Gözlemler:

Fizyolojik gözlemler, obezite tedavisinde potansiyel açıdan önemlidir. Enterostatin, yüksek yağ diyetiyle beslenen ve ağırlık artırma eğiliminde olan hayvanlarda yağ alımını azaltır (34). Oleoestron ise, leptin gibi vücut yağıyla ilişkilidir ve lipozomlara intravenöz olarak infüze edildiğinde ağırlık kaybına

neden olur (35). Bir adenovirus türü olan AD-36'nın, yağ hücrelerinde bölünme hızını artırmak suretiyle obeziteye neden olduğu 1980'de keşfedilmiştir. Ve benzeri gözlemlerle viral nedenlerden kaynaklanan obezitenin aşılama ile engellenebileceği gösterilmiştir (36, 37).

Obezitenin, insülin direnci, hipertansiyon ve endotelial hastalıklara hangi mekanizmayla yol açtığı konusu günümüzde en çok araştırılan konulardan biridir. Klinik denemelerle desteklenen deneysel araştırmalar (33), vücut ağırlığını kontrol etme mekanizmalarının büyük ölçüde anlaşılmasını sağlayabilir.

Sonuç olarak, obezite; çevresel, genetik ve nörolojik etkenlere bağlı olarak gelişen ve bir çok kronik hastalığa neden olabilen önemli bir sağlık problemidir. Bu bağlamda obezite oluşumunda önemli rolü olan adiposit sinyal proteinlerinin fonksiyonu ve regülasyonu, adipositlerin diferansiyasyonu ve vücut yağ dağılımının kontrolü hakkında yapılan araştırmaların obezite ve obezitenin sebep olduğu hastalıkların tedavisi açısından önemli katkıları olacağı inancındayız.

Obesity: Causes And Treatment Alternatives

Abstract:

Obesity is an important and chronic disease. It occurs due to more body fat accumulation than normal levels. It associates with many factors and it needs to medical treatment. Important risk factors of obesity are feeding habits, sexuality (female), age, education, marriage, labor number and hereditary. Obesity, may be originated from hereditary factors and it progresses very fastly in developed and developing countries. More than 30 % percent of population is obese in Turkey (male %7,9 female %23,4). It is known that obesity is closely related with many chronic disorders. Thus, well knowledge about effects of obesity and its alternative treatments is important for determining ideal treatment of obesity and its complications. Aim of this review is to represent effects causing obesity and its treatment options together.

Key Words: Obesity, nutrition, genetic, treatment

Kaynaklar

1. Prevention and management of the global epidemic of obesity. Report of the WHO Consultation on Obesity (Geneva, June, 3-5, 1997). Geneva: WHO.
2. Guyton AC, Hall JE. Textbook of Medical Physiology. İstanbul, Nobel Kitapevi, 2001:797-800.
3. Fox EA, Byerly MS. A mechanism underlying mature-onset obesity: evidence from the hyperphagic phenotype of brain-derived neurotrophic factor mutants. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 286: 994-1004, 2004.

4. Killgore WD, Young AD, Femia LA, Bogorodzki P, Rogowska J, Yurgelun-Todd DA. Cortical and limbic activation during viewing of high- versus low-calorie foods. *Neuroimage*, 19: 1381-1394, 2003.
5. Berthoud HR. Mind versus metabolism in the control of food intake and energy balance. *Physiol Behav*, 81: 781-793, 2004.
6. King BM, Cook JT, Rossiter KN, Rollins BL. Obesity-inducing amygdala lesions: examination of anterograde degeneration and retrograde transport. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 284: 965-982, 2003.
7. Bouchard C. The genetics of human obesity: recent progress. *Bull Mem Acad R Med Belg*, 156: 455-462, 2001.
8. Kennedy BP, Ramachandran C. Protein tyrosine phosphatase-1B in diabetes. *Biochem Pharmacol*, 60: 877-883, 2000.
9. Elchebly M, Payette P, Michaliszyn E, et al. Increased insulin sensitivity and obesity resistance in mice lacking the protein tyrosine phosphatase-1B gene. *Science*, 283: 1544-1548, 1999.
10. Sengier A. Multifactorial etiology of obesity: nutritional and central aspects. *Rev Med Brux*, 26: 211-214, 2005.
11. Wangenstein T, Undlien D, Tonstad S, Retterstol L. Genetic causes of obesity. *Tidsskr Nor Laegeforen*, 125: 3090-3093, 2005.
12. Malczewska-Malec M, Wybranska I, Leszczynska-Golabek I, et al. Analysis of candidate genes in Polish families with obesity. *Clin Chem Lab Med*, 42: 487-493, 2004.
13. Drapeau V, Despres JP, Bouchard C, et al. Modifications in food-group consumption are related to long-term body-weight changes. *Am J Clin Nutr*, 80: 29-37, 2004.
14. Nelson TL, Vogler GP, Pedersen NL, Hong Y, Miles TP. Genetic and environmental influences on body fat distribution, fasting insulin levels and CVD: are the influences shared? *Twin Res*, 3:43-50, 2000.
15. Norman RA, Thompson DB, Foroud T, Garvey WT, Bennett PH, et al. Genomewide search for genes influencing percent body fat in Pima Indians suggestive linkage at chromosome 11q21-q22. Pima Diabetes Yine Group. *Am J Hum Genet*, 60: 166-173, 1997.
16. Green ED, Maffei M, Braden VV, et al. The human obese (OB) gene: RNA expression pattern and mapping on the physical, cytogenetic, and genetic maps of chromosome 7. *Genome Res*, 5: 5-12, 1995.
17. Gardner DF, Kaplan MM, Stanley CA, Utiger RD. Effect of tri-iodothyronine replacement on the metabolic and pituitary responses to starvation. *N Engl J Med*, 300: 579-584, 1979.
18. Paterson CA. Effects of drugs on the lens. *Int Ophthalmol Clin*, 11:63-97, 1971.
19. Guy-Grand B. Pharmacological approaches to intervention. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 21: 22-24, 1997.
20. Kramer MS. and Lane DA. Aminorex, dexfenfluramine, and primary pulmonary hypertension. *J Clin Epidemiol*, 51: 361-364, 1998.
21. Connolly HM, Crary JL, McGoon MD. et al., Valvular heart disease associated with fenfluramine-phentermine. *N Engl J Med*, 337: 581-8, 1997.
22. Greenway FL, Smith SR. The future of obesity research. *Nutrition*, 16: 976-982, 2000.
23. Bray G.A., Blackburn G.L., Ferguson J.M. et al., Sibutramine produces dose-related weight loss. *Obes Res*, 7:189-198, 1999.
24. Sjostrom L., Rissanen A., Andersen T. et al., Randomised placebo-controlled trial of orlistat for weight loss and prevention of weight regain in obese patients. European Multicentre Orlistat Study Group. *Lancet*, 18: 167-172, 1998.
25. National Institutes of Health, Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults the evidence report. *Obes Res*, 6: 51, 1998.
26. Grotenhermen F. Cannabinoids. *Curr Drug Targets CNS Neurol Disord*, 4: 507-530, 2005.
27. Kirkham TC. Endocannabinoids in the regulation of appetite and body weight. *Behav Pharmacol*, 16: 297-313, 2005.
28. Andres R, Muller DC, Sorkin JD. Long-term effects of change in body weight on all-cause mortality. A review. *Ann Intern Med*, 119: 737-743, 1993.
29. Pi-Sunyer FX. A review of long-term studies evaluating the efficacy of weight loss in ameliorating disorders associated with obesity. *Clin Ther*, 18: 1006-1035, 1996.
30. Allison DB, Zannolli R, Faith MS, et al. Weight loss increases and fat loss decreases all-cause mortality rate: results from two independent cohort studies. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 23: 603-611, 1999.
31. Troiano RP, Frongillo EA, Sobal J, Levitsky DA. The relationship between body weight and mortality: a quantitative analysis of combined information from existing studies. *Int J Obes Rel Metab Disord*, 20: 63-75, 1996.
32. Kelley DE, McKolanis TM, Hegazi RA, Kuller LH, Kalhan SC. Fatty liver in type 2 diabetes mellitus: relation to regional adiposity, fatty acids, and insulin resistance. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 285: 906-916, 2003.
33. Bulucu BZ. Yüksek Lipid İçerikli Diyetin Erişkin Sıçan Karaciğeri Üzerine Etkilerinin Histokimyasal ve Morfometrik Yöntemlerle İncelenmesi. Yüksek Lisans Tezi. Eylül 2003, Atatürk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı; Erzurum.
34. Erlanson-Albertsson C, York D. Enterostatin—a peptide regulating fat intake. *Obes Res*, 5: 360-372, 1997.
35. Sanchis D, Balada F, Mar Grasa M. del, et al. Oleoyl-estrone induces the loss of body fat in rats. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 20: 588-594, 1996.
36. Atkinson RL, Dhurandhar NV, Allison DB, et al. Human adenovirus-36 is associated with increased

body weight and paradoxical reduction of serum lipids. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 29: 281-286, 2005.

37. Dhurandhar NV, Israel BA, Kolesar JM, et al. Transmissibility of adenovirus-induced adiposity in a chicken model. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 25:990-996, 2001.