



**T.C**  
**BURSA ŞEVKET YILMAZ EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ**  
**İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ**

**TİP 2 DİYABETİK HASTALARDA EKSENATİD TEDAVİSİNİN**  
**SERUM GRELİN DÜZEYİ ÜZERİNE ETKİLERİNİN İNCELENMESİ**

**Dr. Figen TOPYILDIZ**

**UZMANLIK TEZİ**

**BURSA – 2014**



**T.C**  
**TÜRKİYE KAMU HASTANELERİ KURUMU**  
**BURSA İLİ KAMU HASTANELERİ BİRLİĞİ GENEL SEKRETERLİĞİ**  
**BURSA ŞEVKET YILMAZ EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ**  
**İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ**

**TİP 2 DİYABETİK HASTALARDA EKSENATİD TEDAVİSİNİN**  
**SERUM GRELİN DÜZEYİ ÜZERİNE ETKİLERİNİN İNCELENMESİ**

**Dr. Figen TOPYILDIZ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Danışman: Doç. Dr. D. Sinem K. KIYICI**

**BURSA – 2014**

## İÇİNDEKİLER

|                                |           |
|--------------------------------|-----------|
| <b>ÖZET</b>                    | <b>iv</b> |
| <b>SUMMARY</b>                 | <b>v</b>  |
| <b>GİRİŞ</b>                   | <b>1</b>  |
| <b>GENEL BİLGİLER</b>          | <b>3</b>  |
| <b>Diabetes Mellitus</b>       | <b>3</b>  |
| <b>Obezite</b>                 | <b>7</b>  |
| <b>İnkretinler</b>             | <b>13</b> |
| <b>Eksenatid</b>               | <b>17</b> |
| <b>Ghrelin</b>                 | <b>18</b> |
| <b>GEREÇ VE YÖNTEM</b>         | <b>24</b> |
| <b>BULGULAR</b>                | <b>27</b> |
| <b>TARTIŞMA ve SONUÇ</b>       | <b>32</b> |
| <b>KAYNAKLAR</b>               | <b>38</b> |
| <b>SİMGELER ve KISALTMALAR</b> | <b>50</b> |
| <b>TEŞEKKÜR</b>                | <b>52</b> |
| <b>ÖZGEÇMİŞ</b>                | <b>53</b> |

## ÖZET

**Amaç:** Ghrelin mideden salgılan oreksijenik bir peptid olup insanlarda iştahı arttırarak yiyecek alımını stimüle ettiği ve uzun dönem vücut ağırlığı regülasyonunda rol oynadığı gösterilmiştir. Eksenatid, tip 2 diyabet tedavisinde kullanılmakta olan glisemik kontrolün yanı sıra kilo kaybı üzerine de olumlu etkileri bulunan bir GLP-1 reseptör agonistidir. Ancak kilo kaybı üzerine olan etkisinin mekanizması net olarak ortaya konamamıştır. Çalışmamızda tip 2 diyabetik hastalarda eksenatid tedavisinin serum ghrelin düzeyleri üzerine etkisinin incelenmesi amaçlanmıştır.

**Gereç ve yöntem:** Çalışmaya tip 2 diyabet tanılı metformin ve eksenatid tedavisi kullanmakta olan 14 kadın hasta alındı. Hastalara mevcut tedavilerini almakta iken 8-12 saat açlık sonrası karışım öğün testi yapıldı. Hastalardan öğün öncesi (0.dakika) ve sonrasında 60., 120. ve 180. dakikalarda venöz kan örneği alınarak serum total ghrelin, glukoz ve insülin düzeyi ölçümü yapıldı. Takip eden hafta hastaların eksenatid tedavisi test öğününden 24 saat önce kesilerek aynı deneysel prosedür tekrarlandı.

**Bulgular:** Exenatide tedavisi ile yapılan karışım öğün testi sonrası 60. ve 180. dakikalarda ölçülen serum ghrelin düzeylerinde bazal değerlere kıyasla istatistiksel anlamlı baskılanma saptandı ( $p=0,42$  ve  $p=0,000$ ). Karışım öğün testi öncesi eksenatid kullanım durumlarına göre serum ghrelin değerlerindeki yüzde değişim oranları karşılaştırıldığında 60. ve 120. dakika serum ghrelin yüzde değişim oranları arasında fark saptanmadı. Ancak 180. dakika serum ghrelin yüzde değişim oranlarında istatistiksel anlamlı fark mevcuttu ( $p=0,001$ ).

**Tartışma ve sonuç:** Çalışmamızda karışım öğün testi öncesi uygulanan eksenatid tedavisinin bu tedavinin atlandığı duruma kıyasla serum ghrelin düzeylerinde daha uzun süre baskılanmaya yol açtığı saptanmıştır. Bu sonuçlar eksenatidin kilo kaybı üzerine olan etkisinin oreksijenik bir peptid olan serum ghrelin düzeylerindeki uzamış baskılanma ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** tip 2 diyabet, eksenatid, ghrelin.

## SUMMARY

**Aim:** Ghrelin, an orexigenic peptide mainly produced in the stomach, play also an important role in stimulation of food intake and long-term regulation of body weight. Exenatide is an agonist of GLP-1 receptor which is being used in the treatment of type 2 diabetes and promotes weight loss as well as glycemic control. How exenatide promotes weight loss is not clearly understood. In present study we aimed to investigate the effect of exenatide treatment on serum ghrelin levels in patients with type 2 diabetes.

**Methods:** Fourteen women patients with type 2 diabetes treated with metformin and exenatide were enrolled in the study. A mixed meal test was applied to the patients after a 8-12 hour fasting period while they are using their daily medications. Venous blood samples were taken before (0<sup>th</sup> minute) and 60<sup>th</sup>, 120<sup>th</sup> and 180<sup>th</sup> minutes after mixed meal test for the measurement of serum total ghrelin, glucose and insulin levels. On the following week exenatide treatment of the patients was paused for 24 hours and the same experimental procedures were repeated.

**Results:** Serum ghrelin levels were found suppressed significantly at 60<sup>th</sup> and 180<sup>th</sup> minutes compared with baseline values after mixed meal test with exenatide treatment ( $p=0.42$  and  $p=0,000$ ; respectively). While percentage change in serum ghrelin levels after mix meal tests with and without exenatide usage were compared, no significant difference was found at 60<sup>th</sup> and 120<sup>th</sup> minute. But percent changes in serum ghrelin levels at 180<sup>th</sup> minute was statistically significant ( $p=0.001$ ).

**Conclusions:** In present study we found that exenatide treatment suppresses serum ghrelin levels longer time compared with the results of skipped exenatide treatment. These results suggest that the effect of exenatide on weight loss may be related with prolonged suppression of serum ghrelin levels, which is an orexigenic peptide.

**Keywords:** type 2 diabetes, exenatide, ghrelin.

## GİRİŞ

Obezite ve tip 2 diyabet iki önemli halk sağlığı sorunu olup, günümüzde özellikle endüstrileşmiş toplumlarda obezite prevalansında ciddi bir artış söz konusudur (1). Obezitenin neden olduğu önemli problemlerden biri de tip 2 diyabettir. Bu nedenle son yıllarda beslenme ve yiyecek alımının fizyolojisi ve fizyopatolojisinin aydınlatılması ve obezitenin sağaltımı ile ilgili çok sayıda çalışma yapılmaktadır (2). Kısa ve uzun dönemdeki yiyecek alımının kontrolünde başta hipotalamus olmak üzere merkezi sinir sistemi ile gastrointestinal sistemden (GİS), pankreasdan ve adrenallerden kaynaklanan pek çok nöronal ve hormonal faktörün rol oynadığı gösterilmiştir (3). Periferik dokulardan gelen beslenme ile ilgili sinyaller nukleus traktus solitarius üzerinden hipotalamusun arkuat nukleusuna iletilirler. Arkuat nukleusda yiyecek alımını kontrol eden iki ayrı hücre topluluğu bulunmaktadır. Nöropeptid Y/Agouti gene-related peptid (NPY/AgRP) içeren nöron topluluğunun uyarılması yiyecek alımını pozitif yönde etkilerken, proopiomelanokortin (POMC) içeren nöronal topluluğun uyarılmasının yiyecek alımı üzerine negatif yönde etkisi bulunmaktadır (4-8). Beslenme üzerine önemli etkileri bulunan peptidlerden birisi de başlıca mideden salgılanan ghrelindir (9, 10). Günümüzde oreksijenik etkinliği gösterilmiş tek GİS hormonu ghrelin olup lokal olarak hipotalamus ve pitüiter bezde de sentezlenebildiği saptanmıştır (11). Ghrelinin beslenme davranışı üzerine olan etkisinin nukleus traktus solitarius ve arkuat nukleus üzerinden gerçekleştiği gösterilmiştir. Ghrelinin hipotalamusta leptine zıt yönde etki göstererek NPY/AgRP içeren nöronlarda stimülasyona, POMC içeren nöronlarda ise inhibisyona neden olduğu saptanmıştır (4-8). Glukagon-like peptid-1 (GLP-1) ve glukoz bağımlı insülotropik polipeptid (GİP) ise besin alımını takiben gastrointestinal kanaldan salgılanan inkretin hormonlardır. Her iki hormonun insülin sekresyonunu arttırıcı etkileri vardır. Ayrıca GLP-1 gastrik boşalmayı, glukagon sekresyonunu ve besin alımını inhibe etmektedir (12). Tip 2 diyabette inkretin hormon sekresyon bozukluğunun ve/veya inkretin hormon direncinin hastalığın patofizyolojisinde rol oynadığı düşünülmektedir. Bu nedenle diyabetin tedavisinde kullanılmak üzere GLP-1 analogları geliştirilmiştir. Eksenatid

bir GLP-1 analogu olup tip 2 diyabet tedavisinde kullanılmaktadır. Eksenatid tedavisinin en önemli avantajlarından biri de kilo kaybı sağlamasıdır (13). Bu kilo kaybını hangi mekanizmayla oluşturduğu net olarak bilinmemektedir. Deney hayvanları ile yapılan bir çalışmada eksenatid tedavisinin doza bağılı olarak serum ghrelin düzeyini azalttığı gösterilmiştir (14). Ancak eksenatid tedavisinin insanlarda serum ghrelin düzeyini etkileyip etkilemediği bilinmemektedir. Eksenatid tedavisi serum ghrelin düzeylerini değiştirerek kilo kaybına neden oluyor olabilir.

Bu nedenle bu çalışmada eksenatid tedavisinin iştah ve besin alımı üzerine önemli etkileri olan serum ghrelin düzeyleri üzerine etkisinin incelenmesi planlanmıştır.



## GENEL BİLGİLER

### Diabetes Mellitus

#### Tanım

Diyabetes mellitus (DM); insülin eksikliğinden, insülin etkisine cevabın bozulmasından veya her ikisinden kaynaklanan, hiperglisemi ile seyreden, zamanla mikro ve/veya makrovasküler komplikasyonların eşlik edebildiği kronik metabolik bir hastalıktır (15).

Diyabetik hastaların çoğu etyopatogenetik açıdan iki büyük kategoride yer alır. Tip 1 diyabet otoimmün (% 80-90) veya bilinmeyen (% 10-20) bir nedenle, pankreas beta hücrelerindeki yıkım sonucu ortaya çıkar. Çoğunlukla serolojik göstergeler ve genetik belirteçler ile tanımlanır.

Tip 2 diyabet ise, insülin sekresyonunda kısmi bozulma ve/veya hedef dokulardaki insülin direnci nedeniyle, insülin etkisindeki azalma sonucunda ortaya çıkar ve uzun süre semptom vermeden seyredebilir (15). Hiperglisemiye bağlı olarak gelişen semptomlar poliüri, polidipsi, kilo kaybı, bazen polifaji, görmede bulanıklık, çocuklarda büyüme geriliği ve enfeksiyonlara yatkınlık sayılabilir. Bunların dışında ketoasidoz veya non-ketotik hiperosmolar koma gibi akut, hayatı tehdit eden durumlar gelişebilir.

Diyabetli hastalarda doku ve organlarda biyokimyasal, morfolojik ve fonksiyonel birçok değişiklik oluşmaktadır. Akut komplikasyonlar yaşamı tehdit edecek düzeyde olabilir. Kronik komplikasyonlar ise uzun vadede gelişen küçük ve büyük damar hastalıklarına bağlı oluşan organ disfonksiyonlarına neden olmaktadır. Koroner arter hastalığı, diyabetik nefropati ve diğer vasküler komplikasyonların ilerlemesi, erken evrede iyi glukoz regülasyonu ile engellenebilir (16, 17).



## Epidemiyoloji

Gelişmiş ülkelerde toplumun % 5-10'u tip 2 diyabetlidir, hastalığın prevalansı yaşlanma ile birlikte hızlı bir şekilde artış göstermektedir. Değişik toplumlar arasında prevalans oranları açısından büyük farklılıklar göze çarpmaktadır. Örneğin; Papua Yeni Gine'deki kavimlerde, Eskimolarda ve ana kıtada yaşayan Çinlilerde bu oran % 1 civarında iken, Avustralya'daki Aborjinlerde, Amerika'daki Pima Kızılderililerde % 20-45 arasında bulunabilmektedir (18). Değişik toplumlardaki bu farklı prevalans oranlarının nedeni, genetik belirleyicilerin yanı sıra olası çevresel faktörlerin etkileri yüzündendir.

Amerika Birleşik Devletlerinde (ABD) National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) verilerine göre 20 yaş ve üzeri nüfusun (1988-1994 arası) % 5,1'inin diyabetik olduğu bulunmuştur (19). Yeni bulunan diyabetiklerle birlikte total prevalans % 7,8'dir. ABD'de 10 yılda diyabet prevalansı %38 oranında artış göstermiştir (20).

Türkiye'de popülasyona dayalı ilk diyabet taraması 1999–2000 yıllarında Türk Diyabet Epidemiyoloji Çalışma Grubu (TURDEP-I) tarafından yapılmış ve diyabetin prevalansı erişkin yaş nüfusta % 7,2 ve bozulmuş glukoz toleransının prevalansı % 6,7 olarak bildirilmiştir (21). Ocak-Haziran 2010 tarihleri arasında 15 ilde 540 merkezde TURDEP II çalışması yapılmıştır. Çalışmaya bölgenin nüfus yapısına uygun olarak rastgele seçilen 20 yaş ve üzerinde 26499 kişi katılmış ve çalışma % 92 katılım oranı ile bitirilmiştir. TURDEP-II çalışmasında Türk erişkin toplumunda diyabet sıklığının % 13,7'ye ulaştığı saptanmıştır. TURDEP-I'in aksine kentsel diyabet oranı biraz daha yüksek olmakla birlikte, TURDEP-II çalışmasına göre kentsel ve kırsal diyabet sıklığı arasında çok anlamlı bir fark bulunmamıştır (22).

## Tanı Kriterleri

- Diyabet semptomları (poliüri, polidipsi, noktüri, polifaji, iştahsızlık, açıklanamayan kilo kaybı, halsizlik, çabuk yorulma, ağız kuruluğu,

tekrarlayan inatçı mantar enfeksiyonları gibi) varlığında, rastgele plazma glukozunun 200 mg/dL ve üstünde olması.

- Açlık plazma glukozunun en az 8 saatlik gece açlığını takiben 126 mg/dL ve üzerinde olması.
- Standart 75 gram glukoz ile yapılan OGTT sonrası, 2. saat değerinin 200 mg/dL ve üzerinde olması.
- A1C'nin % 6,5 ve üzerinde olması

Buna göre diyabet tanısı dört yöntemden herhangi biri ile konulabilir (23).

Diyabetin etyolojisinin ve patogenezinin daha iyi anlaşılmasıyla, sınıflaması da sürekli yenilenmektedir. Diyabetin bazı formlarında mutlak insülin eksikliği veya insülin salgılanmasında bozulmaya neden olan genetik bir kusur varken, diğer bazı tiplerinde temel özellik insüline karşı bir direnç oluşmasıdır. İnsüline bağımlı DM ve insülininden bağımsız DM olmak üzere iki ana gruptan oluşan ve daha sonra genişletilen sınıflama, hastalığın hem patogenezinin göre hem de tedavi ihtiyacına göre kategorize edilmiştir. Ancak tip 2 diyabetli hastaların bir kısmının da zamanla insüline gereksinim duyması, tedaviye göre sınıflama yapılmasının zaman içinde kavram karmaşasına neden olmasına yol açmıştır. Bu sınıflamanın bir diğer eksikliği de nadir görülen bazı diyabet tiplerini kapsamamasıdır. Bütün bu nedenlerle ve diyabetin patogenezinin göre ait bilgilerin artması ile, 1997 yılında Amerikan Diyabet Derneği (ADA) tarafından önerilen yeni sınıflama kabul görmeye başlamıştır. Buna göre diyabetin güncel sınıflaması Tablo 1 'de özetlenmiştir (24).

### **Etyopatogenez**

Tip 2 diyabet patogenezinin göre  $\beta$  hücre fonksiyon bozukluğu, insülin direnci ve hepatik glikoz üretiminde artış gibi üç ana metabolik bozukluk rol oynar (25, 26). Tip 2 diyabette  $\beta$  hücre fonksiyon bozukluğu veya insülin direnci olmasında yaş, etnik farklılıkların, obezitenin kısmen de olsa belirleyici olduğu ileri sürülmektedir.

## Tablo 1. ADA Etyoloji Ağırlıklı Sınıflama

---

### I. Tip 1 diyabet (beta ( $\beta$ ) hücre yıkımı, çoğunlukla mutlak insülin eksikliği)

- İmmünojenik
- İdiopatik

### II. Tip 2 diyabet (rölatif insülin eksikliği ve insülin direnci ya da insülin salınım defekti ile birlikte insülin direnci)

### III. Diğer spesifik diyabet tipleri

- $\beta$  hücre fonksiyonunda genetik defektle karakterize (monogenik diyabet formları)
- İnsülin etkisinde genetik defekt
- Ekzokrin pankreas hastalıkları
- Endokrinopatiler
- İlaç ya da diğer kimyasallara bağlı gelişenler
- Enfeksiyonlar (konjenital rubella, sitomegalovirus, koksaki virus vb.)
- İmmünojenik diyabetin az izlenen formları (anti insülin antikoları, Stiff-man sendromu)
- Diyabetle ilişkilendirilen genetik sendromlar (Down sendromu, Turner sendromu vb)

### IV. Gestasyonel diyabetes mellitus

---

Son yıllarda bunlara eklenen dördüncü bir görüş olarak primer defektin hiperinsülinemi olduğu ve insülin direncinin hiperinsülinemiye bağlı olarak oluştuğu hipotezi ortaya atılmıştır. Bunlardan hangisinin primer ağırlıkta rol oynadığı henüz açık değildir. Aile öyküsü hemen hepsinde olmasına karşın hastalık henüz tek bir genetik zemine oturtulamamıştır. Yine de tip 2 diyabetin çoğu formları genetik ile ilişkilidir. Hiperinsülineminin nonoksidatif glukoz kullanımını veya glikojen sentezini bozarak tip 2 diyabette olduğu gibi insülin direncine yol açabileceği ileri sürülmektedir (27). Açlık glukoz düzeyi 80 mg/L'den 140 mg/dL'ye yükseldiğinde insülin düzeyi 2-2,5 kat artar. Açlık glukoz düzeyi 140 mg/dL'yi geçtiğinde ise  $\beta$  hücresi daha fazla insülin salgılayamaz.

Sonuçta açlık hiperglisemisi arttıkça insülin salgısı da kademeli olarak azalmaya başlar. İnsülin salgısındaki bu azalmaya karşılık hepatik glukoz üretimi artmaya başlar ve açlık glisemisinin yükselmesine katkıda bulunur (25).

## **Obezite**

### **Tanımı**

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 (28). Erkeklerde yağ miktarı % 25'i, kadınlarda % 30'u aşarsa obeziteden söz edilmektedir (29).

Obezite başta kardiyovasküler ve endokrin sistem olmak üzere vücudun tüm organ ve sistemlerini etkileyerek çeşitli bozukluklara ve hatta ölümlere yol açabilen önemli bir sağlık problemidir (28). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından en riskli 10 hastalıktan biri olarak kabul edilen obezitenin yine aynı örgüt tarafından yürütülen son araştırmalarda diyabet, tiroid hastalıkları ve kanserle yakın ilgisi olduğu da belirlenmiştir (28).

Ülkemizde 1997/1998 yıllarında yapılan geniş kapsamlı Türk Erişkinlerinde Kalp Sağlığı Risk Profili ve Hastalığı (TEKHARF) çalışmasında beden kitle indeksi (BKİ)  $>30 \text{ kg/m}^2$  olanların prevalansı erişkin erkeklerde % 18,7 kadınlarda % 38,8 iken, 2000 yılında gerçekleştirilen TURDEP-I çalışmasında obezite prevalansı % 22,3 bulunmuştur. Hatemi ve arkadaşlarının 2002 yılında yapmış oldukları Türkiye Obezite ve Hipertansiyon Araştırması (TOHTA) çalışmasında ise obezite sıklığı % 25,2 (kadınlarda; % 36,17, erkeklerde; % 21,5) olarak bildirilmiştir (30, 31).

Günümüzde vücut bileşiminin saptanmasında ve obezitenin değerlendirilmesinde kullanılan doğrudan ve dolaylı yöntemler vardır.

Antropometrik ölçümler; BKİ, vücut çevresi ölçümleri ve deri altı yağ dokusu ölçümleri gibi vücut yağ oranını dolaylı olarak ölçen yöntemlerdir. Vücut yağ oranının belirlenmesinde moleküler düzeyde vücut bileşimini saptayan biyoelektriksel impedans analizi (BIA), görüntüleme yöntemleri, dansitometri, hidrometri ve dual enerji x-ray absorpsiyometri (DEXA) gibi vücut yağını doğrudan ölçen yöntemler de kullanılabilir.

Antropometrik ölçümler hızlı, uygulaması, kolay, pratik ve ucuz yöntemlerdir. Bu yöntemler içinde; vücut ağırlığı, bel/kalça oranı (BKO) ve beden kitle indeksi (BKİ) ölçümü bulunmaktadır.

## Ölçüm Yöntemleri

### Vücut Ağırlığı

Beslenme durumunu yansıtmada birçok sınırlayıcı özelliğe sahip olmasına karşın kolay uygulanması nedeniyle en yaygın olarak kullanılan antropometrik ölçümdür (32).

### Beden Kitle İndeksi (BKİ)

Obezitenin tanımlanması, derecelendirilmesi ve tedavi ilkelerinin belirlenmesinde çoğunlukla BKİ kullanılır. BKİ; vücut ağırlığının, boyun karesine bölünmesi ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ) ile hesaplanmaktadır.  $\text{BKİ} (\text{kg}/\text{m}^2) = \text{Ağırlık (kg)} / \text{Boy (m}^2)$  BKİ uzmanlar tarafından vücut ağırlığının değerlendirilmesinde tercih edilmektedir. Çünkü epidemiyolojik geçerlilik, doğruluk, yeterlilik, güvenilirlik ve fiyat açısından kabul ve elde edilebilirlik kriterlerine sahiptir.

Günümüzde DSÖ ve National Institute of Health (NIH) BKİ ölçümüne dayalı kabul gören bir uluslararası sınıflandırma geliştirmiştir (33). DSÖ ve NIH'in önerilerine göre;  $\text{BKİ} < 18,5 \text{ kg}/\text{m}^2$  zayıf,  $\text{BKİ} 18,5\text{-}24,9 \text{ kg}/\text{m}^2$  arası normal,  $\text{BKİ} 25\text{-}29 \text{ kg}/\text{m}^2$  arası fazla kilolu (pre-obez),  $30,0\text{-}34,9 \text{ kg}/\text{m}^2$  arası hafif obez,  $35\text{-}39,9 \text{ kg}/\text{m}^2$  arası orta dereceli obez,  $\geq 40 \text{ kg}/\text{m}^2$  ise morbid obezite olarak sınıflanmaktadır (33). BKİ ölçümünün, dansitometreyle ölçülmüş vücut yağı miktarıyla iyi korelasyonu bulunmakta olup hazır BKİ cetvellerinin bulunması hesaplama işini kolaylaştırmaktadır.

BKİ  $24,9 \text{ kg}/\text{m}^2$ 'nin altında iken belirgin kardiyovasküler risk oluşturmazken, özellikle  $29,9 \text{ kg}/\text{m}^2$ 'nin üzerine çıktığında cinsiyetten bağımsız olarak kardiyovasküler morbidite ve mortalitede artışla ilişkili bulunmuştur (33).

## **Bel Çevresi ve Bel-Kalça Oranı**

Obezite ile ilişkili kardiyovasküler komplikasyonların en iyi göstergesi abdominal obezitenin varlığıdır. Santral (abdominal) obezite android, sıklıkla kadınlarda görülen alt beden tipi obezite ise jinoid obezite olarak adlandırılır. BKO bu iki tip obeziteyi ayırmak için kullanılır. BKO, bel çevresinin kalça çevresine bölünmesi ile elde edilir. Bel çevresi ölçümünde kostalar ve iliak krest arasındaki ayakta dururken en uzun horizontal çevrenin ölçümü yapılır. Kalça çevresinin ölçümünde ise kalçanın en geniş olduğu çap ölçülür (). BKO'na göre; erkeklerde 0,9'un, kadınlarda 0,8'in üzeri abdominal obezite için anlamlı kabul edilmektedir (34).

Tek başına bel çevresinin ölçülmesi de abdominal yağ dağılımının göstergesi olarak kullanılmaktadır. Bel çevresi ölçümü, BKİ ve BKO ile anlamlı korelasyon göstermektedir. Bel çevresi ölçümüne göre erkeklerde 102 cm ve üzeri, kadınlarda ise 88 cm ve üzeri abdominal obezite olarak kabul edilir (35).

## **Obezite Gelişimini Etkileyen Faktörler**

Fazla kalori alımı, fiziksel hareket azlığı, psikolojik bozukluklar ve genetik, metabolik ve hormonal bozukluklar bilinen obezite nedenleridir. Obeziteye neden olan etmenler arasında beslenme alışkanlığının hazır yiyecek türüne kayması ve ayaküstü yenilen tost, sandviç, hamburger, pizza, patates kızartması vb. (fast food) yiyeceklerin fazla tüketilmesinin etkisi önemlidir. Daha az hareketli yaşam, sanayileşmiş toplumda yaşama, evlilik, kadınlarda doğumlar, alkol tüketimindeki artış ve genetik etmenler obezite nedenleri olarak sayılabilir. Yaş ilerledikçe metabolizma hızı azalacağından kilo vermek zorlaşmaktadır. Toplum olarak beslenme tarzının özellikleri de obezite için belirleyici olmaktadır (36).

## **Obezite ve Diabetes Mellitus**

En yaygın morbiditeye ve en büyük sağlık harcanmasına neden olan obezite ilişkili hastalık tip 2 diyabettir. Tip 2 diyabetiklerin % 80'inin obez olması,

obezitenin diyabet için en önemli risk faktörlerinden biri olduğunu göstermektedir. Tip 2 diyabette ayrıca obeziteden bağımsız insülin direnci de mevcuttur. Ancak obezitenin eklenmesi ile insülin direncinin şiddeti artmaktadır (37). Obezitenin insülin rezistansı ve tip 2 diyabet ile olan ilişkisi kompleks bir mekanizma içerisinde yer almaktadır. Özellikle abdomende artmış yağ dokusundaki lipoliz ve azalmış lipoprotein lipaz aktivitesi sonucu ortaya çıkan serbest yağ asitlerinin portal vena yoluyla karaciğerde glukoneogenez ve glukoz üretimini artırır, glukojenolizi ve karaciğerde insülin kullanımını ise azaltır. Karaciğerden kana çok düşük konsantrasyonda lipoprotein (VLDL) salınımı artar. Artmış serbest yağ asitlerinin iskelet kasında glukoz alımını, glukoz oksidasyonunu ve glikojen sentezini azalttığı, diğer taraftan pankreas  $\beta$  hücrelerinde glukoz insülin cevabını körelterek insülin salınımını azalttığı gösterilmiştir. Serbest yağ asidi oksidasyonu ile oluşan asetil CoA, piruvat dehidrogenazı inhibe eder ve glukoz kullanımını azaltır. Diğer taraftan adipoz dokudan sekrete edilen bir sitokin olan Tümör Nekrozis Faktör- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) sekresyonunda artış, insülin reseptör tirozin kinazı inhibe eder ve glukoz taşıyıcı protein GLUT-4'ün ekspresyonunu azaltır. Bu değişikliklerin toplam sonucu gelişen insülin direnci, hiperinsülinemi ve hiperglisemidir (37-40). Obezite, DM için en önemli risk faktörüdür. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda kilo verilmesi ile diyabetin önlenebileceği veya geciktirilebileceği ortaya konmuştur (41). Bu çalışmaların sonucunda ADA ve National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIDDK) diyabet gelişiminin önlenmesinde yaşam tarzı değişiklikleri ile kilo kaybının sağlanmasını önermektedirler (42). Araştırmalar göstermektedir ki; obezitenin diyabete yol açmasında obezitenin şiddeti kadar yağın dağılımı, obezitenin süresi, sonradan alınan kilolar da önem taşımaktadır. Alınan her 1 kg tip 2 diyabet riskini % 4,5 oranında artırır (43). Relatif diyabet riski, 30–55 yaş arası kadınlarda BKİ=30 kg/m<sup>2</sup> iken % 20 civarında olup BKİ  $\geq$  35 olan kadınlarda bu risk % 80'lere çıkmaktadır (44).

## **Tip 2 Diabetes Mellitus Tedavisi**

Tip 2 diyabet tedavisinde hastanın klinik ve laboratuvar özelliklerine göre antihiperglisemik ajanlar ve insülin kullanılmaktadır. Antihiperglisemik ajanlar

başlıca insülin salgılatıcı (sekretogog), insülin duyarlılaştırıcı (sensitizer), alfa glukozidaz inhibitörleri ve insülinomimetik (inkretin-bazlı) ilaçlar olmak üzere dört ana grup altında sınıflanmaktadır.

**1) İnsülin salgılatıcı (sekretogog) ilaçlar:** Bu grupta pankreas  $\beta$  hücrelerinden insülin salınımını artıran sülfonilüreler (SU) ile etki mekanizması benzer ancak etki süresi daha kısa olan glinidler yer alır.

a) Sülfonilüreler:  $\beta$  hücreleri üzerindeki özel reseptörlerine (ATP-bağımlı potasyum kanalları) bağlanarak pankreastan insülin salgılanmasını artırarak etki gösterirler. Açlık plazma glukozunda 40-60 mg/dl, A1c'de ise % 1-2 düşme sağlarlar. En belirgin yan etkileri hipoglisemidir. Diğer sık görülen yan etki ise ortalama 2-5 kg civarında kilo alımıdır.

b) Glinidler: Pankreas  $\beta$  hücrelerinde SU'ler ile benzer biçimde, ATP-bağımlı potasyum kanalları üzerinden fakat farklı reseptörler aracılığıyla insülin sekresyonunun 1. fazını artırarak etkilerini gösterirler. Bu nedenle etkileri hemen başlar ancak etki süreleri kısadır. Özellikle tokluk plazma glukozu üzerine etkileri belirgindir. Bu özelliklerinden dolayı öğünlerden hemen önce günde 3 defa alınmalıdır. A1c'de ortalama % 1-1,5 arasında düşüş sağlarlar. En önemli yan etkileri hipoglisemidir, fakat bu etki SU'lerde olduğu kadar belirgin değildir. Kilo aldırıcı etkileri ise SU'ler ile benzer bulunmuştur (45).

**2) İnsülin duyarlılaştırıcı (sensitizer) ilaçlar:** Bu grupta biguanid ve tiazolidinedionlar olmak üzere iki alt grup ilaç yer alır. Biguanidler karaciğer düzeyinde, tiazolidinedionlar ise daha ziyade yağ dokusu düzeyinde insülin duyarlılığını artırıcı etki gösterirler (46).

a) Tiazolidinedionlar (Glitazonlar): Peroksizom Proliferator-Aktive Reseptör- $\gamma$  (PPAR- $\gamma$ ) agonistleridir. PPAR aktivasyonu ile insüline cevap veren genlerin transkripsiyonunu düzenlerler. Bu gruptaki ilaçlar özellikle iskelet kasında olmak üzere periferik dokuların insülin duyarlılığını artırarak etkili olurlar. Açlık plazma glukozunu 25-55 mg/dl, A1c'yi % 0,5-1,4 düzeyinde düşürürler. Glitazonlar sıvı retansiyonuna ve ödeme neden olabilirler, bu nedenle kalp yetmezliği hastalarında kullanılmaları, özellikle de insülinle birlikte kullanılmaları önerilmemektedir (47).



b) Biguanidler: Bunlardan metformin dünya'nın pek çok ülkesinde olduğu gibi Türkiye'de de bulunan tek biguanid'dir. Metforminin esas olarak tip 2 diyabette artmış olan karaciğer glukoz üretimini baskılayarak etki gösterdiği, periferik dokularda (özellikle iskelet kasında) glukoz tutulumunu ve insülin etkisini arttırdığı çeşitli çalışmalar ile ortaya konulmuştur. Ortalama açlık kan şekerini 60-70 mg/dl, ortalama A1c düzeyini ise % 1,5-2 oranında düşürmektedir (27, 48). Diyabetli hastalarda metformin kullanımı, sulfonilüre ve insülin kullanımının aksine kilo kaybına yol açmaktadır. Obezite ve metabolik sendromu olan hastalarda metforminin plaseboya göre anlamlı olarak daha fazla kilo kaybına yol açtığı gösterilmiştir. Metformini bir antiobezite ilacı olarak kabul edilmemekle birlikte obez yada fazla kilolu prediyabetik olgularda ve polikistik over sendromu (PKOS) bulunan kadınlarda metformin kullanımının diyabet gelişiminin önlenmesi açısından yararlı etkilerinin bulunduğu gösterilmiştir (49, 50).

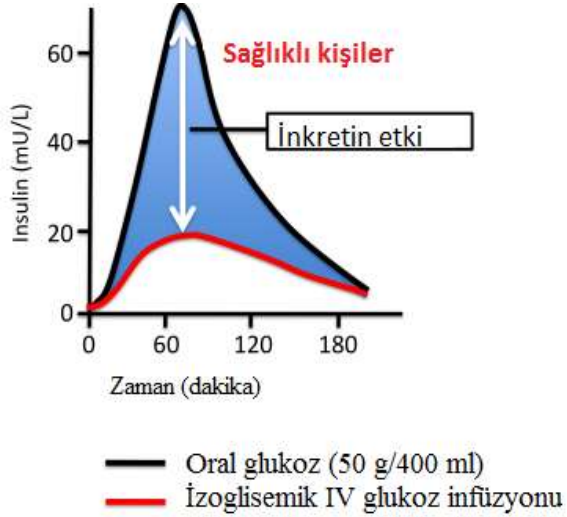
**3) Alfa Glukozidaz İnhibitörleri:** İnce barsakta  $\alpha$ -glukozidaz enzimlerini inhibe ederek karbonhidrat emilimlerini geciktirirler. Akarboz, miglitol ve vogliboz bu grupta yer alan ilaçlardır. Türkiye'de yalnızca akarboz bulunmaktadır. Her ana yemeğin başında içilerek veya çiğnenerek alınırlar. Ancak sadece tokluk kan şekerinin yüksek olduğu bilinen öğünlerde kullanılması da mümkündür. Özellikle tokluk hiperglisemisinin kontrolünde etkilidirler ve A1c'de % 0,5-0,7 azalma yaparlar. Gaz, şişkinlik, abdominal ağrı ve diyare gibi gastrointestinal yan etkilere neden olurlar. Hipoglisemi yapmazlar ve kilo üzerine etkileri nötrdür (51).

**4) İncretin Bazlı İlaçlar:** İncretin mimetik ilaçlar, incretin hormonları taklid ederek ya da incretinlerin degradasyonunu inhibe ederek etki gösterirler. Bu yeni grup ajanlar içinde GLP-1 analogları ve dipeptidil peptidaz-4 (DPP-4) inhibitörleri yer almaktadır (52). Endojen GLP-1'in yarılanma ömrü DPP-4 enziminin neden olduğu yıkım nedeniyle oldukça kısadır (1-2 dk). Ülkemizde bulunan Eksenatid ve Liraglutid, DPP-4 etkisine dirençli, uzun etkili GLP-1 analoglarıdır. GLP-1 analogları enjeksiyon yoluyla uygulanan ajanlardır. GLP-1 analoglarının başlıca yan etkileri bulantı, kusma ve diyaredir. Glukoz bağımlı etki gösterdikleri için hipoglisemiye sebep olmazlar. Kullanan hastalarda kilo kaybı gözlenmekle birlikte kilo kaybına nasıl yol açtıkları tam olarak açıklanamamıştır. DPP-4 inhibitörleri ise oral olarak kullanılan ajanlardır. Bu grup ajanlardan sitagliptin 100 mg/gün

dozunda günde tek sefer, vildagliptin 50-100 mg günde 1-2 kez, saksagliptin 2,5-5 mg günde tek sefer olarak kullanılmaktadır. Genel olarak iyi tolere edilen ajanlardır. Hipoglisemi yaratıcı etkileri bulunmamaktadır. Kilo üzerine nötr etkilidirler (53).

## **İnkretinler**

İnkretinler, yemek sonrası dakikalar içerisinde enteroendokrin hücrelerden kana salgılanan bağırsak hormonlarıdır. Birçok fizyolojik rolleri olmasına karşın en önemlisi yemek sonrası pankreastan insülin salgılatmalarıdır. Bu insülin salgılatıcı etki '**inkretin etki**' olarak bilinir. Oral glukoz alımı sonrası pankreastan insülin salınımının % 50'si bu insülinotropik etkinin katkısıyla olur (54). La Barre 1932 yılında üst gastrointestinal mukoza ekstresinin kan şekerini düşürdüğünü göstermiş ve bu manada inkretin kelimesini ilk defa kullanmıştır (55). 1964 ve 1967 yılları arasında insülin için radyoimmunoassaylerin geliştirilmesinin katkısıyla oral olarak verilen glukozun intravenöz olarak verilen glukozu göre daha fazla insülin salınımına neden olduğu gösterilmiştir (Şekil 1) ve inkretin kavramı geliştirilmiştir (56-58). 1971 yılında John C. Brown gastrointestinal mukozadan izole ettiği peptidin aminoasid yapısını ortaya koymuş ve bu peptidin eksojen olarak verilmesiyle köpeklerde gastrik asid sekresyonunu inhibe ettiğini göstermiş ve bu peptidin adını gastrik inhibitor peptid olarak koymuştur. Ancak daha sonra bu peptidin insülinotropik etkileri gösterilmiş ve peptidin adı GİP olarak değiştirilmiştir (59). 1985'te Schmidt ve arkadaşları tarafından bağırsakta üretilen ve insülinotropik olduğu gösterilen diğer bir peptid, GLP-1(7-36) bulunmuştur (60). Şu ana kadar bilinen iki tane inkretin hormon bulunmaktadır. Bunlar GLP-1 ve GİP'tir. GLP-1 proglukagon geni tarafından kodlanır. Bu gen, glukagon ile % 50 yapısal benzerliğe sahip iki tane peptid kodlar. Bunlar GLP-1 ve GLP-2 dir (54).



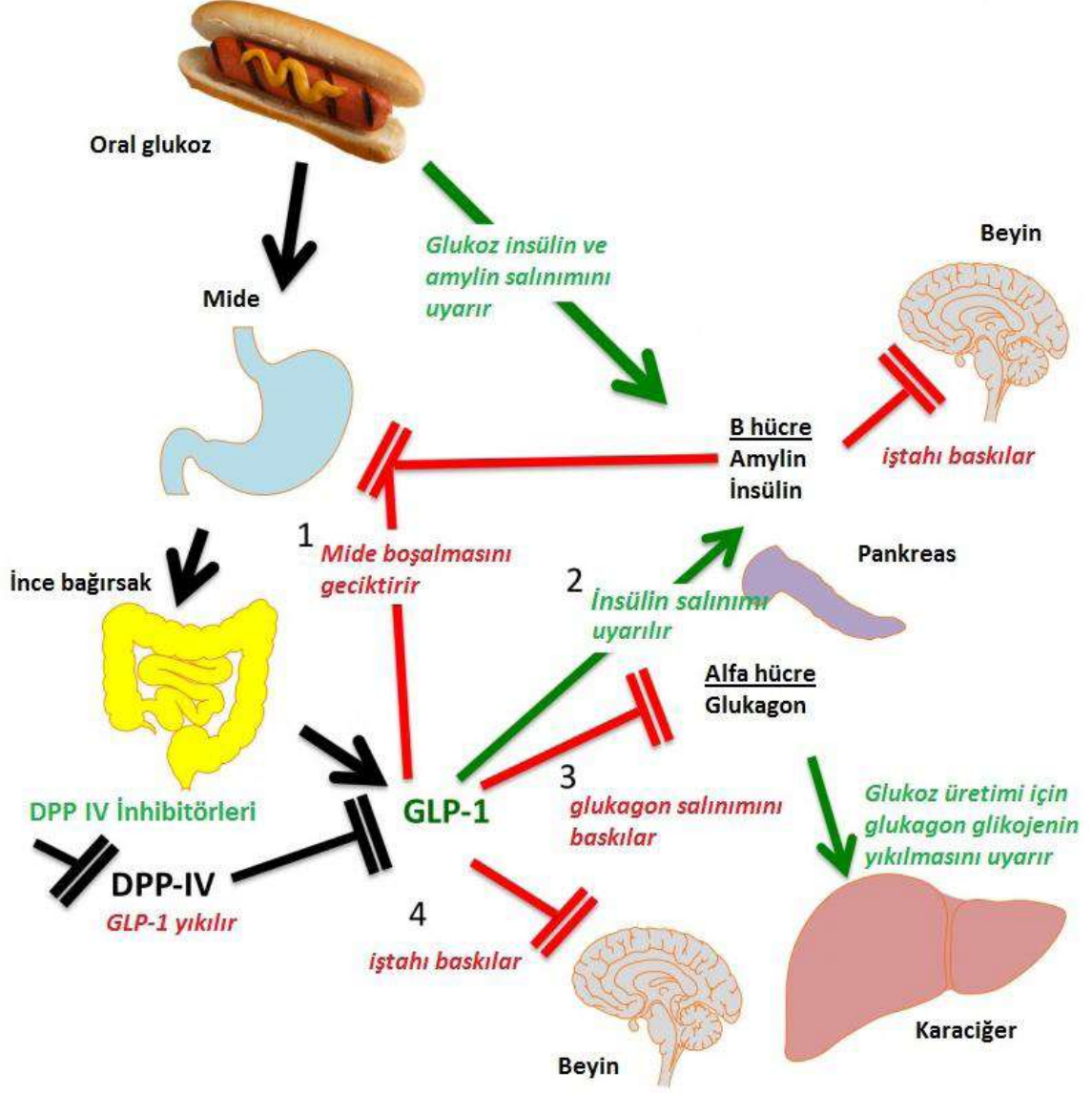
**Şekil 1.** Sağlıklı bireylerde inkretin etkisi (61).

GLP-2'nin insülinotropik ve glukoz düşürücü etkisi yoktur; bu nedenle inkretin değildir (60). Bu iki peptid daha çok distal yerleşimli ancak tüm ince bağırsağa dağılmış halde bulunan L enteroendokrin hücrelerinden salgılanır. Proglukagon geninin transkripsiyon gösterdiği diğer dokular ise Langerhans adacığının alfa hücreleri, dildeki bazı tat hücreleri, beyin sapındaki bazı nöronlar ve hipotalamusdur (62, 63). Bununla birlikte periferik kandaki GLP-1'in büyük oranda kaynağı ince ve kalın bağırsaktaki L hücreleridir (63). İnsülinotropik etkisinin yanında mide boşalmasını geciktirir (64), besin alımını azaltır (65), glukagon salınımını inhibe eder (66) ve endojen glukoz üretimini yavaşlatır. Tüm bu etkiler tip 2 diyabetli hastalarda kan şekeri düşmesine katkı sağlar (Şekil 2). Ayrıca  $\beta$  hücrelerini apoptozdan koruduğu ve  $\beta$  hücre transkripsiyon faktörü pankreatik duodenal homeobox-1 protein (PDX-1) regülasyonu yaparak  $\beta$  hücre profilerasyonu sağladığı gösterilmiştir (67, 68). GLP-1 tedavisi tip 2 diyabetik hastalarda kan şekerini normale getirir,  $\beta$  hücre fonksiyonlarını iyileştirir ve birinci faz insülin sekresyonunu düzeltir (69, 70).

Plazma GLP-1 seviyeleri oral glukoz alımından birkaç dakika sonra yükselir. Yemek sonrası GLP-1 sekresyonu, 5-15. dakikalar arasında erken faz ve 30-60. dakikalar arası geç faz olarak bilinen bifazik patern gösterir (71). Erken faz GLP-1 salınımının besinlerin üst gastrointestinal kanalda doğrudan L ve K/L hücreleriyle temasına, geç faz GLP-1 salınımının ise karbonhidratlar daha üst

gastrointestinal kanalda emildiği için özellikle yağların distal L hücreleriyle temasına ve nöral faktörlere bağlı olduğu düşünülmektedir. Son verilere göre erken faz GLP-1 sekresyonunu şekerlerin, L ve K/L hücrelerindeki tat reseptörlerini uyararak yaptığı düşünülmektedir (72). L ve K hücreleri, luminal yüzeyindeki mikrovilluslar sayesinde besinlerle doğrudan temasa geçebilirler (63). Ayrıca enterik sinir sistemi ve vagus aracılığıyla santral sinir sistemi ile iletişim halinde ve basolateral membranında mikrovasküler yapı ile yakın ilişki içinde olan açık tip epitelyal bağırsak endokrin hücreleridir (63). Bu yapılanma, L hücrelerinden GLP-1, aynı zamanda K hücrelerinden GİP salınımının birçok besin çeşidi tarafından nöral ve endokrin sinyallerle uyarılmasını sağlar. GİP afferent vagusu uyarır; hemen arkasından efferent vagus GLP-1, enterik nöronlardan asetilkolin ve gastrin-releasing peptid salınımına neden olur (73-75). GLP-1 salınımı ayrıca GABA ve kalsitonin ilişkili peptid gibi nörotransmitter ve peptidlerden de etkilenir. Yine leptin ve insülin, GLP-1 salınımını uyarır (76, 77). Tersine somatostatin GLP-1 sekresyonunu inhibe eder (76). İnsanda GLP-1 birçok formda bulunabilir. Dolaşımdaki biyolojik olarak aktif major form (% 80) COOH- amid formu ile sonlanan GLP-1 (7-36) amid formudur. Daha az oranda glisin ile sonlanan GLP-1 (7-37) tespit edilebilir (79). Tipik olarak açlık durumunda periferik venden ölçülen GLP-1 5-10 pM civarındadır ve bu rakam yemekle beraber öğünün büyüklüğüne ve içeriğine göre de değişerek 2-3 kat artar (80). Her iki inkretin de DPP-4 diye adlandırılan enzim tarafından hızlıca yıkılır (81). GLP-1 in N-terminal iki aminoasidi histidin ve alanin DPP-4 tarafından hızlıca koparılır ve GLP-1 (9-36) peptidi oluşur. Bu peptid insülinotropik değildir. GLP-1 ayrıca membrana bağlı bir çinko metallopeptidaz olan nötral endopeptidaz 24.11 (NEP-24.11) tarafından da yıkılır. Bu enzim böbreklerde yüksek miktarda bulunur böylece GLP-1 metabolitleri böbrek aracılığıyla hızla temizlenir (82).

GLP-1 insülin sekresyonu dışında insülin biyosentezini,  $\beta$  hücre proliferasyonunu ve devamlılığını artırır, glukagon salgısını baskılar, periferik glukoz dağılımını ve insülin sensitivitesini artırır. Bu özellikleri nedeniyle DPP-4 enzimine dirençli GLP-1 analogları (exenatid, liraglutid) tip 2 diyabet tedavisinde kullanıma girmişlerdir (54).



Şekil-2. GLP-1 etkileri (78).

## Eksenatid

GLP-1, DPP-4 tarafından kısa sürede proteolize edilir ve dolayısıyla klinik etki için sürekli infüzyon ile uygulanması gerekir. Eksenatid, DPP-4 etkisine daha dirençli olan Glia Monster isimli zehirli kertenkelenin salyasından izole edilen bir GLP-1 reseptör agonistidir. Bu bileşik, günde iki defa deri altına enjeksiyon ile tip 2 diyabet hastalarına verildiğinde kan glukozu ve HbA1c seviyelerini düşürür. Eksenatid'in, glukagon süpresyonu ve gastrik boşalım üzerinde GLP-1 ile benzer etkileri olduğu görülmektedir. Klinik araştırmalarda, metformin ve/veya bir sülfonilüre almakta olan tip 2 diyabet hastalarının tedavilerine eksenatid eklenmesi HbA1c değerlerinde % 0,4-0,6 oranında düşürmüştür. Bu hastalar aynı zamanda 1,4-2,7 kg kadar kilo kaybetmiştir. 80 haftaya kadar süren bir çalışmada, HbA1c düşüşü devam etmiş ve ilave kilo kaybı olmuştur (yaklaşık 4,5 kg). Kilo üzerine olan olumlu etkileri nedeni ile özellikle obez (BKİ  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>) olan hastalarda tercih edilmektedir. Obez hastalarda eksenatidin bazal insülin ile birlikte kullanıldığı çalışmalarda sonuçlar, hem daha düşük insülin dozlarında glisemik kontrol sağlandığını hem de insüline bağlı kilo artışının olmadığını ya da minimal olduğunu göstermektedir. ABD'de 2005, Avrupa Birliği ülkelerinde 2006, ülkemizde ise 2009 yılından beri tip 2 diyabetli hastalarda kullanılmaktadır. Başlıca yan etki, hastaların % 40'ından fazla görülen mide bulantısıdır. Mide bulantısı doza bağlıdır ve zamanla azalır. Eksenatid, emniyet açısından 18 yaş altındaki obez tip 2 diyabetlilerde kullanılmamalıdır (83). Eksenatid piyasaya verildikten sonra akut pankreatit riskinde artış bildirilmiştir. Bununla beraber diyabetin kendisinin de pankreatit riskini artırması nedeniyle bu konu kesinlik kazanmamıştır. Ancak Food and Drug Administration (FDA)'nın isteği ile 2008 yılında ilaç prospektüsüne bu konuda bir uyarı konulmuş ve eksenatid kullanan hastalarda akut pankreatit kuşkusu (şiddetli karın ağrısı, bulantı-kusma, amilaz/lipaz yükselmesi ve radyolojik bulgular) varsa ilacın derhal kesilmesi önerilmiştir. Eksenatid, iki sabit-doz kalemi ile uygulanır (5-10 mcg). Hastalara ilk ay 5 mcg'lık dozlu kalemlerle başlanılır ve ardından tolere ediliyorsa doz günde iki defa 10 mcg'a çıkarılır (53).

## Ghrelin

Ghrelin, ilk kez 1999 yılında Japon bilim adamları olan Kojima ve arkadaşları tarafından farelerin midesinde tanımlanmıştır. Ghrelinin büyük bir kısmı midenin oksintik mukozasında yer alan endokrin fonksiyonlara sahip X/A hücreleri tarafından üretilmektedir ve 28 amino asitlik lipopeptid yapıda bir hormondur (84). Ghrelin ismi, Hint-Avrupa dilleri ailesindeki gelişim anlamına gelen “grow” sözcüğünün kökü olan “ghre” ile salgılatma anlamına gelen “relın” (salgılama) sözcükleri birleştirilerek türetilmiştir. Daha sonra “appetite hormone” (iştah hormonu) olarak da adlandırılmıştır (85).

Büyüme hormonu (GH) salgılatıcıları “Growth Hormone Secretary” (GHS), büyüme hormonu salgılamasını tetikleme yeteneğine sahip olan ve bunu özelleşmiş reseptörleri vasıtasıyla gerçekleştiren bir grup sentetik bileşiklerdir. Bu bileşiklerin hipofizer GH salınımına yol açtığı gösterilmiştir. GH Salgılatıcı Reseptör “GH sekretuar reseptör (GHS-R)” ilk kez 1996’da tanımlanmıştır ancak bu reseptöre bağlanan ligand, ghrelın bulunana kadar tanımlanamamıştır (86). 1999 yılında in vivo ve in vitro olarak GH sekresyonunu stimüle eden GHS-R için spesifik endojen bir ligand olan ghrelın izole edilmiştir (87).

Ghrelın reseptör geni 3. kromozomda (3q) lokalize olup, 5 ekzonu bulunmaktadır. İki izoformu (GHS-R 1a ve 1b) vardır. GHS-R 1a, grelinin büyüme hormonu salgılatıcı etkisini oluşturan esas reseptördür. Ghrelın öncülü olan preproghrelın 23 amino asitlik sinyal peptidi ve 94 aminoasitlik proghrelinden oluşur. Proghrelinin de 28 aminoasitli matur grelin ve 66 amino asitli kuyruk kısmından oluşur (88, 89).

Ghrelın salınmadan önce sitoplazmada enzimatik bir işlemde geçer, üçüncü pozisyonundaki serine n-oktanoil eklenir ki bu da ghrelın’ın GH salgılatıcı etkinliği için gereklidir. Bu post-translasyonel değişim, ghrelın molekülüne kazandırdığı hidrofobik özelliğiyle beyin dokusuna, özel olarak da hipotalamus ve hipofize geçişine imkan sağlamaktadır (86, 87). Oktanoil grubu içeren ghrelın aktif ghrelındır (açıl ghrelın). Bünyesinde yağ asidi içermeyen ghrelın ise açılmemiş (deaçil) ghrelındır ve deaçil ghrelın inaktif ghrelın olarak da bilinmektedir. Bu form

in vivo olarak sıçanlarda ve insanlarda GH salgılatmaya yeterli değildir. Deaçil ghrelin sirkülasyondaki toplam ghrelinin % 80-90'ını oluşturmaktadır (85).

Deaçil ghrelin, yüksek düzeylerde midede ve kanda bulunur. İnsanlarda ve farelerde yapılan bazı çalışmalar, çok yüksek düzeylerde deaçil ghrelinin, açil ghrelinin bazı fonksiyonlarını inhibe ettiğini göstermiştir. Gittikçe artan sayıda çalışma deaçil ghrelinin biyolojik rolü olduğunu belirtmektedir. Deaçil ghrelinin, adipogenezde, lipolizde, glukoz homeostazında, hücre proliferasyonunda, apoptoziste ve kardiovasküler fonksiyonlarda etkili olduğu belirtilmektedir ve bu etkilerin alternatif bir reseptörle olduğu hipotezi yaygındır (87, 90).

### **Ghrelinin Doku Dağılımı**

Bütün omurgalı canlılarda ghrelinin ana sentez yeri midedir. Dolaşımdaki ghrelinin % 60-70'i midenin oksintik mukozasında yer alan X/A hücrelerinde üretilmekte geri kalanın büyük bir kısmı ince bağırsaklarda üretilmektedir. Ayrıca hipotalamus, hipofiz, tükrük bezi, tiroid bezi, böbrekler, kalp, pankreasın alfa, beta ve epsilon hücreleri, santral sinir sistemi, akciğer, plasenta, gonadlar, immün sistem, meme ve dişlerde de sentezlenmektedir (85, 88, 90). Ghrelinin kan-beyin bariyerini geçebileceği hayvan çalışmaları ile gösterilmiştir. Fare ghrelini insan ghrelininden 2 aminoasit farklı olduğundan dolayı beyinden kana geçebilir ancak kandan beyine çok az geçer; insan ghrelini ise her iki yöne de geçebilmektedir (87).

### **Ghrelinin Biyokimyasal ve Fizyolojik Etkileri**

Ghrelininin GH salınımı, beslenme davranışı, karbonhidrat ve enerji dengesi, gastrik motilite ve gastrik asit sekresyonu, hücre proliferasyonu, pankreasın endokrin ve ekzokrin fonksiyonları, kardiovasküler sistem ve prolaktin salınımı gibi vücutta pek çok organ ve fonksiyonları üzerine etkilerinin bulunduğu gösterilmiştir (89).



## **Ghrelinin Büyüme Hormonu Salınımına Etkileri**

GH organizmanın büyüme ve gelişmesinde önemli rol oynamaktadır. Ghrelinin GH ile ilişkisi ilk keşfedilen etkilerindendir. Ghrelin, GH salınımını hem in vitro hem de in vivo şartlarda doz bağımlı olarak arttırmaktadır. İnsan ve köpeklere ghrelinin intravenöz verilmesi GH salınımını uyarmaktadır (85). Büyüme hormonu salgılatıcı hormon, ghrelinin GH üzerine etkisini göstermesi için gereklidir (91).

## **Ghrelinin Enerji Dengesi ve İştah Üzerine Etkisi**

Beslenme, yaşamak için vazgeçilmez bir ihtiyaçtır. İnsanlarda enerji alınımları ve vücut ağırlığı hipotalamustaki merkezler tarafından kontrol edilmektedir. Hipotalamik merkezler periferden gelen uyarılar doğrultusunda kontrol mekanizmalarını düzenlerler. Yağ dokusu kökenli leptin, beyine yağ dokuları konusunda bilgi götürerek besin alımını azaltır ve fazla yağ birikimini engeller (91). Ghrelin ise beyine besin alımını ve yağ dokusunu arttırıcı nitelikte bilgiler iletmektedir. Karbonhidrat ve yağdan zengin bir öğünden sonra ghrelin düzeyinde azalma olurken, protein alımı ile arttığı belirtilmektedir. Ghrelinin bu etkileri ile enerji kazanılması ve sürdürülmesini sağladığı, makrobesin öğelerinin postprandial ghrelin salınımının düzenlenmesinde değişiklikler oluşturduğu, ancak bu konunun mekanizmasının henüz bilinmediği vurgulanmaktadır (90, 92). Hipotalamusun ARC bölgesinde ghrelin üretimi yapan nöronlar bulunduğu gösterilmiştir. Bu bölge leptinin de etki ettiği bölgedir. NPY ve AGRP oreksijenik peptidlerdir (87, 90). İntraserebroventriküler ghrelin uygulamasının ARC'de NPY ve AGRP mRNA düzeylerini arttırdığı, periferal ghrelin uygulanmasının ise hipotalamik nöronları ve gıda alımını stimüle ettiği gösterilmiştir (87). Ayrıca ghrelin NPY ve AGRP salgılayan nöronlar üzerindeki leptin etkisini antagonize eder. Bu yolla ghrelin, leptine karşı doğal bir antagonist gibi davranır (93).

Dolaşımdaki ghrelin seviyesi gün içinde açlık halinde yükselmekte, tokluk durumunda ise azalmaktadır. Gün içinde en yüksek seviyesi gece 2 ile 4 saatleri arasındadır. Açlık serum ghrelin düzeylerini arttırmakta, gıda alımı ise 60-120 dakika içinde ghrelin seviyelerini düşürmektedir. Açlık mide ghrelin ekspresyonunu

arttırmakta, hipofiz veya hipotalamusu etkilememektedir. Ghrelin seviyesinin gıda alımı sonrası nasıl değiştiği konusunda yapılan çalışmalar midenin herhangi bir şeyle dolup gerilmesinden ziyade midenin glukoz ile kimyasal olarak uyarılmasının önemli olduğunu göstermiştir (89, 90, 94).

Uzun dönemde ghrelin düzeyi vücut ağırlığı tarafından da kontrol edilir. Ghrelin düzeyi vücut ağırlığındaki değişikliklere bağlı olarak kilo kaybı durumunda artar, kilo alımında ise tekrar düşer. Ghrelin aynı zamanda lipolizi, adiposit apoptozisini, enerji harcanması ve sempatik sinir sistemi aktivitesini, vücut sıcaklığını, proinflamatuvar sitokin üretimini azaltır. Deaçil ghrelinin ise, açıl ghreline zıt olarak vücut ağırlığını azaltarak negatif bir enerji dengesi oluşturdğu belirtilmektedir. Çelişkili yayınlar olmakla birlikte yayınların çoğunda deaçil ghrelin ile besin alımı arasında negatif bir korelasyonun olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte deaçil ghrelinin de açıl ghrelin gibi direkt olarak lipogenezi stimüle ettiği ve sıçanlarda lipolizisi inhibe ettiğini gösteren çalışmalar da mevcuttur (88).

### **Ghrelinin Yaş ve Cinsiyet ile İlişkisi**

Yapılan çalışmaların çoğunda cinsiyete göre fark saptanmamıştır. Bununla birlikte bazı çalışmalarda, kadınlarda ghrelin düzeylerinin daha yüksek olduğu bulunmuştur. İnsan ve farelerde ghrelin ile yaş arasında negatif bir korelasyon olduğu rapor edilmiştir (87, 89).

### **Ghrelin ve Obezite**

Ghrelin asıl olarak mide tarafından üretilen oreksijenik ve adipojenik bir peptittir. Normal sağlıklı gönüllülere infüzyonu, iştah ve yiyecek alımını artırır. Ghrelin sirkülasyonu yemek öncesinde artarken sonrasında azalır. Böylece ghrelinin yeme davranışı ve enerji dengesinin düzenlenmesinde etkili olabileceği düşünülerek, beslenme durumunun plazma ghrelininin bir göstergesi olduğu belirtilmektedir (92, 95, 96). İnsanlarda ghrelin düzeyleri obezite ve kalori alımı ile azalmakta, açlıkta ve anoreksiya nervozalı hastalarda artmaktadır (90, 91). Obezlerde ghrelinin düşük bulunmasının nedeninin pozitif enerji dengesine

adaptasyon ve leptin ile insülin salınımlarının artması olduğu düşünülmektedir. Obezlerde aşırı beslenmeyle ghrelin düzeyinin düştüğü, ghrelin sirkülasyonunun azalmasının, insülin sekresyonu ve vücut ağırlığındaki artış ile birliktelik gösterdiği belirtilmektedir (92). Obez kişilerde öğünlerden sonraki ghrelin düzeyindeki düşüşün daha az olması obezitenin patogenezinin açıklanmasına katkıda bulunabilir (90). Obez bireyler ile yapılan çalışmalarda, insülin direnci ve hiperinsülinemi ile serum ghrelin konsantrasyonu arasında ters bir ilişki olduğu rapor edilmiştir (97-99). Ghrelin düzeyi anoreksia, kalori kısıtlaması ve kanser kaşeksisi gibi besin alımının azaldığı bazı durumlarda yükselmektedir. Anoreksia nervozalı kadın hastaları içeren çalışmalarda ghrelin salınımının, vücut kitle indeksi ile negatif ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ghrelin antagonistleri, kilo kontrolü ve obezite tedavisinde güçlü antiobezite hedefi gibi gözükmemektedir (92, 96).

### **Ghrelin, İnsülin Direnci ve Diabetes Mellitus**

Son zamanlarda yapılan araştırmalarda ghrelinin sıçanların dorsal vagal kompleksindeki glukoz sensitif nöronları inhibe ettiği belirtilmektedir. Deneysel koşullara bağlı olarak ghrelinin insan ve sıçanlarda insülin sekresyonunu inhibe veya stimüle edebileceği bildirilmektedir (88, 90). Bununla beraber elde edilen verilerin çoğu, insan ve hayvan çalışmalarında serum ghrelin ve insülin düzeyleri arasında negatif bir ilişkinin olduğunu ve ghrelinin insülin sekresyonunu inhibe ettiğini göstermektedir. Ek olarak ghrelin insülinin bir kısım periferik etkilerini de regüle edebilmektedir (87-90).

Yapılan çalışmalarda ghrelinin insülinin endojen glukoz üretimi üzerindeki inhibisyonunu engellediği, yağ dokusundan salgılanan adiponektin salınımını inhibe ettiği ve insülin karşıtı hormonlar olan GH, kortizol, epinefrin ve muhtemelen de glukagon salınımını uyardığı belirtilmektedir (88, 90). İnsanlara akut olarak ghrelin verilmesi plazma glukoz seviyesini artırır ve insülin salınımını inhibe eder (87-89, 100). Ghrelinin hiperglisemik etkisi yalnızca ghrelinin endokrin etkileriyle değil, aynı zamanda hepatositler üzerindeki direkt etkisiyle glikojen sentezini ve glukoneogenezi arttırarak (87-89), hepatik glukoz üretiminin stimüle edebildiği şeklindedir (88). Öte yandan oral ve intravenöz glukoz verilmesi, beslenme ve

vücut ağırlığının artması plazma ghrelin seviyesini anlamlı derecede azaltmaktadır (101).

Yapılan araştırmalarda insülinin de ghrelin düzeylerini inhibe ettiğini göstermektedir. Öglisemik hiperinsülinemik klemp testinde normoglisemi halinde oluşturulan hiperinsülineminin ghrelin seviyesini düşürmesi, insülinin ghrelin seviyelerinin düzenlenmesinde major rol oynadığını göstermektedir (89, 94, 102). Tip 2 diyabetli veya insülin direnci olan kişilerde düşük ghrelin düzeyleri gözlenmiştir. Düşük ghrelin düzeyleri olan kişilerde yapılan çalışmada yüksek insülin direnci, yüksek açlık insülin düzeyleri ve artmış tip 2 diyabet prevalansı bulunmuştur (89, 94, 103). Bununla birlikte zayıf ancak tip 2 diyabeti olan kişilerde ghrelin düzeyleri düşük bulunmamıştır (87, 89, 95).

Açıl ghrelin ve deaçil ghrelinin glukoz metabolizması üzerindeki etkisi farklıdır. Deaçil ghrelin glukoz metabolizmasını regüle edebilir. Deaçil ghrelin, açıl ghrelinin hepatositlerden glukoz çıkmasını arttırıcı etkisini engeller. Son zamanlardaki araştırmalar deaçil ghrelinin insan ve sıçanlarda açıl ghrelinin insülin sekresyonu üzerindeki etkisini engellediğini göstermektedir. Ek olarak deaçil ghrelin endojen glukoz üretimini inhibe ederek insülin salınımını engellemekte, ancak glukozun kullanımında bir etkisi bulunmamaktadır. Bu etkiler GHS-R1a'dan farklı bir reseptör aracılığıyla olmaktadır. Glukoz metabolizması üzerine olan etkileri itibarıyla açıl ve deaçil ghrelin hormonlarını iki farklı hormon olarak ele alınmalıdır (88).

## GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışma, Sağlık Bakanlığı Bursa Şevket Yılmaz Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği'nde prospektif olarak yapılmıştır. Etik kurul onayı 07.03.2014 tarih ve 2014/0512 sayılı karar ile alınmıştır. Hastalardan çalışmaya katılmayı kabul ettiklerine dair bilgilendirilmiş olur formları alınmıştır.

Çalışmaya Bursa Şevket Yılmaz Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları ve/veya Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları bölümünde tip 2 diyabet tanısı ile takip edilmekte olup metformin ve ekstenatid tedavisini kullanmakta olan, HbA1c değerleri % 6,5-8,5 arasında bulunan ve aşağıda belirtilen kriterlere sahip, yazılı onam veren 14 kadın hasta alındı.

### Gönüllülerin Araştırmaya Alınma (Kabul Edilme) Kriterleri

- 18–75 yaş arası; BMI < 40 kg/m<sup>2</sup> olan hastalar,
- Tip 2 diyabet tanısı mevcut olup HbA1c değerleri % 6,5-8,5 arasında olan hastalar,
- Bilinen kardiyak, renal, hepatik hastalığı olmayanlar,
- En az 1 aydır 2\*10 mcg dozunda ekstenatid ve 2000 mg/gün dozunda metformin tedavisi almakta olan hastalar,
- Metformin ve ekstenatid dışında glukoz metabolizmasını etkileyecek ilaç kullanmayanlar.

### Gönüllülerin Araştırmaya Alınmama (Hariç Tutulma) Kriterleri

- Tip1 diyabet hastası olanlar,
- Serum transaminazları > 2,5 kattan fazla olanlar,
- Şiddetli renal yetmezliği olanlar (kreatinin > 1,5 mg/dl),
- Konjestif kalp yetmezliği olanlar,
- Gebelik veya laktasyon dönemindeki kadın hastalar,
- Diyabete yönelik metformin dışında oral antidiyabetik veya insülin tedavisi alanlar,

- Karbonhidrat veya lipid metabolizmasını etkileyecek diyabet dışı ek hastalığı olanlar,
- Bilinen neoplastik hastalığı olanlar,
- Çalışma ilacına karşı bilinen alerji öyküsü olan bireyler,
- Bilinen başka ilaç alerjisi öyküsü olanlar.

### **Çalışmadan Çıkarılma Nedenleri**

- Gönüllünün çalışmadan çıkma talebi

Çalışmaya alınan tüm hastalara sistemik muayene yapıldı, kan basıncı ölçümü, vücut ağırlığı, bel-kalça çevresi ölçümü yapıldı. Vücut yağ oranı belirlendi (Tanita, Body Fat Monitor, Tanita Corporation, Tokyo, Japan) ve BKİ kilogram cinsinden vücut ağırlığının, metrekare cinsinden boyun karesine bölünmesi ile hesaplandı. Hastalar on dakika dinlendirildikten sonra sağ koldan oturur pozisyonunda iki dakika ara ile 2 kez kan basıncı ölçümü yapıldı. İki ölçümünün ortalaması alınarak, bu değer kaydedildi. Hastaların kayıtlarından varsa son 3 ayda yapılmış olan HbA1c, lipid değerleri, AST, ALT, kreatinin ve TSH ölçümleri kaydedildi.

Hastalara mevcut ilaçlarını alırken 8-12 saat açlık sonrası 600 kcal'lik (% 50 karbonhidrat, % 20 protein, % 30 yağ içeren) standart bir kahvaltı (karışım öğün testi) verildi. Hastalardan kahvaltıya başlamadan hemen önce (0.dakika) ve kahvaltıdan sonraki 60., 120. ve 180. dakikalarda venöz kan örneği alınarak total ghrelin ve insülin düzeyi ölçümü için serum örneği ayrıldı. Daha sonra takip eden hafta hastalar tekrar çağırılarak aynı deneysel prosedür tekrarlandı. Ancak bu kez hastaların kullanmakta oldukları eksenatid tedavisine test öğününden 24 saat önce ara verildi. Alınan tam kan örneklerindeki glukoz düzeyleri Accu-Check Active (Roche Diagnostik, USA) glukometre cihazı ile test stripleri kullanılarak belirlendi. Serum ghrelin ve insülin ölçümü için serum örnekleri -80° C'de saklandı ve örneklerin tamamlanmasını takiben toplu olarak çalışıldı. Hasta bundan sonraki takip ve tedavisi için tekrar Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları polikliniğine yönlendirildi.

## Laboratuvar Yöntemleri

Serum ghrelin ölçümleri "*RayBio Human/Mouse/Rat Ghrelin Enzyme Immunoassay*" kiti (RayBiotech, Norcross, GA, USA) kullanılarak 0,1-1000 ng/ml duyarlılık aralığında ELISA yöntemi ile Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji Laboratuvarı'nda çalışıldı. Okumalar 450 nm dalga boyunda okutma cihazı ile spektrofotometrik olarak yapıldı. Serum insülin ölçümleri "*ADVIA Centaur Chemiluminescence Enzyme Immunassay*" kiti (Siemens Healthcare Diagnostics, NY, USA) kullanılarak 0,5-300 mU/L duyarlılık aralığında ELISA yöntemi ile Bursa Şevket Yılmaz Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hormon Laboratuvarı'nda çalışıldı.

## İstatistiksel Analiz

Tedavi gruplarının karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren parametreler için "Paired *t* test" kullanılırken, normal dağılım göstermeyen parametreler için "Wilcoxon signed-rank" testi kullanıldı. Korelasyon analizi "Pearson's coefficient" testi kullanılarak yapıldı. Verilerin istatistiksel analizi "SPSS for Windows, Version 21.0" ile yapıldı. Veriler ortalama  $\pm$  standart deviasyon olarak gösterilirken  $p < 0,05$  değeri anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

Çalışmaya Tip 2 diyabetik metformin ve eksenatid kullanmakta olan 14 kadın hasta alındı. Hastaların yaş ortalamaları  $51,7 \pm 10,1$  yıl, HbA1c ortalamaları  $\% 7,4 \pm 0,89$ , BKİ ortalamaları  $37 \text{ kg/cm}^2$  (30-40) idi. Tüm hastaların demografik ve laboratuvar özellikleri Tablo 2’de özetlenmiştir.

**Tablo 2. Çalışmaya Katılan Hastaların Demografik ve Laboratuvar Özellikleri**

|  |                  |
|--|------------------|
| Hasta Sayısı (n)                         | 14               |
| Yaş (yıl)                                | $51,7 \pm 10,1$  |
| Kilo (kg)                                | 95 (75-115)      |
| Beden Kitle İndeksi ( $\text{kg/cm}^2$ ) | 37,2 (30-40)     |
| Bel Çevresi (cm)                         | $111,4 \pm 8,2$  |
| Kalça Çevresi (cm)                       | $128,7 \pm 12,1$ |
| Vücut Yağ Oranı (%)                      | $43,7 \pm 4,8$   |
| Sistolik Kan Basıncı (mmHg)              | $126,8 \pm 12,7$ |
| Diastolik Kan Basıncı (mmHg)             | $79,5 \pm 9,0$   |
| HbA1c (%)                                | $7,4 \pm 0,8$    |
| Total Kolesterol (mg/dL)                 | $210 \pm 39,7$   |
| HDL Kolesterol (mg/dL)                   | $51,9 \pm 12,9$  |
| Trigliserid (mg/dL)                      | $169,9 \pm 34,3$ |
| LDL Kolesterol (mg/dL)                   | $123,6 \pm 38,0$ |
| Kreatinin (mg/dL)                        | $0,8 \pm 0,1$    |
| AST (U/L)                                | $20,7 \pm 10,7$  |
| ALT (U/L)                                | $24,2 \pm 12,0$  |
| TSH (uIU/ml)                             | $1,7 \pm 1,0$    |

Normal dağılan veriler ortalama  $\pm$  standart deviasyon, normal dağılmayan veriler ortalama (minimum – maksimum) olarak verilmiştir.

Hastalara 1 hafta ara ile olmak üzere iki kez karışım öğün testi uygulandı. İlk hafta yapılan karışım öğün testi öncesi hastalar kullanmakta oldukları eksenatid ve metformin tedavisini öğün öncesi her zaman kullandıkları dozda uyguladılar. Bir hafta sonra ikinci yapılan karışım öğün testi öncesinde ise hastalar metformin kullanmaya devam ederken testten 24 saat önce eksenatid tedavisini kestiler.



Eksenatid kullanım durumuna göre karışım öğün testi öncesi (0. dk) ve sonrasında planlanan zaman aralıklarında (60., 120. ve 180. dk) bakılan serum glukoz, insülin ve ghrelin değerleri Tablo 3'de özetlenmiştir.

**Tablo 3.** Eksenatid kullanım durumuna göre bazal (0. dakika) ve karışım öğün testi sonrası 60., 120. ve 180. dakikada ölçülen serum glukoz, insülin ve ghrelin düzeyleri

|                        | <b>Zaman<br/>(dakika)</b> | <b>Eksenatid Var<br/>(ortalama ± SD)</b> | <b>Eksenatid Yok<br/>(ortalama ± SD)</b> |
|------------------------|---------------------------|--|--|
| <b>Glukoz (mg/dl)</b>  | 0                         | 150,0 ± 22,1                             | 157,2 ± 19,7                             |
|                        | 60                        | 204,8 ± 42,0*                            | 235,8 ± 28,2*                            |
|                        | 120                       | 178,2 ± 38,4*                            | 233,7 ± 27,5*                            |
|                        | 180                       | 130,5 ± 24,3*                            | 161,7 ± 27,9                             |
| <b>İnsülin (µg/ml)</b> | 0                         | 14,2 ± 3,91                              | 13,6 ± 3,1                               |
|                        | 60                        | 43,0 ± 13,8*                             | 49,9 ± 22,2*                             |
|                        | 120                       | 68,8 ± 39,2*                             | 95,9 ± 42,5*                             |
|                        | 180                       | 34,3 ± 15,5*                             | 44,6 ± 16,4*                             |
| <b>Ghrelin (pg/ml)</b> | 0                         | 294,4 ± 57,5                             | 283,7 ± 74,0                             |
|                        | 60                        | 268,2 ± 52,2*                            | 302,0 ± 97,3                             |
|                        | 120                       | 267,5 ± 63,3                             | 278,7 ± 84,0                             |
|                        | 180                       | 234,5 ± 59,4*                            | 298,1 ± 53,1                             |

SD: Standart deviasyon. \*= Bazal değere kıyasla istatistiksel anlamlı değişikliği ifade etmektedir (p < 0,05).

Hastaların eksenatid kullanırken yapılan karışım öğün testinden sonra bakılan 60., 120. ve 180. dakika serum ghrelin düzeylerinde bazal değerlere kıyasla baskılanma olduğu gözlemlendi. Ancak sadece 60. ve 180. dakika ghrelin düzeylerinde istatistiksel anlamlı baskılanma mevcuttu (sırasıyla p=0,42, p=0,000). Serum glukoz düzeylerinde ise 60. ve 120. dakikalarda bazale göre anlamlı bir artış (sırasıyla p=0,000, p=0,15), 180. dakika glukoz değerinde ise bazale göre anlamlı bir düşme olduğu saptandı (p= 0,048). Serum insülin düzeylerinde ise çalışılan her üç zaman aralığında da bazal insülin değerlerine göre anlamlı bir artış bulundu (sırasıyla p=0,000, p=0,000, p=0,000).

Eksenatid dozu atlandıktan sonra yapılan karışım öğün testinde ise bazal ghrelin değerlerine kıyasla 60., 120. ve 180. dakikalarda ölçülen ghrelin değerleri arasında istatistiksel anlamlı bir fark saptanmadı (sırasıyla p=0,429, p=0,815, p=0,418). Bazal değerlere kıyasla serum glukoz ölçümlerinde 60. ve 120.

dakikalarda anlamlı artış mevcutken (sırasıyla p=0,000, p=0,000) 180. dakika glukoz değerlerinin (p=0,539) bazal düzeye döndüğü belirlendi. Ayrıca 60., 120. ve 180. dakikalardaki serum insülin değerlerinde bazal değerlere göre anlamlı bir artış olduğu gözlemlendi (sırasıyla p=0,000, p=0,000, p=0,000).

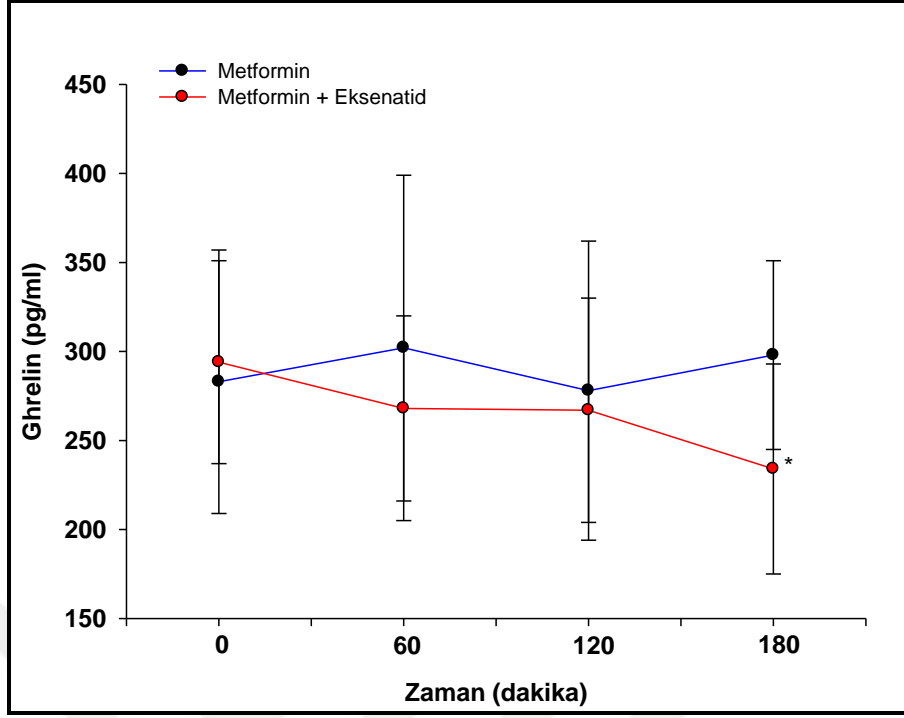
Eksenatid kullanım durumuna göre karışım öğün testi sonrasında planlanan zaman aralıklarında ölçülen serum glukoz, insülin ve ghrelin değerlerindeki yüzde değişim oranları karşılaştırıldı. Karışım öğün testi öncesi eksenatid kullanımına göre glukoz, insülin ve ghrelin yüzde değişim oranları Tablo 4'te verilmiştir.

**Tablo 4.** Eksenatid kullanım durumuna göre bazal ve karışım öğün testi sonrası 60., 120. ve 180. dakika serum glukoz, insülin ve ghrelin yüzde değişim oranları

| Yüzde Değişimi (%) | Zaman (dakika) | Eksenatid Var (ortalama±SD) | Eksenatid Yok (ortalama±SD) | P     |
|--------------------|----------------|-----------------------------|-----------------------------|-------|
| Glukoz             | 60.            | 0,37 ± 0,25                 | 0,50 ± 0,13                 | 0,032 |
|                    | 120.           | 0,20 ± 0,23                 | 0,49 ± 0,16                 | 0,000 |
|                    | 180.           | -0,17 ± 0,24                | 0,36 ± 0,17                 | 0,005 |
| İnsülin            | 60.            | 2,12 ± 0,98                 | 2,74 ± 1,45                 | 0,08  |
|                    | 120.           | 3,88 ± 2,50                 | 5,93 ± 2,62                 | 0,001 |
|                    | 180.           | 1,50 ± 1,21                 | 2,21 ± 0,90                 | 0,027 |
| Ghrelin            | 60.            | -0,07 ± 0,13                | 0,10 ± 0,33                 | 0,074 |
|                    | 120.           | -0,07 ± 0,20                | -0,04 ± 0,51                | 0,221 |
|                    | 180.           | -0,20 ± 0,15                | 0,10 ± 0,29                 | 0,001 |

SD: Standart deviasyon

Karışım öğün testi öncesi eksenatid kullanım durumlarına göre serum ghrelin değerlerindeki yüzde değişim oranları karşılaştırıldığında 60. ve 120. dakika serum ghrelin yüzde değişim oranları arasında fark saptanmadı. Ancak eksenatid uygulaması sonrası yapılan karışım öğün testinde, eksenatid uygulanmaksızın yapılan karışım öğün testine kıyasla 180. dakika serum ghrelin yüzde değişim oranlarında istatistiksel anlamlı fark mevcuttu (p=0,001) (Şekil 3).

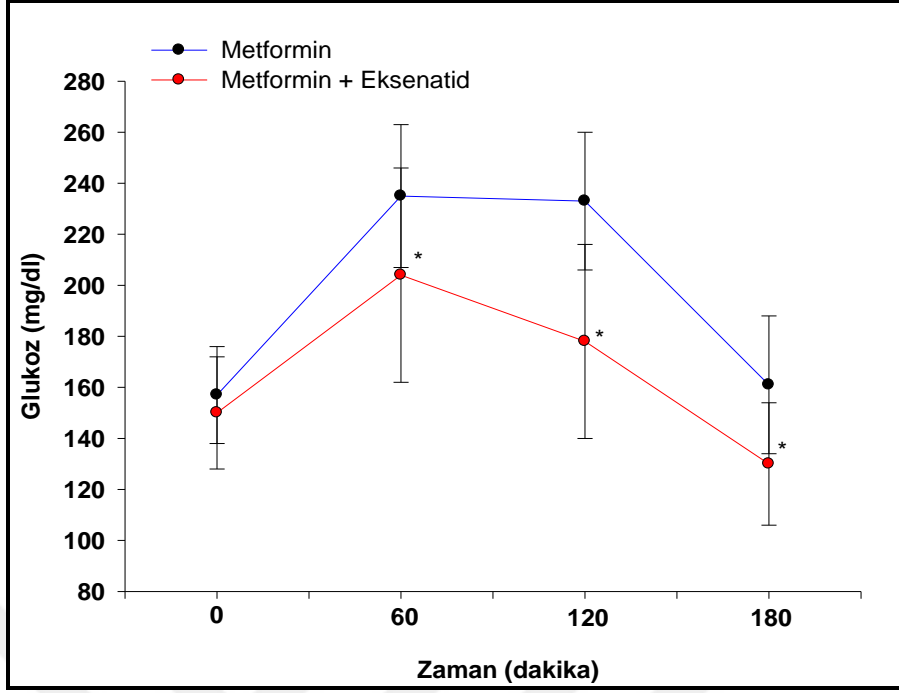


**Şekil 3.** Eksenatid kullanım durumuna göre bazal ve karışım öğün testi sonrası 60., 120. ve 180. dakika serum ghrelin değerleri. \*= Karışım öğün testi öncesi eksenatid kullanım durumlarına göre serum ghrelin değerlerindeki yüzde değişim oranları arasındaki istatistiksel anlamlı farkı tanımlamaktadır ( $p < 0,05$ ).

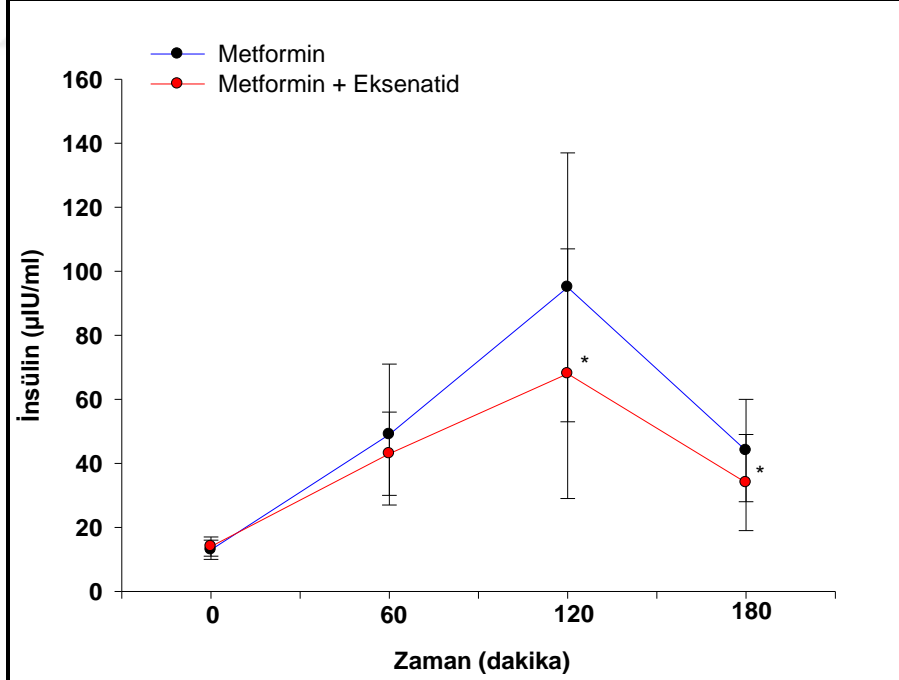
Eksenatid uygulaması sonrası yapılan karışım öğün testinde, eksenatid uygulanmaksızın yapılan karışım öğün testine kıyasla 60., 120. ve 180. dakikalardaki serum glukoz yüzde değişim oranlarında istatistiksel anlamlı bir fark vardı (sırasıyla  $p=0,032$ ,  $p=0,000$ ,  $p=0,005$ ) (Şekil 4).

Serum insülin yüzde değişim oranları karşılaştırıldığında ise eksenatid uygulaması sonrası yapılan karışım öğün testinde, eksenatid uygulanmaksızın yapılan karışım öğün testine kıyasla 120. ve 180. dakikalarda istatistiksel anlamlı fark saptandı ( $p=0,001$ ,  $p=0,027$ ). 60. dakika insülin yüzde değişim oranı ise istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=0,08$ ) (Şekil 5).

Ek olarak çalışmamızda serum glukoz, insülin ve ghrelin değerleri arasında bir ilişki olup olmadığı Pearson korelasyon analizi ile değerlendirildi. Ancak serum glukoz, insülin ve ghrelin değerleri arasında istatistiksel anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır.



**Şekil 4.** Eksenatid kullanım durumuna göre bazal ve karışım öğün testi sonrası 60., 120. ve 180. dakika serum glukoz değerleri. \*= Karışım öğün testi öncesi eksenatid kullanım durumlarına göre serum glukoz değerlerindeki yüzde değişim oranları arasındaki istatistiksel anlamlı farkı tanımlamaktadır ( $p < 0,05$ ).



**Şekil 5.** Eksenatid kullanım durumuna göre bazal ve karışım öğün testi sonrası 60., 120. ve 180. dakika serum insülin değerleri. \*= Karışım öğün testi öncesi eksenatid kullanım durumlarına göre serum insülin değerlerindeki yüzde değişim oranları arasındaki istatistiksel anlamlı farkı tanımlamaktadır ( $p < 0,05$ ).

## TARTIŞMA ve SONUÇ

Obezite ve diyabet, tüm dünyada gittikçe artan, önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Obezite, tip 2 diyabet için önemli bir risk faktörü olup tip 2 diyabetiklerin %90'ı obezdir ve kilo vermede büyük sorun yaşarlar. Tip 2 diyabet prevalansı son 25 yıl içinde dramatik olarak artış göstermiştir.

Günümüzde tip 2 diyabetten korunmak için en etkin yol obezitenin önlenmesi ve tedavisidir (104). Obez tip 2 diyabetiklerde ağırlık kaybı insülin direncini iyileştirir. Bu nedenle tip 2 diyabetik hastaların tedavisinde kilo kaybı önemli yer tutar.

Ghrelin başlıca mideden salgılanmakta olup, özellikle iştahın düzenlenmesinden ve yağ depolanmasından sorumlu bir hormondur (84). Ghrelin uygulamasının kemirgenlerde yiyecek alımını arttırdığı, enerji harcanmasını azalttığı ve obezite gelişimine neden olduğu gösterilmiştir (105-107). Prader-Willie sendromunda da gözlenildiği gibi yüksek ghrelin seviyeleri hiperfajiden sorumludur (108). Ghrelinin mideden salgılanması vejetatif ve endokrin faktörlerin kontrolü altındadır.

Yiyecek alımı ile aktive olan diğer bir endokrin mekanizmada insülinotropik endokrin sistemdir (109). GLP-1 ve GIP besin alımını takiben gastrointestinal kanaldan salgılanan inkretin hormonlardır. Her iki hormonun insülin sekresyonunu artırıcı etkileri vardır. Ayrıca GLP-1 gastrik boşalmayı, glukagon sekresyonunu ve besin alımını inhibe etmektedir. Tip 2 diyabette inkretin hormon sekresyon bozukluğunun ve/veya inkretin hormon direncinin hastalığın patofizyolojisinde rol oynadığı düşünülmektedir. Bu nedenle diyabetin tedavisinde kullanılmak üzere GLP-1 analogları geliştirilmiştir. Eksenatid bir GLP-1 analogu olup tip 2 diyabet tedavisinde kullanılmaktadır. Eksenatid tedavisinin en önemli avantajlarından biri de kilo kaybı sağlamasıdır. Bu kilo kaybını hangi mekanizmayla oluşturduğu net olarak bilinmemektedir. Yakın zamanda sıçanlar ile yapılan bir çalışmada eksenatid tedavisinin doza bağlı olarak serum ghrelin düzeylerini azalttığı gösterilmiştir. Ancak eksenatid tedavisinin insanlarda serum ghrelin düzeyini

etkileyip etkilemediği bilinmemektedir. Eksenatid tedavisi serum ghrelin düzeylerini değiştirerek kilo kaybına neden oluyor olabilir.

Bu nedenle biz çalışmamızda eksenatid tedavisinin iştah ve besin alımı üzerine önemli etkileri olan serum ghrelin düzeyleri üzerine etkisini araştırdık. Hastalara mevcut tedavilerini almakta iken 8-12 saat açlık sonrası karışım öğün testi yapıldı. Hastalardan öğün öncesi (0.dakika) ve sonrasında 60., 120. ve 180. dakikalarda venöz kan örneği alınarak serum total ghrelin, glukoz ve insülin düzeyi ölçümü yapıldı. Takip eden hafta hastaların eksenatid tedavisi test öğününden 24 saat önce kesilerek aynı deneysel prosedür tekrarlandı. Çalışmamızda hastaların eksenatid kullanırken yapılan karışım öğün testinden sonra bakılan 60., 120. ve 180. dakika serum ghrelin düzeylerinde bazal değerlere kıyasla baskılanma olduğu gözlemlendi. Ancak sadece 60. ve 180. dakika ghrelin düzeylerinde istatistiksel anlamlı baskılanma mevcuttu (sırasıyla  $p=0,42$ ,  $p=0,000$ ). Eksenatid dozu atlandıktan sonra yapılan karışım öğün testinde ise bazal ghrelin değerlerine kıyasla 60., 120. ve 180. dakikalarda ölçülen ghrelin değerleri arasında istatistiksel anlamlı bir fark saptanmadı (sırasıyla  $p=0,429$ ,  $p=0,815$ ,  $p=0,418$ ). Karışım öğün testi öncesi eksenatid kullanım durumlarına göre serum ghrelin değerlerindeki yüzde değişim oranları karşılaştırıldığında 60. dakika ve 120. dakika serum ghrelin yüzde değişim oranları arasında fark saptanmadı. Ancak eksenatid uygulaması sonrası yapılan karışım öğün testinde, eksenatid uygulanmaksızın yapılan karışım öğün testine kıyasla 180. dakika serum ghrelin yüzde değişim oranlarında istatistiksel anlamlı fark mevcuttu ( $p=0,001$ ).

Çalışmamız insanlarda eksenatidin serum ghrelin düzeyi üzerine etkisini inceleyen ilk çalışmadır. Ghrelin mideden salgılanan oreksijenik bir peptid olup yemek alımı stimülasyonunda ve uzun dönem vücut ağırlığı regülasyonunda rol oynamaktadır (110-112). Organizmada yiyecek alımı, gastrik asit sekresyonu/motilite ve yağ depolanması üzerine ghrelin ve GLP-1'in etkileri birbirine zıt yöndedir. GLP-1 analogu olan eksenatidin anoreksijenik ve lipolitik etkileri mevcuttur. Tip 2 diyabet tedavisinde glisemik kontrolü sağlamak kadar önemli olan bir diğer problemde, tedavi nedeni ile kilo alımıdır. Tip 2 diyabet tedavisinde kullanılan sülfonilüre, tiazolidinedion ve insülinlerin aksine eksenatidin kilo kaybettirici etkisi bulunmaktadır. Ghrelinin yemek yeme ve kilo alımı üzerine

etkileri göz önüne alındığında, eksenatidin vücut ağırlığı üzerindeki etkisi serum ghrelin düzeyleri ile ilişkili olabilir. Bu bilgiler ışığında yakın zamanda Pèrez-Tilve ve arkadaşları aç bırakılmış ve serbest beslenen sıçanlarda eksenatidin serum ghrelin düzeyi üzerine etkisini incelemişlerdir. Yiyecek kısıtlaması yapılmayan anestezisiz sıçanlarda 5 µg/kg dozunda intraperitoneal (ip) eksenatid verilmesini takiben 30. ve 60. dakikada salin uygulamasına kıyasla serum ghrelin düzeylerinde belirgin olarak baskılanmaya yol açtığı saptanmıştır. Aç bırakılmış sıçanlarda 20 µg/kg i.p eksenatidin enjeksiyondan sonraki 2. ve 4. saat serum ghrelin düzeylerinde % 72 oranında baskılanmaya yol açtığı ve bu baskılanmanın 8. saatte kadar devam ettiği gözlenmiştir. Aç bırakılmış hayvanlarda ip verilen eksenatid, doz bağımlı olarak ghrelin düzeylerinde baskılanmaya neden olmuştur. Aynı çalışmada eksenatid ile görülen bu etki GLP-1 ailesinin diğer üyeleri ile gözlenmemiştir. Yine intraserebroventriküler (icv) verilen eksenatidin doz bağımlı olarak serum ghrelin düzeylerinde baskılanmaya yol açtığı gözlenmiştir. İp ve icv verilen eksenatidin dolaşımdaki ghrelin düzeyleri üzerine benzer etkide bulunduğu saptanmıştır (14). Bizim çalışmamızda da hastaların eksenatid kullanırken yapılan karışım öğün testinden sonra bakılan 60., 120. ve 180. dakika serum ghrelin düzeylerinde bazal değerlere kıyasla baskılanma olduğu gözlemlendi. Ancak sadece 60. ve 180. dakika ghrelin düzeylerinde istatistiksel anlamlı baskılanma mevcuttu (sırasıyla p=0,42, p=0,000).

Son yıllarda birçok çalışma eksenatidin endokrin etkilerinin GLP-1 reseptör aktivasyonu ile yeterince açıklanamayacağını göstermiştir (113). GLP-1 aktivasyonunun farelerde enerji tüketimi veya respiratuar değişim oranını değiştiremediği, eksenatidin her iki parametreyi azalttığı gösterilmiştir (114). Sıçanlarda tirotropin sekresyonunu azaltması gibi diğer endokrin etkiler eksenatid tarafından gerçekleştirilirken, GLP-1 tarafından gerçekleştirilememektedir (115). Bunun sonucu olarak eksenatidin bazı etkilerinin GLP-1 reseptör aktivasyonu ile ortaya çıkmadığı düşünülmektedir. Eksenatid etkilerini spesifik bağımsız reseptörler aracılığı ile yapıyor olabilir (116). Bununla birlikte GLP-1 reseptörünün eksenatid aktivitesi üzerine etkisi göz ardı edilemez.

Pèrez-Tilve ve arkadaşlarının çalışmalarında Lys-pyrrolide uygulaması sonucu oluşan DPP-4'ün inaktivasyonu, 0., 30., ve 60. dakikalardaki ghrelin

düzelelerini değiştirmemiştir (14). Sağlıklı gönüllüler üzerinde gerçekleştirilen başka bir çalışmada ise yine bir DPP-4 inhibitörü olan ve bu yolla endojen GLP-1'in enzimatik yıkımını inhibe ederek etkisini gösteren sitagliptinin preprandiyal ghrelin, insülin ve glukoz konsantrasyonlarını etkilemediği bildirilmiştir (118). Ancak Öz Gül ve arkadaşlarının tip 2 diyabetik hastalarda sitagliptinin serum ghrelin düzeylerine etkisini inceledikleri çalışmalarında, 12 haftalık sitagliptin tedavisi sonrası açlık serum ghrelin düzeylerinde bazal değerlere kıyasla anlamlı düşme saptanmıştır (117). Yukarıda özetlenen çalışmalardan farklı olarak bizim çalışmamızda postprandiyal ghrelin düzeyleri de değerlendirilmiş olup eksenatidin ghrelin düzeylerinde postprandiyal daha etkili ve uzun süre süpresyona neden olduğu gösterilmiştir. Ek olarak hastaların eksenatid sonrası yapılan karışım öğün testinden sonra bakılan serum insülin düzeylerinde bazal insülin değerlerine göre anlamlı bir artış ve 180. dakika glukoz değerinde ise bazale göre anlamlı bir düşme tespit edilmiştir. Ghrelin iştahi arttırmakta olup, insanlarda ve hayvanlarda yiyecek alımını stimüle ettiği gösterilmiştir. Preprandiyal plazma ghrelin düzeylerindeki artışın beslenmeyi başlatıcı etkisinin bulunduğu ve postprandiyal 60–120. dakikalarda baskılandığı bildirilmektedir. Ghrelinin tekrar açlık durumundaki serum seviyelerine çıkmasının iştahi arttırarak beslenme davranışını tetiklediği gösterilmiştir (3, 121). Eksenatid tedavisi sonrası serum ghrelin düzeyinin postprandiyal 180. dakikada halen baskılı bulunması ilacın glukoz ve insülin üzerine etkileri ile birlikte değerlendirildiğinde, bu tedavinin glisemik kontrolün ötesinde iştah ve kilo kontrolünde de tip 2 diyabetik hastalarda ek fayda sağlayacağını düşündürmektedir.

Tip 2 diyabet tedavisinde kullanılacak ajanların kilo üzerine olumlu ya da en azından nötr etkilerinin bulunması obezite ile sıkı neden sonuç ilişkisi içinde olan diyabet hastalığı açısından önem taşımaktadır. Çalışmamızda tüm hastalarımız eksenatid dışında metformin kullanmaktaydılar. Tip 2 diyabetik hastalarda bir insülin duyarlılaştırıcı ajan olan metformin kullanımının kilo kaybına neden olduğu gösterilmiştir (129, 130). Çalışmamızda eksenatid dozu atlandıktan sonra tek başına metformin tedavisi devam etmekte iken yapılan karışım öğün testinde postprandiyal serum ghrelin düzeylerinde bazal ghrelin değerlerine kıyasla istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır. English ve arkadaşlarının



çalışmalarında ise metformin veya diyet tedavisi alan tip 2 diyabetik hastalarda yemek sonrası iki saat içinde plazma ghrelin düzeylerinde baskılanma tespit edilmiştir (120). Metformin ve pioglitazonun serum ghrelin düzeyleri üzerine etkilerinin incelendiği çalışmalardan birisi de Kıyıcı ve arkadaşlarının çalışmasıdır. Bizim çalışmamıza benzer şekilde bu çalışmada da karışım öğün testi sonrası ölçülen postprandiyal ghrelin düzeyleri üzerine metformin ve pioglitazonun etkisi incelenmiştir. Bizim çalışmamızdan farklı olarak ise bu çalışmada hem total hem açıl ghrelin düzeyleri değerlendirilmiştir. Çalışmada karışım öğün testi sonrası bakılan total ghrelin konsantrasyonu diyet, metformin ve pioglitazon tedavi kollarının her üçünde de bazale göre 120. dakikada anlamlı baskılı bulunmuştur. Açıl ghrelin düzeylerinin ise pioglitazon grubunda bazale kıyasla daha uzun süre baskılandığı saptanmıştır. Ancak her üç tedavi grubu karşılaştırıldığında bizim sonuçlarımıza benzer şekilde postprandiyal total ve açıl ghrelin düzeyleri arasında anlamlı fark gözlenmemiştir (119).

Yapılan çalışmalarda serum ghrelin düzeyleri insülin sensitivitesi ile doğru orantılı iken, serum insülin ve glukoz düzeyleri ile ters orantılı olduğu tespit edilmiştir (121-125). Ancak çalışmamızda serum glukoz, insülin ve ghrelin değerleri arasında istatistiksel anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır. Eksenatid tedavisi sonrası yapılan karışım öğün testi sonrasında postprandiyal 180. dakikada eksenatid yapılmadığı duruma kıyasla gerek serum insülin gerekse de kan glukoz düzeyleri daha düşük bulunmuştur. Buna rağmen ghrelin düzeylerinde de anlamlı baskılanma gözlenmiş olup, bu bulgular eksenatid tedavisinin serum ghrelin düzeyleri üzerine olan etkisinin insülin ve glukoz düzeylerinden bağımsız olarak gerçekleştiğini düşündürmektedir.

Bazı çalışmalarda morbid obez hastalarda endojen GLP-1 sekresyonunun azaldığı veya neredeyse yok olduğu saptanmıştır. Ayrıca bu hastalarda gastrik boşalmanın da hızlandığı gösterilmiştir (126-128). Bu bulgular doğrultusunda GLP-1 analoglarının morbid obezite tedavisinde de etkili olabileceği öne sürülmüştür. Ancak eksenatid henüz morbid obezite tedavisinde reçete edilen ruhsatlı bir ilaç değildir. Bununla birlikte eksenatidin çalışmamızda saptanan metabolik etkileri açısından incelenmesi bu konudaki bilgilerimizin artmasına katkı sağlayabilir.

Çalışmamızda karışım öğün testi öncesi uygulanan eksenatid tedavisinin bu tedavinin atlandığı duruma kıyasla serum ghrelin düzeylerinde daha uzun süre baskılanmaya yol açtığı saptanmıştır. Bu sonuçlar eksenatidin kilo kaybı üzerine etkisinin oreksijenik bir peptid olan serum ghrelin düzeylerindeki uzamış baskılanma ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Çalışmamız tip 2 diyabetiklerde eksenatid kullanımının serum ghrelin düzeylerinde baskılanmaya neden olduğunu gösteren ilk çalışma olması nedeni ile önem taşımaktadır. Ancak kısıtlı hasta sayısı ve çalışmanın sadece kadınlarda gerçekleştirilmiş olması nedeniyle eksenatid tedavisinin serum ghrelin düzeyleri üzerine etkisinin daha net ortaya konabilmesi açısından daha kapsamlı çalışmaların gerçekleştirilmesine ihtiyaç vardır.

## KAYNAKLAR

- 1) Mokdad AH, Bowman BA, Ford ES, Vinicor F, Marks IS, Koplan JP. The continuing epidemics of obesity and diabetes in the United States. *JAMA* 2001; 286: 1195-1200.
- 2) Tsigos C, Hainer V, Basdevant A et al. Obesity Management Task Force of the European Association for the Study of Obesity. Management of obesity in Practice Guidelines. *Obes Facts* 2008; 1: 106-16.
- 3) Fricke O, Lehmkuhl G, Schoenau E. The principle of regulation in biology from bone to eating behaviour. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2006; 114: 197-203.
- 4) Valassi E, Scacchi M, Casagnini F. Neuroendocrine control of food intake. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2008; 18: 158-68.
- 5) Spiegelman BM, Flier JS. Obesity and the regulation of energy balance. *Cell* 2001; 104: 531-43.
- 6) Cowley MA, Smith RG, Diano S, Tscöp M, Pranchuk N, Grove KL, Strasburger CJ, Bidlingmaler M, Esterman M, Heiman ML, Garcia-Segura LM, Nilini EA, Mendez P, Low MJ, Staönyi P, Friedman JM, Liu H, Pinto S, Colmers WF, Cone RD, Harchath TL. The distribution and mechanism of action of ghrelin in the CNS demonstrates a novel hypothalamic circuit regulation energy homeostasis. *Neuron* 2003; 37: 649-661.
- 7) Guan JL, Wong QP, Kageyama H, Takenaya F, Kito T, Matsuoka T, Funahashi H, Shioda S. Synaptic interactions between ghrelin and neuropeptide Y containing neurons in the rat arcuat nucleus. *Peptides* 2003; 24: 1921-1928.
- 8) Murayo S, Yada T, Shioda S, Takigawa M. Glucose sensitive neurons in the rat arcuate nucleus contain neuropeptide Y. *Neurosci Lett* 1999; 264: 113-116.
- 9) Näslund E, Hellström PM. Appetite signaling: from gut peptides and enteric nerves to brain. *Physiol Behav* 2007; 92: 256-62.

- 10) Noguejras R, Tschöp MH, Zjgman JM. Central nervous system regulation of energy metabolism: ghrelin versus leptin. *Ann NY Acad Sci* 2008; 1126: 14-9.
- 11) Williams DL, Grill HJ, Cummings DE, Kaplan JM. Vagotomy dissociates short and long-term controls of circulating ghrelin. *Endocrinology* 2003; 144: 5184-7.
- 12) Garber AJ. Incretin based therapies in the management of type 2 diabetes: rationale and reality in a managed care setting. *Am J manag care* 2010; 16: 187-94.
- 13) Rossa SA, Ekoe JM. Incretin agents in type 2 diabetes. *Can Fam Physician* 2010; 56: 639-48.
- 14) Pérez-Tilve D, Gonzalez-Matias L, Alvarez-Crepo M, Leiras R, Tovar S, Diéguez C, Mallo F. Exendin-4 potently decreases ghrelin levels in fasting rats. *Diabetes* 2007; 56: 143-151.
- 15) American Diabetes Association. Diagnosis and classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2004; 27: 5-14.
- 16) Yenigün M. Kardiyovasküler Diyabet. İ.Ü basımevi ve Film Merkezi, İstanbul 1997.
- 17) Kannel WB. Contribution of the the Framingham Study to Coguest of Coronary Artery Disease. *Am J Cardiol* 1988; 62: 1109-1112.
- 18) Markku Laakso. Epidemiology and Diagnosis of Type 2 Diabetes. Text book of Type 2 Diabetes. Ed. B. J. Goldstein, D. Müller–Wieland *J Clin Invest* 1999; 104: 33-39.
- 19) Bennett PH, Rewers MJ, Knowler WC. Epidemiology of Diabetes Mellitus in Ellenberg and Rfikins Diabetes Mellitus. Mc Graw Hill 2003; 277-300.
- 20) King H, Aubert RE, Herman WH. Global Burden of Diabetes 1995-2025.
- 21) Satman I, Yılmaz T, Şengül A et al. Epidemiology Study. Population based study of diabetes and related risk characteristics of Turkey. Results of the Turkish Diabetes Care 2002; 25: 1551-1556.
- 22) Satman I, Omer B, Tutuncu Y et al. Twelve-year trends in prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. *Eur J Epidemiol* 2013; 28: 169-80.

- 23) American Diabetes Associations. Standards of Medical Care in Diabetes. Diabetes Care 2004; 27: 15-35.
- 24) American Diabetes Associations. Standards of Medical Care in Diabetes. Diabetes Care 2008; 31: 12-54.
- 25) Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL. Harrison's principles of internal medicine. 15<sup>th</sup> edition. McGraw-Hill Companies Inc 2001.
- 26) King H, Rewers M. World Health Organization Ad Hoc Diabetes Reporting Group: Global estimates for prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in adult. Diabetes Care 1993; 16: 157-77.
- 27) DeFronzo RA, Bonadonna RC, Ferrannini E. Pathogenesis of NIDDM. In: Alberti KGMM, Zimmet P, De Fronzo RA, Keen H (eds), International Textbook of Diabetes Mellitus. Second edition. Chichester, John Wiley & Sons Ltd 1997; 81: 635.
- 28) World Health Organization. Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic Report of a World Health Organization Consultation on Obesity. Geneva, World Health Tech Rep Ser, 2000; 894: 1-253
- 29) Kopelman PG, Stock JM. Klinik Obezite. 1. baskı, İstanbul: And yayıncılık 2000; 18-49.
- 30) Hatemi H. Obezite ve Metabolik Sendrom. İstanbul: Bayer, 2003.
- 31) Onat A. Halkımızın koroner hastalığının baş suçlusu metabolik sendrom: Sıklığı, unsurları, koroner risk ile ilişkisi ve yüksek risk kriterleri, in Turk Kardiyol Dern Arş 2002; 8-15.
- 32) Van Itallie TB. Health implications of overweight and obesity in the United States. Ann Intern Med 1985; 103: 983-8.
- 33) World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic: report of a World Health Organization consultation on obesity, 1998.
- 34) Erdoğan G, ed. Endokrinoloji Temel ve Klinik. Vol. 2, 2nd ed. Ankara: MN MEDİKAL & NOBEL 2005; 785-805.
- 35) Ogden CL et al. Mean body weight, height, and body mass index, United States 1960-2002. Adv Data 2004; 347: 1-17.

- 36) Aslan D, Atilla S. Önemli bir sağlık sorunu: Şişmanlık. STED 2002;11: 169-71.
- 37) Serter R. Obezite Atlası. 1. Baskı, Ankara: Karakter Color, 2004.
- 38) Başkal N. Obezite. İçinde: Erdoğan G editör. Klinik Endokrinoloji, Ankara: Antıp AŞ 2003:325-53
- 39) Caterson ID, Broom J. Pocket Picture Guide Obesity. 1 st edition, London: Mosby International, 2001.
- 40) Tüzün M. Obezite, tanım, sıklık, tanı, sınıflandırma, tipleri, dereceleri ve komplikasyonları. İçinde: Yılmaz C, editör. Obezite, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri Ltd Şti 1995:1-20
- 41) Chiasson JL, Josse RG, Gomis R et al. Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomised trial. Lancet 2002; 359: 2072-7.
- 42) American Diabetes Association and National Institute of Diabetes, Digestive and Kidney Diseases. The prevention or delay of type 2 diabetes. Diabetes Care 2002; 25: 742-9.
- 43) Ford ES, Williamson DF, Liu S. Weight change and diabetes incidence: findings from a national cohort of US adults. Am J Epidemiol 1997; 146: 214-22.
- 44) Colditz GA, Willett WC, Rotnitzky A, Manson JE. Weight gain as a risk factor for clinical diabetes mellitus in women. Ann Intern Med 1995; 122: 481-6.
- 45) Kahn CR, Weir GC, King GL, Jacobson AM, Moses AC, Smith RJ. Joslin's Diabetes Mellitus. 14<sup>th</sup> ed: Lippincott Williams & Wilkins 2004; 585-792.
- 46) Longo R. Understanding oral antidiabetic agents. American Journal of Nursing 2010; 110 (2): 49-52.
- 47) Philippe J, Raccah D. Treating type 2 diabetes: how safe are current therapeutic agents. Int J Clin Pract 2009; 63 (2) : 321-332.
- 48) Yenigün M, Altuntaş Y. Her Yönüyle Diabetes Mellitus. Nobel Tıp Kitabevleri 2. Baskı 2001; 69-85, 215-219, 219-237, 237-245.
- 49) Desilets AR, Dhakal-Korki S, Dunican KC. Role of metformin for weight management in patients without type 2 diabetes. Ann Pharmacat 2008; 42: 817-26.

- 50) Türkiye Endokrin ve Metabolizma Derneği. Obezite Tanı ve Tedavi Kılavuzu 2014; 49-52.
- 51) American Diabetes Association Clinical Practice Recommendations 2010: "Executive summary: Standards of medical care in diabetes-2010". Diabetes Care 2010; 33 Suppl 1: 4-10.
- 52) Inzucchi SE. Oral antihyperglycemic therapy for type 2 diabetes: Scientific review. JAMA 2002; 287 (3): 360-372.
- 53) Türkiye Endokrin ve Metabolizma Derneği. Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu 2013.
- 54) The role of incretins in glucose homeostasis and diabetes treatment. Pharmacol Rev 2008; 60 (4): 470-512. Review.
- 55) La Barre J. Sur les possibilites d'un traitement du diabete par l'incrétine.
- 56) Elrick H, Stimmler L, Hlad CJ Jr, Arai Y. Plasma insulin response to oral and intravenous glucose administration. J Clin Endocrinol Metab 1964; 24: 1076-82.
- 57) McIntyre N, Holdsworth CD, Turner DS. Intestinal factors in the control of insulin secretion. J Clin Endocrinol Metab 1965; 25(10): 1317-24.
- 58) Perley MJ, Kipnis DM. Plasma insulin responses to oral and intravenous glucose: studies in normal and diabetic subjects. J Clin Invest 1967; 46(12): 1954-62.
- 59) Brown JC, Dryburgh JR. A gastric inhibitory polypeptide II. The complete amino acid sequence. Can J Biochem 1971; 49(8): 867-72.
- 60) Schmidt WE, Siegel EG, Creutzfeldt W. Glucagon-like peptide-1 but not glucagon-like peptide-2 stimulates insulin release from isolated rat pancreatic islets. Diabetologia 1985; 28(9): 704-7.
- 61) Nauck M, Stöckmann F, Ebert R, Creutzfeldt W. Reduced incretin effect in type 2 (noninsulin-dependent) diabetes. Diabetologia 1986; 29 (1): 46-52.
- 62) Drucker DJ, Asa S. Glucagon gene expression in vertebrate brain. J Biol Chem 1988; 263 (27): 13475-8.
- 63) Eissele R, Göke R, Willemer S, Harthus HP, Vermeer H, Arnold R, Göke B. Glucagon-like peptide-1 cells in the gastrointestinal tract and pancreas of rat, pig and man. Eur J Clin Invest 1992; 22 (4): 283-91.

- 64) İmeryüz N, Yeğen BC, Bozkurt A, Coşkun T, Villanueva-Penacarrillo ML, Ulusoy NB. Glucagon-like peptide-1 inhibits gastric emptying via vagal afferent-mediated central mechanisms. *Am J Physiol* 1997; 273: 920-7.
- 65) Willms B, Werner J, Holst JJ, Orskov C, Creutzfeldt W, Nauck MA. Gastric emptying, glucose responses, and insulin secretion after a liquid test meal: effects of exogenous glucagon-like peptide-1 (GLP-1)(7-36) amide in type 2 (noninsulin-dependent) diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81(1): 327-32.
- 66) Prigeon RL, Quddusi S, Paty B, D'Alessio DA. Suppression of glucose production by GLP-1 independent of islet hormones: a novel extrapancreatic effect. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2003; 285 (4): 701-7.
- 67) Perfetti R, Zhou J, Doyle ME, Egan JM. Glucagon-like peptide-1 induces cell proliferation and pancreatic-duodenum homeobox-1 expression and increases endocrine cell mass in the pancreas of old, glucose-intolerant rats. *Endocrinology* 2000; 141 (12): 4600-5.
- 68) Stoffers DA, Kieffer TJ, Hussain MA, Drucker DJ, Bonner-Weir S, Habener JF, Egan JM. Insulinotropic glucagon-like peptide-1 agonists stimulate expression of homeodomain protein IDX-1 and increase islet size in mouse pancreas. *Diabetes* 2000; 49(5): 741-8.
- 69) Holz GG 4<sup>th</sup>, Kühnreiter WM, Habener JF. Pancreatic beta-cells are rendered glucose-competent by the insulinotropic hormone glucagon-like peptide-1 (7-37). *Nature* 1993; 361 (6410): 362-5.
- 70) Zander M, Madsbad S, Madsen JL, Holst JJ. Effect of 6-week course of glucagon-like peptide-1 on glycaemic control, insulin sensitivity, and beta-cell function in type 2 diabetes: a parallel-group study. *Lancet* 2002; 359 (9309): 824-30.
- 71) Herrmann C, Göke R, Richter G, Fehmann HC, Arnold R, Göke B. Glucagon-like peptide-1 and glucose-dependent insulin-releasing polypeptide plasma levels in response to nutrients. *Digestion* 1995; 56(2): 117-26.
- 72) Jang HJ, Kokrashvili Z, Theodorakis MJ, Carlson OD, Kim BJ, Zhou J, Kim HH, Xu X, Chan SL, Juhaszova M, Bernier M, Mosinger B, Margolskee RF, Egan JM. Gut-expressed gustducin and taste receptors regulate secretion of



- glucagon-like peptide-1. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2007; 104(38): 1569-74.
- 73) Anini Y, Hansotia T, Brubaker PL. Muscarinic receptors control postprandial release of glucagon-like peptide-1: in vivo and in vitro studies in rats. *Endocrinology* 2002; 143(6): 2420-6.
- 74) Balks HJ, Holst JJ, Von Zur Mühlen A, Brabant G. Rapid oscillations in glucagon like peptide-1 (GLP-1) in humans: cholinergic control of GLP-1 secretion via muscarinic receptors. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82(3): 786-90.
- 75) Rocca AS, Brubaker PL. Role of the vagus nerve in mediating proximal nutrient-induced glucagon-like peptide-1 secretion. *Endocrinology* 1999; 140(4): 1687-94.
- 76) Brubaker PL. Regulation of intestinal proglucagon-derived peptide secretion by intestinal regulatory peptides. *Endocrinology* 1991; 128(6): 3175-82.
- 77) Gameiro A, Reimann F, Habib AM, O'Malley D, Williams L, Simpson AK, Gribble FM. The neurotransmitters glycine and GABA stimulate glucagon-like peptide-1 release from the GLUTag cell line. *J Physiol* 2005; 569: 761-72.
- 78) Drucker DJ, Nauck MA. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet* 2006; 368 (9548): 1696-705. Review.
- 79) Orskov C, Holst JJ, Knuhtsen S, Baldissera FG, Poulsen SS, Nielsen OV. Glucagon-like peptides GLP-1 and GLP-2, predicted products of the glucagon gene, are secreted separately from pig small intestine but not pancreas. *Endocrinology* 1986; 119(4): 1467-75.
- 80) Elliott RM, Morgan LM, Tredger JA, Deacon S, Wright J, Marks V. Glucagon-like peptide-1 (7-36) amide and glucose-dependent insulinotropic polypeptide secretion in response to nutrient ingestion in man: acute post-prandial and 24-h secretion patterns. *J Endocrinol* 1993; 138(1): 159-66.
- 81) Hansen L, Deacon CF, Orskov C, Holst JJ. Glucagon-like peptide-1 (7-36) amide is transformed to glucagon-like peptide-1 (9-36) amide by dipeptidyl peptidase-IV in the capillaries supplying the L cells of the porcine intestine. *Endocrinology* 1999; 140(11): 5356-63.
- 82) Plamboeck A, Holst JJ, Carr RD, Deacon CF. Neutral endopeptidase 24.11

and dipeptidyl peptidase-IV are both mediators of the degradation of glucagon-like peptide-1 in the anaesthetised pig. *Diabetologia* 2005; 48(9): 1882-90.

- 83) Gardner DG, Shobach D. Greenpan's Temel ve Klinik Endokrinoloji 8<sup>th</sup> ed. 2009; 700-701.
- 84) Kojima M, Hosoda H, Date Y, Nakazato M, Matsuo H, Kangawa K. Ghrelin is a growth hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature* 1999; 402: 656-659.
- 85) Aydın S. Ghrelin hormonunun keşfi: araştırmaları ve klinik uygulamaları. *Türk Biyokimya dergisi* 2007; 32 (2): 76-89.
- 86) Bilgin HM. Ghrelin; gündemdeki hormon. *Dicle Tıp Dergisi* 2006; 33 (4): 268-272.
- 87) İyidoğan Y. Ghrelinin yapısı ve organizmadaki fonksiyonları. *İstanbul Tıp Fakültesi Dergisi* 2007; 70: 82- 92.
- 88) Soares JB, Moriera AF. Ghrelin, des-acyl ghrelin and obestatin: Three pieces of the same puzzle. *Peptides* 2008; 29: 1255-1270.
- 89) Korbonits M, Goldstone AP, Gueorguiev M, Grossman AB. Ghrelin-a hormone with multiple functions. *Frontiers in Neuroendocrinology* 2004; 25: 27-68.
- 90) Tritos NA, Kokkotou EG. The physiology and potential clinical applications of ghrelin, a novel peptide hormone. *Mayo Clin Proc* 2006; 81(5): 653-660.
- 91) Yiş U, Öztürk Y, Büyükgebiz B. Ghrelin: enerji metabolizmasının düzenlenmesinde yeni bir hormon. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2005; 48: 196- 201.
- 92) Yücel G. Valproat Kullanan Epileptik Çocuklarda Serum İnsülin, Leptin, Ghrelin, GH, IGF-1 ve IGFBP-3 Düzeyleri (Uzmanlık Tezi) Malatya: İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, 2006.
- 93) Arıca PÇ. Laparoskopik Gastrik Bant Ligasyonu Uygulanan Hastalarda Plazma Ghrelin Düzeyindeki Değişim ve Bunun Leptin, Oreksin-A Düzeyi ve İnsülin Rezistansı ile Korelasyonu Prospektif Klinik Çalışma (Uzmanlık Tezi) İstanbul: İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı, 2006.

- 94) Aydın S, Özkan Y, Caylak E, Aydın S. Ghrelin ve biyokimyasal fonksiyonları. Türkiye Klinikleri J Med Sci 2006; 26: 272-283.
- 95) Shiiya T, Nakazato M, Mizuata M, Date Y, Mondal MS, Tanaka M, et al. Plasma ghrelin levels in lean and obese humans and the effect of glucose on ghrelin secretion. J Clin Endocrinol Metab 2002; 87(1): 240-244.
- 96) Arora S, Anubhuti A. Role of neuropeptides in appetite regulation and obesity. Neuropeptides 2006; 40: 375-401.
- 97) Mclaughlin T, Abasi F, Lamendola C, Frayo RS, Cumming DE. Plasma ghrelin concentrations are decreased in insulin-resistant obese adults relative to equally obese insulin-sensitive controls. J Clin Endocrinol Metab 2004; 89(4): 1630-1635.
- 98) Katsuki A, Urakawa H, Gabazza EC, Murashima S, Nakatani K, Togashi K et al. Circulating levels of active ghrelin is associated with abdominal adiposity, hyperinsulinemia and insulin resistance in patients with type 2 diabetes mellitus. European Journal of Endocrinology 2004; 151: 573-577.
- 99) Ikezaki A, Hosoda H, Ito K, Iwama S, Miura N, Matsuoka H et al. Fasting plasma ghrelin levels are negatively correlated with insulin resistance and PAI-1, but not with leptin, in obese children and adolescents. Diabetes 2002; 51: 3408-3411.
- 100) Broglio F, Arvat E, Benso A, Gottero C, Muccioli G, Papotti M et al. Ghrelin, a natural GH secretagogue produced by the stomach, induces hyperglycemia and reduces insulin secretion in humans. J Clin Endocrinol Metab 2001; 86 (10): 5083-5086.
- 101) Nakahara T, Harada T, Yasuhara D, Shimada N, Amitani H, Sakoguchi T et al. plasma obestatin concentrations are negatively correlated with body mass index, insulin resistance index, and plasma leptin concentrations in obesity and anorexia nervosa. Biol Psychiatry 2008; 64: 252-255.
- 102) McCowen KC, Maykel JA, Bistran BR, Ling PR. Circulating ghrelin concentrations are lowered by intravenous glucose or hyperinsulinemic euglycemic conditions in rodents. J Endocrinol 2002; 175: 7-11.
- 103) Poykko SM, Kellokoski E, Hörkö S, Kauma H, Kesaniemi YA, Ukkola O. Low plasma ghrelin is associated with insulin resistance, hypertension, and

- the prevalence of type 2 diabetes. *Diabetes* 2003; 52: 2546-2553.
- 104) Wing RR, Blair EH, Bononi P, Marcus MD, Watanabe R, Bergman RN. Caloric restriction per se is a significant factor in improvements in glycemic control and insulin sensitivity during weight loss in obese NIDDM patients. *Diabetes Care* 1994; 17: 30-36.
- 105) Tschop M, Smiley DL, Heiman ML. Ghrelin induces adiposity in rodents. *Nature* 2000; 407: 908-913.
- 106) Wren AM, Small CJ, Ward HL, Murphy KG, Dakin CL, Taheri S, Kennedy AR, Roberts GH, Morgan DG, Ghatel MA, Bloom SR. The novel hypothalamic peptide ghrelin stimulates food intake and growth hormone secretion. *Endocrinology* 2000; 141: 4335-4328.
- 107) Gualillo O, Lago F, Gomez-Reino J, Casanueva FF, Dieguez C. Ghrelin, a widespread hormone: insights into molecular and cellular regulation of its expression and mechanism of action. *FEBS Lett* 2003; 552: 105-109.
- 108) Cummings DE, Clement K, Purnell JQ, Vaisse C, Foster KE, Frayo RS, Schwartz MW, Basdevant A, Weigle DS. Elevated plasma ghrelin levels in Prader Willi syndrome. *Nat Med* 2002; 8: 643-644.
- 109) Drucker DJ. Enhancing incretin action for the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26: 2929-2940.
- 110) Nakazato M, Murakami N, Date Yet al. A role for ghrelin in the central regulation of feeding. *Nature* 2001; 409 (6817): 194-198.
- 111) Wang J, Ling S, Usami T et al. Effectss of ghrelin, corticotrophin-releasing hormone, and melanotan-II on food intake in rats with paraventricular nucleus lesions. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2007; 115 (10): 669-673.
- 112) Woelfle JF, Harz K, Roth C. Modulation of circulating IGF-1 and IGFBP-3 levels by hormonal regulators of energy homeostasis in obese children. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2007; 115 (1): 17-23.
- 113) Montrose-Rafizadeh C, Yang H, Wang Y, Roth J, Montrose MH, Adams LG. Novel signal transduction and peptide specificity of glucagon like peptide receptor in 3T3-L1 adipocytes. *J Cell Physiol* 1997; 172: 275-283.
- 114) Baggio LL, Huang Q, Brown TJ, Drucker DJ. Oxyntomodulin and glucagon like peptide-1 differentially regulate murine food intake and energy

- expenditure. *Gastroenterology* 2004; 127: 546-558.
- 115) Malendowicz LK, Nowak KW. Preproglucagon derived peptides and thyrotropin (TSH) secretion in the rat: robust and sustained lowering of blood TSH levels in exendin-4 injected animals. *Int J Mol Med* 2002; 10: 327-331.
- 116) Scrocchi LA, Brown TJ, McClusky N, Brubaker PL, Auerbach AB, Joyner AL, Drucker DJ. Glucose intolerance but normal satiety in mice with a null mutation in the glucagon-like peptide-1 receptor gene. *Nat Med* 1996; 2: 1254-1258.
- 117) Öz Gül Ö, Kiyıcı S, Ersoy C, Cander S et al. Effect of sitagliptin monotherapy on serum total ghrelin levels in patients with type 2 diabetes. *Diab Res Clin Pract* 2011; 5241-5246.
- 118) Huang CL, Hsu CH, Huang KC, Su HY, Weng SF. Preprandial single oral dose of sitagliptin does not affect circulating ghrelin and gastrin levels in normal subjects. *Pharmacology* 2010; 85: 131-5.
- 119) Kiyıcı S, Ersoy C, Öz Gül Ö, Sarandöl E, Demirci M, Tuncel E et al. Total and acylated ghrelin levels in type 2 diabetic patients: similar levels observed after treatment with metformin, pioglitazone or diet therapy. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2009; 117: 386-90.
- 120) English PJ, Ashcroft A, Patterson M et al. Metformin prolongs the postprandial fall in plasma ghrelin concentrations in type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 2007; 23 (4): 299-303.
- 121) Cummings DE, Purnell JQ, Frayo RS et al. A preprandial rise in plasma ghrelin levels suggests a role in meal initiation in humans. *Diabetes* 2001; 50 (8): 1714-1719.
- 122) Kempa A, Krzyzanowska-Swiniarska B, Miazgowski T et al. Not insulin but insulin sensitivity, leptin and cortisol are major factors regulating serum acylated ghrelin level in healthy women. *J Endocrinol Invest* 2007; 30 (8): 659-665.
- 123) Nakagawa E, Nagaya N, Okumura H et al. Hyperglycaemia suppresses the secretion of ghrelin, a novel growth hormone releasing peptide: responses to the intravenous and oral administration of glucose. *Clin Sci (Lond)* 2002; 103 (3): 325-328.

- 124) Saad MF, Bernaba B, Hwu CM et al. Insulin regulates plasma ghrelin concentration. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87 (8): 3997-4000.
- 125) Vestergaard ET, Djurhuus CB, Gjedsted J et al. Acute effects of ghrelin administration on glucose and lipid metabolism. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93 (2): 438-444.
- 126) Holst JJ, Schwartz TW, Løvgreen NA. Diurnal profile of pancreatic polypeptide, pancreatic glucagon, gut glucagon and insulin in human morbid obesity. *Int J Obes* 1983; 7: 529-538.
- 127) Ranganath LR, Beety JM, Morgan LM, Wright JW, Howland R, Marks V. Attenuated GLP-1 secretion in obesity: cause or consequence? *Gut* 1996; 38: 916-919.
- 128) Näslund E, Grybäck P, Hellstrom PM, Jacobsson H, Theodorsson E, Holst JJ, Backman L. Obese subjects have lower postprandial GLP-1 values and a faster rate of gastric emptying than normal weight subjects. *Gastroenterology* 1997; 112: A1176.
- 129) Golay A. Metformin and body weight. *Int J Obes (Lond)* 2008; 32 (1): 61-72.
- 130) Seufert J, Lübben G, Dietrich K et al. A comparison of the effect of thiazolidinediones and metformin on metabolic control in patients with type 2 diabetes mellitus. *Clin Ther* 2004; 26 (6): 805-818.

## SİMGELER ve KISALTMALAR

|                   |  |
|-------------------|--|
| <b>ABD</b>        | Amerika Birleşik Devletleri                                      |
| <b>ADA</b>        | Amerikan Diyabet Derneği   |
| <b>BIA</b>        | Biyoelektriksel İmpedans Analizi                                 |
| <b>BKI</b>        | Beden Kitle İndeksi  |
| <b>BKO</b>        | Bel Kalça Oranı  |
| <b>DEXA</b>       | Dual Enerji X-Ray Absorbsiyometri                                |
| <b>DM</b>         | Diabetes Mellitus  |
| <b>DPP-4</b>      | Dipeptidil Peptidaz-4  |
| <b>DSÖ</b>        | Dünya Sağlık Örgütü  |
| <b>FDA</b>        | Food and Drug Administration                                     |
| <b>GH</b>         | Büyüme Hormonu   |
| <b>GHS</b>        | Growth Hormone Secretary   |
| <b>GHS-R</b>      | Growth Hormone Secretary Reseptor                                |
| <b>GIP</b>        | Glukoz bağımlı insülinotropik peptid                             |
| <b>GİS</b>        | Gastrointestinal Sistem  |
| <b>GLP-1</b>      | Glukagon like peptid-1   |
| <b>NHANES III</b> | National Health and Nutrition Examination Survey III             |
| <b>NIDDK</b>      | National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases |
| <b>NIH</b>        | National Institute of Health                                     |
| <b>NPY/AgRP</b>   | Nöropeptid Y/Agouti Gene-Related Peptid                          |
| <b>PDX-1</b>      | Pankreatik Duodenal Homebox-1 Protein                            |
| <b>PKOS</b>       | Polikistik Over Sendromu   |

|                |   |
|----------------|---|
| <b>POMC</b>    | Proopiomelanokortin   |
| <b>PPAR-γ</b>  | Peroksizom Proliferatif Aktive Reseptör-γ                   |
| <b>SU</b>      | Sülfonilüre   |
| <b>TEKHARF</b> | Türk Erişkinlerinde Kalp Sağlığı, Risk Profili ve Hastalığı |
| <b>TOHTA</b>   | Türkiye Obezite ve Hipertansiyon Araştırması                |
| <b>TURDEP</b>  | Türk Diyabet Epidemiyoloji Çalışma Grubu                    |





## TEŞEKKÜR

Gelecekteki çalışma hayatımı belirleyecek olan İç Hastalıkları uzmanlık eğitimimde büyük katkıları olan, etik kurallara saygısıyla örnek aldığım, bilgi ve tecrübeleri ile bana destek veren hocalarım Doç. Dr. D. Sinem K. KIYICI, Uzm. Dr. Mustafa Ahmet HÜNÜK, Doç. Dr. Gürcan KISAKOL, Doç. Dr. Serdar KAHVECİOĞLU ve Doç. Dr. Sedat DEMİR'e teşekkür ederim.

4 yıl boyunca birlikte çalışma fırsatı bulduğum ve bana her konuda yardımlarını esirgemeyen, her zaman destek olan azimli, çalışkan ve iyi bir arkadaş olan çalışma arkadaşlarım Dr. Mehmet Şakir ALTUNER, Dr. Cemil HOCAZADE, Dr. Halil EŞENLİ, Dr. Birol OCAK, Dr. Ayşegül KAPUCI, Dr. Burçin BAĞCIOĞLU, Dr. Seda SALI, Dr. Serdar ARICI, Dr. Derya Üstün EROĞLU, Dr. Gamze EMLEK, Dr. Esen ÖNLEN, Dr. Derya KOÇASLAN ve Dr. Bünyamin POLAT'a teşekkürü bir borç bilirim.

Çalıştığım süre içinde bilgileri ile sürekli yanımda olan genel dahiliye eğitimime önemli katkıları olan Uzm. Dr. Soner CANDER, Uzm. Dr. Arif Bayram HACIHASANOĞLU, Uzm. Dr. Metin GÜÇLÜ'ye teşekkürlerimi sunarım.

4 yıl boyunca çalıştığım Bursa Yüksek İhtisas ve Şevket Yılmaz Eğitim ve Araştırma Hastaneleri'nde çalışan Hemşire ve personel arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca hayatım boyunca her zaman yanımda olan güzel emeklerini, dileklerini ve dualarını benden hiçbir zaman esirgemeyen annem, babam ve ağabeyime de sonsuz teşekkürü bir borç bilirim.

Özellikle varlığını her zaman yanımda hissettiğim, moral, güç ve mutluluk kaynağım, düşünceli ve anlayışlı biricik eşim Fatih TOPYILDIZ'a çok teşekkür ederim.

Ve emeği geçen herkese sonsuz teşekkür ederim...

Dr. Figen TOPYILDIZ

## ÖZGEÇMİŞ

06.01.1983 tarihinde Bursa ili Yıldırım ilçesinde doğdum. 1989 yılında Yıldırım ilçesinde Emir Buhari İlkokulunda eğitim ve öğrenimime başladım. 1994 yılında Namazgah İhsan Dikmen İlköğretim Okulu ortaokul kısmında eğitim aldım. 1997 yılında Bursa Erkek Lisesi'nde 4 yıl süre ile İngilizce ağırlıklı lise eğitimimi aldım. 2001 yılında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde yüksek öğrenimime başladım. 2007 yılında mezun olup Bursa Büyükşehir İlçesi'nde İlçe Hastanesi'nde mecburi hizmetimi tamamladım. Daha sonra 10 ay süre ile Bursa İznik Devlet Hastanesi Acil Servisi'nde çalıştım. 19 Ağustos 2010 yılında Bursa Yüksek İhtisas Eğitim Araştırma Hastanesi'nde İç Hastalıkları ihtisasına başladım. 1 yıl sonra hastaneler birleştirme kanunu ile çalışma hayatıma Bursa Şevket Yılmaz Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde devam ettim. Halen burada İç Hastalıkları Kliniği'nde asistan doktor olarak çalışmaktayım.

Dr. Figen TOPYILDIZ