

Obesite ile Serum İnsülin ve Lipid Düzeyleri Arasındaki İlişkiler

Asuman H. Güler*, Engin Ulukaya**, Kemal Özkan**

ÖZET. Bu çalışmada diabetes mellitus (DM) 'u olmayan obes olgularda, serum insülin ve lipid düzeyleri arasındaki ilişkilerin incelenmesi amaçlandı. Obes olgularda (n=39) ortalama total lipid (T.lipid), total kolesterol (TK), trigliserit (TG) ve çok düşük dansiteli lipoprotein-kolesterol (VLDL-k) 'ün normallere (n=37) kıyasla önemli derecede yüksek α/β ve $\alpha/\text{pre}\beta$ -lipoprotein elektroforezi fraksiyonlarının oranları ise düşük bulundu. Korelasyon çalışmaları sonucunda sadece çok obes grupta (n=41), insülinle açlık kan şekeri (AKŞ) arasında önemli ($p<0.05$) bir ilişki ($r=0.36$) saptandı. İnsülinle diğer parametrelerin korelasyonlarında, istatistiksel açıdan önemli bir fark bulunamamasına karşın, VLDL-k ve insülinle $\text{pre}\beta$ ilişkilerinin obeslerde göreceli olarak artmış bulunması, hem birbirleriyle hem de bu değerlerin ortalama dağılımları ile uyumlu ve önemli bulgulardı.

Çok obes grupta insülin ve AKŞ değerlerinin en yüksek bulunması ve insülinle AKŞ arasında saptanan pozitif korrelasyon ve obeslerde istatistiksel açıdan önemli olarak saptanan "insülin- β ", insülin- $\text{pre}\beta$ " ilişkilerinin kaybolması, çok obes grupta insülin rezistansının başladığını gösterebilecek bulgulardı. Obes ve çok obeslerde α -lipoprotein fraksiyonlarının normallere kıyasla önemli derecede düşük bulunması, α/β ve $\alpha/\text{pre}\beta$ oranlarının ise çok obes grupta en düşük bulunması, yerleşmiş obesitede atherojenik lipoproteinlerin artmasına sekonder atheroskleroz riskinin artacağını gösteren bulgulardı.

Sonuç olarak, bu araştırmada saptanan serum lipoprotein değerleri, insülin değerleri ile orantılı olarak, obesitenin çeşitli kaynaklarda da belirtilen şekilde "dislipidemi"ye yol açtığını dolaylı olarak gösteriyordu.

Anahtar Kelimeler .Obesite .insülin .trigliserit.

Correlations Between Serum Insulin and Lipid Levels In Obesity

SUMMARY. In this study we have aimed to investigate the correlations of serum insulin and lipid levels in the non-diabetic obese individuals. In the obese group (n=39) total lipid (T.lipid), total cholesterol (TC), triglycerides (TG) and very low density lipoprotein-cholesterol (VLDL-c) mean values were found to be higher, while α/β and $\alpha/\text{pre}\beta$ lipoprotein electrophoresis fractions' ratios lower, compared to normals (n=37). In the end of our correlation investigations, only in the very obese group (n=41), there was found to be an important relation of insulin with fasting blood glucose (FBG, $r=0.36$, $p<0.05$). There was not any other statistically important correlation between the other parameters with insulin in neither of the groups but, finding the insulin VLDL-c and insulin $\text{pre}\beta$ correlations relatively higher in the obese group than the normals, were important results.

In the very obese group finding insulin and FBG levels highest and a positive correlation between insulin and FBG and the correlations which were positive in the obese group (insulin- β and insulin- $\text{pre}\beta$) to be lost in the very obese, were the results showing that insulin resistance has begun in the latter group. Finding the α -lipoprotein fractions lower, compared to normals in the obese and very obese groups, while α/β and $\alpha/\text{pre}\beta$ ratios lowest in the very obese group, were the results showing that atherosclerosis risk would be higher secondary to the increase of atherogenic lipoproteins in the established obesity.

As a result we can say that, serum lipoprotein and insulin values established in this study were accordant with each other and was responsible and indicating indirectly the "dislipidemia" seen in obesity as mentioned in various literature data.

Key Words .Obesity .insulin .triglyceride.

* Doç. Dr.; Uludağ Ü. Tıp Fak. Biyokimya ABD

** Araş. Gör.; Uludağ Ü. Tıp Fak. Biyokimya ABD

*** Prof. Dr.; Uludağ Ü. Tıp Fak. Biyokimya ABD

Geliş Tarihi: 2.7.1993

Kabul Tarihi: 15.6.1994

Obesite taş devrinden bu yana bilinen bir hastalıktır^{1,2}. İdeal ortalama ağırlıktan sapma arttıkça, buna bağlı meydana gelen hastalıkların oranları ve mortalite de artmaktadır. Obeslerin kan şekeri düzeyleri genellikle normallere kıyasla daha yüksek olmasına karşın, bunlarda aynı zamanda bir hiperinsülinizm ve insüline rezistans da görülmektedir^{3,4}. Sendrom (X) diye tanımlanan bir durumda ise kişilerin glukoz toleranslarının azaldığı, göreceli olarak insüline rezistant, hiperinsülinemik ve hipertansif oldukları belirtilmektedir⁵⁻¹⁰. Bunlarda serum trigliseritleri yüksek, HDL-k düşük ve LDL-B (küçük çaplı ve yoğun LDL) bulunmaktadır. Bu bulgular insülin rezistansında görülen "dislipidemi" yi kapsamaktadır.

Bugüne kadar belirtilen çeşitli görüşler genellikle insülin rezistansı sonucu "dislipidemi" tablosunun ortaya çıktığı şeklindeydi¹¹⁻¹⁴. Ama son genetik çalışmalar sonucunda LDL alt gruplarının büyük bir gen tarafından belirlendiği saptanmıştır. Bu LDL geni insülin reseptör genine kromozom 19 p üzerinde belirlenen bir bölgede ilişkilidir¹⁵. Bu nedenle herhangi bir gende bir alel'in ifadesi sonucu komşu olan genin de etkilenebileceği ileri sürülmüştür. Buna göre LDL-B'nin görüldüğü dislipidemilerde insülin rezistansı olabileceği gibi insülin rezistansı olan durumlarda komşu gen (LDL-B geni) de ifade edilebilir denmektedir. Ama bu konular araştırma aşamasındadır ve kesin mekanizmalar henüz tam olarak belirlenememiştir. Burada önemli olan nokta insülin rezistansı ve hiperinsülinizm olan olgularda lipid profilinin olumsuz ve ateroskleroz (As) riskini artıracak şekilde değişmesidir.

As etyolojisinde diabetes mellitus (DM), obesite ve hiperlipidemiler primer risk faktörleri arasında sayılmaktadır. DM'la obesite arasında As konusunda etkin olabilecek en önemli ortak bulgulardan birisi ise "hiperinsülinizm"dir^{16,17}. İşte buradan yola çıkarak, bu çalışmada, DM'u olmayan obeslerde genellikle saptanan hiperinsülinizm'in lipidlerle olası ilişkilerinin incelenerek normal/zayıf ağırlıkta olguların değerleriyle kıyaslanması ve insülinin lipidler, dolayısıyla da atherogenezis üzerindeki rolünün irdelenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler

Bu araştırma Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalında gerçekleştirildi. Olgular, Hacettepe Üniversitesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü'nün kişinin "yaş, boy, cinsiyet ve fiziksel aktivitesini" esas alarak ve Türk toplum standartlarına uygun olarak belirlediği "standart ağırlık" tablolarına göre seçildi ve gruplandırıldı^{18,19}. Buna göre çalışmaya alınan olgular, normal kiloda (n=37), zayıf (n=32), obes (n=39) ve çok obes (n=41) olmak üzere 4 grupta toplandı.

Bu olgulardan yaklaşık 12-16 saat açlığı takiben alınan kan örneklerinden ayrılan serumlarda, taze olarak açlık kan şekeri (AKŞ), "glukoz oksidaz-peroksidaz" reaksiyonlarının kullanıldığı "Biomerieux (Fransa)" firmasının 61271 kod no'lu glukoz kiti ile çalışıldı. Total lipid (T.lipid) tayininde, modifiye "sulfofosfovanilin" reaksiyonu kullanıldı²⁰. Total kolesterol (TK), "kolesterol esteraz" yöntemiyle²¹, TG'ler ise "Wahlefeld'in 1974'te önerdiği "Tüm Enzimatik Yönetim"ne²² uygun olarak "Boehringer-Mannheim (Cat No.670694-Almanya) kiti ile çalışıldı. Lipoprotein (Lp) elektroforezi, serumda, modifiye "Chiesa ve Rossi"nin önerdiği yöntemle²³ göre uygulandı. Yüksek dansiteli lipoprotein-kolesterol (HDL-k) çalışılmak üzere süpernatant özel olarak ayrıldıktan sonra²⁴, bu süpernatanda kolesterol aynen TK gibi tayin edildi. Düşük dansiteli lipoprotein-kolesterol (LDL-k) ve çok düşük dansiteli lipoprotein-kolesterol (VLDL-k) değerleri ise "Wieland ve Seidel"nin kantitatif Lp elektroforezi yöntemine göre hesaplandı^{23,25}. İnsülin'in kantitatif tayini için özel olarak hazırlanmış "solid-phase ¹²⁵I RIA" yöntemiyle işleyen "Coat A-Count (Diagnostic Products Corporation 5700 West 96 th Street, Los Angeles, CA 90045) Cat No. TKIN 1 " kiti ile insülin miktar belirtilimleri yapıldı. Elde edilen veriler "IBM PS/2 Model 30 (UK)" bilgisayarıyla incelendi ve insülinle korrelasyonları çıkarılarak, değerlendirildi.

Bulgular

Zayıf, normal, obes ve çok obes olgularda yapılan bu araştırma sonucunda insülin düzeylerinin normallere kıyasla, zayıflarda önemli derecede ($p<0.001$) düşük olduğu gözlemlendi. Obes ve çok obeslerde, ortalama insülin düzeyleri normallere kıyasla daha yüksek olmasına rağmen aralarında istatistiksel açıdan önemli bir fark olmadığı görüldü. AKŞ düzeylerinin ise obes ve çok obeslerde giderek daha yükseldiği ve normallere kıyasla aralarında önemli farklar (sırasıyla $p<0.02$ ve 0.01) olduğu saptandı. T.lipid, TK ve TG düzeyleri her iki obes grubunda da kontrollere kıyasla önemli derecede yüksekti (Tablo I).

Kolesterol profili incelendiğinde, normallere kıyasla VLDL-k değerleri zayıflarda en düşük, obeslerde ise en yüksek olarak bulundu (Tablo II). α -Lp elektroforezi fraksiyonu ortalama değerleri zayıflarda önemli derecede ($p<0.001$) yüksek, obeslerde ise normallere kıyasla daha düşük bulundu. α/β ve $\alpha/\text{pre}\beta$ oranlarının ise çok obeslerde azaldığı (sırasıyla $p<0.02$ ve <0.001) gözlemlendi (Tablo III).

Korelasyon çalışmalarımız sonucunda insülinle AKŞ arasında çok obes grupta önemli derecede ($r=0.36$, $p<0.05$) ve obeslerde de insülinle β ve $\text{pre}\beta$ değerleri arasındaki ilişkilerin (sırasıyla $r=0.3$ ve 0.4)

önemli ($p < 0.05$) olduğu saptandı. İnsülinle diğer parametrelerin korelasyonlarında istatistiksel açıdan önemli bir fark bulunamamasına rağmen, insülin ile

VLDL-k ve pre β ilişkilerinin obeslerde artmış bulunması birbirleriyle uyumlu ve önemli bulguları (Tablo IV).

Tablo: I- Normal kiloda, zayıf, obes ve çok obes gruplarda insülin, AKŞ, T.lipid, TK ve TG değerleri ve normallerle kıyaslanmaları

| Değerler | GRUPLAR | | | | | | | |
|--------------------|--|---|--------|--|-------|--|-------|--|
| | Normal (n=37) $\bar{x} \pm SH, SS$ | Zayıf (n=32) $\bar{x} \pm SH, SS$ | P | Obes (n=39) $\bar{x} \pm SH, SS$ | P | Çok Obes (n=41) $\bar{x} \pm SH, SS$ | P | |
| İnsülin (U/L) | 8.79 \pm 0.88, 5.32 | 5.13 \pm 0.62, 3.48 | <0.001 | 9.39 \pm 0.96, 6.00 | A.D. | 10.1 \pm 1.73, 11.1 | A.D. | |
| AKŞ (% mg) | 82.6 \pm 1.6, 9.9 | 83.7 \pm 2.6, 14.7 | A.D. | 89.1 \pm 2.0, 12.0 | <0.02 | 98.2 \pm 4.5, 28.6 | <0.01 | |
| T. lipid (% mg) | 772.4 \pm 20.2, 123.1 | 719.7 \pm 29.5, 167.1 | A.D. | 853.3 \pm 44.3, 276.5 | A.D. | 847.5 \pm 24.8, 159.0 | <0.05 | |
| TK (% mg) | 191.6 \pm 6.5, 39.6 | 179.3 \pm 8.7, 49.4 | A.D. | 214.5 \pm 8.7, 54.2 | <0.05 | 208.2 \pm 7.0, 44.9 | >0.05 | |
| TG (% mg) | 124.2 \pm 10.2, 62.0 | 99.4 \pm 6.9, 38.8 | >0.05 | 181.2 \pm 27.9, 173.9 | >0.05 | 179.7 \pm 16.2, 103.6 | <0.01 | |

Tablo: II- Gruplarda kolesterol profilleri ve normallerle kıyaslanmaları

| Ölçülen Değerler | GRUPLAR | | | | | | | |
|------------------------|--|---|-------|--|-------|--|-------|--|
| | Normal (n=37) $\bar{x} \pm SH, SS$ | Zayıf (n=32) $\bar{x} \pm SH, SS$ | P | Obes (n=39) $\bar{x} \pm SH, SS$ | P | Çok Obes (n=41) $\bar{x} \pm SH, SS$ | P | |
| TK (% mg) | 191.5 \pm 6.5, 39.6 | 179.3 \pm 8.7, 49.4 | A.D. | 212.0 \pm 8.5, 52.9 | >0.05 | 208.2 \pm 7.0, 44.9 | >0.05 | |
| VLDL-k (% mg) | 21.8 \pm 3.7, 22.4 | 13.7 \pm 1.90, 10.7 | >0.05 | 39.0 \pm 7.1, 44.5 | <0.05 | 32.1 \pm 4.5, 28.9 | >0.05 | |
| LDL-k (% mg) | 117.9 \pm 5.5, 33.2 | 108.4 \pm 8.3, 47.2 | A.D. | 126.9 \pm 6.5, 40.7 | A.D. | 121.3 \pm 7.9, 50.5 | A.D. | |
| HDL-k (% mg) | 56.2 \pm 2.6, 15.6 | 55.2 \pm 2.8, 15.9 | A.D. | 49.3 \pm 3.3, 20.8 | A.D. | 65.0 \pm 4.5, 29.1 | A.D. | |
| HDL-k/ T.K. | 0.30 \pm 0.02, 0.10 | 0.33 \pm 0.02, 0.12 | A.D. | 0.26 \pm 0.02, 0.12 | A.D. | 0.34 \pm 0.03, 0.19 | A.D. | |
| HDL-k/ VLDL-k | 4.48 \pm 0.48, 2.90 | 4.94 \pm 0.38, 2.16 | >0.05 | 3.51 \pm 0.49, 3.09 | A.D. | 3.84 \pm 0.50, 3.20 | A.D. | |
| HDL-k/ LDL-k | 0.54 \pm 0.06, 0.37 | 0.62 \pm 0.07, 0.37 | A.D. | 0.48 \pm 0.06, 0.37 | A.D. | 0.87 \pm 0.18, 1.17 | >0.05 | |
| HDL-k/LDL-k +VLDL-k | 0.46 \pm 0.05, 0.30 | 0.55 \pm 0.06, 0.32 | A.D. | 0.38 \pm 0.04, 0.27 | A.D. | 0.60 \pm 0.10, 0.66 | A.D. | |

Tablo: III- Gruplarda lipoprotein (Lp) elektroforez değerlerinin dağılımı ve normallerle kıyaslanması

| Lp Elektroforezi Fraksiyonları | GRUPLAR | | | | | | | |
|-----------------------------------|--|---|--------|--|-------|--|--------|--|
| | Normal (n=37) $\bar{x} \pm SH, SS$ | Zayıf (n=32) $\bar{x} \pm SH, SS$ | P | Obes (n=39) $\bar{x} \pm SH, SS$ | P | Çok Obes (n=41) $\bar{x} \pm SH, SS$ | P | |
| β (%) | 41.6 \pm 1.4, 8.6 | 39.6 \pm 1.7, 9.6 | A.D. | 41.0 \pm 1.5, 9.3 | A.D. | 41.4 \pm 1.3, 7.9 | A.D. | |
| pre β (%) | 30.7 \pm 1.70, 10.3 | 26.3 \pm 2.0, 11.4 | >0.05 | 33.9 \pm 2.0, 12.5 | A.D. | 33.2 \pm 1.7, 11.0 | A.D. | |
| α (%) | 27.6 \pm 1.1, 6.7 | 34.1 \pm 1.7, 9.4 | <0.001 | 24.6 \pm 1.2, 6.8 | <0.05 | 24.7 \pm 1.2, 7.5 | >0.05 | |
| α/β | 0.70 \pm 0.04, 0.25 | 0.92 \pm 0.06, 0.36 | <0.01 | 0.62 \pm 0.3, 0.21 | A.D. | 0.60 \pm 0.03, 0.17 | <0.02 | |
| $\alpha/\text{pre}\beta$ | 1.09 \pm 0.10, 0.62 | 1.43 \pm 0.15, 0.87 | >0.05 | 0.95 \pm 0.13, 0.79 | A.D. | 0.62 \pm 0.03, 0.21 | <0.001 | |
| $\alpha/\beta+\text{pre}\beta$ | 0.39 \pm 0.02, 0.14 | 0.58 \pm 0.06, 0.34 | <0.01 | 0.34 \pm 0.02, 0.12 | >0.05 | 0.35 \pm 0.03, 0.16 | A.D. | |

Tablo: IV- Gruplarda insülin'le AKŞ ve lipid parametreleri arasındaki doğrusal regresyon denklemleri ve korelasyon katsayıları (r)'nin önemlilik dereceleri

| İnsülinle Kıyaslanan Parametreler | GRUPLAR | | | | | | | |
|-----------------------------------|------------------------------|-------|------------------------------|-------|------------------------------|-------|------------------------------|-------|
| | Normal (n=37) | P | Zayıf (n=32) | P | Obes (n=39) | P | Çok Obes (n=41) | P |
| AKŞ | $y=0.08x+2.5$ $r=0.40$ | >0.05 | $y=0.01x+4.1$ $r=0.05$ | >0.05 | $y=0.07x+2.9$ $r=0.15$ | >0.05 | $y=0.13x-3.5$ $r=0.36$ | <0.05 |
| T.lipid | $y=0.004x+7.0$ $r=0.06$ | >0.05 | $y=-0.002x+6.5$ $r=-0.09$ | >0.05 | $y=0.005x+5.3$ $r=0.20$ | >0.05 | $y=-0.020x+26$ $r=-0.27$ | >0.05 |
| TG | $y=4.50x+8.2$ $r=0.54$ | >0.05 | $y=-0.02x+7.5$ $r=-0.30$ | >0.05 | $y=0.01x+7.7$ $r=0.30$ | >0.05 | $y=0.01x+8.3$ $r=0.10$ | >0.05 |
| TK | $y=-0.03x+14.3$ $r=-0.20$ | >0.05 | $y=-0.01x+7.5$ $r=-0.18$ | >0.05 | $y=-0.01x+12.2$ $r=-0.10$ | >0.05 | $y=-0.02x+13.3$ $r=-0.06$ | >0.05 |
| VLDL-k | $y=7.80x+8.3$ $r=0.03$ | >0.05 | $y=-0.09x+6.3$ $r=-0.30$ | >0.05 | $y=0.03x+8.1$ $r=0.30$ | >0.05 | $y=0.02x+9.6$ $r=0.04$ | >0.05 |
| LDL-k | $y=-0.03x+12.2$ $r=-0.18$ | >0.05 | $y=0.01x+5.8$ $r=-0.09$ | >0.05 | $y=-0.04x+14.0$ $r=-0.25$ | >0.05 | $y=0.01x+8.8$ $r=0.05$ | >0.05 |
| HDL-k | $y=-0.13x+16.2$ $r=-0.4$ | <0.05 | $y=0.01x+4.6$ $r=0.04$ | >0.05 | $y=-0.07x+13.0$ $r=0.3$ | >0.05 | $y=-0.06x+13.8$ $r=-0.15$ | >0.05 |
| β | $y=-0.05x+10.9$ $r=-0.09$ | >0.05 | $y=0.06x+2.7$ $r=0.17$ | >0.05 | $y=0.20x+18$ $r=0.3$ | <0.05 | $y=-0.20x+18.9$ $r=-0.15$ | >0.05 |
| pre β | $y=0.13x+4.6$ $r=0.3$ | >0.05 | $y=0.03x+4.5$ $r=0.08$ | >0.05 | $y=0.17x+3.6$ $r=0.4$ | <0.05 | $y=0.15x+4.9$ $r=0.15$ | >0.05 |
| α | $y=-0.2x+15.3$ $r=-0.3$ | >0.05 | $y=-0.1x+8.6$ $r=-0.3$ | >0.05 | $y=-0.2x+15.0$ $r=-0.3$ | >0.05 | $y=-0.1x+12.7$ $r=-0.07$ | >0.05 |
| HDL-k/ LDL-k | $y=0.5x+8.5$ $r=0.03$ | >0.05 | $y=0.5x+4.8$ $r=0.05$ | >0.05 | $y=-1.0x+10.1$ $r=-0.06$ | >0.05 | $y=-1.4x+11.2$ $r=-0.15$ | >0.05 |
| α/β | $y=-3.1x+11.0$ $r=-0.15$ | >0.05 | $y=-2.9x+7.8$ $r=-0.30$ | >0.05 | $y=0.7x+8.9$ $r=0.03$ | >0.05 | $y=3.0x+8.3$ $r=0.06$ | >0.05 |

Tartışma

Obesite etyolojisinde genetik faktörler, hormonlar ve beslenme alışkanlıklarını kapsayan çeşitli çevresel faktörler sorumlu tutulmaktadır. Hormonal faktörler başlıca enerji metabolizmasını etkileyerek, obesitede rol oynarlar²⁶. Obeslerde enerji metabolizması, normallerden daha farklı bir şekilde düzenlenmektedir. Obeslerde lipidlerin sentezi insülin, östrojen, kortizolün artışı ve dehidroepiandrosteron'un göreceli eksikliği²⁷ sonucu artabilir. Lipolizis ise katekolaminler, büyüme hormonu, adipsin²⁰ ve kaşektin'in salgılanmalarının azalmasına sekonder azalır. Ayrıca obesitede oksidatif fosforilasyon ve ATP sentezi değişmekte ve termogenin sentezinde azalma sonucu termogenezis azalmaktadır. Bu bozuklukların çoğu zayıflama sonucu düzelmektedir.

Obesitede görülen bu hormonal değişimler beslenme ile ilişkili olabilir. Örneğin yeni doğan dişi Habeş maymun yavrularında çok fazla beslenme sonucu insülin, T3, serbest T3 ve kortizolde hemen değişiklikler meydana geldiği ve bu hayvanlarda enerji alımı fazla olduğu sürece bu değişikliklerin devam ettiği gözlenmiştir²⁹.

Görüldüğü gibi, enerji metabolizması ile obesite arasındaki ilişki büyük çoğunlukla hormonal değişimlerle birlikte görülmektedir. Herhangi bir genetik yatkınlık veya bozukluk olmasa bile enerji alımında artış obesiteye yol açabilmektedir. Bu araştırmada da obesitede rol oynayan insülin hormonunun, serum lipoproteinleri ile ilişkileri ve obeslerde hemen hemen karakteristik olarak gözlenen "hiperinsülinizm" ve "insülin rezistansı" sonucu serum lipoproteinlerinde ne gibi değişimlerin olduğu irdelenmeye çalışılmıştır.

Genetik nedenli obesite dışında ve diabetik olmayan obeslerde, olasılıkla enerji metabolizmasındaki değişimler primer etken gibi gözükmemektedir. Bu görüşü destekleyen bir araştırma "pima yerlileri" nde yapılmıştır³⁰. Genelde insülin rezistansı, NIDDM (non-insülin dependent diabetes mellitus) obesite ve hiperinsülinemiye yol açar fikrinden yola çıkılarak, bu araştırmada insülin rezistansı ile obesite arasındaki ilişkiler incelenmiştir. Kilo değişikliğinde değişime uğrayan başlıca üç faktör saptanmıştır. Bunlar: istirahatke ki metabolik hız³¹, solunum oranı (glukoz oksidasyonu/lipid oksidasyonu)³² ve insülin rezistansıdır.

Glukoz oksidasyonu/lipid oksidasyonu oranı azaldıkça, kilo alımının azaldığı gözlenmiştir. Bu oranın azalmasına yol açan primer etken glukoz oksidasyonunda ki değişimlerdir. Glukoz oksidasyonunda azalma sonucu ise insülin rezistansında artma söz konusudur. Bu durumda enerji gereksinimi lipidlerin oksidasyonundan sağlanmaktadır ve lipolizis ve kilo kaybı olasıdır³³.

Normalde yerleşmiş obesitede metabolik hız fazla, solunum oranı düşük ve insülin rezistansı vardır. Kilo alma döneminde ise, bu değerler tersine döner ve kişinin bu dönemde metabolik hızı yavaştır, glukoz oksidasyonu dolayısıyla da solunum oranı yüksektir ve bu kişiler insüline duyarlıdır. Kilo almanın belli bir döneminde diğer bir deyişle obesite oluştuktan sonra, kişiye göre değişebilen bir eşikte, insülin rezistansı başlamaktadır. Bu bir cins geri tepme reaksiyonu şeklinde glukoz oksidasyonunu azaltmakta ve kilo alma bu dönemde enerji alımı artmadıkça değişmemektedir (denge durumu). İşte bazı obeslerin insüline duyarlı olmalarının sebebi, bu eşikte henüz gelmemiş olmalarıdır.

Glukoz oksidasyonunu azaltan mekanizmalar enerji dengesi üzerinde iki şekilde etkili olmaktadır: a) Yağ oksidasyonu azalacağı için yağ depolanması azalır³⁴ ve b) Fazla miktarda karbonhidratlı diet alınsa bile glukoz oksidasyonu az olduğu için, bu karbonhidratlar daha çok glikojen halinde depolanır³⁵. Bu nedenle iştah da azalmaktadır.

Görüldüğü gibi insülin rezistansı veya duyarlılığı, kişinin kilosunu modüle etmektedir. Kısaca, insülin rezistansı oluştuktan sonra adipoz doku kütlesi daha fazla artmamakta³⁶ ve kilo alımı durmakta veya yavaşlamaktadır.

Özetlersek, enerji alımı sonucu belli bir düzeye gelinceye kadar, insülin artarak salgılanıyor. Bu düzeye erişildiğinde insülin rezistansı görülüyor ve kilo alma hızı yavaşlıyor veya duruyor. Diğer bir deyişle insülinin etkinliği azalıyor. İşte biz, araştırmamızda bu insülin değişimlerinin 4 ayrı grupta (zayıf, normal, obes, çok obes) serum lipoproteinleri ile ilişkilerini incelemeye çalıştık.

İnsülin değerleri zayıf grupta normallere kıyasla önemli derecede ($p < 0.001$) düşük bulundu. Obes ve çok obes grupların ortalama insülin değerleri ile normaller arasında istatistiksel olarak önemli bir fark bulunmamasına karşın, değerlerin çok obes grupta en yüksek olduğu gözlemlendi. AKŞ değerlerinin de obes ve çok obes gruplarda normallere kıyasla giderek daha önemli derecede (sırasıyla $p < 0.02$ ve 0.01) yüksek oldukları görüldü (Tablo I).

Obes grupta T.lipid, TK ve TG değerlerinin çok obeslere kıyasla daha yüksek bulunması, bu grupta hala kilo alındığını gösteren bir bulgu olarak düşünüldü. Çok obeslerde lipidlerin normallere

kıyasla daha yüksek bulunması ama bu değerlerin obes gruptakilerden göreceli olarak düşük bulunmaları, çok obeslerde olasılıkla lipolizisin başladığını ve kilo almanın yavaşladığını gösterebilecek bir bulguydu.

Bütün gruplarda saptanan VLDL-k ve LDL-k değerleri yukarıda söz edilen genel lipid parametreleri ile uyumlu idi. Yalnız, çok obes grupta HDL-k'ün normallere kıyasla yüksek bulunması paradoks bir bulgu idi. Bu yükseklik HDL subgruplarında değişim veya standart sapmanın fazla olması ile açıklanmaya çalışıldı (Tablo II). Ama elektroforezde α -lipoprotein fraksiyonlarının obes ve çok obes gruplarda normallere kıyasla önemli derecede düşük bulunmaları insülin rezistansı ve kaynaklardaki verilerle uyumlu bir bulgu idi^{6,7,10,13,37}.

α/β ve $\alpha/\text{pre}\beta$ oranlarının çok obes grupta normallere kıyasla önemli derecede (sırasıyla $p < 0.02$ ve 0.001) düşük bulunması (Tablo III) yerleşmiş obesitede atherojenik lipoprotein fraksiyonlarının artmasına sekonder ateroskleroz riskinin artacağını gösteren bulgularıdır.

İnsülinle diğer parametreler arasında yapılan korrelasyon çalışmaları sonucunda obeslerde "insülin- β ", "insülin-pre β " arasında saptanan istatistiksel açıdan önemli ilişkilerin çok obes grupta kaybolduğu görüldü. Gene çok obeslerde insülinle AKŞ arasında önemli bir pozitif korrelasyonun bulunması önemliydi. Çünkü bunlar çok obeslerde insülin rezistansının başladığını gösterebilecek bulgularıdır (Tablo IV).

Sonuç olarak, bu araştırmada saptanan serum lipoprotein değerleri, insülin değerleri ile orantılı olarak, obesitenin çeşitli kaynaklarda da belirtilen şekilde "dislipidemi"ye yol açtığını dolaylı olarak gösteriyordu.

Doç. Dr. Asuman H. GÜLER
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi
Biyokimya ABD
Tel: 4428200 / 21182
16059 Görükle/BURSA

Kaynaklar

1. Passmore SDR: HUMAN Nutrition and Dietetics, 4th ed. Baltimore: Williams and Wilkins, 1970, pp 367-386
2. Peyton AB: Practical Nutrition, 2 nd ed. Philadelphia: JB Lippincott Comp, 1962, pp 171-185
3. Katzel LI, Coon PJ, Busby MI, et al: Reduced HDL2 cholesterol subspecies and elevated postheparin hepatic lipase activity in older man with abdominal obesity and asymptomatic myocardial ischemia. Arterioscler Thromb 12 (7):814-823, 1992
4. Weinsier RL, James LD, Darnell BE et al: Lipid and insulin concentrations in obese postmenopausal women: separate effects of energy restriction and weight loss. Am J Clin Nutr 56 (1):44-49, 1992
5. Reaven GM: Role of insulin resistance in human disease. Diabetes 37:1595-1607, 1988

6. Reaven GM, Chen IYD, Jeppen J et al: Insulin resistance and hyperinsulinemia in individuals with small, dense low-density lipoprotein particles. *J Clin Invest* 92:141-146, 1993
7. Hjermand I: The metabolic cardiovascular syndrome: syndrome x, Reaven's syndrome, insulin resistance syndrome, atherothrombotic syndrome. *J Cardiovasc Pharmacol* 20 (supp 1):8P s 5-10
8. Selby JV, Austin MA, Newman B et al: Subclass phenotypes and the insulin resistance syndrome in women. *Circulation* 88 (2):381-387, 1993
9. Chabot V: Syndrome "x". *Schweiz Rundsch Med Prax* 82 (32):858-863, 1993
10. Naha O, Kageyama A, Ikeda K et al: Quantitative and qualitative alterations of plasma lipoproteins in obesity. *Nippon Naibunpi Gakkai Zasshi* 69 (7):670-680, 1993
11. Sum CF, Wang KW, Tan CE et al: Hyperinsulinemia in non-obese subjects with hypertriglyceridemia: a preliminary report. *Ann Acad Med Singapore* 21 (1):10-13, 1992
12. Bodkin NL, Hannah JS, Ortmeier HK et al: Central obesity in rhesus monkeys: association with hyperinsulinemia, insulin resistance and hypertriglyceridemia ? *Int J Obes* 17 (1):53-61, 1993
13. Knip M, Nuutinen O, Long term effects of weight reduction on serum lipids and plasma insulin in obese children. *Am J Clin Nutr* 57 (4):490-493, 1993
14. Brindley DN: Neuroendocrine regulation and obesity. *Int J Obes* 16(supp1):3p, s73-79, 1992
15. Nishina PM, Johnson JP, Naggert JK et al: Linkage of atherogenic lipoprotein phenotype to the low density lipoprotein receptor locus on the short arm of chromosome 19. *Proc Natl Acad Sci. USA* 89:708-712, 1992
16. Zavoroni I, Mazza S, Luchetti L et al: High plasma insulin and triglyceride concentrations and blood pressure in offspring of people with impaired glucose tolerance. *Diabetic Med* 7:494-498, 1990
17. Ferrannini E, Haffner SM, Mitchell BD et al: Hyperinsulinemia: the key feature of a cardiovascular and metabolic syndrome. *Diabetologia* 3:416-422, 1991
18. Baysal A, Güneylü U, Bozkurt N, Keçeciöglü S, Aksoy M: *Diyet El kitabı*. Ankara: Hacettepe Üni Yay A-44, ss 130-149
19. Baysal A: *Beslenme, IV. Baskı*. Ankara: Hacettepe Üniv Yay A-13, 1983, ss 456-471
20. Epstein E, Baginski ES, Zak B: Sulphophosphovanilin reaction. *Ann Clin Lab Sci* 2:244-246, 1972
21. Caraway WT, Watts NB: Carbohydrates, in Tietz NW (ed): *Textbook of Clinical Chemistry*. Philadelphia: WB Saunders, 1986, pp 775-784, 884-886
22. Wahlefeld AW: Triglycerides, determination after enzymatic hydrolysis, in Bergmeyer HU (ed): *Methods of Enzymatic Analysis*, 2nd ed. New York: Academic Press, 1974, p 1831
23. Wieland H, Seidel D: Quantitative lipoprotein electrophoresis. *Innere Medizin* 5:290-300, 1978
24. Warnick GR, Albers II: A comprehensive evaluation of heparin-manganese precipitation procedure for estimating high density-cholesterol. *J Lip Res* 19:66-68, 1978
25. Güler AH: Serum TG değerlerinden VLDL-K ve LDL-K değerlerinin belirlenmesinde dikkat edilmesi gerekli noktalar. *Uludağ Üniv Tıp Fak Der* 17/2:375-380, 1990
26. Sonka J, Sucharda P, Kotaskova H: Energy metabolism in obesity. *Cas Lek Cesk* 131(3):68-72, 1992
27. Cleary MP: The anti-obesity effect of dehydroepiandrosterone in rats. *Proc Soc Exp Biol Med* 196(1):8-16, 1991
28. Miner JL, Byatt JC, Baile CA et al: Adipsin expression and growth in rats as influenced by insulin and somatotropin. *Physiol Behav* 54(2):207-212, 1993
29. Lewis DS, Jackson EM, Mott GE: Effect of energy intake on postprandial plasma hormones and triglyceride concentrations in infant female baboons (*Papio species*). *J Clin Endocrinol Metab* 74(4):920-926, 1992
30. Boyd A, Swinburn BA, Nyomba BL et al: Insulin resistance associated with lower rates of weight gain in Pima indians. *J Clin Invest* 88:168-173, 1991
31. Ravussin E, Lillioja S, Knowler WC et al: Reduced rate of energy expenditure as a risk factor for body-weight gain. *N Engl J Med* 318:467-472, 1988
32. Zurlo F, Lillioja S, Delpuento AE et al: Low ratio of fat to carbohydrate oxidation as predictor of weight gain: study of 24-h RO. *Am J Physiol* 259:E650-E657, 1990
33. Arner P: Control of lipolysis and its relevance to development of obesity in man. *Diabetes Metab Rev* 4:507-515, 1988
34. Felber JP, Ferrannini E, Golay A et al: Role of lipid oxidation in pathogenesis of insulin resistance of obesity and type II diabetes. *Diabetes* 36:1341-1350, 1987
35. Abbott WGH, Howard BV, Christin L et al: Short-term energy balance: relationship with protein, carbohydrate and fat balances. *Am J Physiol* 255:E332-E337, 1988
36. Flaatt JP: Importance of nutrient balance in body weight regulation. *Diabetes Metab Rev* 4:571-581, 1988
37. Kikuchi DA, Sirinivasan SR, Harsha DW et al: Relation of serum lipoprotein lipids and apolipoproteins to obesity in children: the Bogalusa Heart Study. *Prev Med* 21(2):177-190, 1992