

Obezitede Azalmış Serum Adiponektin Düzeyi ve Orlistat Tedavisinin Etkisi

DECREASED ADIPONECTIN LEVEL AND EFFECT OF ORLISTAT TREATMENT IN OBESITY

Dr. Süleyman Serdar KOCA,^a Dr. Yusuf ÖZKAN,^b Dr. Handan AKBULUT,^c
Dr. İzzettin GÜNAY,^a Dr. Emir DÖNDER^a

^aİç Hastalıkları AD, ^bEndokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları BD, ^cİmmünoloji AD, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, ELAZIĞ

Özet

Amaç: Tüm dünyayı ilgilendiren ciddi bir halk sağlığı sorunu olan obezite; artmış yağ dokusu ile karakterizedir ve insülin direnci, hipertansiyon, dislipidemi, Diabetes mellitus (DM) ve ateroskleroz için risk faktörüdür. Yağ dokudan sentezlenen sitokinlerden birisi olan adiponektinin ateroskleroz üzerine koruyucu etkileri bulunmaktadır. Lipaz inhibitörü orlistat obezite tedavisinde etkinliğini kanıtlamış bir terapötik ajandır. Bu çalışmada, obez olgularda serum adiponektin düzeylerini ve obez bireylerde orlistat tedavisinin serum adiponektin düzeylerine etkisini incelemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntemler: Non-diyabetik obez 21 ve 10 sağlıklı olgu çalışmaya alındı. Obez olgular 2 gruba ayrıldı; bir gruba (n= 11) orlistat 120 mg 3 x 1 ile birlikte diyet tedavisi, diğer gruba (n= 10) sadece diyet tedavisi verildi. Çalışma 12 hafta sürdü. Katılımcılardan bazal ve tedavi sonrası alınan kanlardan, rutin kan biyokimyasına ilaveten; insülin, C-peptid ve adiponektin düzeylerine bakıldı. İnsülin direnci; "Homeostasis Model Assessment (HOMA-IR)" matematiksel yöntemi ile hesaplandı.

Bulgular: Sağlıklı olgularda adiponektin düzeyi $18.8 \pm 6.8 \mu\text{g/mL}$ iken obez olgularda $5.05 \pm 1.7 \mu\text{g/mL}$ tespit edildi ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p < 0.01$). İstatistiksel anlam taşımadığı halde adiponektinin serum düzeyi hipertansif obezlerde normotansif obezlere göre, DM aile öyküsü veya kardiyovasküler hastalık aile öyküsü taşıyanlarda taşımayanlara göre düşük bulundu. On iki haftalık tedavi sonrasında her iki çalışma grubunda vücut kitle indeksi, ağırlık, açlık insülini ve HOMA-IR, orlistat grubunda ek olarak bel çevresi, total kolesterol, LDL, trigliserid düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı gerileme olduğu saptandı. Ayrıca her iki grupta serum adiponektin düzeylerinin tedavi öncesine göre anlamlı olarak arttığı görüldü.

Sonuç: Obezite varlığında, adiponektin düzeyi, artmış abdominal yağ dokusu olmasına rağmen azalmaktadır. Obez bireylerde gerek diyet gerekse orlistat ile sağlanan kilo kaybı adiponektin düzeylerinde artışa neden olmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Obezite, orlistat, adiponektin

Türkiye Klinikleri J Med Sci 2006, 26:126-131

Abstract

Objective: Obesity, a serious, worldwide public health problem, is characterized by increased fat tissue and is a risk factor for insulin resistance, hypertension, dyslipidemia, Diabetes mellitus (DM) and atherosclerosis. Adiponectin, one of the many cytokines synthesized in the fat tissue, has protective effects on atherosclerosis. Orlistat, which is a lipase inhibitor, is a therapeutic agent whose efficiency in obesity was proven. In the present study, we aimed to examine serum adiponectin levels and the effect of orlistat treatment on serum adiponectin levels in obese individuals.

Material and Methods: The study included 21 non-diabetic obese cases and 10 healthy individuals. Obese cases were divided into two groups; one group (n= 11) was recommended to use diet accompanied with 120 mg orlistat tid, and the other group (n= 10) was recommended to do life style changes along with diet. The study lasted 12 weeks. Blood samples were collected from the participants before and after the treatment to determine basal and post-treatment insulin, C-peptide and adiponectin levels, as well as routine blood biochemistry. Insulin resistance was evaluated by "homeostasis Model Assessment (HOMA-IR)" technique.

Results: Adiponectin level was $18.8 \pm 6.8 \mu\text{g/mL}$ in healthy individuals and $5.05 \pm 1.7 \mu\text{g/mL}$ in obese individuals; the difference between the two was significant ($p < 0.01$). Although the difference was not statistically significant, serum adiponectin level was lower in hypertensive obese cases in comparison to normotensive obese cases, and in those without a family history of DM and cardiovascular disease compared to those with a family history. At the end of the 12-week treatment, there was a significant decrease in body mass index, body weight, waist circumference, fasting glucose, fasting insulin in both groups and an additional decrease was observed in total cholesterol, LDL and triglyceride levels in the orlistat group. Besides, serum adiponectin levels had significantly increased in both groups, relative to the levels before the treatment.

Conclusion: Despite increased abdominal fat tissue, adiponectin level decreases in obesity. Weight lost with diet or orlistat in obese individuals resulted in an increase in adiponectin levels.

Key Words: Obesity, orlistat, adiponectin

Geliş Tarihi/Received: 21.02.2005 Kabul Tarihi/Accepted: 24.01.2006

Yazışma Adresi/Correspondence: Dr. Yusuf ÖZKAN

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları BD, ELAZIĞ
dryusufozkan@hotmail.com

Copyright © 2006 by Türkiye Klinikleri

Obezite; tip 2 DM, hipertansiyon, aterosklerotik kalp hastalığı, solunum sistemi problemleri, safra kesesi hastalıkları, serebrovasküler hastalıklar, bazı kanser çeşitleri ve

daha birçok problemlere neden olabilen sistemik bir hastalık olarak değerlendirilmektedir.¹⁻⁵ Birden çok sistemi ilgilendiren sorunlara yol açarak yaşam kalitesini bozan, yaşam süresini kısaltarak ekonomik yükü ağırlaştırılan obezite, Dünya Sağlık Örgütü tarafından tedavi edilmesi zorunlu hastalıklar arasına alınmıştır.¹

Aterosklerozun, kardiyovasküler hastalık (KVH)'lara ikincil mortalite ve morbiditenin artışında önemli bir role sahip olduğu bilinmektedir.² Deneysel ve klinik çalışmalar, aterosklerozun önde gelen nedenlerinden birinin obezite olduğunu ortaya koymuştur.⁴⁻⁸ Obezite yağ dokusunun artışı ile karakterizedir ve günümüzde yağ dokunun bir endokrin organ gibi çalıştığı; adiponektin başta olmak üzere birçok adipogenik proteinin sentezine katıldığı ortaya konulmuştur.⁹ Yağ dokudan salgılanan adiponektin; 244 amino asit içeren bir glikoproteindir.¹⁰⁻¹² Klinik ve deneysel çalışmalarda plazma adiponektin seviyesinin; yaş, vücut kitle indeksi (VKİ), total kolesterol (TK), trigliserid (TG), açlık glukozu, açlık insülini, apolipoprotein B ve A ile negatif korele; HDL kolesterol ve apolipoprotein I ile pozitif korele olduğu; ileri yaşta, erkek cinsiyette, obezlerde, tip 2 DM'de ve KVH'larda serum adiponektin seviyesinin düşük olduğu saptanmıştır.¹⁰⁻¹⁷

İnsanda serum adiponektin düzeyi normal şartlarda 5-30 µg/mL aralığındadır.^{10,11} Adiponektinin fizyolojik rolü tam olarak ortaya konulamamış olmakla beraber özellikle endotel hücreler ve makrofajlarda anti-aterojenik ve anti-inflamatuar etkilerinin olduğu saptanmıştır. Bu özellikler sonucunda adiponektin erken dönem aterosklerozda koruyucu rol üstlenmektedir.^{10-12,18,19}

Obezite; insülin direnci, hipertansiyon, dislipidemi, DM ve ateroskleroz için bir risk faktörüdür.¹ Kilo azaltılmasının bu metabolik durumları da düzelttiği ortaya konulmuştur.^{20,21} Obezitenin tedavisi için farklı mekanizmalarla etki eden birçok ilaçlar geliştirilmiştir. Lipaz inhibitörü orlistat obezite tedavisinde etkinliğini kanıtlamış bir terapötik ajandır.²⁰⁻²²

Bu çalışmada non-diyabetik obez olgularda serum adiponektin düzeylerini ve obez bireylerde

orlistat tedavisinin serum adiponektin düzeylerine etkisini incelemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntemler

Kasım 2003-Haziran 2004 tarihleri arasında Fırat Tıp Merkezi Genel Dahiliye Polikliniği'ne kilo vermek amacıyla başvuran non-diyabetik obez 21 (ortalama yaşları 37.4 ± 12.4 yıl olan, 6'sı erkek, 15'i kadın) olgu ve kontrol grubu olarak yaş, cinsiyetleri uyumlu, VKİ<25 kg/m² olan 10 sağlıklı olgu (4 erkek, 6 kadın) çalışmaya alındı.

Yerel etik komiteden onay alındı. Olgular çalışma hakkında bilgilendirildi ve izinleri alındı. Olguların demografik özellikleri kaydedildi, detaylı fizik muayeneleri yapıldı. Tüm olgular sabah 08-09 arası aç ve üzerlerinde sadece iç çamaşırları varken bel çevreleri, boyları ve ağırlıkları ölçüldü, vücut ağırlıkları boyun metre cinsinden karesine bölünerek VKİ'leri hesaplandı.¹ VKİ; 30 kg/m² ve üzerinde olanlar obez olarak değerlendirildi.¹ Obeziteye yol açabilecek hastalıklar açısından tüm olgular detaylı olarak incelendi. Son 1 ay içinde kullandıkları ilaçlar sorgulandı; antiobezite ve antihiperlipidemik ilaç kullananlar ile DM ve KVH tanılı olgular çalışma dışı bırakıldı. Sigara içimi ve süresi, sedanter yaşam varlığı sorgulandı. Diyabet ve KVH tanısı almış akraba varlığı ve varsa yakınlık dereceleri kaydedildi.

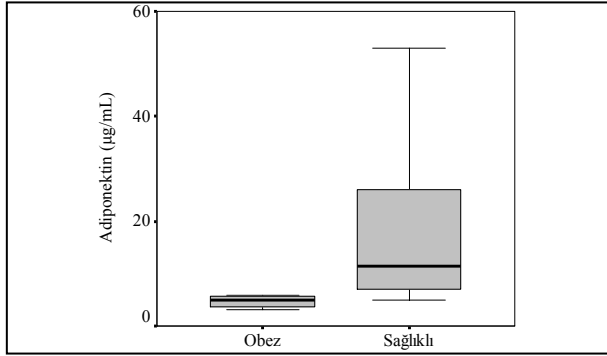
Obez bireyler 2 gruba randomize edildi. Bir gruba (n= 11) orlistat 120 mg 3 x 1 ve diyet tedavisi, diğer gruba (n= 10) sadece diyet tedavisi. Çalışma 12 hafta sürdü.

Olgulardan çalışma başlangıcında ve 12 hafta sonra tüm tetkikler için 8-14 saat açlığı takiben, sabah 08⁰⁰ ile 09⁰⁰ saatleri arasında venöz kan alındı. Aynı gün; TK, TG, HDL, LDL, insülin ve C-peptid düzeylerine rutin klinik yöntemlerle bakıldı, adiponektin analizi için 5 mL kan ayrıldı. Adiponektin analizi için ayrılan kanlar santrifüj edilip, elde edilen serum-24°C'de çalışıldığı güne kadar bekletildi. Adiponektin; human adiponektin "Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA)" kiti (B-Bridge International Inc.) kullanılarak ELISA yöntemi ile EL x 800 ELISA okuyucusunda literatüre uygun olarak çalışıldı.^{13,15} İnsülin direnci; "Homeostasis Model Assessment (HOMA-IR)"

Tablo 1. Sağlıklı ve obez bireylerin biyokimyasal ve demografik verileri.

	Obez (n= 21)	Sağlıklı (n= 10)	p
Cinsiyet (K/E)	15/6	6/4	0.302
VKİ (Kg/m ²)	37 ± 3.6	24.8 ± 3.1	0.000
Ağırlık (Kg)	95 ± 11	77 ± 16	0.022
Bel çevresi (cm)	97.6 ± 10.3	82.3 ± 9.6	0.005
Glukoz (mg/dL)	103.8 ± 14.4	88 ± 8.6	0.028
İnsülin (uIU/mL)	12.87 ± 6.19	5.82 ± 2.79	0.004
HOMA-IR	3.354 ± 1.51	1.44 ± 0.45	0.002
Adiponektin (µg/mL)	5.05 ± 1.7	18.8 ± 6.8	0.001
TK (mg/dL)	204 ± 32	159 ± 29	0.033
HDL (mg/dL)	44 ± 9	48 ± 11	0.297
LDL (mg/dL)	139 ± 19	125 ± 28	0.017
TG (mg/dL)	189 ± 113	156 ± 51	0.000

K: Kadın, E: Erkek, VKİ: Vücut kitle indeksi,
HOMA-IR: Homeostasis model assessment,
TK: Total kolesterol, TG: Trigliserid.

**Grafik 1.** Obez ve sağlıklı grupta ortalama serum adiponektin düzeyi.

matematiksel yöntemi olan [açlık insülin (µu/mL) x açlık glukozu (mmol/L) /22.5] formülü ile belirlendi.²³

Elde edilen veriler SPSS-11 bilgisayar paket programına yüklendi. İstatistiksel analizlerde; Student's t ve Paired Samples t testleri kullanıldı. p< 0.05 değerleri anlamlı kabul edildi.

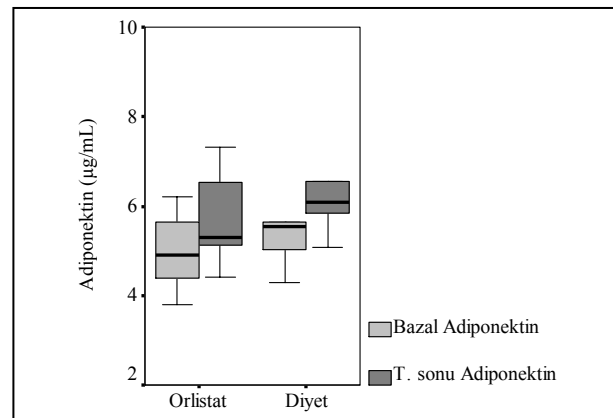
Bulgular

Sağlıklı ve obez bireylerin biyokimyasal ve demografik verileri Tablo 1'de görülmektedir. Sağlıklı olgularda adiponektin düzeyi 18.8 ± 6.8 µg/mL iken obezite grubunda 5.05 ± 1.7 µg/mL tespit edildi (Grafik 1)ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi (p< 0.01). Sağlıklı kontrol grubuna göre obez olgularda VKİ (p< 0.001), bel çevresi (p<

0.01), açlık insülini (p< 0.01) ve glukozu (p< 0.05), HOMA-İR (p< 0.01), TK (p< 0.05), TG (p< 0.001) ve LDL (p< 0.05) anlamlı yüksekti (Tablo. 1).

Serum adiponektin düzeyi normotansif obezlerde (n= 16) 5.26 ± 1.81 µg/mL iken hipertansif obezlerde (n= 5) 4.38 ± 0.91 µg/mL tespit edildi ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p> 0.05). DM aile öyküsü taşıyanlarda (n= 10) serum adiponektin düzeyi 4.72 ± 2.03 µg/mL iken taşımayanlarda (n= 11) 5.35 ± 1.36 µg/mL idi, aynı grafikde KVH aile öyküsü taşıyanlarda (n= 7) serum adiponektin düzeyi 4.39 ± 1.02 µg/mL iken taşımayanlarda (n= 14) 5.38 ± 1.9 µg/mL idi ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (her biri için; p> 0.05). Obezite grubunda her iki cinsiyet arasında, sigara içen (n= 6) ile içmeyen (n= 15) arasında, sedanter yaşam tarifleyen (n= 12) ile tariflemeyenler (n= 9) arasında serum adiponektin düzeyleri yönünden fark olmadığı saptandı (p> 0.05).

On iki haftalık tedavi sonrasında orlistat grubunda VKİ (p< 0.01), ağırlık (p< 0.01), bel çevresi (p< 0.05), açlık insülin (p< 0.01), HOMA-IR (p< 0.01), TK (p< 0.01), LDL (p< 0.05) ve TG düzeylerinde (p< 0.05), diyet grubunda ise VKİ (p< 0.001), ağırlık (p< 0.001), açlık insülin (p< 0.01) ve HOMA-IR düzeylerinde (p< 0.01) istatistiksel anlamlı gerileme olduğu gözlemlendi. Ayrıca her iki tedavi grubunda serum adiponektin düzeylerinin tedavi öncesine göre anlamlı olarak arttığı görüldü (p< 0.01, Grafik 2). Orlistat ve diyet gruplarının

**Grafik 2.** Orlistat ve diyet grupları tedavi öncesi ve sonrası ortalama serum adiponektin düzeyi.

Tablo 2. Orlistat ve diyet grubunun tedavi öncesi ve sonrası verileri.

	Orlistat (n= 11)			Diyet (n= 10)		
	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	p	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	p
VKİ (Kg/m ²)	37.7 ± 3.1	35.2 ± 2.6	0.003	36.2 ± 2.8	35.1 ± 2.1	0.000
Ağırlık (Kg)	94 ± 12	88 ± 12	0.002	96 ± 11	92 ± 10	0.000
Bel çevresi (cm)	99.9 ± 9	95.3 ± 3	0.012	95 ± 12	93 ± 8	0.363
Glukoz (mg/dL)	101 ± 11	96 ± 8	0.094	106 ± 17	108 ± 29	0.603
İnsülin (uIU/mL)	12.22 ± 6.17	7.65 ± 2.13	0.008	13.58 ± 6.47	7.55 ± 5.17	0.002
HOMA-IR	3.08±1.55	1.79 ± 0.56	0.005	3.65 ± 1.28	2.23 ± 1.01	0.001
Adiponektin (µg/mL)	5.02 ± 2.31	5.93 ± 2.15	0.001	5.08 ± 0.63	5.66 ± 0.91	0.004
TK (mg/dL)	216 ± 32	170 ± 27	0.001	191 ± 27	196 ± 9	0.604
HDL (mg/dL)	46 ± 10	44 ± 8	0.099	42 ± 7	41 ± 6	0.202
LDL (mg/dL)	142 ± 17	117 ± 27	0.049	136 ± 21	121 ± 28	0.185
TG (mg/dL)	221 ± 105	146 ± 72	0.027	174 ± 31	148 ± 62	0.244

VKİ: Vücut kitle indeksi, HOMA-IR: Homeostasis model assessment, TK: Total kolesterol, TG: Trigliserid.

tedavi öncesi ve sonrası verileri Tablo 2'de görülmektedir.

Tartışma ve Sonuç

Ateroskleroz büyük ve orta çaplı musküler arterleri tutan endotelial disfonksiyon, vasküler inflamasyon ve damar duvarı intima tabakasında lipid ve inflamatuvar hücre birikimi ile karakterize kompleks bir patolojidir.^{2,7,8} Endotelial hasarın muhtemel nedenleri; okside LDL, enfeksiyöz ajanlar, toksinler, sigara içilmesi, hiperglisemi ve hiperhomosisteinemidir.^{2,7,8} Endotel; hasarlanma sonucu prokoagulan ve proinflamatuvar özellikler kazanmakta ve inflamatuvar kaskad aktif hale gelmektedir.⁸

Adiponektin aterosklerozu gerileten anti-inflamatuvar bir sitokindir ve ateroskleroz üzerine koruyucu etkisi bulunmaktadır.¹⁰⁻¹² Adiponektin doza bağımlı olarak aterosklerotik damar duvarında birikir ve tümör nekroz faktör-alfa (TNF-α) tarafından indüklenen inflamatuvar hücre göçünü inhibe eder.^{13,14} Makrofajdan TNF-α ve benzeri sitokin üretimini baskılar.^{24,25} Adiponektin aterosklerotik endotelde inflamatuvar uyarı sonucu üretilen E-selektin, intrasellüler adhezyon molekül-1 (ICAM-1) ve vasküler adhezyon molekül-1 (VCAM-1) benzeri adhezyon moleküllerin düzeyini azaltır ve monositin endotelial bölgeye göçünü önler.²⁶ Okamoto ve ark. kateterle damar hasarı oluşturulmuş bölgede subendotelial adiponektin birikiminin olduğunu, sağlam damar bölgelerinde

bu birikimin olmadığını ortaya koymuşlardır.²⁷ Bunun sonucunda serum adiponektin düzeylerinin azaldığını bildirmişlerdir.

Epidemiyolojik çalışmalarda insülin direncinin KVH risk faktörü olduğu ortaya konulmuştur. İnsülin direnci; dislipidemi, obezite, diyabet ve HT ile ilişkilidir.²⁸ Adiponektinin ise deneysel çalışmalarda; insülin sensitivitesini arttırdığı ortaya konulmuştur.²⁹ İnsanlarda da adiponektinin çizgili kaslarda insülin reseptörünün tirozin fosforilasyonunu regüle ettiği gösterilmiştir.³⁰ İnsülin direnci; hiperinsülinemi ile birlikte bulunmaktadır ve hiperinsülineminin, sempatik sinir sistemi aktivitesini arttırdığı artmış, sempatik aktivitenin ise adiponektin gen ekspresyonunu azalttığı bildirilmiştir.^{28,31} Yağ dokudan salınan TNF-α'nın insülin direnci ile ilişkisi ve obezitede artmış TNF-α düzeyleri daha önceki çalışmalarda ortaya konulmuştur.³² Kappes ve ark. TNF-α'nın preadipositlerde adiponektin gen ekspresyonunu inhibe ettiğini ortaya koymuşlardır.³³ Nadler ve ark. obezitede azalmış serum adiponektin nedeninin artmış negatif geri kontrol olabileceğini speküle etmişlerdir.³⁴

Arita ve ark. obezitede; kontrollere göre azalmış serum adiponektin düzeyinin varlığını ve VKİ ile negatif korele olduğunu ortaya koymuşlardır.¹⁷ Bizim bulgularımız da literatüre uygun olarak obez olgularda artmış abdominal yağ doku kitlesine rağmen serum adiponektin düzeyinin anlamlı olarak azaldığını göstermektedir.

Obezitede azalmış serum adiponektin düzeyinin muhtemel nedenleri; insülin direnci, başlamış olan aterosklerotik lezyon ve/veya artmış yağ doku ile birlikte TNF- α sentezinin artması olabilir.

Hipertansiyonda, diyabet riski olanlarda, sigara içenlerde ve erkeklerde serum adiponektin düzeylerinin düşük olduğu daha önceki yayınlarda bildirilmiştir.^{10,15-17,35} Bu çalışmada obez olgularda, hipertansiyon varlığında, DM ve KVH aile öyküsü varlığında istatistiksel anlam taşımaya da serum adiponektin düzeylerinin daha da azaldığını gözledik.

Obezite KVH riskini 4 kat, kanser ilişkili mortalite riskini 2 kat arttırmakta ve total mortalitede de 6-12 kat artışa yol açmaktadır.³⁶ Pankreatik lipaz inhibitörü olan orlistat; intestinal yağ absorpsiyonunu %30 bloke eder, kilo kaybının yanında hipertansiyonu, dislipidemiye düzeltir ve DM gelişimini %52 önler.³⁷ Davidson ve ark. orlistatın ağırlıkta azalmaya ilaveten TG, kan basıncı ve insülin direnci üzerine olumlu etkilerinin olduğunu, Sjostrom ve ark. ise orlistatın HDL düzeyini etkilemediğini ama LDL düzeyini azalttığını bildirmişlerdir.^{20,21} Tiikkainen ve ark. orlistat ve hipokalorik diyet ile yaptıkları çalışmada kilo kaybına insülin duyarlılığında artışın eşlik ettiğini ortaya koymuşlardır.³⁸

Boudou ve ark. obez diyabetik erkeklere 8 hafta süren egzersiz programının kilo kaybına ve serum adiponektin düzeylerinde herhangi bir değişikliğe neden olmadığını bildirmişlerdir.³⁹ Abbasi ve ark. obez kadınlarda yaşam tarzı değişikliği ile elde edilen kilo azalmasına adiponektin düzeylerinde değişikliğin eşlik etmediğini bildirmişlerdir.⁴⁰ Monzillo ve ark. insülin direnci olan obez olgularda yaşam tarzı değişikliğinin VKİ, HOMA-IR, leptin, TNF- α düzeylerini azaltmasına rağmen adiponektin düzeylerini sadece diyabetiklerde etkilediğini bildirmişlerdir.⁴¹

Bunların aksine Esposito, Ryan, Wolfe ve ark. diyet ve yaşam tarzı değişikliği ile VKİ'de gerileme, serum adiponektin düzeylerinde ise artma olduğunu bildirmişlerdir.⁴²⁻⁴⁴ Yang ve ark. gastrik cerrahi uygulanmış olan 22 morbid obez olguyu ortalama 7.7 ay izlemişler VKİ'nde %21 azalmaya %46 serum adiponektin düzeylerinde artmanın

eşlik ettiğini, bu artışın VKİ'ndeki azalma ile korele olduğunu ortaya koymuşlardır.¹³ Benzer grafikde Faraj ve ark. gastrik cerrahi sonrası obez olgularda VKİ ve HOMA-IR indekslerinde azalma ve adiponektin düzeylerinde anlamlı artış olduğunu ortaya koymuşlardır.⁴⁵

Bizim sonuçlarımız obez olgularda sadece diyet tedavisi ve orlistat ile birlikte diyet tedavilerinin etkilerinin benzer olduğunu, VKİ, lipid profili ve insülin direnci üzerine etkinin orlistat grubunda daha fazla olduğunu göstermektedir. Çalışma süresinin kısa olmasına rağmen kilo kaybı ile orlistat grubunda daha belirgin olmak üzere serum adiponektin düzeylerinde artış olduğunu gözledik. Serum adiponektin düzeylerindeki bu artışın muhtemel nedenleri; insülin direncindeki azalma, lipid profilinde düzelme ve/veya abdominal yağ doku azalması ile birlikte adiponektin üretimini baskılayan TNF- α üretiminin azalması olabilir.

Sonuç olarak; obezite varlığında anti-inflamatuar adiponektin düzeyi artmış abdominal yağ dokusu olmasına rağmen azalmaktadır. Obez bireylerde gerek diyet gerekse orlistat ile sağlanan kilo kaybı adiponektin düzeylerinde artışa neden olmaktadır. Bu veriler ışığında orlistat tedavisinin dolaylı olarak aterosklerozdan koruyucu etkisinin olduğu söylenebilir.

KAYNAKLAR

1. World Health Organization. Obesity: Preventing and managing the global epidemic. Geneva 1997. p.3-5.
2. Tokgözoğlu L, Özer N. Ateroskleroz patogenezi. Özcan N, editör. Koroner Kalp Hastalıkları. 1. Baskı. Ankara: Gülhane Askeri Tıp Akademisi Yayınları; 1997.s.129-63.
3. Ford ES, Giles WH, Mokdad AH. The distribution of 10-year risk for coronary heart disease among US adults: Findings from the National Health and Nutrition Examination Survey III. J Am Coll Cardiol 2004;43:1791-6.
4. Sowers JR. Obesity as a cardiovascular risk factor. Am J Med 2003;115(Suppl 8A):37S-41S.
5. Sowers JR. Obesity and cardiovascular disease. Clin Chem 1998;44(8 Pt 2):1821-5.
6. Groop L, Orho-Melander M. The dysmetabolic syndrome. J Intern Med 2001;250:105-20.
7. Fruchart JC, Nierman MC, Stroes ES, Kastelein JJ, Duriez P. New risk factors for atherosclerosis and patient risk assessment. Circulation 2004;109(23 Suppl 1):III15-9.
8. Endemann DH, Schiffrin EL. Endothelial dysfunction. J Am Soc Nephrol 2004;15:1983-92.

9. Ahima RS, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *Trends Endocrinol Metab* 2000;11:327-32.
10. Rajala MW, Scherer PE. Minireview: The adipocyte at the crossroads of energy homeostasis, inflammation, and atherosclerosis. *Endocrinology* 2003;144:3765-73.
11. Diez JJ, Iglesias P. The role of the novel adipocyte-derived hormone adiponectin in human disease. *Eur J Endocrinol* 2003;148:293-300.
12. Chandran M, Phillips SA, Ciaraldi T, Henry RR. Adiponectin: More than just another fat cell hormone? *Diabetes Care* 2003;26:2442-50.
13. Yang WS, Lee WJ, Funahashi T, et al. Weight reduction increases plasma levels of an adipose-derived anti-inflammatory protein, adiponectin. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:3815-9.
14. Matsubara M, Maruoka S, Katayose S. Decreased plasma adiponectin concentrations in women with dyslipidemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:2764-9.
15. Miyazaki T, Shimada K, Mokuno H, Daida H. Adipocyte derived plasma protein, adiponectin, is associated with smoking status in patients with coronary artery disease. *Heart* 2003;89:663-4.
16. Adamczak M, Wiecek A, Funahashi T, Chudek J, Kokot F, Matsuzawa Y. Decreased plasma adiponectin concentration in patients with essential hypertension. *Am J Hypertens* 2003;16:72-5.
17. Arita Y, Kihara S, Ouchi N, et al. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin in obesity. *Biochem Biophys Res Commun* 1999;257:79-83.
18. Ouchi N, Kihara S, Arita Y. Novel modulator for endothelial adhesion molecules: Adipocyte-derived plasma protein adiponectin. *Circulation* 1999;100:2473-6.
19. Yokota T, Oritani K, Takahashi I, et al. Adiponectin, a new member of the family of soluble defense collagens, negatively regulates the growth of myelomonocytic progenitors and the functions of macrophages. *Blood* 2000;96:1723-32.
20. Davidson MH, Hauptman J, DiGirolamo M, et al. Weight control and risk factor reduction in obese subjects treated for 2 years with orlistat: A randomized controlled trial. *JAMA* 1999;281:235-42.
21. Sjostrom L, Rissanen A, Andersen T, et al. Randomised placebo-controlled trial of orlistat for weight loss and prevention of weight regain in obese patients. European Multicentre Orlistat Study Group. *Lancet* 1998;352:167-72.
22. Hauptman JB, Jeunet FS, Hartmann D. Initial studies in humans with the novel gastrointestinal lipase inhibitor Ro18-0647 (tetrahydrolipstatin). *Am J Clin Nutr* 1992;55:309-13.
23. Karşıdağ K. Klinik pratikte periferik insülin rezistansı ölçüm yöntemleri. *Folia (Hipertansiyon Diyabet Ateroskleroz Dergisi)* 2002;2:12-5.
24. Berg AH, Combs TP, Scherer PE. ACRP30/adiponectin: An adipokine regulating glucose and lipid metabolism. *Trends Endocrinol Metab* 2002;13:84-9.
25. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, et al. Adipocyte-derived plasma protein, adiponectin, suppresses lipid accumulation and class A scavenger receptor expression in human monocyte-derived macrophages. *Circulation* 2001;103: 1057-63.
26. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, et al. Adiponectin, an adipocyte-derived plasma protein, inhibits endothelial NF-kappaB signaling through a cAMP-dependent pathway. *Circulation* 2000;102:1296-301.
27. Okamoto Y, Arita Y, Nishida M, et al. An adipocyte-derived plasma protein, adiponectin, adheres to injured vascular walls. *Horm Metab Res* 2000;32:47-50.
28. Egan BM, Greene EL, Goodfriend TL. Insulin resistance and cardiovascular disease. *Am J Hypertens* 2001;14(6 Pt 2):116-25.
29. Yamauchi T, Kamon J, Waki H, et al. The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipotrophy and obesity. *Nat Med* 2001;7:941-6.
30. Stefan N, Vozarova B, Funahashi T, et al. Plasma adiponectin concentration is associated with skeletal muscle insulin receptor tyrosine phosphorylation, and low plasma concentration precedes a decrease in whole-body insulin sensitivity in humans. *Diabetes* 2002;51:1884-8.
31. Fasshauer M, Klein J, Neumann S, Eszlinger M, Paschke R. Adiponectin gene expression is inhibited by beta-adrenergic stimulation via protein kinase A in 3T3-L1 adipocytes. *FEBS Lett* 2001;507:142-6.
32. Hotamisligil GS. The role of TNFalpha and TNF receptors in obesity and insulin resistance. *J Intern Med* 1999;245:621-5.
33. Kappes A, Loffler G. Influences of ionomycin, dibutyryl-cyclicAMP and tumour necrosis factor-alpha on intracellular amount and secretion of apM1 in differentiating primary human preadipocytes. *Horm Metab Res* 2000;32:548-54.
34. Nadler ST, Stoehr JP, Schueler KL, Tanimoto G, Yandell BS, Attie AD. The expression of adipogenic genes is decreased in obesity and diabetes mellitus. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000;97:11371-6.
35. Lihn AS, Ostergard T, Nyholm B, Pedersen SB, Richelsen B, Schmitz O. Adiponectin expression in adipose tissue is reduced in first-degree relatives of type 2 diabetic patients. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2003;284: E443-8.
36. Friedman JM. Obesity in the new millennium. *Nature* 2000;404:632-4.
37. Gomis Barbara R. Pharmacological treatment of obesity. *Rev Med Univ Navarra* 2004;48:63-5.
38. Tiikkainen M, Bergholm R, Rissanen A, et al. Effects of equal weight loss with orlistat and placebo on body fat and serum fatty acid composition and insulin resistance in obese women. *Am J Clin Nutr* 2004;79:22-30.
39. Boudou P, Sobngwi E, Mauvais-Jarvis F, Vexiau P, Gautier JF. Absence of exercise-induced variations in adiponectin levels despite decreased abdominal adiposity and improved insulin sensitivity in type 2 diabetic men. *Eur J Endocrinol* 2003;149:421-4.
40. Abbasi F, Lamendola C, McLaughlin T, Hayden J, Reaven GM, Reaven PD. Plasma adiponectin concentrations do not increase in association with moderate weight loss in insulin-resistant, obese women. *Metabolism* 2004;53:280-3.
41. Monzillo LU, Hamdy O, Horton ES, et al. Effect of lifestyle modification on adipokine levels in obese subjects with insulin resistance. *Obes Res* 2003;11:1048-54.
42. Esposito K, Pontillo A, Di Palo C, et al. Effect of weight loss and lifestyle changes on vascular inflammatory markers in obese women: A randomized trial. *JAMA* 2003;289:1799-804.
43. Ryan AS, Nicklas BJ, Berman DM, Elahi D. Adiponectin levels do not change with moderate dietary induced weight loss and exercise in obese postmenopausal women. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003;27:1066-71.
44. Wolfe BE, Jimerson DC, Orlova C, Mantzoros CS. Effect of dieting on plasma leptin, soluble leptin receptor, adiponectin and resistin levels in healthy volunteers. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004;61:332-8.
45. Faraj M, Havel PJ, Phelis S, Blank D, Sniderman AD, Cianflone K. Plasma acylation-stimulating protein, adiponectin, leptin, and ghrelin before and after weight loss induced by gastric bypass surgery in morbidly obese subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:1594-602.