



T.C.

AMASYA ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

MOLEKÜLER TIP ANABİLİM DALI

**ABDOMİNAL OBEZİTEDE AKDENİZ DİYETİ UYUMUNUN
BİYOKİMYASAL PARAMETRELER, OKSİDATİF HASAR VE
OBEZİTE BELİRTEÇLERİYLE OLAN İLİŞKİSİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

ESRA OLGUN

TEZ DANIŞMANI

PROF. DR. BİRSEN AYDIN KILIÇ

**AMASYA
OCAK 2023**

**T.C.
AMASYA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
MOLEKÜLER TIP ANABİLİM DALI**

**ABDOMİNAL OBEZİTEDE AKDENİZ DİYETİ UYUMUNUN
BİYOKİMYASAL PARAMETRELER, OKSİDATİF HASAR VE
OBEZİTE BELİRTEÇLERİYLE OLAN İLİŞKİSİ**

Esra OLGUN

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**Tez Danışmanı
Prof. Dr. Birsen AYDIN KILIÇ**

**AMASYA
OCAK 2023**

ETİK BEYAN

Amasya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

- Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi
- Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Tez çalışmada yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
- Kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
- Bu tezde yaptığım çalışmanın özgün olduğunu, bildirir, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.

Esra OLGUN

/ /

TEŞEKKÜR

Tez çalışmam süresince çok kıymetli bilgi, tecrübe, emek ve katkılarından dolayı; kendini her anlamda örnek aldığım danışman hocam Prof. Dr. Birsen AYDIN KILIÇ’a,

Akademik kariyer sürecimde büyük teşvikleri bulunan Karadeniz Teknik Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Fizyoloji Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Ahmet AYAR’a,

Yine akademik hedeflerim konusunda lisans döneminde desteklerini sunan Doç. Dr. Recep PALAMUTOĞLU, Doç. Dr. Cemal KASNAK ve Öğr. Gör. Merve İNCE PALAMUTOĞLU’na,

Çalışmalarına katkılarından dolayı Dr. Öğr. Üyesi Ceren BAŞKAN ve Dr. Öğr. Gör. Emel ÇAKIR’a,

Tez çalışmamın büyük çoğunluğunu gerçekleştirdiğim Gümüşhacıköy Devlet Hastanesi Başhekimi Uzm. Dr. Mümin SARIKULAK başta olmak üzere mesleki katkılarından dolayı Uzm. Dr. Muhammet GAZİ, Uzm. Dr. Tuğba KERTMEN, Uzm. Dr. Luay KARAYUSUF ve Uzm. Dr. Elif UĞURLU’ya; laboratuvar çalışmalarında teknik ve manevi desteğini esirgemeyen Emine KURTKUŞ ve bütün hastane laboratuvarı ekibine; yine hastaneden, bu süreci benimle paylaşıp desteklerini esirgemeyen çok sevgili çalışma arkadaşlarıma ve tez çalışmama katkısı olan tüm hastane personeline,

Tüm eğitim hayatımda her zaman yanımda olan ailem; babam Mustafa OLGUN, annem Gönül OLGUN ve kardeşim Merve KARAMAN’a,

Lisans üstü sürecimin her anını paylaşıp yardım ve desteklerini aldığım yol arkadaşlarım; hem meslektaşım hem dostum hem de kuzenim Rümeysa OLGUN ve azmiyle bana örnek olan Ayşe Umay ÇALIŞIR’a,

Varlıkları her anımda çok değerli olan bütün dostlarıma;

Bütün katkı ve desteklerinden dolayı Amasya Sağlıklı Hayat Merkezi’ndeki çalışma arkadaşlarıma,

Çalışmanın gerçekleşmesinde maddi imkân sağlayan Amasya Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) birimine,

Son olarak da hayat boyu öğrencilik yolumdaki hedeflerimden birini gerçekleştirdiğim için kendime;

Teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
TABLOLAR DİZİNİ.....	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	v
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	vi
ÖZET	x
ABSTRACT	xi
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	5
2.1. Obezite.....	5
2.1.1. Obezitenin epidemiyolojisi.....	6
2.1.2. Obezitenin saptanması.....	6
2.1.3. Abdominal obezite.....	7
2.1.3.1. Abdominal obezitenin epidemiyolojisi.....	7
2.1.3.2. Abdominal obezitenin saptanması.....	8
2.1.3.3. Abdominal obezite ve sağlık üzerine etkisi.....	8
2.2. Beslenme Modelleri.....	17
2.2.1. Akdeniz tipi beslenme modeli	23
2.2.1.1. Akdeniz tipi beslenme piramidi.....	25
2.2.1.2. Akdeniz tipi beslenme modeli ve sağlık üzerine etkisi	27
2.3. Adropin.....	32
2.3.1. Adropinin obezite ile ilişkisi	33
2.3.2. Adropinin sağlık üzerine etkisi.....	34
2.4. İştah ve Doygunluk Metabolizması.....	36
2.4.1. Ghrelin.....	37
2.4.1.1. Ghrelinin iştah ve obezite ile ilişkisi	38
2.4.1.2. Ghrelinin sağlık üzerine etkisi.....	39
2.4.2. Obestatin.....	41
2.4.2.1. Obestatinin iştah ve obezite ile ilişkisi	43
2.4.2.2. Obestatinin sağlık üzerine etkisi.....	44
2.4.3. Nesfatin-1	46

2.4.3.1. Nesfatin-1'in obezite ve iştah ile ilişkisi	46
2.4.3.2. Nesfatin-1'in sağlık üzerine etkisi	47
3. GEREÇ VE YÖNTEM	49
3.1. Çalışma Gruplarının Belirlenmesi	49
3.2. Bireylerin Akdeniz Diyetine Uyumlarının Saptanması	50
3.3. Antropometrik ölçümlerin ve Vücut Kompozisyon Analizinin Yapılması	51
3.4. Hormon, Biyokimya, İnflamasyon Parametreleri ve TAS Düzeyinin Belirlenmesi	51
3.5. İstatistiksel Analiz	52
4. BULGULAR	53
5. TARTIşMA.....	66
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	81
KAYNAKLAR.....	83
EKLER	105
EK-1. Akdeniz diyeti uyum leęi.....	106
ZGEMİř	107

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 2.1. Yetişkinlerde obezitenin sınıflandırılması.....	7
Tablo 2.2. Farklı toplumlar için abdominal obezite bel çevresi değerleri	8
Tablo 2.3. Batı ve Akdeniz tarzı diyetlerin diyet kompozisyonu	21
Tablo 2.4. Oreksijenik ve anoreksijenik peptidler	37
Tablo 4.1. Kontrol ve abdominal obez grubunun demografik, antropometrik ölçümler ve ADUÖ yönünden karşılaştırması.....	53
Tablo 4.2. Kontrol ve abdominal obez grubunun rutin laboratuvar parametreleri yönünden karşılaştırması	53
Tablo 4.3. Kontrol ve abdominal obez grubunun adropin, oreksijenik ve anoreksijenik hormonlar, inflamasyon parametreleri ve TAS yönünden karşılaştırması	54
Tablo 4.4. Kontrol ve Abdominal obez grubunun vücut kompozisyonu yönünden karşılaştırması.....	55
Tablo 4. 5. Kontrol grubunda bel çevresi, BKİ ve ADUÖ'nün bazı laboratuvar parametreleri ile korelasyonu	56
Tablo 4.6. Abdominal obez grubunda bel çevresi, BKİ ve ADUÖ'nün bazı laboratuvar parametreleri ile korelasyonu	56
Tablo 4.7. Kontrol grubunda bel çevresi, BKİ ve ADUÖ'nün adropin, oreksijenik ve anoreksijenik hormonlar, inflamasyon parametreleri ile korelasyonu	58
Tablo 4.8. Abdominal obez grubunda bel çevresi, BKİ ve ADUÖ'nün adropin, oreksijenik ve anoreksijenik hormonlar, inflamasyon parametreleri ile korelasyonu.....	59
Tablo 4.9. Kontrol grubunda bel çevresi, BKİ ve ADUÖ'nün vücut kompozisyonuyla korelasyonu.....	61
Tablo 4.10. Abdominal obez grubunda bel çevresi, BKİ ve ADUÖ'nün vücut kompozisyonuyla korelasyonu	61
Tablo 4.11. Kontrol grubunda adropin, GH/OB oranı ve nesfatin-1 düzeyinin bazı metabolik parametreler, inflamasyon parametreleri ve vücut kompozisyonu ile korelasyonu.....	63
Tablo 4.12. Abdominal obezite grubunda adropin, GH/OB oranı ve nesfatin-1 düzeyinin bazı metabolik parametreler, inflamasyon parametreleri ve vücut kompozisyonu ile korelasyonu	63

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. İnsülin direnci ve metabolik sendrom ilişkisi	10
Şekil 2.2. Metabolik NAFLD'nin patofizyolojisi	14
Şekil 2.3. Batı beslenme modelinin obezite ve kronik hastalıkları geliştirme mekanizması	20
Şekil 2.4. Güncel Akdeniz diyeti piramidi	25
Şekil 2.5. PUFA'nın glisemik kontrolü sağlama şekilleri	29
Şekil 2.6. Akdeniz diyeti ve inflamasyon	32
Şekil 2.7. Adropinin farklı vücut dokularındaki etkinliği	33
Şekil 2.8. Ghrelinin merkezi ve periferik eylemleri	38
Şekil 2.9. Obestatinin etkilediği organ ve dokular	43
Şekil 2.10. Nesfatin-1'in vücutta dağılımı ve fizyolojik işlevleri	46

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

Bu çalışmada kullanılmış bazı simgeler ve kısaltmalar, açıklamaları ile birlikte aşağıda sunulmuştur.

Simgeler	Açıklama
α	Alfa
β	Beta
γ	Gama
ω	Omega
μg	Mikrogram
μU	Mikro ünite
Da	Dalton
dl	Desilitre
L	Litre
cal	Kalori
mcg	Mikrogram
mg	Miligram
mL	Mililitre
mMol	Milimol
ng	Nanogram
nm	Nanometre
pg	Pikogram

Kısaltmalar	Açıklama
ADUÖ	Akdeniz Diyeti Uyum Ölçeği
AGRP	Agouti ile İlişkili Nöropeptid
ALT	Alanin Aminotransferaz
apoA	Apolipoprotein A
apoB	Apolipoprotein B

AST	Aspartat Aminotransferaz
BGT	Bozulmuş Glikoz Toleransı
BKİ	Beden Kitle İndeksi
BMH	Bazal Metabolizma Hızı
CK	Kreatin Kinaz
COVID	Koronavirüs Hastalığı
CRP	C-Reaktif Proteini
DASH	Hipertansiyonun Önlenmesi İçin Diyet Yaklaşımları
DM	Diabetes Mellitus
DNA	Deoksiribonükleik Asit
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
EDTA	Etilendiamintetraasetik Asit
ELISA	Enzime Bağlı İmmunosorbent Testi
ENHO	Enerji Homeostazı İlişkili
FODMAP	Fermente Edilebilir Oligo/Di/Monosakkaritler ve Polioller
GGT	Glutamil Transferaz
GH	Ghreltin
GHRH	Büyüme Hormonu Salgılayıcı Hormon
GHSR	Büyüme Hormonu Salgılayıcı Reseptörü
GLP-1	Glukagon Benzeri Peptit-1
HCT	Hematokrit
HDL	Yüksek Dansiteli Lipoprotein
HFD	Yüksek Yağlı Diyet
HGB	Hemoglobin
HOMA	Homeostaz Modeli Değerlendirmesi
IBS	İrritabl Bağırsak Sendromu
ICAM	Hücrelerarası Adhezyon Molekülü
IDF	Uluslararası Diyabet Federasyonu
IL-6	İnterlökin 6
IR	İnsülin Direnci
KKH	Koroner Kalp Hastalığı
KVH	Kardiyovasküler Hastalık
LDH	Laktat Dehidrogenaz

LDL	Düşük Dansiteli Lipoprotein
LEAP-2	Antimikrobiyal Peptit-2
MCV	Ortalama Hücresel Hacim
MCH	Ortalama Eritrosit Hemoglobini
MCHC	Ortalama Eritrosit Hemoglobin Konsantrasyonu
MDCS	Akdeniz Diyet Uyum Skoru
MetS	Metabolik Sendrom
MIND	Nörodejeneratif Gecikme için Akdeniz-DASH Müdahalesi
mRNA	Haberci Ribonükleik Asit
MUFA	Tekli Doymamış Yağ Asitleri
NADPH	Nikotinamid Adenin Dinükleotit Fosfat
NAFLD	Non-alkolik Karaciğer Yağlanması
NASH	Non-alkolik Steatohepatit
NPY	Nöropeptit Y
NTS	Soliter Traktus
NUCB	Nucleobindin
OB	Obestatin
PCOS	Polikistik Over Sendromu
PLT	Platelet
PPARγ	Peroksizom Proliferatörü ile Aktive Olan Reseptör- γ
PUFA	Çoklu Doymamış Yağ Asitleri
RBC	Kırmızı Kan Hücreleri
RNA	Ribonükleik Asit
ROS	Reaktif Oksijen Türleri
SFA	Doymuş Yağ Asidi
SYA	Serbest Yağ Asidi
TAA	Toplam Antioksidan Aktivite
TAC	Toplam Antioksidan Kapasite
TAS	Toplam Antioksidan Durumu
TEKHARF	Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri
TEMED	Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği
TG	Trigliserit

TNF	Tümör Nekroz Faktörü
TRL	Trigliseritten Zengin Lipoprotein
TSH	Tiroit Stimüle Edici Hormon
TURDEP	Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması
VCAM	Vasküler Hücre Adezyon Molekülü
VLDL	Çok Düşük Dansiteli Lipoprotein
WBC	Beyaz Kan Hücreleri



ÖZET

ABDOMİNAL OBEZİTEDE AKDENİZ DİYETİ UYUMUNUN BİYOKİMYASAL PARAMETRELER, OKSİDATİF HASAR VE OBEZİTE BELİRTEÇLERİYLE OLAN İLİŞKİSİ

Esra OLGUN

Amasya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Moleküler Tıp Anabilim Dalı, Yüksek Lisans, Ocak/2023
Danışman: Prof. Dr. Birsen AYDIN KILIÇ

Abdominal obezite ve buna bağlı gelişen metabolik hastalıkların beslenme ile ilişkili olduğuna dair kanıtlar bulunmaktadır. Bu çalışmada abdominal obez ve obez olmayan kadınlarda metabolik parametreler, adropin, oreksijenik ve anoreksijenik peptider, antioksidan ve inflamatuvar belirteçler ile abdominal obezite ve Akdeniz Diyeti Uyum Ölçeği (ADUÖ) arasındaki ilişkinin ortaya konması amaçlanmıştır.

Çalışmaya sağlıklı, 18-50 yaş aralığında abdominal obez (34) ve obez olmayan (34) kadın dahil edilmiştir. Beslenme ve Diyet polikliniğinde biyokimyasal parametreler ve antropometrik ölçümler yapılmış ve ADUÖ değerlendirilmiştir. Ayrıca, ELISA yöntemi ile oreksijenik ve anoreksijenik peptidler, inflamatuvar ve oksidatif stres parametreleri değerlendirilmiştir.

Abdominal obez kadınlarda daha yüksek HOMA-IR, karaciğer hasar enzimleri, CRP, TNF- α , IL-6 ve bozulmuş lipit paneli görülürken, daha düşük ADUÖ ve plazma antioksidan kapasitesi görülmüştür. Ayrıca abdominal obez kadınlarda adropin, obestatin, ghrelin ve nesfatin-1 düzeyinin daha düşük fakat GH/OB oranının daha yüksek olduğu görülmüştür. HOMA-IR, GGT, kolesterol, trigliserit, LDL parametrelerinin her iki grupta da ADUÖ ile negatif korelasyon gösterdiği, AST/ALT oranının ise sadece abdominal obez grupta ADUÖ ile pozitif korelasyon gösterdiği görülmüştür. Adropin ve obestatin her iki grupta, fakat nesfatin-1 sadece abdominal obez grupta ADUÖ ile pozitif korelasyon göstermiştir. Buna karşın, TNF ve IL-6 her iki grupta, fakat CRP sadece abdominal obez grubunda ADUÖ ile negatif korelasyon göstermiştir. Her iki grupta da plazma antioksidan düzeyinin ADUÖ ile pozitif korelasyon gösterdiği görülmüştür.

Mevcut durumda genç ve sağlıklı abdominal obez kadınların olumsuz metabolik parametreleri onların olası metabolik hastalıklarının riskini ortaya koymaktadır. Akdeniz tipi beslenmenin hem abdominal obezitenin hem de bu olumsuz parametrelerin önlenmesinde önemli rol oynadığı görülmüştür. Bu nedenle Akdeniz diyetinin başta yağ çeşidi olmak üzere antiinflamatuvar ve antioksidan içeriği ile obezite ve ilgili metabolik hastalıkların önlenmesinde etkili olabileceği düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Abdominal obezite, Akdeniz diyeti, Adropin, Ghrelin/obestatin, Nesfatin-1, İnflamasyon

ABSTRACT

THE RELATIONSHIP OF MEDITERRANEAN DIET COMPLIANCE WITH BIOCHEMICAL PARAMETERS, OXIDATIVE DAMAGE AND OBESITY MARKERS IN ABDOMINAL OBESITY

Esra OLGUN

Amasya University, Institute of Health Sciences
Department of Molecular Medicine, MSc, January/2023
Advisor: Prof. Birsen AYDIN KILIÇ

There is evidence that abdominal obesity and related metabolic diseases are related to nutrition. In this study, we aimed to reveal the relationship between metabolic parameters, adropin, orexigenic and anorexigenic peptides, antioxidant and inflammatory markers with abdominal obesity and Mediterranean Diet Compliance Scale (MDCS) in abdominal obese and non-obese women.

Healthy, aged between 18-50 years old abdominal obese (34) and non-obese (34) women were included in the study. Biochemical parameters and anthropometric measurements were made in the Nutrition and Dietetics polyclinic, and MDCS was evaluated. In addition, orexigenic and anorexigenic peptides, inflammatory and oxidative stress parameters were evaluated by ELISA method.

Abdominal obese women had higher HOMA-IR, liver damage enzymes, CRP, TNF-alpha, IL-6, and impaired lipid panel, while lower MDCS and plasma antioxidant capacity. In addition, abdominal obese women had lower adropin, obestatin, ghrelin and Nesfatin-1 levels, but a higher GH/OB ratio. It was observed that HOMA-IR, GGT, cholesterol, triglyceride, LDL parameters were negatively correlated with MDCS in both groups, while AST/ALT ratio was positively correlated with MDCS only in the abdominal obese group. Adropin and obestatin in both groups, but Nesfatin-1 only in the abdominally obese group showed a positive correlation with MDCS. In contrast, TNF and IL-6 were negatively correlated with MDCS in both groups but CRP only in the abdominally obese group. In both groups, it was observed that the plasma antioxidant level showed positive correlation with MDCS.

Currently, the negative metabolic parameters of young and healthy abdominally obese women reveal their risk of possible metabolic diseases. It has been seen that the Mediterranean diet plays an important role in the prevention of both abdominal obesity and these negative parameters. For this reason, it is thought that the Mediterranean diet may be effective in the prevention of obesity and related metabolic diseases with its anti-inflammatory and antioxidant content, especially the type of fat.

Keywords: Abdominal obesity, Mediterranean diet, Adropin, Ghrelin/obestatin, Nesfatin-1, Inflammation

1. GİRİŞ

Obezite genetik ve çevresel pek çok sebepten dolayı, vücutta sağlığa olumsuz etki edecek derecede fazla yağ birikimi olarak tanımlanmaktadır [1 ve 2]. Yapılan son çalışmalarda ülkemizde obezite tüm yetişkinlerde %32 olarak, Orta ve Batı Karadeniz bölgesinde ise %31,3 olarak raporlanmıştır [3]. Obezitenin saptanması ve sınıflandırılmasında kullanılan en yaygın yöntem Beden Kitle İndeksi (BKİ) hesaplamasıdır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) BKİ'nin bel çevresi ölçümü ve bel-kalça oranının hesaplanmasıyla beraber kullanılmasını önermektedir [4]. Bunun sebeplerinden biri BKİ'nin vücut yağının dağılımını değerlendirmek için kullanılamamasından dolayı obeziteyi saptamak için özgüllüğü yüksek fakat duyarlılığı düşük bir yöntem olmasıdır. Vücutta aşırı yağ birikiminin kan basıncı, lipid profili, insülin duyarlılığı, inflamatuvar ve oksidatif durumlar ve gen ekspresyonu üzerindeki metabolik etkileri bilimsel çalışmalara sıklıkla konu edilmektedir. Cinsiyet, yaş, genetik ve çevresel faktörlerin tümü vücut yağ dağılımını etkilemektedir ve viseral (karın içi veya android) yağ, toplam vücut yağ içeriğinden bağımsız olarak bulaşıcı olmayan hastalıklar (kardiyovasküler hastalık, tip 2 diyabet, kanser, obezite vb.) için önemli bir risk faktörüdür [5].

Vücuttaki yağ dokusunun daha çok vücudun üst bölgesinde ve cilt altında birikmesi abdominal (viseral, santral) obezite olarak tanımlanmaktadır. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMED) verilerine göre bel çevresinin erkeklerde ≥ 100 cm, kadınlarda ≥ 90 cm olması abdominal obezite kriteri olarak sunulmaktadır. Türkiye'deki güncel verilere bakıldığında ülkemizde abdominal obezite görülme oranı %53'ken, bu oran kadınlarda %64, erkeklerde %35 olarak bildirilmiştir [6]. Abdominal obezite metabolik sendromun hem belirticidir hem de diğer metabolik belirteçler ve başka birçok patolojiyle (dislipidemi, glikoz intoleransı veya tip 2 diyabet, yüksek tansiyon, hiperürisemi, gut ve fibrinoliz defektleri ve yüksek koroner kalp hastalığı, karaciğer yağlanması, inflamasyon vb.) direkt ilişkilidir [7 ve 8].

Obezite, kronik, düşük seviyeli inflamatuvar bileşenlerin varlığı, değişmiş enerji metabolizması ve oksidatif dengesizlik dahil olmak üzere birçok faktörü içeren karmaşık bir patolojidir [9]. Artmış BKİ, yetişkinlerde obeziteyi tanımlamak için kullanılsa da abdominal obezitenin genel obeziteye oranla metabolik bozuklukları daha fazla etkilediği ve morbidite ile daha yakından ilişkili olduğunu göstermektedir [10]. Abdominal yağ dokusu adiponektin, resistin, leptin, tümör nekroz faktörü- α (TNF- α) ve interlekin-6 (IL-6) gibi adipokinler

olarak adlandırılan ve vasküler endotelde tromboz riskini artıran biyolojik olarak aktif moleküller salgılar dolayısıyla ateroskleroz patogenezinde katkıda bulunmakta ve kardiyovasküler hastalık (KVH) riskini artırmaktadır [11]. Sitokinler TNF ve IL-6 çeşitli mikrobiyolojik ajanlara karşı konak savunmasında, iltihaplanma sürecinde ve ayrıca vücut ağırlığı düzenlemesinde yer almaktadır. TNF, TNF reseptörleri ve IL-6'nın plazma seviyeleri, BKİ ile önemli ölçüde koreledir [12]. Visceral yağlanma gösteren erkeklerde plazma TNF ve IL-6 değerlerinin kontrole göre arttığı görülmüştür [13].

Bazı yaşam tarzı değişiklikleri ve bunların arasında sağlıklı beslenme seçeneklerinin benimsenmesinin yanı sıra taze meyve ve sebze, tam tahıllar ve sağlıklı yağların alımının artırılması, bulaşıcı olmayan hastalıkların ve buna bağlı ölümlerin önlenmesi için önerilen genel beslenme yöntemleridir [14]. Akdeniz Tipi Beslenme Modeli, beslenme örüntüsünün genel özellikleri incelendiğinde obezite başta olmak üzere bulaşıcı olmayan bütün hastalıkların morbidite ve mortalitesinin engellenmesinde önerilen bu yöntemlere en uygun olabilecek beslenme seçeneklerinden biri olarak karşımıza çıkmaktadır [15]. Akdeniz beslenme diyeti, yüksek miktarda sebze, baklagiller, meyveler, kuruyemişler, tahıllar zeytinyağı ve balık, düşük ila orta düzeyde süt tüketimi, az miktarda doymuş yağ, et ve kümes hayvanlarını içermektedir [16]. Bireylerin beslenme durumları ve alışkanlıklarına göre Akdeniz diyetine uyumları 14 soru içeren ADUÖ anketinin değerlendirilmesi ile sağlanmıştır. ADUÖ skor aralığı 0-14 puandır. Genel olarak bireylerin ölçekten aldıkları toplam puan arttıkça Akdeniz diyetine uyumlarının daha yüksek olduğu kabul edilmektedir [17]. Akdeniz diyeti uygulanan kişilerde kontrol diyetleriyle karşılaştırıldığında trigliserit (TG) seviyelerinin daha düşük [18] ve abdominal obezitenin daha az olduğu görülmüştür [19]. Obezitede disfonksiyonel yağ dokusu tarafından aşırı üretilen TNF- α , IL-6 ve resistin gibi proinflamatuvar sitokin ve kemokinler, insülinin hedef dokularında insülin direncini (IR) tetiklemektedir ve Akdeniz diyetinin önemli bir parçası olan çoklu doymamış yağ asitleri (PUFA)'nin antiinflamatuvar özelliği periferik insülin yanıtı ve gliko-metabolik durumu iyileştirebilmektedir. Ek olarak, PUFA postprandiyal hiperglisemiye sınırlayan glukagon benzeri peptit-1 (GLP-1) hormonunun salgılanmasına da etki etmektedir. Akdeniz tipi beslenme modelinde yer alan zeytinyağı, su ürünleri, sert kabuklu yemişler bol miktarda PUFA içermekte ve bu nedenle glisemik kontrolü sağladığı düşünülmektedir [20 ve 21].

Adropin, keşfi daha çok yeni olan ve birçok doku ve organ üzerinde farklı etkileriyle özellikle obezitede ve enerji homeostazında, glikoz ve lipid metabolizmasında, kardiyometabolik süreçlerde ve inflamasyonda çok önemli rolü olan bir peptiddir [22].

İnsülin direnci görülen obez bireylerde adropin seviyesinin düştüğü, zayıflama ile artış gösterdiği ayrıca plazma adropin konsantrasyonunun BKİ ve serum TG düzeyi ile ters orantılı olduğu görülmüştür [23].

Benzer şekilde ghrelin yaklaşık yirmi yıl kadar önce keşfedilmiş birçok doku ve organda üretilip dolaşıma katılan bir peptid hormondur. Özellikle iştah ve doygunluk metabolizmasında etkinliği olan ghrelin en çok iştah açıcı özelliğiyle bilinmektedir. Beyin, karaciğer, mide, pankreas ve yağ dokusu gibi merkezi ve periferik birçok doku ve organda enerji homeostazı, glikoz ve lipid metabolizması başta olmak üzere birçok patolojik sürece etkisi bulunmaktadır [24].

Obestatin ise 2005 yılında keşfedilen etki mekanizması ghreline çok benzer olmakla birlikte doku ve organlardaki etkinliği ghrelinin tam tersi şeklinde gerçekleşen anoreksijenik bir peptiddir. Hatta her iki peptid birlikte uygulandığında ghrelinin hareketlerini antagonize ettiği bildirilmiştir [25]. Obestatin, ghrelin ile aynı endokrin hücre tipinde ve birincil olarak midede üretilmektedir. Obestatinin, ghrelin preprohormonunun post-translasyonel bölünmesi yoluyla ortaya çıktığı düşünülmektedir [26]. Her ne kadar, spesifik obestatin kodlayan transkriptlerin tercüme edilmesi mümkün olsa da bu transkriptlerin obestatin peptid ekspresyonuna katkısı ihmal edilebilir düzeydedir [27]. Obezlerde (BKİ 27,27 kg/m²) normal kilolulara (BKİ 22,22 kg/m²) göre daha düşük ghrelin düzeyi (obezlerde 418 pg/ml ve normallerde 566 pg/ml) ve daha düşük obestatin (obezlerde 338 pg/ml ve normallerde 474 pg/ml) görülmüştür. Obez hastalarda yapılan çalışmalarda da ghrelin/obestatin oranının yükseldiği bildirilmiştir [28] ve bu oranın enerji metabolizmasının düzenlenmesinde önemli olduğu kanıtlanabilir [29].

Nesfatin-1 ise on beş yıl kadar önce keşfedilmiş, hipotalamus tarafından salgılanan ve kilo kaybına etkisi olan anoreksijenik bir polipeptid molekülü olarak tanımlanmıştır. Artan kanıtlar, nesfatin-1'in vücutta kas dokusu, mide, karaciğer ve pankreas gibi doku ve organlara ulaşarak birçok endokrin ve fizyolojik işlevinin olduğunu göstermektedir (Luo ve ark., 2021). Serum nesfatin-1 konsantrasyonları obez bireylerde obez olmayan bireylere göre daha düşüktür ve BKİ, vücut yağ yüzdesi, vücut yağı ağırlık ve kan glukoz düzeyleri nesfatin-1 düzeyleri ile negatif korelasyon göstermiştir [30].

Literatürde Akdeniz diyetinin abdominal obezite, insulin direnci ve inflamatuvar süreçlerle olan ilişkisi ortaya koyan çalışmalar bulunmaktadır. Ancak bu çalışmaların çok azı genç ve sağlıklı abdominal obez bireyler üzerinde yapılmıştır. Bu çalışmada herhangi metabolik bir hastalığı olmayan 50 yaş altı abdominal obez ve obez olmayan yetişkin

kadınlarda Akdeniz diyeti, enerji regülasyonunda (adropin) ve iştahın düzenlenmesinde rol oynayan hormonlar (obestatin, ghrelin, nesfatin-1) metabolik parametreler, inflamatuvar (TNF- α , IL-6) ve oksidatif (plasma total antioksidan status) belirteçler arasındaki ilişki ilk kez ortaya konmuştur. Abdominal obezitenin KVVH, metabolik sendrom ve bazı kanserlerin patogeneğinde önemli rol oynayan IR, dislipidemi ve sistemik inflamasyon ile güçlü bir şekilde ilişkili olduğu ve bu göstergelerin ileride oluşabilecek hastalıkların öngörülmesinde ve profilaktik yaklaşımlarında çok önemli olduğu aşikardır. Özellikle genç ve sağlıklı bireyler üzerinde yapılması nedeni ile bu çalışmanın sonuçlarının metabolik sendrom ile ilişkili pek çok patolojinin öngörülmesinde literatüre önemli katkılar sağlayacağı düşünülmektedir.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Obezite

Obezite; vücuttaki yağ dokusunun, sağlığın bozulmasına, morbidite ve mortalitenin artmasına neden olacak şekilde aşırı birikmesi olarak tanımlanmaktadır [1]. Obezitede, yağ hücre sayısı ve ebatı ayrı ayrı veya birlikte artış göstermektedir. Normal kilo aralığındaki bireylerde yaklaşık 5×10^{10} adet yağ hücresi bulunmaktayken obeziteli bireylerde yağ hücresi sayısı artış göstermektedir. Obeziteden kaynaklanan hastalıkların da artmış adipoz doku fonksiyonundan ileri geldiği öne sürülmektedir [31]. Obezite, insan sağlığı üzerinde ciddi olumsuz etkileri olan karmaşık, kronik bir tıbbi durumdur ve sağlık hizmetlerinin maliyeti üzerinde önemli ve derin etkileri olan bir halk sağlığı yükü haline gelmiştir. Yalnızca ABD'de, obezitenin sağlıkla ilgili harcamalarda yıllık 149,4 milyar dolara mal olduğu tahmin edilmektedir [32 ve 33]. Obezitenin bir hastalık olarak tanımlanması tartışmalı bir süreçtir. Çok yakın zamanda, Dünya Obezite Federasyonu (IDF), obezitenin müdahale gerektiren kronik, tekrarlayan, ilerleyici bir hastalık süreci olarak kabul edildiğini savunmuştur. Buna karşılık bazı çalışmalarda obezitenin biyolojik temeller (örneğin obezite genleri, yağ hücrelerinin biyolojisi) ve hastalık süreciyle ilişkili patolojik değişikliklerle karakterize edilmiş olsa da bilimsel olarak uygulanabilir bir hastalık tanımı olmadığı için “hastalık” olarak tanımlanamayacağı öne sürülmüştür. Halk sağlığı açısından bakıldığında, birçok otorite obezitenin bulaşıcı olmayan bir hastalık olarak tanımlanması lehinde tartışmış ve sonuç olarak olarak, obeziteyi hastalık olarak ilan etmenin fayda ve zararları göz önünde bulundurulduğunda, hastalık olarak kabul edilmesinin genel popülasyona zarardan çok fayda (obeziteyi önlemede yeni ve etkili daha fazla kaynak sağlanması vb.) sağlayacağı varsayılmıştır [34].

Obezitenin temelinde “Genetik ve çevresel olarak duyarlı bireylerde pozitif kalori dengesi tarafından desteklenen, metabolik hastalıklara neden olabilen veya bu hastalıkların durumunu kötüleştirebilen, kötü endokrin ve immün yanıtlarla sonuçlanan patolojik yağ dokusu anatomik/fonksiyonel bozuklukları” şeklinde tanımlanan adiposopati bulunmaktadır [2]. Obezitenin çoğunlukla irade eksikliğinin öncülük ettiği yanlış beslenme seçimleri ve düşük fiziksel aktiviteden kaynaklandığına yönelik bir algı olsa da günümüzde genetik, çevresel, metabolik ve davranışsal faktörlerin yol açtığı karmaşık bir kronik tıbbi durum olduğunu ileri süren güçlü kanıtlara dayalı pek çok literatür bulunmaktadır [35].

2.1.1. Obezitenin epidemiyolojisi

Dünya çapında aşırı kilo ve obezite prevalansı, 1980'den bu yana iki katına çıkmıştır. Ülke ve bölgelere göre oranlar ufak farklılıklar gösterse de genel olarak son 35 yılda dünya nüfusunun üçte birinden fazlası aşırı kilolu veya obez olarak sınıflandırılmıştır ve bu oranlar obezite ve aşırı kilo önemli ölçüde arttığını göstermektedir. Bu artışın temelde gıda ortamındaki ve beslenme alışkanlıklarındaki değişikliklerle, fiziksel aktivite, sosyoekonomik, çevresel ve genetik faktörler arasındaki karmaşık bir etkileşimden kaynaklandığı bilinmektedir [36].

Aşırı vücut yağlanması, dünya çapında yılda en az 2,8 milyon ölümden sorumlu tutulmaktadır. Fazla kilo ve obezite; kardiyovasküler hastalık, DM ve belirli kanser türleri gibi bulaşıcı olmayan hastalıkların riskini artırmaktadır [37]. Son verilerden yola çıkılarak, obezite prevalansının 2025 yılına kadar erkeklerde %18 ve kadınlarda %21'e ulaşacağı öngörülmektedir [33]. Obezite prevalansının genel olarak kadınlarda erkeklere göre daha fazla olduğu ve yaşla birlikte artış gösterdiği bilinmektedir [36]. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2016 verileri göstermektedir ki dünyadaki 18 yaş yaş üzeri popülasyonun %39'u fazla kilolu, %14'ü obezite aralığındadır. Türkiye'ye bakıldığında Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans (TURDEP) Çalışması-II verileri yetişkinlerde obezite oranının %32 olduğunu göstermektedir. Yine aynı çalışma obezite riskinin 30 yaş grubunda artış gösterdiğini, 45-65 yaş aralığında ise daha yüksek seviyelere çıktığını göstermektedir. Erkek bireylerde fazla kiloluluk, kadın bireylerde ise obezite daha yaygın görülmekte ve bu durum oldukça dikkat çekmektedir. Kırsal ve kentsel yerleşim yerlerine göre bakıldığında obezite oranları birbirlerine yakın değerdedir. Genel olarak Türkiye'deki yetişkin bireylerin 2/3'ünün fazla kilolu ya da obez olduğu veriler arasındadır [38]. TURDEP-II'de çalışmamızın yapıldığı ilin dahil edildiği bölge olan Batı Karadeniz Bölgesi'nde ise obezite oranı %31,3 olarak bulunmuştur [3].

2.1.2. Obezitenin saptanması

Aşırı kilo ve obeziteyi sınıflandırmak için en yaygın kullanılan parametre BKİ'dir. DSÖ ayrıca bu indeksin bel çevresi ölçümü ve bel-kalça oranının hesaplanması ile birlikte kullanılmasını tavsiye etmektedir. BKİ; kişilerin vücut ağırlığının kilogram cinsinden boy uzunluğunun metre cinsinden karesine bölünmesiyle ($BKİ = \text{kg/m}^2$) hesaplanmaktadır. BKİ 18,5 kg/m^2 altında ise zayıf, 18,5 kg/m^2 ile 24,99 kg/m^2 aralığında ise normal kilolu, 25 kg/m^2 üzerinde ise hafif şişman ya da fazla kilolu, 30 kg/m^2 üzerinde ise obez olarak

sınıflandırılmaktadır [4 ve 5]. Yetişkinlerde obezite sınıflandırılması Tablo 2.1’de gösterilmiştir [39].

Tablo 2.1. Yetişkinlerde obezitenin sınıflandırılması

	BKİ (kg / m ²)
Normal Altı (Zayıf)	<18,5
Normal	18,5 – 24,9
Kilolu	25,0 – 29,9
Obez	≥30,0
Sınıf 1	30,0 – 34,9
Sınıf 2	35,0 – 39,9
Sınıf 3 (morbide)	≥40

Obeziteyi tanımlamak ve saptamak için BKİ kullanımıyla ilgili en büyük sorun, tehlikeli yağlanmayı (beldeki karın içi yağ gibi) vücudun diğer bölgelerindeki potansiyel olarak daha az zararlı yağ dokulardan veya kas kütlesi gibi sağlıklı "yağsız" vücut kütlelerinden ayırt edememesidir. Hatta son zamanlarda, BKİ'ye göre standart kriterleri karşılamayan ancak metabolik düzensizlik (metabolik sendrom) ve diğer sekellerle sonuçlanan aşırı tehlikeli yağ birikimi ile ilişkili komorbiditeleri olan risk altındaki bireylerin tanımlanması için “normal kilolu obezite” kavramı önerilmiştir [40].

2.1.3. Abdominal obezite

Son zamanlarda obezite üzerine yapılan çalışmalarda vücutta bulunan total yağ miktarından ziyade yağın vücutta yoğunlaştığı bölgeler ve dağılımına odaklanılmaktadır. Çünkü vücut yağının dağılımı ve yoğun bulunduğu bölgeler birçok hastalığın morbidite ile mortalitesiyle yakından ilişkilidir. Vücuttaki yağ dağılımı baz alınarak farklı obezite tipleri tanımlanmaktadır. Abdominal (viseral, android, erkek, elma) tipi obezite; vücuttaki yağın daha çok vücudun üst kısmında (bel, karın) ve cilt altında birikmesi olarak tanımlanmaktadır. Gluteal (jinoid, kadın, armut) tipi obeziteyse; toplam vücut yağının vücudun alt bölümünde (kalça, uyluk ve bacaklar) ve cilt altında birikmesi olarak ifade edilmektedir [41-43].

2.1.3.1. Abdominal obezitenin epidemiyolojisi

Diyet Yönergeleri Danışma Komitesi’nin 2015 bilimsel raporuna göre 20 yaş ve üzeri yetişkinler arasında abdominal obezite görülme sıklığı %52,8’dir. Kadınlarda (%62,3) bu oranın erkeklerden (%43) çok daha fazla olduğu, yine yaşla birlikte abdominal obezitenin

her iki cinsiyette de artış gösterdiği çalışma verileri arasındadır [44]. TURDEP-I verilerinde abdominal obezite prevalansı genel popülasyonda %34 (kadın %49, erkek %17) şeklinde raporlanmıştır. Yaklaşık 12 yıl sonra elde edilen TURDEP-II verilerine bakıldığında ise genel oranın %53'e (kadın %64, erkek %35) yükseldiği görülmektedir [6].

2.1.3.2. Abdominal obezitenin saptanması

DSÖ, Amerikan toplumu için bel çevresinin erkeklerde ≥ 102 cm, kadınlarda ≥ 88 cm olmasını abdominal obezite olarak kabul etmiştir. Türk toplumu için yapılan iki ayrı çalışmadan yayımlanmamış TURDEP verilerine göre bel çevresinin erkeklerde ≥ 96 cm, kadınlarda ≥ 90 cm; yayımlanmış TEMD obezite-lipid metabolizması-hipertansiyon çalışma grubunun verilerine göre erkeklerde ≥ 100 cm, kadınlarda ≥ 90 cm olması abdominal obezite kriteri olarak sunulmuştur. Farklı toplumlar için detaylı abdominal obezite bel çevresi değerleri Tablo 2.2'de gösterilmiştir [41].

Tablo 2.2. Farklı toplumlar için abdominal obezite bel çevresi değerleri

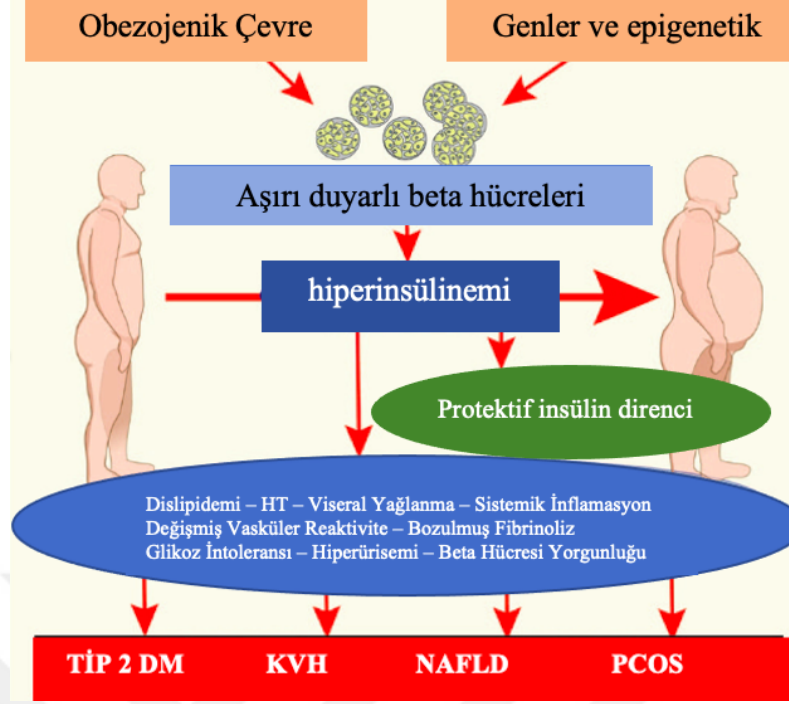
Toplumlar	Erkek	Kadın
ABD	≥ 102 cm	≥ 88 cm
Türkiye	≥ 100 (96*) cm	≥ 90 cm
Avrupa	≥ 94 cm	≥ 80 cm
Güney Asya ve Çin	≥ 90 cm	≥ 80 cm
Japonya	≥ 85 cm	≥ 90 cm
Orta ve Güney Amerika	Topluma özgü değer verisi yoksa Güney Asya verileri uygundur	
Afrika	Topluma özgü değer verisi yoksa Avrupa verileri uygundur	

2.1.3.3. Abdominal obezite ve sağlık üzerine etkisi

Vücutta aşırı yağ birikiminin kan basıncı, lipid profili, insülin duyarlılığı, inflamatuvar ve oksidatif durumlar ve gen ekspresyonu üzerindeki metabolik etkileri bilimsel çalışmalara sıklıkla konu edilmektedir [5]. Metabolik sendrom, insülin direnciyle başlayan abdominal obezite, glukoz intoleransı veya diyabet, dislipidemi, hipertansiyon gibi aterosklerotik risk faktörlerini içeren klinik bir durum olarak tanımlanmaktadır. TEMD, Metabolik Sendrom Çalışma Grubu'nun önerdiği, metabolik sendrom tanı kriterlerini şu şekilde açıklamıştır: İnsülin direnci (IR), bozulmuş glikoz toleransı (BGT), aşikar diabetes mellitus (DM) patolojik durumlarından en az biri ve hipertansiyon (kan basıncı $>130/85$ mmHG veya antihipertansif kullanıyor olmak), dislipidemi; (TG düzeyi >150 mg/dl veya yüksek dansiteli

lipoprotein (HDL) düzeyi erkeklerde <40 mg/dl, kadınlarda <50 mg/dl), abdominal obezite (BKİ>30 kg/m² veya bel çevresi: erkeklerde >102 cm, kadınlarda >88 cm), mikroalbuminüri (idrara albumin atılımı>20 mcg/dakika veya albumin/kreatinin oranı>30mg/g) patolojik durumlarından en ikisi görüldüğünde metabolik sendrom tanısı konulmaktadır [45]. Diyet Yönergeleri Danışma Komitesi'nin 2020 bilimsel raporuna göre 20 yaş ve üzeri yetişkinler arasında yaşa göre düzeltilmiş genel metabolik sendrom prevalansı yüzde 34,9'dur. Metabolik sendrom prevalansı yaşla birlikte artış göstermektedir. 20-39 yaş arasındaki bireylerde görülme sıklığı %19,5; 40-59 yaş aralığında %40,7 ve 60 yaş ve üzerindeki bireylerde %52,2 oranlarında görülme sıklığı rapor edilmiştir. Irklara göre bakıldığında Hispanikler, diğer etnik gruplarına kıyasla en yüksek prevalansa (%38.1) sahiptir. Asya toplumunda ise metabolik sendrom prevalansı %22,7'dir. Genel olarak, erkekler ve kadınlarda metabolik sendrom prevalansı benzerlik gösterirken 60 yaşından büyük kadınlarda aynı yaş grubundaki erkeklere kıyasla metabolik sendrom prevalansı daha yüksektir [46].

Abdominal obezite, IDF tarafından başta diyabet, kardiovasküler hastalıklar ve kanser olmak üzere birçok kronik hastalığa zemin hazırlayan geniş ve karmaşık semptomların yer aldığı metabolik sendrom tanımlamasında olmazsa olmaz bir kıstas olarak (abdominal obezite ve ona eşlik eden en az iki kıstas) kabul edilmektedir. Buna gerekçe olarak abdominal obezitenin IR ile yeterince korele olması ve pratik uygulamada IR'nin laboratuvar yöntemleriyle ölçülmesine gerek olmaması gösterilmiştir [47]. Abdominal obezite belirteçleri, metabolik sendromun bir parçasını oluşturan metabolik ve kardiyovasküler değişikliklerle direkt ilişkilidir [7]. Metabolik sendrom ise abdominal obezite, dislipidemi, glikoz intoleransı veya tip 2 diyabet, yüksek tansiyon, hiperürisemi, gut ve fibrinoliz defektleri ve yüksek koroner kalp hastalığı insidansı ile karakterizedir [8]. İnsülin direnci, metabolik sendromu (MetS) ve bununla ilişkili bozuklukların ilişkisi Şekil 2.1'de gösterilmiştir [48].



Şekil 2.1. İnsülin direnci ve metabolik sendrom ilişkisi [48]

Diyabet, insülin sekresyonundaki, insülin etkisindeki veya her ikisindeki kusurlardan kaynaklanan hiperglisemi ile karakterize bir grup metabolik hastalıktır. Diyabetin kronik hiperglisemisi, özellikle göz, böbrek, sinir, kalp ve kan damarları olmak üzere farklı organlarda uzun süreli hasar, işlev bozukluğu ve yetmezlik ile ilişkilidir. Diyabetin gelişiminde çeşitli patojenik süreçler rol oynamaktadır. Bunlar pankreas β -hücrelerinin otoimmün yıkımından insülin eksikliğine bağlı olarak insülin etkisine dirençle sonuçlanan anormalliklere kadar uzanmaktadır. Diyabette karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasındaki anormalliklerin temeli, insülinin hedef dokular üzerindeki yetersiz etkisidir. Eksik insülin etkisi, yetersiz insülin sekresyonundan ve/veya hormon etkisinin karmaşık yollarındaki bir veya daha fazla noktada insüline karşı azalmış doku tepkisinden kaynaklanmaktadır. İnsülin sekresyonundaki bozulma ve insülin etkisindeki kusurlar sıklıkla aynı hastada bir arada bulunmakta ve tek başına hangi anormalliğin hipergliseminin birincil nedeni olduğu genellikle belirsizliğini korumaktadır [49]. İnsülin, karaciğerde glikoneogenez ve glikojenolizi inhibisyonuyla hepatik glikoz oluşumunu baskılamaktadır. Ayrıca glikozu periferik dokulara götürerek, glikojen şeklinde depolanmasını veya enerji üretimi için oksidasyonunu sağlamaktadır. İnsülin direnci bu mekanizmaların azalması ya da hiç olmaması durumudur. Bunun sonucunda görülen hiperglisemi, insülin sekresyonunu stimüle etmektedir. Bu şekilde hiperglisemiyle hiperinsülinemi oluşmaktadır. Bu durum

insülin direncinde en yaygın görülen tablodur. İnsülinin karaciğer ve periferik dokusulardaki işlevlerine karşı direnç meydana gelerek, karaciğerde glikoz üretimi artmakta, yağ ve kas dokusu hücrelerine insülinin aracı olduğu glikoz alımı azalmaktadır [50]. İnsülin direnci Homeostasis Model Assesment (HOMA) testi ile hesaplanmaktadır. HOMA-IR: açlık insülini ($\mu\text{u/ml}$) x açlık plazma glukozu (mg/dl) / 405 formülü ile saptanmaktadır [51]. Normal bireylerde HOMA değeri 2,7'den düşük olarak bildirilmektedir. 2,7'nin üzeri ise değişik derecelerde insülin direncini yansıtmaktadır [45]. Viseral yağ deposundaki artışın, artmış lipoliz ve yüksek serbest yağ asidi (SYA) akışı ve metabolizmasının öncüsü olduğu ileri sürülmektedir. Hepatik ve ekstrahepatik dokuların SYA'lara fazla maruz kalması da insülinin etkisi ve dinamiklerinde anormallik olmasına yol açmaktadır [52]. Viseral yağlar cerrahi girişimle alındığında IR bulgularının tersine döndüğüne dair çalışmalar mevcuttur [53]. Prediyabet veya gizli şeker olarak da bilinen BGT metabolik sendromun en yaygın rastlanan kriterlerinden biridir. Obezite ise glikoz toleransı ile direkt ilişkilidir; BKİ ve tip 2 diyabet görülme arasında doğru orantı bulunmaktadır [54]. Yağ dağılımına göre abdominal ve gluteal obezitesi olan bireylerde abdominal obezitelilerin glikoz toleransının daha olumsuz seyrettiği bilinmektedir [55].

Kolesterol insan vücudunun ihtiyacı olan bir yağ çeşididir. Kanın yüz gramında olması gereken kolesterol miktarı 200 mg ve altındaki düzeydir. Aynı zamanda insan vücudu her gün 1000 mg kolesterolü kendi üretmektedir. Kanda kolesterol birtakım proteinlere bağlanarak taşınabilmektedir. Lipoproteinse kolesterolün suda çözünerekve apoprotein şeklinde adlandırılan protein çeşitlerine bağlanan ve kolesterol tarafından oluşturulan yapılardır. Lipoproteinlerinse yapılarına göre çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL), düşük dansiteli lipoprotein (LDL) ve yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) şeklinde çeşitleri bulunmaktadır [56]. Trigliseritler ise bir molekül gliserol ve üç yağ asidinin oluşturduğu oluşturduğu bir lipid çeşididir. Lipoproteinlerin merkezinde trigliseritle kolesterol esterleri, çevresindeyse fosfolipidle protein bulunmaktadır [57]. Metabolik sendromla ilişkili dislipideminin üç ana bileşeni, artan trigliseritten zengin lipoproteinler (TRL'ler) ve LDL parçacıklarıdır. İnsülin direnci ve hiperinsülinemi, HDL partiküllerinin aşırı üretimine yol açmaktadır. İnsüline duyarlı bir enzim olan lipoprotein lipazın göreceli eksikliği, açlık ve tokluk TRL'lerin klirensinin azalmasından ve HDL partiküllerinin üretiminin azalmasından kısmen sorumludur. Kolesterol ester açısından zengin açlık ve tokluk TRL'lerin artan konsantrasyonu, metabolik sendromun merkezi lipoprotein anormalliğini oluşturmaktadır. Tüm bu anormallikler sonucu LDL düzeyi artmakta ve HDL düzeyi azalmaktadır. Tüm bu

lipoprotein kusurları, IR olan bireylerde artan kardiyovasküler hastalık riskine büyük ölçüde katkıda bulunmaktadır [58 ve 59]. Abdominal obezite durumunda TG sentezinin arttığı, buna ek olarak HDL kolesterol seviyesinin düştüğü görülmektedir [60]. Viseral obezitenin lipit ve lipoprotein profillerinde iyileştirmeler, apoB'nin azalmış salgılanma ve artmış katabolizması; ayrıca apoA-I'nin artmış salgılanma ve azalmış katabolizması dahil olmak üzere çeşitli mekanizmalara etki ettiği bilinmektedir [61].

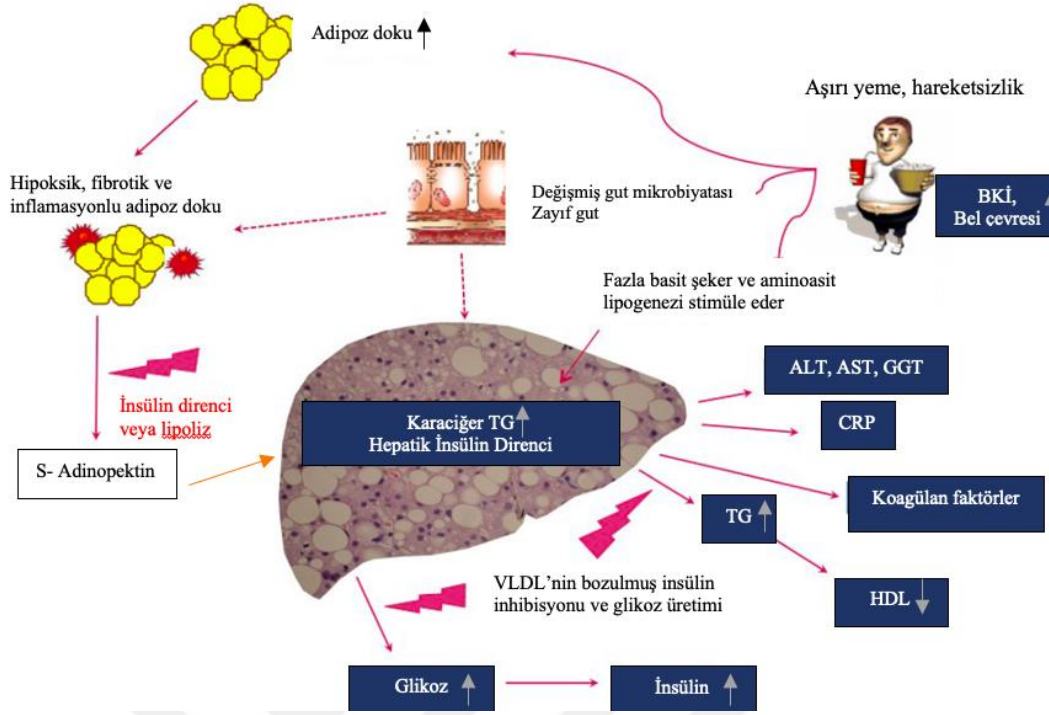
Geniş popülasyonlarla yapılan pek çok klinik araştırmada kan basıncı ve SYA konsantrasyonu arasında kesitsel bir ilişki olduğu bulunmuştur [62]. Viseral obeziteli bireylerde, insülinin antilipolitik aktivitesine direnç, daha fazla SYA akışına neden olmaktadır ve bu da ortalama kan basıncı ve vasküler direnç ile önemli ölçüde ilişkilidir [63]. Viseral yağ dokusunun, subkütan yağ dokusu ile karşılaştırıldığında, daha fazla anjiyotensinojen kaynağı olduğu bulunmuştur [64].

Mikroalbuminüri idrarda normal aralığın üzerinde (24 saatlik idrar örneğinde 30-300 mg/gün) albumin varlığı olarak tanımlanmaktadır. Vasküler hasarın erken bir belirtisi ve genel vasküler disfonksiyonun bir belirtecidir, aynı zamanda günümüzde hem böbrek hem de kalp hastaları için daha kötü sonuçların bir göstergesi olarak kabul edilmektedir. Diyabetik komplikasyonların iyi bilinen bir öngörücüsüdür ve ateroskleroz gelişimi ile ilişkili iskemik kardiyovasküler olayların bir belirtecidir [65]. Mikroalbuminürinin diyabet, IR, santral adipozit ve hipertansiyon ile ilişkili olduğu pek çok çalışmayla gösterilmiştir. Özellikle de abdominal obezitenin mikroalbuminüriye sebep olduğuna dair farklı popülasyonlarda yapılmış güncel çalışmalar mevcuttur [66].

Karaciğerde inflamasyon ve nekroz gibi hepatobiliyer hasar göstergesi olarak kullanılan bazı enzim göstergeleri bulunmaktadır. Bu karaciğer enzim testleri karaciğer fonksiyonunu direkt göstermemekle birlikte karaciğer hücre harabiyeti ya da kolestaz durumu konusunda bilgi vermektedir. Bunlardan aminotransferazlar grubunda AST (aspartat aminotransferaz) ve ALT (alanin aminotransferaz), hepatositteki hasarlar sonucu kana salınan intrasellüler enzim çeşitleridir. Bu enzimler kanda artışının karaciğer hasarı göstergesi olduğu bilinmektedir. Aminotransferazların değerlendirmesinde genelde ALT'nin AST'den yüksek olduğu ve AST/ALT oranının artmasının birçok karaciğer patolojisiyle ilişkili olduğu ilk defa De Ritis tarafından gösterilmiştir. AST/ALT oranı genelde 1'in çok altında ve çoğunlukla 0,5-0,7 aralığında olduğu raporlanmıştır. Kronik viral hepatit ve kronik alkolizm gibi kronik viral hastalıkların yanı sıra non-alkolik karaciğer yağlanması (NAFLD) yüksek bir AST/ALT oranı, fibroz ve siroz gibi uzun vadeli

komplikasyonların habercisidir. Gama glutamil transferaz (GGT) ise daha çok patositler, biliyer epitel hücreleri ve az da olsa böbrek, pankreas, dalak, kalp ve beyinde bulunmaktadır. Bu organlar kaynaklı patoloji durumunda serumdaki GGT düzeyi artabilmektedir. Laktat dehidrogenaz (LDH) vücutta çoğu dokuda bulunan sitoplazmik enzim çeşididir. LDH testi karaciğer patolojisi konusunda aminotransferazlar kadar hassas bir değerlendirme yöntemi değildir [67-69].

NAFLD, basit steatozdan (alkolsüz yağlı karaciğer, NAFL) alkolsüz steatohepatit (NASH) ve siroza kadar uzanan bir dizi bozukluğu kapsayan durumdur. NAFLD olan hastaların %70-%80 kadarı, özellikle abdominal obezite olmak üzere obez bireyler olarak raporlanmıştır [70]. Artan viseral adipoz dokunun, non-alkolik steatohepatit veya önemli fibrozis ile bağımsız olarak ilişkili olduğu bilinmektedir [71]. Karaciğer, MetS'nin iki temel bileşeni açlık serum glukozunun ve dolaşımdaki trigliseritlerin çoğunu içeren VLDL üretim yeridir. Aşırı kilolu ve hareketsizliğe atfedilebilen NAFLD (Metabolik NAFLD) olan kişilerde, insülinin normal olarak glukoz ve VLDL üretimini baskılama yeteneği bozulmaktadır. Hiperglisemi insülin sekresyonunu uyarmakta ve böylece hiperinsülinemiye indüklemektedir. Yüksek VLDL konsantrasyonu, HDL kolesterolün düşmesine ve oldukça aterojenik olduğu bilinen LDL partiküllerinin oluşmasına yol açmaktadır. Yağlanan olan karaciğer, C-reaktif protein (CRP) ve pıhtılaşma faktörleri gibi diğer birçok kardiyovasküler risk belirtecini de aşırı üretmektedir. NAFLD yaygın olarak insüline direnci olan obez ve bazen de insüline direnci olup obez olmayan MetS'li bireylerde de gözlenmektedir. İnsülin direnci/metabolik sendromun nedenlerini ve sonuçlarını gösteren “Metabolik NAFLD”nin patofizyolojisi Şekil 2.2’de verilmiştir [72]. Aşırı yeme ve fiziksel hareketsizlik NAFLD’ye zemin hazırlamaktadır. Fazla glikoz, fruktoz ve amino asitler, NAFLD’de karaciğerde TG’ye dönüştürülmektedir [73]. Aşırı yeme kilo artışıyla bel çevresinin genişlemesine, hipoksiye, artan fibroze ve hücre ölümüne yol açmaktadır. Ölü adipositler, TNF- α gibi sitokinler ve monosit kemoatraktan protein-1 gibi kemokinler üreten makrofajlarla çevrilidir. Bu, insülinin lipolizini inhibe etme, yani SYA salınımını inhibe etme yeteneğini bozmakta ve insüline duyarlılaştırıcı sitokin adiponektin eksikliğine yol açmaktadır. Bu da intrahepatoselüler TG sentezini teşvik etmektedir. İnsülinin glukoz ve VLDL üretimini baskılama yeteneği bozulmakta ve bu durum hafif hiperglisemi ve hiperinsülinemi, hipertrigliseridemi ve düşük HDL kolesterol konsantrasyonu ile sonuçlanmaktadır. Yağlı karaciğer ayrıca ALT, AST ve GGT, CRP ve pıhtılaşma faktörleri gibi karaciğer enzimleri gibi birçok faktörü de aşırı üretimiyle karakterizedir [74].



Şekil 2.2. Metabolik NAFLD'nin patofizyolojisi [72]

Mikrobiyal bir dünyada yaşamının gereği olarak sıklıkla enfeksiyon ve yaralanma ile karşı karşıya kalınmaktadır. Bunları savuşturmak için tepki olan inflamasyon meydana gelmektedir. İnflamasyonu tanımlamak için hala kullanılan ısı ve ağrı ile kızarıklık ve şişme kavramları ilk defa milattan sonra birinci yüzyılda Romalı doktor Cornelius Celsus tarafından kullanılmıştır. Kelimenin kökeni Latince ateşe vermek anlamına gelen “inflammare” ye dayanmaktadır. Kronik inflamasyon, devam eden aktif inflamasyon yanıtı ve doku yıkımı ile karakterize patolojik bir durumdur. Makrofajlar, nötrofiller ve eozinofiller dahil olmak üzere bağışıklık hücrelerinin çoğu, kronik inflamasyon patolojisinde doğrudan veya inflamatuvar sitokin üretimi ile yer almaktadır. İnflamasyonun; kanser, diyabet nörodejeneratif, kardiyovasküler, otoimmün hastalıklar dahil olmak üzere yaşa bağlı çok çeşitli hastalıklarda ciddi bir rolü olabileceği düşünülmektedir [75-77]. TNF- α , esas olarak monositler ve makrofajlar tarafından sentezlenen 212 aminoasitten oluşan üç monomerik bir glikoprotein yapısıdır. Otoimmün hastalıklarda inflamasyonun başlamasında ve ilerlemesinde önemli role sahiptir. Başta lipopolisakkaritler olmak üzere sentezini ve salınımını başlatan birçok uyarıcı vardır. Hem membranlı hem de çözünür formu biyolojik olarak aktiftir [78]. IL-6, T ve B hücrelerinin farklılaşmasında, antikor yapımında ve akut faz cevabında önemli rol oynamaktadır. Aynı şekilde IL-6 romatoid artritteki halsizlik, anemi ve lipid metabolizmasındaki değişiklikler gibi sistemik bulguların önemli ölçüde

sorumlu olarak görülmektedir. IL-6 aktivasyonunun inhibe edilmesi, birtakım immün inflamatuvar hastalık tedavisinde düşünülen yeni bir yöntem olarak karşımıza çıkmaktadır [79]. CRP “C fraksiyon proteini” şeklinde isimlendirilen akut faz proteini olarak tanımlanmaktadır. İlerleyen enfeksiyon durumunda artış gösterdiği için başlarda enfeksiyon belirteci olarak görülmüştür. Vücuttaki inflamasyon sonucu IL-6 stimüle edilerek karaciğerde sentezlenip yine karaciğerde metabolize edilmektedir. CRP’nin antiinflamatuvar etkisiyse nötrofil aktivasyonunu ve dokulara göçünü engelleyip sitokinlerin oluşmasını ve adezyon moleküllerinin ekspresyonunu azaltarak gerçekleşmektedir [80]. İnflamasyon, IR, diyabet ve ilgili hastalıkların gelişimi ile ilişkili kritik süreçlerden biridir ve obezite artık kronik düşük dereceli bir inflamasyon durumu olarak kabul edilmektedir. Obezite, genişleyen yağ dokusunun makrofajlar tarafından infiltrasyonuna ve proinflamatuvar sitokinlerde seviyelerin artmasına neden olmaktadır. Obezitede artan sitokin salınımının ilk göstergesi, 1990’ların başında obez farelerin yağ dokusunda proinflamatuvar bir sitokin olan TNF’nin artan ekspresyonunun tanımlanmasıyla sağlanmıştır. TNF, yağ dokusunda eksprese edilmekte ve yağ dokusu tarafından salgılanmaktadır. TNF seviyeleriye yağlanma derecesi ve ilişkili IR ile ilişkilidir [81]. Adipoz doku, IL-6’nın da ana kaynaklarından biridir. Günümüzdeyse obezitenin arka planında, IL-6’nın birçok mediatörden biri olduğu savunulmaktadır. Yağ dokusundan türetilen IL-6’nın yağ dokusuna özgü gen ekspresyonu, TG salınımı, lipoprotein lipaz aşağı regülasyonu, insülin duyarlılığı ve benzeri dahil olmak üzere çeşitli mekanizmalar yoluyla metabolizma üzerinde bir etkiye sahip olabileceği bilinmektedir [82].

Serbest radikaller, insan vücudunda doğal olarak üretilen reaktif bileşikler olup olumlu (örneğin bağışıklık sistemi üzerinde) veya olumsuz (örneğin lipitler, proteinler veya DNA oksidasyonu) etki gösterebilmektedir. Bu zararlı etkileri sınırlamak için bir organizmanın karmaşık bir korumaya sistemi olan antioksidan sisteme ihtiyacı bulunmaktadır. Bu sistem antioksidan enzimlerden (katalaz, glutatyon peroksidaz, süperoksit dismutaz) ve enzimatik olmayan antioksidanlardan (örneğin E vitamini [tokoferol], A vitamini [retinol], C vitamini [askorbik asit], glutatyon ve ürik asit) oluşmaktadır. Serbest radikal üretimi ve antioksidan savunma arasındaki dengesizlik, yaşlanma süreçlerinde ve hatta bazı patolojilerde yer alabilen oksidatif stres durumuna yol açmaktadır [83]. Farklı antioksidanların serum veya plazma konsantrasyonları laboratuvarlarda ayrı ayrı ölçülebilse de bu, zaman alıcı ve maliyetli olup karmaşık teknikler gerektirmektedir. Farklı antioksidan moleküllerin ayrı ayrı ölçülmesi pratik olmadığından vücudun toplam antioksidan kapasitesi ölçülmekte ve bu

metoda toplam antioksidan kapasite (TAC) ya da toplam antioksidan aktivite (TAA) başka eş anlamlı ifadeler olarak toplam antioksidan gücü (TAOP) toplam antioksidan durumu (TAS) ve toplam antioksidan tepkisi de kullanılmaktadır [84]. İnflamatuar süreçler de oksidatif strese neden olmakta ve hücrel antioksidan kapasitesini azaltmaktadır. Aşırı üretilen serbest radikaller, hücre zarı yağ asitleri ve proteinlerle reaksiyona girerek bunların işlevlerini kalıcı olarak bozmaktadır. İnflamatuar süreçler aynı zamanda oksidatif stres yoluyla hücrelerde deoksiribonükleik asit (DNA) mutasyonlarını indükleyebilmektedir. Bu durum, bir sistemdeki serbest radikallerin ve aktif ara ürünlerin üretilmesi, sistemin bunları nötralize etme ve ortadan kaldırma yeteneğini aştığında ortaya çıkmaktadır. Oksijen ve nitrojenin reaktif ara maddeleri, DNA'yı doğrudan oksitleyebilmekte veya DNA onarım mekanizmalarına müdahale edebilmektedir. Bu reaktif maddeler ayrıca proteinler, karbonhidratlar ve lipitler ile hızlı bir şekilde reaksiyona girebilmekte ve türev ürünler, DNA mutasyonuna kadar hücre içi ve hücreler arası homeostazda yüksek bir bozulmaya neden olabilmektedir [77, 85]. Abdominal obezitenin, insülin direncine bağlı ve sıklıkla metabolik sendrom olarak adlandırılan aterotrombotik inflammatuar anormalliklerin arkasındaki temel itici güç olduğuna dair kanıtlar bulunmaktadır. Ayrıca visceral yağ dokusu miktarının ve karaciğer yağlanması abdominal obezite ile metabolik sendromun özellikleri arasındaki bağlantıdan sorumlu önemli faktörler olduğu bildirilmektedir. Aşırı visceral adipoz doku/karaciğer yağlanmasıyla ilişkili inflammatuar profilin, subkutan adipoz dokusunun hiperplazi yoluyla genişleyememesinin ve pozitif bir enerji dengesinden kaynaklanan kronik enerji fazlasını depolayan koruyucu bir metabolik lavabo görevi görmemesinin bir sonucu olabileceği ileri sürülmektedir [86]. Oksidatif stres, Mets ile ilişkili patojenik mekanizmalarda önemli bir rol oynamaktadır. Artan bel çevresi ve abdominal obezitenin reaktif oksijen türlerinin (ROS) salınımını ve birikimini artırarak ya da antioksidan kapasitesini azaltarak oksidatif stres gelişiminde önemli bir rol oynadığı belirtilmektedir. Oksidatif stresin artan bel çevresi ile ilişkisi; makrofajlarla infiltre olan tipik beyaz adipoz dokunun artan yağ birikimine (adipositlerin genişlemesi) atfedilebilmektedir. Adipositler, makrofajlarla birlikte, Nikotinamid Adenin Dinükleotit Fosfat oksidaz (NADPH oksidaz) izoformlarının aktivitesinde artışa yol açan proinflammatuar sitokinler ve ROS (reaktif oksijen türleri) üretmekte ve daha yüksek oksidatif stres durumuna yol açmaktadır [87].

2.2. Beslenme Modelleri

DSÖ 2018 Küresel Sağlık Gözlemevi Verilerine göre, KVH, tip 2 DM kanser ve kronik solunum yolu hastalıkları gibi bulaşıcı olmayan hastalıklar Dünya’da önde gelen ölüm nedenidir. Örneğin ülkemizde ölümlerin %89’u bulaşıcı olmayan hastalıklardan kaynaklanmakta ve bunların %16’sı 30 ila 70 yaşındaki insanları etkilediği için erken yaş ölümleri olarak belirtilmektedir [88]. Bazı yaşam tarzı değişiklikleri ve sağlıklı beslenme alışkanlıklarının benimsenmesinin bulaşıcı olmayan hastalıkların önlenmesinde etkili olacağı belirtilmektedir [14].

Beslenme epidemiyolojisindeki geleneksel analizler, hastalıkların bir veya birkaç besin veya besin ögesi ile ilişkisini incelemektedir. Bu, her ne kadar oldukça değerli bir analiz şekli olsa da bazı kavramsal ve metodolojik kısıtlamaları içermektedir. İlk olarak, insanlar izole edilmiş besin ögeleriyle değil, birbiriyle etkileşim içinde olması muhtemel birçok besin ögesini içeren farklı gıdalar tüketerek beslenmektedir. İnsanlar üzerinde yapılan çalışmalarda besin ögeleri arasındaki karmaşık etkileşimleri değerlendirmek için “tek besin ögesi” yaklaşımı yetersiz kalabilmektedir (örneğin, C vitamini varlığında artan demir emilimi). İkinci olarak, bazı besin ögeleri (potasyum ve magnezyum gibi) arasında yüksek düzeyde etkileşim bulunmaktadır. Bu durum besin ögelerinin etkilerini ayrı ayrı incelemeyi zorlaştırmaktadır çünkü tek bir modelde bulunduklarında besin ögelerinin bağımsız varyasyon derecesi önemli ölçüde azalmaktadır. Üçüncüsü, tek bir besin ögesinin etkisi küçük ölçüde olduğundan tespit etmesi imkânsız olabilirken birden fazla besin ögesinin kümülatif etkisini gözlemlemek daha mümkün olmaktadır. Ayrıca besin ögesi alımı genellikle diyet modelleriyle ilişkili olduğu için, “tek besin ögesi” tüketimi üzerine yapılan analizler diyet modellerinin de etkisiyle karıştırılabilmektedir [89]. Buna örnek olarak yapılan bir çalışmada diyetle alınan yağ miktarı azaldıkça meyve, sebze, posa, tam tahıl gibi besinlerin daha fazla tüketildiği bunun da kardiyovasküler hastalıklarla doğrudan ilişkili olduğu gözlemlenmiştir [90].

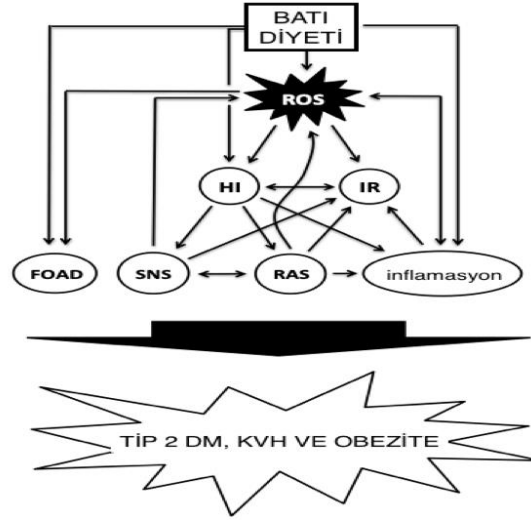
Diyet modelleri, mevcut alışkanlıklarla tüketilen besinlerle bağlantılı olarak bunların tüketim miktarları, oranları, kombinasyon veya çeşitliliği ile tüketim sıklığı gibi faktörleri hesaba katmaktadır [44]. Diyet modelleri için genel bir tanımlayıcı geliştirmek adına iki tane genel yaklaşım şekli kullanılmıştır. “*A posteriori*” olarak adlandırılan ilk yaklaşım, elde bulunan diyet verilerine dayanmaktadır. “*A priori*” olarak adlandırılan ikinci yaklaşım ise farklı diyet bileşenlerinin sağlık üzerine olumlu veya olumsuz etkilerini içeren daha önceki verilere dayanmaktadır. İki yaklaşımın da kendince güçlü ve zayıf yönleri bulunmaktadır.

Diyet modellerinin sağlık göstergelerine etkisi beslenme epidemiyolojisi için oldukça önemli görölse de epidemiyolojik çalışmalarda diyetle dair verileri toplamanın hiç de kolay olmadığı bilinmektedir [91]. Diyet modelleri doğrudan ölçülemediğinden, geliştirilen farklı yöntemlerle besin tüketim kayıtları kullanılarak diyet modelleriyle ilgili karakterizasyonlar sağlanmaktadır [92]. Çeşitli diyet modelleri için farklı puanlama sistemleriyle değerlendirme yöntemleri mevcuttur. Örneğin, ABD Tarım Bakanlığı'nın oluşturduğu Sağlıklı Beslenme İndeksi, günlük gereken besin ihtiyacı bilgisine dayalı bir sağlıklı beslenme ölçme yöntemidir. Bu indeks toplam yağdan gelen enerji, doymuş yağdan gelen enerji, kolesterol, meyve, sebze, tahıl, süt, et, sodyum tüketimi ve besin çeşitliliğini sorgulayarak belli puan aralıklarında kişilerin ne kadar sağlıklı beslendiğini göstermeyi amaçlamaktadır [93]. Yine bilim çevrelerince sıkça çalışılan Akdeniz diyeti ve DASH diyeti için de farklı skorlama yöntemleri kullanılarak oluşturulan değerlendirme yöntemleri mevcuttur [17, 94]

Farklı dönemlerde pek çok beslenme modeli ortaya çıkmış, bazıları güncelliğini ve sürdürülebilirliğini korurken bazıları sadece belli bir dönemde popülerken sonralarında daha az çalışmaya konu olmuştur. İnsanlar farklı beslenme modellerine daha çok kilo verme, ideal beden algısı, medyanın etkisi gibi sebeplerle yönlense de tamamen bilimsel açıdan yaklaşıldığında; diyabet, kalp hastalıkları obezite, bağırsak mikrobiyotası gibi günümüzün önemli sağlık konularının farklı beslenme şekilleriyle olan ilişkisini konu alan birçok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalarda en çok öne çıkan diyet tipleri ise; Akdeniz tipi beslenme modeli, Batı tarzı beslenme modeli, DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension, Hipertansiyonun Önlenmesi için Diyet Yaklaşımları) diyeti, glutensiz diyet, MIND (Mediterranean-DASH Intervention for Neurodegenerative Delay, Nörodejeneratif Gecikme için Akdeniz-DASH Müdahalesi) diyeti, vejetaryen beslenme tipleri, FODMAP (fermente edilebilir oligo-di-mono-sakkaritler ve polioller) diyeti, çok düşük kalorili diyetler, düşük karbonhidratlı ve düşük yağlı diyetler ve yüksek proteinli diyetlerdir. [95-100]. 1960-1990 dönemini kapsayan DSÖ veri tabanından alınan ölüm istatistikleri, olağandışı bir şeyin Akdeniz nüfusunun sağlığını yararlı bir şekilde etkilediğine dair ilgi çekici kanıtlar sağlamıştır. Son otuz yılda biriken kanıtları değerlendiren son makalelerde, geleneksel Akdeniz diyetinin sağlıklı bir diyet için birkaç önemli kriteri karşıladığı sonucuna varılmıştır. Geleneksel Akdeniz diyetinin daha uzun hayatta kalma ile ilişkili olduğu yapılan pek çok çalışmayla ortaya konmuştur. Çalışmamızın temel konularından biri olan Akdeniz diyeti bu bölümün sonunda daha detaylı anlatılacaktır [101].

Batı tipi beslenme modelini diğer beslenme modellerinden ayıran en büyük fark makronütrienlerin günlük enerjiyi sağlama oranlarına bakıldığında daha düşük karbonhidrat, daha yüksek yağ yüzdesine sahip olması, yüksek miktarda tuz, rafine şeker ve doymuş yağ tüketilirken posanın az tüketilmesi ve toplam tüketilen kaloringin diğer beslenme türlerine kıyasla çok daha fazla olmasıdır. Karbonhidrat yüzdesi diğer beslenme modellerine göre düşük olmakla birlikte rafine tahıl ve şeker tüketiminin batı tipi beslenme modelinde daha fazla olması tüketilen karbonhidratın kalitesini de düşürmektedir [102]. Bu beslenme modelinin diğer önemli özelliği de PUFA'lardan omega-6 yağ tüketiminin artmasıyla önceleri sağlıklı bir dengede olan omega-6/omega-3 oranının bozulmasıdır [103]. Batı tipi beslenme modelinin metabolik sendrom riskini %18 artırdığına dair çalışma verileri mevcuttur. Sağlıksız beslenme modelleri ve fast-food tüketiminin kilo alımı ve obeziteyle direkt ilişkili olduğu bilinmektedir. Yakın zamanda yayımlanan bir sistematik inceleme, şekerle tatlandırılmış içeceklerin sık tüketiminin kilo alımı ve obeziteyle ilişkili olduğunu göstermektedir [104].

Yakın insanlık tarihi boyunca diyet ve yaşam tarzında meydana önemli değişikliklerle diyetle ilişkili ROS üretimi ve oksidatif stres artışına, hiperinsülinemi ve IR gibi ciddi metabolik bozulmalara neden olmaktadır. Bunların tümüyle sempatik sinir sistem ve reninangiotensin sistem gibi metabolik sistemlerin anormal aktivasyonu uygarlık hastalıklarının (tip 2 DM, KVH vb.) gelişiminde çok önemli rol oynamaktadır (Şekil 2.3). Batı beslenmesinin kanda postprandiyal lipit ve glikoz pikiyle de ilişkili olduğu bilinmektedir. Bu etki serbest radikal artışından kaynaklanmaktadır. Bu beslenme modelinde omega-6 yağ asitlerinin tüketimi arttığından omega-6/omega-3 oranı artmakta, bu oran arttıkça diyetin proinflamatuvar ve protrombotik etkisi oluşmakta ve tip 2 DM ve KVH gibi hastalıklar için risk oluşturmaktadır [103].



Şekil 2.3. Batı beslenme modelinin obezite ve kronik hastalıkları geliştirme mekanizması [103]

Batı beslenmesinde sık kullanılan, özellikle kalorili olmayan tatlandırıcılar gibi katkı maddelerinin de sağlık üzerine olumsuz etkileri olduğu bilinmektedir. Örneğin; sakkarin, sukraloz, aspartam, asesülfam-k ve diğer kalorisiz yapay tatlandırıcıların özellikle glikoz intoleransına ve dolaylı olarak kilo artışına sebep olduğu gösterilmiştir. Bu beslenme modelindeki sık sık atıştırma alışkanlığı ve sakkaroz içeren gıdaların tüketimi yüksek insülin gereksinimi sebebiyle pankreas β -hücrelerine aşırı baskı yapmaktadır. Beta hücreleri ise yüksek insülin gereksinimine kolay uyum sağlayamadığından bu durum zaman içinde hipertrofi ve aşırı duyarlılık sebebiyle hiperinsülinemiye sebep olabilmektedir. Bu disfonksiyon aynı zamanda yağ depolanmasına, lipolizi engellemeye, iştah artışına, hiperfajiye, kilo artışına, sonuç olarak da obeziteye sebep olmaktadır [105].

Obeziteyle birlikte özellikle hipertrofik yağ dokusunun da kronik inflamasyonla ilişkili olduğu bilinmektedir. Adipoz doku makrofajlarının hipertrofik adipositlerle birlikte obezitede karşılaşılan benzersiz subklinik proinflamatuvar sinyal zincirini başlatan anahtar hücreler olduğu düşünülmektedir. Makrofajlar, B ve T lenfositleri ve $\text{TNF-}\alpha$, IL-1, IL-6, IL-17 dahil olmak üzere yukarı regüle edilmiş proinflamatuvar sitokinlerin obeziteye katkıda bulunduğu bildirilmiştir [106].

Tipik Batı diyeti yüksek miktarda doymuş yağ, sakkaroz ve fruktoz, kırmızı et proteini, sodyum ve düşük miktarlarda tekli doymamış ve çoklu doymamış yağ asidi içermektedir. Batı tipi beslenme; artan obezite, tüm nedenlere bağlı ölüm, kanser, böbrek hastalığı, osteoporoz, hipertansiyon, tip 2 diyabet ve hiperkolesterolemi insidansı ile ilişkilendirilmektedir. Buna karşılık, Akdeniz diyeti esas olarak zeytinyağı, meyve, sebze

gibi bitkisel kaynaklardan ve kümes hayvanları ve deniz ürünlerinden elde edilen proteinlerden elde edilen yüksek miktarda tekli doymamış yağlardan oluşmaktadır. Akdeniz diyeti tüketimi, diyabet, kanser, kardiyovasküler hastalık ve Alzheimer riskinin azalmasıyla ilişkilendirilmiştir [107]. Bu özelliklerine bakıldığında iki beslenme tipinin birbirinin zıttı olduğu görülmektedir. Bu beslenme şekillerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada diyetlerin içeriği Tablo 2.3'te örnek olarak gösterilmiştir [108].

Tablo 2.3. Batı ve Akdeniz tarzı diyetlerin diyet kompozisyonu [108]

	Batı tipi diyet*	Akdeniz diyeti**
	Total kaloringin %'si	
Protein	16	16
Karbonhidrat	54	52
Yağ	31	32
	Total Yağın %'si	
Doymuş	39	25
Tekli doymamış	35	50
Çoklu doymamış	25	25
ω-6:ω-3	15:1	3:1
Kolesterol (mg/Cal)	0,16**	0,15**
Lif (diyetin %'si)	9	13
Tuz (diyette g/100g)	0,75	0,15
	Ana Bileşen Farkı	
Bileşenler	Domuz yağı	Balık yağı
	Sığır don yağı	Zeytinyağı
	Tereyağı	Tereyağı
	Yumurta	Yumurta
	Kolesterol	Balık unu (fish meal)
	Kazein	Siyah ve garbanzo fasulyesi yağı
	Laktalbumin	Buğday unu
	Dekstrin	Meyve püresi
	Yüksek fruktozlu mısır şurubu	Sükroz
	Sükroz	
*: USDA tarafından yayımlanan NHANES verileri		
**: 256 MG/GÜN CİVARINDA		

ABD'de hipertansiyonun artan prevalansı ile teşvik edilen DASH diyeti, 1990'ların ortalarında geliştirilmiştir [109]. Bu beslenme modelinin uygulanmasındaki asıl amaç hipertansiyonlu bireylerin dengeli ve uygun bir şekilde beslenerek hayatlarını en sağlıklı şekilde sürdürmelerini sağlamaktır. Alkol ve tuz tüketiminin kan basıncı üzerinde olumsuz etki gösterdiği bilinmektedir. DASH beslenme modeliyle ilgili yapılan çalışmalarda sebze ve meyve ağırlıklı beslenen bireylerin kan basınçlarının daha dengeli ve normal seyrettiği gösterilmiştir ve bu bireylerde hipertansiyon ve inme görülme oranının da azaldığı bu

çalışmalarla desteklenmiştir [110]. DASH beslenme modeli gıdaların içinde bulunan besin öğelerinin etkilerinin kombinasyonu gözlemlenerek geliştirilmiştir. Bu beslenme modelinde, sebze ve meyveler, tam tahıllar, yağsız veya az yağlı süt ürünleri, balık, tavuk gibi beyaz et ürünleri, kurubaklagiller ve sert kabuklu yemişler, bitkisel sıvı yağların tüketimi önerilmektedir. DASH beslenme modelinde günlük total enerjinin %27'sinin (%6'sı doymuş yağlardan olmak üzere) yağlardan, %18'inin proteinlerden, %55'inin ise karbonhidratlardan alınması hedeflenmektedir. Günlük kolesterol alımının ise en fazla 150 mg olması önerilmektedir. Doymuş yağ ve şeker oranı yüksek gıdaların alımı ise sınırlandırılmaktadır. Günlük sodyum tüketiminin en fazla 2300 mg olması gerektiği belirtilmekle beraber 1500 mg sodyum tüketiminin kan basıncını dengelemede daha etkili olduğu vurgulanmaktadır. DASH, sodyum oranı azaltılmış bir beslenme modeli olmamakla birlikte sodyum içeren işlenmiş sert kabuklu yemişler, tam tahıllar ve az yağlı süt ürünlerinin tüketiminin azaltılmasıyla etkisini artırmaktadır [111-113].

Glutensiz diyetin kökeni, çocuk doktoru ve bilim adamı Willem Karl Dicke tarafından çölyak hastalığının diyet tedavisine ilişkin bir raporda ilk kez ortaya çıktığı 1941 yılına kadar uzanmaktadır. Günümüzdeyse çölyak dışı gluten duyarlılığı, irritabl bağırsak sendromu (IBS), diyabet, inflamasyon ve obezitenin yönetimi dahil olmak üzere çeşitli ek sağlık amaçları için uygulanmaya ve araştırılmaya devam etmektedir. Diyetin klinik ve pratik kullanımlarına ek olarak glutensiz beslenme hareketi konusundaki araştırmalara olan ilgi git gide artmaktadır [114].

MIND diyeti, bazı düzeltmelerle birlikte Akdeniz ve DASH yeme kalıplarının bir melezi olarak beyin sağlığını korumak için sağlanan yeni bir sağlıklı beslenme modeli olarak ortaya çıkmıştır. Diyet, özellikle meyveler ve yeşil yapraklı sebzeler olmak üzere bitki bazlı gıdaların alımının artmasını ve hayvansal bazlı ve yüksek doymuş yağlı gıdaların tüketiminin azalmasını vurgulamaktadır. Bu beslenme şekli beyin için sağlıklı on bileşen içerirken ve beş sağlıksız bileşenden yoksundur. Sağlıklı bileşenleri yeşil yapraklı sebzeler, diğer sebzeler, sert kabuklu yemişler, kırmızı yemişler (çilek, böğürtlen vb.), kurubaklagiller, tam tahıllar, balık, kümes hayvanları, zeytinyağı ve şarap (sosyal normlara ve inanca aykırı olmadığı sürece) oluştururken; kırmızı etler, tereyağı ve margarin, peynir, hamur işleri ve tatlılar ve kızarmış veya hızlı yiyecekler sağlıksız bileşenleri oluşturmaktadır [16, 115].

Vejetaryen beslenme modeli, günlük beslenme örüntüsünde bitkisel gıdaların yoğunlukla tüketildiği bir beslenme şeklidir [116]. Vejetaryen beslenme modeli, tüketilen

hayvansal gıdalardaki sınırlamalara göre farklı çeşitlerde adlandırılmaktadır. Örneğin vegan beslenmesinde hayvansal hiçbir besin tüketilmemekte, yalnızca bitkisel kaynaklı gıdalar günlük diyetle yer almaktadır [117]. Lakto vejetaryen beslenme modeli; bitkisel kaynaklı gıdaların yanında hayvansal gıdalardan süt ve süt ürünlerinin tüketildiği bir vejetaryen beslenme modelidir. Ovo vejetaryen beslenme modelindeyse bitkisel kaynaklı gıdalarla birlikte yumurta da tüketilirken et ve süt ürünleri tüketilmemektedir. Lakto-ovo vejetaryen beslenme modelinde hayvanların sadece canlıyken ürettiği süt ve yumurta tüketimi mevcuttur. Semi-vejetaryen beslenme modelindeyse bitkisel kaynaklı gıdalarla birlikte belli miktarda kümes hayvanları eti ve su ürünleri eti tüketilmektedir [118-120].

İnce bağırsakta yavaş emilen ya da sindirilmeyen tüm kısa zincirli karbonhidratların lümeni genişleterek bağırsak üzerinde benzer etkileri olduğu için alımının kısıtlanmasının birlikte düşünülmesi gerektiği varsayılmıştır. Bu karbonhidrat gruplarına bilinen bir toplu terim yok olmadığı için fermente edilebilir, oligosakaritler, disakaritler ve monosakaritler ve polioller (FODMAP) adı verilmiştir. Bunların diyetle alımlarını azaltarak IBS'li hastalarda abdominal semptomların visceral duyarlılığı olan hastalarda hafifleyeceği varsayılmış ve daha sonra düşük bir FODMAP diyeti tasarlanmıştır. Son 12 yılda, diğer yönlerin yanı sıra, FODMAP'lerin etki mekanizmaları, besin içeriği ve diyetin etkinliği yoğun bir şekilde incelenmiştir. Dünyanın birçok yerinde, düşük FODMAP diyeti artık IBS için bir ön basamak tedavisi olarak kabul edilmektedir [121].

2.2.1. Akdeniz tipi beslenme modeli

Akdeniz tipi beslenme modeli 5000 yıldan fazla sürede gelişen ve birçok farklı medeniyetin mensup olduğu üç ana tek tanrılı dinin (Yahudilik, Hristiyanlık ve İslam) beslenme kurallarından etkilenecek oluşmuş, bu medeniyet ve kültürlerin birbirleriyle etkileşimleriyle eklemelerle değişime uğramış bir beslenme şeklidir. Bunun sonucu olarak Akdeniz tipi beslenme modeli Akdeniz bölgesinde bulunan farklı yemek kültürlerinin tek bir modelde ifade edilmiş halidir [122]. Farklı beslenme kültürlerinden bahsedilse de Akdeniz'de hâkim olan bütün beslenme kalıpları birçok ortak özelliğe sahiptir ve bu durum hepsinde zeytinyağının merkezi bir konuma sahip olmasından kaynaklanmaktadır. Bu nedenle, Akdeniz tipi beslenme modelini Akdeniz bölgesinin zeytin yetiştirilen bölgelerinde 1950'lerin sonlarında Birinci Dünya Savaşı'nın etkileri azalıp fast-food beslenmenin henüz bu bölgelerde bilinmediği zamanlarda uygulanan beslenme düzeni olarak tanımlamak, tamamen doğru olmasa da uygun görülmektedir [123]. Güney Avrupa'da bulunan Dr.

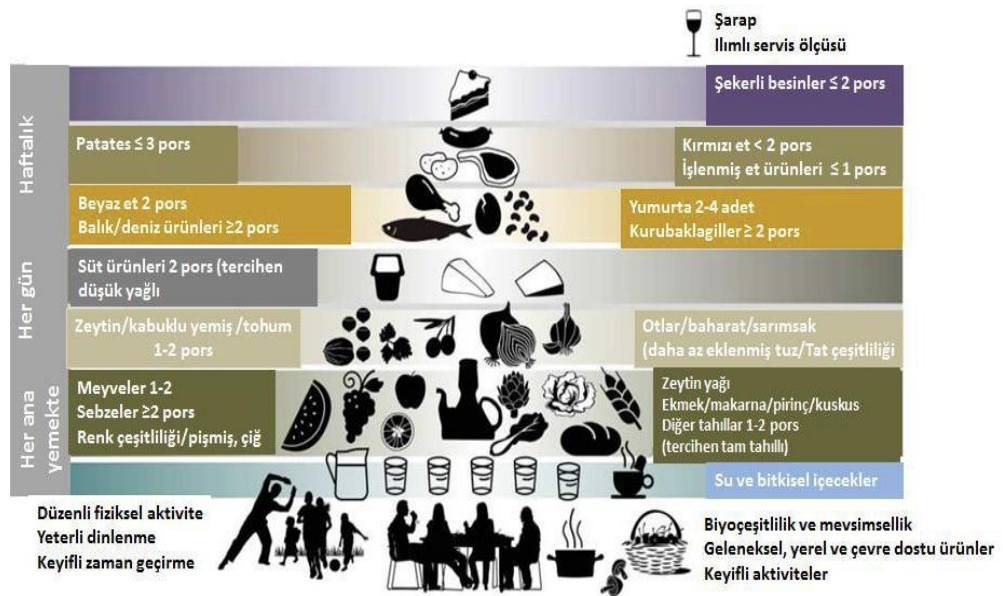
Grande Covian ve arkadaşlarının bu bölgede koroner kalp hastalığı (KKH) oranlarının son derece düşük olduğuna dair klinik gözlemleri, 1960'larda Ancel Keys tarafından koordine edilen ünlü "Yedi Ülke Çalışması"nın geliştirilmesine yol açmıştır. Bu çalışmada yedi ülkede takip edilen 16 popülasyonda KKH oranlarında 10 katlık bir fark gözlemlenmiştir. Çalışmanın sonunda doğal olarak bu kadar büyük bir farkın neden görüldüğü sorusu gündeme gelmiştir ve bu, muhtemelen çalışmanın beslenme bilimi dünyasına en önemli katkılarından biri olmuştur. Çalışılan tüm popülasyonlardan ayrı ayrı diyet verileri toplanarak ve doymuş yağ tüketiminin KKH insidansı ve ölüm oranlarıyla güçlü bir ilişkisinin olduğu bulunmuştur [123-125]. Akdeniz popülasyonlarının sadece KKH'de değil aynı zamanda diğer önemli morbidite ve mortalite nedenlerinde de daha düşük bir insidansa sahip olduğu açık bir şekilde görülmüştür. Sonrasında Akdeniz popülasyonlarında beslenme alışkanlıklarına yönelik yapılan çalışmalarda, bu beslenme şeklinin sadece düşük miktarda doymuş yağ içeren bir diyet tüketiminden daha fazlası olduğu ve KKH dışındaki hastalıklar için etkilerinin olabileceği görüşü bilim çevrelerine hızla yayılmıştır. 1980'li yıllardan beri yapılan biyokimyasal, klinik ve epidemiyolojik çalışmalar, Akdeniz tipi beslenme modelinin sağlığa yararları için sağlam bir biyolojik temel sağlamıştır [126].

Akdeniz tipi beslenme modeli birçok sağlık göstergesiyle ilişkilendirilen bir beslenme şeklidir. Bu beslenme modelinde bol miktarda bitkisel kaynaklı gıdalar (meyve, sebze, ekmek, diğer tahıl türleri, patates, kurubaklagiller ve sert kabuklu yemişler), temel yağ kaynağı olarak zeytinyağı, süt ürünleri (özellikle peynir ve yoğurt) ve orta miktarda balık ve kümes hayvanları, haftada birkaç defa yumurta, az miktarda kırmızı et tüketilmektedir. Dini ve sosyal normlara aykırı olmadığı sürece yemeklerle birlikte düşük ila orta miktarda şarap tüketimi kabul edilebilmektedir. Bu beslenme modelinde doymuş yağ az tüketilmektedir (günlük enerjinin %7-8'ini geçmeyecek şekilde) ve toplam yağ tüketimi günlük enerjinin %25-35'i arasında değişmektedir [16,122]. Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri (TEKHARF) 2003-2004 çalışmasında Türkiye'deki tüm coğrafi bölgelerden eşit sayıda seçilen yaklaşık 800 katılımcıyla ülkemizin genel beslenme alışkanlıkları ve günlük diyet örüntüsü incelenmiştir, son 10-22 yıl içinde ne gibi değişikliklerin olduğu saptanmıştır. Katılımcıların günlük enerji ve besin öğeleri alımıyla farklı besin gruplarından sağlanan günlük enerjide karbonhidrat, protein ve yağın dağılımı hesaplanmıştır. Çalışma sonuçlarına göre günlük total enerjinin %53,3'ü karbonhidratlardan, %13,7'si proteinlerden, %33'ü yağlardan sağlandığı görülmüştür. Günlük enerjinin karşılandığı besin gruplarına bakılınca özellikle tahıl ve tahıl ürünleri %37'lik bir yüzdeyle en çok tüketilen besin türü olmakla

birlikte günlük karbonhidrat tüketiminin %56'sını tahılların oluşturduğu görülmüştür. Protein tüketiminde de yine tahıllardan gelen protein oranının (%37), et (%20) ve süt ürünlerinden (%19) fazla olduğu göze çarpmaktadır. Günlük yağ tüketiminde görünür yağ (sıvı+katı) oranının %41 civarı, görünmeyen yağ oranının %59 olduğu saptanmıştır. Daha önceki çalışmalarla kıyaslandığında, protein, toplam yağ ve görünmeyen yağdan gelen enerjinin yüzdelere arttığı görülmüştür. Yine şeker tüketiminde artış görüldüğü bulgular arasındadır. Özellikle fast-food türü kızartmaya dayalı beslenme şeklinin %67-80 civarında arttığı görülmüştür. Geçmiş araştırmalara göre margarin tüketimi büyük ölçüde azalmış sıvı yağ tüketimi artış göstermişse de daha çok Ayçiçek yağı tüketildiği ve yine fast-food tüketimi kaynaklı, sıvı yağların kızartma şeklinde tüketilmesi göze çarpmaktadır [127].

2.2.1.1. Akdeniz tipi beslenme piramidi

İlk Akdeniz tipi beslenme piramidi Güney İtalya, Girit gibi ve yetişkin yaşam beklentisinin dünyada en yüksek olduğu, KKH, belirli kanserler ve diyetle ilgili diğer kronik hastalık oranlarının en düşük olduğu yerlerdeki popülasyonların beslenme alışkanlıkları baz alınarak 1960 yılında oluşturulmuştur. Aynı zamanda bu bölgede yaşayan insanların tarla ve mutfakta aktif olarak çalışması düzenli fiziksel aktivite içeren bir hayat tarzını oluşturmuş bu durum da düşük obezite oranlarıyla ilişkilendirilmiştir [16, 128]. Daha sonraları yapılan birçok çalışmayla bu diyet modeli ve piramidi sürekli geliştirilerek günümüzdeki Akdeniz tipi beslenme piramidi oluşturulmuştur (Şekil 2.4).



Şekil 2.4. Güncel Akdeniz diyeti piramidi [129]

Akdeniz tipi beslenme modelinin en önemli özellikleri şunlardır:

- Tekli doymamış yağ asitlerinin (esas olarak zeytinyağı) doymuş yağ asitlerine oranı oldukça yüksektir.
- Kurubaklagil tüketimi oldukça yüksektir.
- Rafine edilmemiş tahıl tüketimi oldukça yüksektir.
- Meyve tüketimi oldukça yüksektir.
- Sebze tüketimi oldukça yüksektir.
- Kırmızı et ve et ürünlerinin tüketimi oldukça düşüktür.
- Süt ve süt ürünlerinin tüketimi orta düzeydedir.
- Alkol tüketimi orta-düşük düzeydedir.

Bu sekiz özelliğin yanı sıra balık tüketimi de bu beslenme modelinin önemli özelliklerindendir ancak denize uzaklık durumuna göre farklılık göstermektedir. Beslenme özellikleri arasında bulunmasa da fiziksel aktivite de bu beslenme modelinin yapı taşlarındandır [129]. Besin öğelerine göre enerji dağılımına bakıldığında Akdeniz tipi beslenme modelinde günlük enerjinin %37'si yağlardan (tekli doymamış yağ asitlerinden (MUFA) %19, PUFA' dan %5, doymuş yağ asitlerinden (SFA) %9), %15'i proteinlerden ve %43'ü karbonhidratlardan geldiği görülmektedir [130].

Akdeniz tipi beslenme modeli, besin öğeleri bakımından incelendiğindeyse en temel besin basamağını oluşturan meyve ve sebzelerin birçok vitamin, mineral, antioksidanlar gibi sağlık için çok önemli bileşenleri içerdiği görülmektedir. Bu beslenme modelinin diğer önemli bir bileşeni olan kurubaklagil grubuysa demir, çinko, kalsiyum, magnezyum, B grubu vitaminlerinin birçoğu ve E vitaminini oldukça fazla içermektedir. Yine bu diyet tipinin olmazsa olmazı zeytinyağı (soğuk sıkım), B1, B2, C, yağda çözünen vitaminler ve LDL yönünden oldukça zengin doymuş ve trans yağ içermemektedir. Balık ve su ürünlerine bakıldığında elzem aminoasitleri, A, K ve B vitaminlerini, kalsiyum, çinko, iyot, fosfor minerallerini içerdiği görülmektedir. Omega-3 yağ asidiyse sadece deniz ürünlerinden değil sert kabuklu yağlı tohumlardan da gelmektedir. Dini ve sosyal normlara göre isteğe bağlı tüketilen şarap ise fenolik bileşenleri içermektedir [131]. Ancak Akdeniz bölgesinde yaşayan popülasyonlar günümüzde Batı tipi beslenme modelini uygulamaya daha meyilli olduğu için Akdeniz tipi beslenme modeli 50 yıl önceki haliyle yaygın ve de sıkı bir şekilde uygulanan bir beslenme modeli olmaktan epeyce uzaklaşmıştır [132].

2.2.1.2. Akdeniz tipi beslenme modeli ve sağlık üzerine etkisi

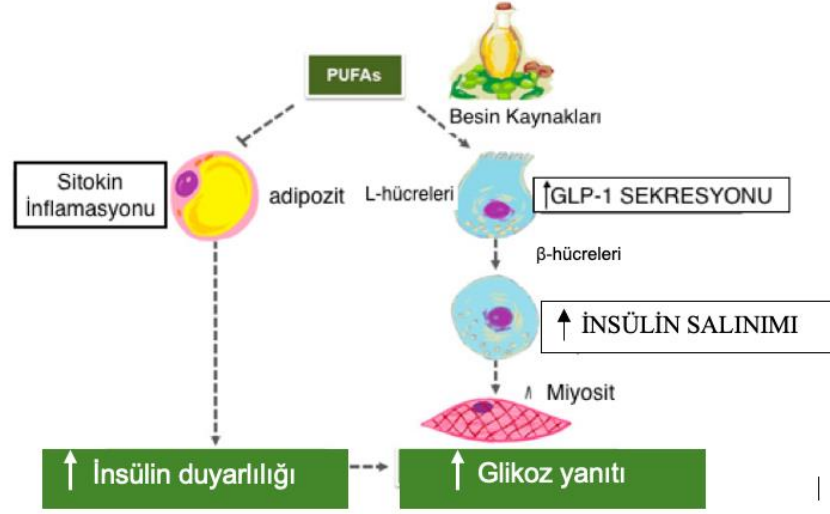
Akdeniz tipi beslenme modelinin metabolik sendrom riskini dűşürürken aynı zamanda metabolik sendrom parametrelerinin insidansını dűşürmede oldukça etkili bir beslenme ve hayat tarzı yaklaşımı olduğuna dair çeşitli epidemiyolojik veriler ve klinik çalışmalarından elde edilen kanıtlar mevcuttur. Besin ögelerince zengin bu beslenme biçiminde hem kilo verme hem kilo koruma durumlarında teröpetik etki sağlayan faydalı yağ asitleri, vitamin, mineral ve biyoaktif bileşenlerden zengin daha çok bitkisel kaynaklı olan birçok gıda tüketilmektedir [133]. Geniş çaplı deney ve kontrol gruplarıyla yapılan araştırmalarda Akdeniz tipi beslenme modeline uzun süre (en az beş yıl) uyan bireylerde metabolik sendrom insidansının %80'e kadar dűştüğü gözlemlenmiştir. Daha öne bu beslenme şeklini uygulamayan bireylerde bile yedi yıl boyunca Akdeniz beslenmesini uyguladıklarında abdominal obezitede, insülin direncinde azalma ve lipit profilinde iyileşme olduğu ve metabolik sendrom insidansının dűştüğü bildirilmiştir [134].

Akdeniz beslenmesinde her öğün taze meyve, sebze, salata tüketme alışkanlığı, yemeklerde zeytinyağı fazla miktarda kullanılsa da hem bu yağın hem de tüketilen yemeklerin sebze ve kurubaklagil ağırlıkta olması bu beslenme şeklinin hem hipokalerilik aynı zamanda tok tutucu ve besleyici olmasını sağlamaktadır. Bu özellikleriyle kilo yönetimini sağlamakta ve obeziteden koruyucu etki göstermektedir [135]. Akdeniz diyetinin, vücut ağırlığında %5'ten daha düşük bir azalmadan sonra bile diğer düşük enerjili diyet yaklaşımlarıyla kıyaslandığında obez bireylerde insülin direncinde daha büyük bir iyileşme ile ilişkili olduğunu kanıtlanmıştır. Ayrıca, insülin seviyesindeki ve IR'nin hesaplama yöntemi olan HOMA indeksindeki azalma bu beslenme modelinde daha erken gelişmiş ve uzun süre etkisini korumuştur [136 ve 137]. Akdeniz diyetine uyum arttıkça metabolik sendrom ve tip 2 DM riskinin ciddi oranlarla azalması muhtemelen bu diyet tipindeki bitkisel gıdalarının karmaşık matrislerindeki besin ögesi yoğunluğu ve diyetin genel olarak glisemik yükünün düşük olmasından kaynaklanmaktadır. Bu beslenme modelinde bulunan başlıca biyoaktif gıda bileşenleri; yani doymamış yağ asitleri, kompleks karbonhidrat ve lif, bitkisel protein, sodyum harici mineraller, fitosteroller ve polifenoller, genel olarak metabolik sendrom, Tip 2 DM ve KVH riski durumlarında çeşitli metabolik yolları faydalı bir şekilde etkileyecek şekilde sinerjik bir etkileşime giriyor gibi görünmektedir [20].

Obezitede işlevsiz yağ dokusunun adipozitlerin hipertrofisi ve hiperplazisi, kronik inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve sitokin ağının aktivasyonu ile olan ilişkisi IR'nin de temel

belirleyicisi, aynı zamanda tip 2 DM komplikasyonları gelişimi için de ana risk faktörlerindendir. Tip 2 DM ve prediyabet göstergesi olan IR, BGT için beslenme çok büyük önem arz etmektedir. Amerikan Diyabet Derneği kılavuzlarında Tip 2 DM'den etkilenen bireyler için tek bir beslenme yaklaşımı olmadığı, diyetisyenler tarafından kişisel metabolik hedefler, tercihler ve beslenme kalıpları dikkate alınarak uygun bir beslenme programı oluşturulması önerilmektedir. Bu temelde, Akdeniz tipi beslenme modelinin özellikle bitkisel kaynaklı glisemik indeksi düşük bir beslenme şekli olmasıyla glisemik hedeflerde etkili olduğu gösterilmiştir. Bu beslenme modelinde tahıllardan çözünmeyen lif, meyve ve sebzelerden çözünen lifler fazla miktarda tüketilmektedir. Özellikle tahıllardan gelen lif tip 2 DM insidansını azaltmaktadır. Bu durumun sebebi çözünmeyen lifin, sağlık için faydalı etkileri olan diğer birçok biyoaktif fitokimyasalları sağlayan tam tahıllı gıdalardan kolayca ayrışmaması olarak belirtilmektedir. Diyet lifi ayrıca kan basıncını düşürerek, insülin duyarlılığını artırıp IR riskini azaltarak, tokluk faktörleri olarak işlev gören bağırsak hormonlarının salgılanmasına etki göstererek ve antiinflamatuvar etki göstererek metabolik sendrom riskini azaltmaktadır [20 ve 21]. Diyet lifinin tokluk mekanizmasında da rolü büyüktür. Posalı besinler çiğneme süresini uzatarak hipotalamik histamin nöronlarını aktive etmekte, ventromedial hipotalamusla paraventriküler nükleustaki tokluk merkezinde yer alan H1 reseptörleriye bu nöronların aktivasyonu ile baskılanmaktadır. Bu aktivasyon visceral adipoz dokudaki lipolizi de artırmaktadır. Son olarak lif içeriği yüksek gıdalar içeriğindeki fazla su sebebiyle gastrit distansiyonu artırarak doyumunu sağlamaktadır [138].

Bu diyet modelinin PUFA ve MUFA yönünden oldukça zengin olması da glikoz metabolizmasının, insülin duyarlılığının, kan lipidlerinin ve KVH riskinin iyileştirilmesi açısından önemlidir. Esansiyel PUFA türlerinden linoleik ve α -linolenik asit Akdeniz tipi beslenme modelindeki zeytinyağı, yağlı tohumlar ve sebze gibi besinlerle oldukça fazla alınmaktadır. Obezitede disfonksiyonel yağ dokusu tarafından aşırı üretilen TNF- α , IL-6 ve resistin gibi proinflamatuvar sitokin ve kemokinler, insülinin hedef dokularında IR'yi tetikleyen hücre içi yolları aktive ederken PUFA'nın antiinflamatuvar potansiyelinin dolaylı olarak periferik insülin yanıtı ve gliko-metabolik durumu iyileştirebileceği belirtilmiştir. Ek olarak, PUFA postprandiyal hiperglisemiye sınırlayan GLP-1 hormonunun salgılanmasına etki etmektedir. Akdeniz tipi beslenme modelinde zeytinyağı, su ürünleri, sert kabuklu yemişlerin çokça tüketimiyle vücuda alınan PUFA'nın glisemik kontrolü nasıl sağladığı Şekil 2.5'te gösterilmiştir [20 ve 21].



Şekil 2.5. PUFA'nın glisemik kontrolü sağlama şekilleri [21]

Zeytinyağı, MUFA açısından da oldukça zengindir. MUFA'nın KKH riskinde %20 azalma ile ilişkili olduğu ve bu nedenle, diyetle yağ alımını azaltmak yerine, KKH'nin önlenmesi için doymuş yağ tüketimini azaltıp doymamış yağ tüketimini artırmak önerilmektedir [134]. Günlük beslenmede PUFA'nın SFA ve trans yağ asitlerinin yerini almasının bel çevresinde anlamlı bir azalmayla ilişkili olduğu belirtilmiştir. Yine sert kabuklu yağlı tohum tüketiminin tokluk, termogeneze artış, yağ emilim bozukluğu ve adipozit oluşumunu azaltmaya katkı sağladığına dair çalışmalar mevcuttur [104].

NAFLD, en yaygın kronik karaciğer hastalığı olarak ortaya çıkmaktadır ve ciddi karaciğer hastalığı ve siroz ile sonuçlanabilen geniş bir yağ-karaciğer bozuklukları yelpazesi ile karakterizedir. İnflamasyon ve oksidatif stres, NAFLD patogeneğinde rol oynayan başlıca risk faktörlerindendir. Şu anda, NAFLD'nin farmakolojik tedavisine ilişkin bir standart bulunmamakla birlikte, egzersize dayalı yaşam tarzı müdahaleleri ile yeterli ve dengeli bir beslenme yaklaşımı NAFLD yönetiminin temel taşı olarak kabul edilmektedir [139]. Yine IR'yi azaltmak ve transaminaz seviyelerini normalleştirmek için vücut ağırlığını azaltmak da NAFLD yönetiminde büyük önem arz etmektedir. Bu "kolay" kavramlar, özellikle genel popülasyonda erken ölüm riskini azaltmak için maliyet/etkililik açısından klinik olarak alakalı görünmektedir. Bu bağlamda NAFLD hastalarına tekli doymamış yağ asitleri ve omega-3, meyve, sebze ve lif açısından zengin; doymuş yağ, basit karbonhidratlar, şekerli içecekler ve alkol alımının azaldığı bir diyet önerilmektedir. Tüm bu besinsel bileşenleri sağlama temelinde, Akdeniz diyeti sağlık üzerine faydaları ve obezite, diyabet ve

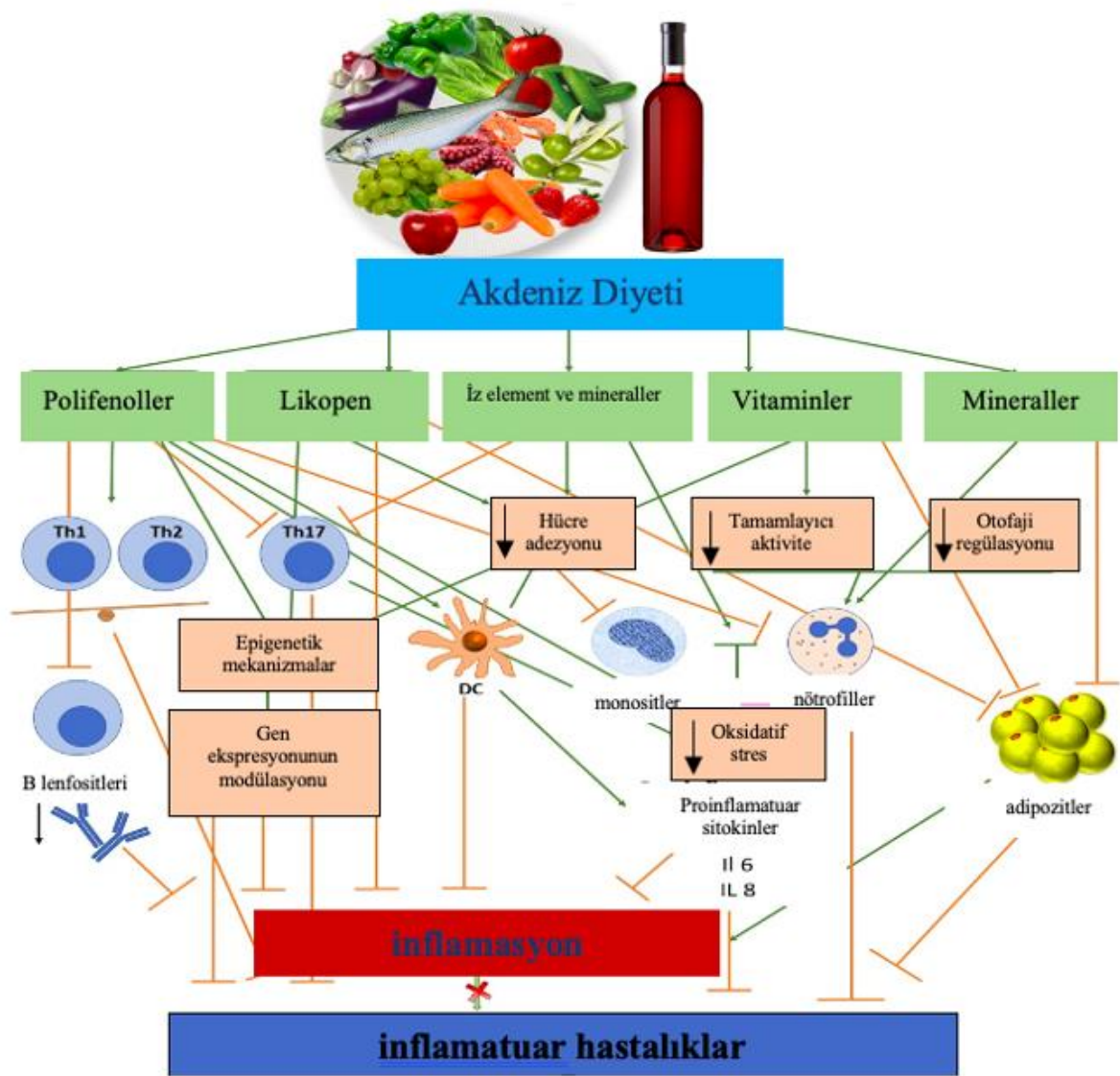
kardiyovasküler rahatsızlıkları önlediği iyi bilinen bir beslenme şekli olarak karşımıza çıkmaktadır. Oldukça lezzetli ve uygulamaya elverişli bir diyetir ve uzun vadede diyet yapanlar arasında daha yüksek bir bağlılık sağlayabilmektedir. Literatürdeki veriler göz önüne alındığında, doktorlar ve beslenme uzmanları tarafından NAFLD hastalarına Akdeniz diyetinin reçete edilmesi, yaşam tarzı değişiklikleri ile ilişkili uygun bir tedavi seçeneği sunabilmektedir [140]. MUFA'lar veya PUFA'larla zenginleştirilmiş hipokalorik diyetlere eşlik eden kilo kaybı; NAFLD hastalarında lipid profilini, insülin direncini ve karaciğer enzimlerini iyileştirmektedir. Tek başına PUFA/SFA oranının, karaciğer ve plazma kolesterol seviyesindeki değişikliği tahmin etmek için uygun olmadığı görülmektedir, çünkü büyük miktarda diyet MUFA, plazma ve karaciğer lipidlerinde bir artışa yol açabilmektedir. Plazma ve karaciğer kolesterolünü düşük tutmanın ön koşullarının düşük MUFA/SFA oranı, yüksek PUFA/MUFA oranı ve PUFA+MUFA/SFA oranının 2'yi geçmemesi olduğu belirtilmektedir [141].

Balık tüketiminin serum TG seviyesini azaltıp ve HDL seviyesini artırdığı bilinmektedir. Bununla birlikte birçok klinik çalışmada, balık tüketimiyle total kolesterol ile lipoprotein-a düzeylerinin düştüğü veya değişmediği, apolipoprotein-a (apoA) düzeyininse arttığı bildirilmiştir [142]. Bitkisel besinlerde (örneğin Akdeniz beslenmesinde çok tüketilen zeytinyağı ve sert kabuklu yağlı tohumlarda) kolesterol bulunmamaktadır ancak membranlarında yapısal olarak önemli rol oynayan, kolesterolle kimyasal olarak ilişkili ancak besleyici olmayan fitosteroller bulunmaktadır. Fitosteroller düşük miktarda alındığında bile bağırsak lümeninde kolesterol emilimine müdahale ederek kolesterol düşürücü etki göstermektedir, aynı zamanda TG düzeyinde de hafif bir düşürücü etkisi bulunmaktadır [143].

Organizmada oksidan-antioksidan dengesini etkileyen endojen ve ekzojen pek çok etken vardır. Besinsel etkenler başta olmak üzere, ilaçlar, egzersiz/sedanter yaşam, stres, yaşlanma, doku zedelenmesi ve kronik hastalıklar bu dengenin korunmasında etkilidirler. Besinlerdeki yağın cinsi ve miktarı, besinlerin kalori değeri, demir ve bakır miktarı, hayvansal ve bitkisel besin oranı oksidan-antioksidan dengeyi değiştirmektedir. Antioksidan açıdan zengin besinler, metabolik hastalıklar ve obezitenin önlenmesinde önemlidir. Diyetle alınan toplam antioksidan kapasitesinin adipozite ile ters orantılı olduğu belirtilmiştir [144].

Akdeniz diyetine bağlılığın inflamasyonun ve bulaşıcı olmayan veya kronik hastalıkların azalmasıyla ilişkili olduğu bilinmektedir. Çok sayıda çalışma bu diyet bileşenlerinin inflamasyonu azaltma, hastalık ve hastalıklar için ölüm oranını ve ölüm

oranını düşürme konusundaki rolünü incelemiştir. Şekil 2.6'da tüm bu çalışmalardan elde edilen verilerin sonucu gösterilmiştir [145]. Akdeniz tipi beslenmede sızma zeytinyağı, sebze-meyve ve sert kabuklu yemişler gibi antioksidan ve antiinflamatuvar etki gösteren besinler çokça tüketilmektedir. Zeytinyağındaki en temel fenolik bileşenler oleuropein, hidroksitirosol flavonoller (apigenin ve luteolin gibi) ve lignanlardır. Zeytinyağı polifenollerinin periferik kan mononükleer hücrelerinde obezite, dislipidemi ve tip 2 DM'yi düzenleyen süreçlerde yer alan genlere ait mRNA'larda artışa neden olduğuna dair çalışmalar mevcuttur. Yine çeşitli çalışmalarda, zeytinyağından gelen oleuropein ve hidroksitirosolün hücre içi TG birikimini azaltarak ve adipogenez ile ilgili genlerin ekspresyon profillerini düşürerek obeziteye karşı etki gösterdiği bildirilmiştir. Yine bazı çalışmalarda zeytinyağı polifenollerinin muhtemelen karbonhidratların bağırsağa taşınmasında proteinlerin aracı olduğu mekanizmayı baskılayarak antihiperlipidemik etki ettiği gösterilmiştir. Yine Akdeniz beslenmesinde tüketimi önerilen sert kabuklu yemişlerden özellikle cevizin polifenolik içeriğinin oldukça fazla olduğu bilinmektedir. In vitro çalışmalar cevizde bulunan elajik asidin TNF- α , IL-6 kemokin ve C-C-motif ligand-2 ekspresyon seviyelerini azalttığını kanıtlamıştır. Bu genler yalnızca inflamatuvar tetiklemesinde etkileriyle değil aynı zamanda IR'nin geliştirilmesinde ve kardiyovasküler komplikasyonlarda da önemli etkileriyle bilinmektedir. Elajik asidin oksidatif stres sırasında LDL oksidasyonuna karşı koyma yeteneğiyle lipid profillerini düzenlemede ve antiaterojenik aktiviteleri desteklemede etkili olduğu, endotel hücrelerinde TNF- α , VCAM (Vasküler hücre adezyon molekülü) ve ICAM (Hücrelerarası Adhezyon Molekülü) ekspresyon seviyelerinin düzenlenmesine katkıda bulunarak endotel disfonksiyonunu azaltmak için antiinflamatuvar potansiyelinin olduğu bilinmektedir. Şarapta bulunan resveratrol peroksizom proliferatörü ile aktive olan reseptör- γ (PPAR γ) ve yağ depolamasına aracılık eden aşağı akım genleri üzerindeki düzenleyici etkisiyle vücut ağırlığı, yağ kütlesi ve BKİ üzerinde olumlu etki göstermektedir. Yine kuersetin ve kateşinin LDL oksidasyonunu önleyerek dislipidemi oluşumunu da engellediği gösterilmiştir. Bilim insanları uzun vadede bu polifenollerini suplement olarak da insanlara sunmayı amaçlamaktadır [146].



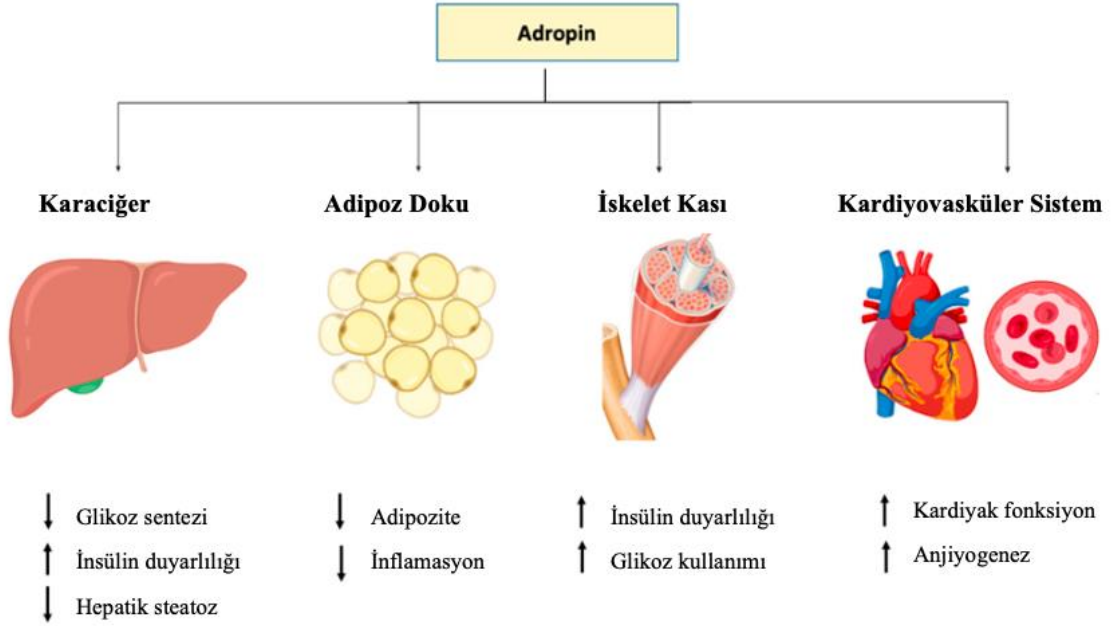
Şekil 2.6. Akdeniz diyeti ve inflamasyon [145]

2.3. Adropin

Kumar vd. (2008), obezitenin ve besin homeostazının tam olarak aydınlatılmamış mekanizmalarla bağlantılı olması durumuyla yola çıktıkları çalışmada karaciğer ve beyinde ifade edilen Energy Homeostasis Associated (ENHO) adlı bir gen tarafından kodlanan bir protein olan adropini tanımlamışlardır. Adropin kelimesiyse Latince’de ateşe vermek anlamına gelen "aduro" ve yağlar anlamına gelen "pinquis" köklerinden türetilmiştir. Adropin temelde karaciğerde eksprese edilse de kalp, akciğer, böbrek medullası, kaslar, periferik kan mononükleer hücreleri ve meme kanseri hücreleri gibi periferik dokularda da saptanmıştır. Ayrıca hayvan ve insanlarda dolaşım sisteminde de bulunmaktadır [23, 147]. Adropinin yapısında 76 aminoasit bulunmaktadır, molekül ağırlığı ise 4499,9 Da olarak rapor edilmiştir. İnsan, fare ve sıçanlarda aminoasit dizilimi tamamıyla aynıdır. Yarılma

ömrüyse 3-30 dakika aralığında ve insan kanında konsantrasyon miktarının normal koşullarda 3,4-4,5 ng/mL aralığında olduğu saptanmıştır [148].

Enho geni tarafından kodlanan adropin, enerji homeostazında çok önemli bir rol oynamaktadır. Literatür taraması, adropinin endojen hepatik glukoz üretimini azaltarak IR'nin derecesini hafiflettiğini göstermektedir. Adropinin aynı zamanda glukoz kullanımını artırarak glukoz metabolizmasını geliştirici etkisi mevcuttur. Birkaç çalışmada adropinin kalp fonksiyonunu, kalp verimliliğini ve koroner kan akışını iyileştirdiği gösterilmiştir. Adropinin serum trigliseritleri, toplam kolesterol ve LDL kolesterol seviyelerini azaltıcı, HDL'yi ise artırıcı etkisinin olabileceği de bildirilmiştir. Adropin, TNF ve IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinlerin doku seviyesini azaltarak inflamasyonu inhibe etmektedir. Adropinin vasküler endotelyum üzerindeki koruyucu etkisi, endotelial nitrik oksit sentaz ekspresyonunun artması yoluylaadır. Kısaca adropinin farklı patolojik durumlara oldukça fazla etkisi bulunmaktadır. Adropinin farklı vücut dokularındaki fonksiyonu Şekil 2.7'de gösterilmiştir [22].



Şekil 2.7. Adropinin farklı vücut dokularındaki etkinliği [22]

2.3.1. Adropinin obezite ile ilişkisi

Adropinin keşfinden on yıl sonra, bu peptidin metabolizma ve enerji homeostazını kontrol etmede rol oynadığını gösteren kanıtlar ortaya çıkmıştır. Karaciğer ENHO gen ekspresyonu beslenme ile düzenlenmekte; yüksek yağlı diyetle beslenen zayıf C57BL/6J

farelerde ekspresyonun hızlı bir şekilde arttığı görülürken, açlık durumunda kontrol grubuna kıyasla ekspresyonun azaldığı ifade edilmiştir. Yine, karaciğer ENHO ekspresyonunun, 3 ay yüksek yağlı diyetle bağlı obezite veya obez durumdaki metabolik bozukluklarla ilişkili olduğu düşünülen genetik indüklenen obezite ile azaldığı görülmüştür. Genetiği değiştirilmiş hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, adropinin yağlanmanın modülasyonuna ve glukolipidlerin metabolizmasına katkıda bulunduğunu gösteren güçlü kanıtlar sağlamıştır. Adropin aşırı eksprese eden farelerin, 6 veya 8 hafta boyunca yüksek yağlı bir diyetle beslendiklerinde vücut ağırlığı artışından korunduğu bulunmuştur [147].

Adropin seviyelerinin BKİ ile ters orantılı olduğu ve düşük adropin seviyesinin obezitenin bir özelliği olduğunu bugüne kadar yapılan birçok insan çalışmasıyla doğrulanmıştır. Fakat bu bulguların adropin düzeyini etkileyen faktörlerin araştırıldığı daha çok çalışmayla desteklenmesi ve doğru yorumlanması gerekmektedir. Örneğin Ghoshal vd. [149] tarafından yapılan bir çalışmada genç zayıf erkeklerde adropin düzeylerinin arttığı gösterilirken aynı çalışmada dolaşımda artan adropin düzeyinin, yaşamın orta ve geç evrelerinde obezite için bir risk faktörü olduğunu gösterilmiştir. Yine başka bir çalışmada serum adropin seviyelerinin cinsiyetten de etkilendiği, kadınların erkeklere kıyasla daha düşük adropin seviyelerine sahip olduğu gösterilmiştir [23].

Dolaşımdaki adropin seviyelerinin diyet tercihlerine bağlı olduğuna dair çalışmalar da artış göstermektedir. Örneğin bir çalışmada kadınlarda serum adropin konsantrasyonunun yağ alımı ile pozitif korelasyon gösterdiği gösterilmiştir [150]. Ayrıca adropin düzeyi düşük olan insanların daha fazla karbonhidrat (basit ve kompleks karbonhidratlar) tüketme eğiliminde olduğu bir çalışma mevcuttur. Bununla birlikte, diyetin adropin düzeylerini etkileyip etkilemediği veya adropinin beslenme alışkanlıklarını etkileyip etkilemediği henüz bilinmemektedir [151]. Dolaşımdaki adropin düzeylerinin karbonhidrat alımından etkilenebileceği gösterilmiştir. Örneğin, yüksek karbonhidratlı diyetle beslenen farelerde serumda adropin düşüşü tespit edilmiştir [152].

2.3.2. Adropinin sağlık üzerine etkisi

Yüksek yağlı diyetle obezleştirilen farelerde transgenik aşırı ekspresyon veya sistemik adropin tedavisinin, adipozite veya besin alımı üzerindeki etkilerinden bağımsız olarak hepatosteatozu ve insülin direncini zayıflattığı; adropinin hepatik lipojenik genlerin ekspresyonunu ve lipogenezin ana düzenleyicisi olan adipoz doku peroksizom proliferatörü ile aktive olan reseptör gama ekspresyonunu düzenleme mekanizmasıyla gerçekleştirdiği

bildirilmiştir [147]. Tip 1 diyabet indüksiyonunun sıçanlarda adropin seviyeleri üzerindeki etkilerini incelendiği bir çalışmada, streptozotosin ile tedavi edilen sıçanların, kontrol grubuna kıyasla serumda daha yüksek adropin seviyelerine sahip olduğu bulunmuştur. Ayrıca bu çalışma pankreas, karaciğer, böbrek, beyin ve beyincikte adropin konsantrasyonunun arttığını da göstermiştir [153]. Tip 2 diyabetle yapılan çalışmalarda ise Tip 2 diyabette dolaşımdaki adropin düzeyinin sağlıklı kontrol grubuna göre düşük olduğunu raporlayan çalışmalar mevcuttur [148, 154]. İki diyabet tipinde adropin konsantrasyonunu test eden çalışmalar, kısmen çelişkili veriler sağlamıştır. Tür farklılıklarının (sıçanlara karşı insanlar), hastalığın ilerlemesinin ve hastaların yaş grubunun (çocuklara karşı yetişkinler) bu farklılıkları açıklayabileceği düşünülmektedir [155].

Adropinin karaciğer fizyolojisinin daha fazla yönüne dahil olabileceğine dair pek çok çalışma mevcuttur. Örneğin, Prystupa vd. [156] alkolik karaciğer sirozu hastalarında serum adropin düzeylerinin yüksek olduğunu bildirmiştir. Ayrıca, serumda adropinin yukarı regülasyonu, karaciğer sirozunun şiddeti ile pozitif olarak ilişkili olduğu raporlanmıştır. Chen vd. [157] çalışmasında ise non-alkolik steatohepatitin indüksiyonunun serumda adropin seviyelerinde düşüşe neden olduğunu gösterilmiştir. Ayrıca adropin eksikliği olan fareler, metionin-kolin eksikliği veya batı diyetleriyle beslendiklerinde, hepatik steatoz, fibroz ve inflamasyon artış göstermiştir. Özellikle, adropinin hepatosit hasarı üzerindeki koruyucu etkileri, in vitro kültürlenmiş hepatositlerde de doğrulanmıştır. Adropin peptidinin karaciğer hasarına karşı yararlı etkilerini veren moleküler sinyalleme araştırılması, adropinin Nfr2 transkripsiyon aktivitesini desteklediğini göstermiştir.

Erkeklerde dolaşımdaki adropinin LDL kolesterol seviyeleri ile negatif ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu, kolesterolün ENHO mRNA ekspresyonunu baskılayarak daha düşük adropin üretimine yol açtığını gösteren in vivo ve in vitro çalışmaların sonuçlarıyla uyumludur. Bununla birlikte, aşırı adropin eksprese eden fareler, hiperkolesterolemi ve aterosklerozdan korunmamaktadır [149]. Artan kanıtlar, adropinin kardiyovasküler sistemin fonksiyonlarını modüle ettiğini göstermektedir. Birkaç çalışmada, insanlarda adropin seviyesi ile kardiyovasküler komplikasyonlar arasındaki ilişkiyi araştırılmıştır. Adropinin endotel hücrelerinin işlevine potansiyel katkısı Topus vd. [158] tarafından raporlanmıştır. Bu çalışmada, tip 2 diyabetli hastalarda endotel disfonksiyonunun dolaşımdaki düşük adropin seviyeleri ile paralel olduğu bildirilmiştir.

Adropinin hipertansiyon ile ilişkisini inceleyen çalışmalara bakıldığında, bir çalışmada hipertansiyonu olan erişkinlerde daha düşük adropin seviyeleri bildirmiştir [159]. Benzer

şekilde hipertansif hastalarda düşük adropin seviyeleri de Gulen vd. [160] tarafından da raporlanmış; yine bu çalışmada, hipertansif hastalardaki adropin düzeylerinin akut hipertansif hedef organ hasarı ile ilişkili olmadığı bulunmuştur.

2.4. İştah ve Doygunluk Metabolizması

İştah ve doyumluk dengesi beslenmeyle ağırlık denetimi için önemli bir konudur. Besinleri bilinçli şekilde istemek şeklinde tanımlanan iştah kavramı; sindirim ve santral sinir sistemi başta olmak üzere pankreasla adrenal bezlerce kontrol edilmektedir. Yeme isteğine hem fiziksel hem de psikolojik faktörler etki etmektedir. Özellikle çocuklarda görülen iştahsızlık, ileriye dönük beslenme bozuklukları ile sonuçlanabilir. Besinlerle enerji alımına iştahı artıran (oreksijenik) ve iştahı azaltan (anoreksijenik) faktörler etki etmektedir. İştahın vücuttaki kontrol mekanizması beyindeki hipotalamusun bir bölümünde gerçekleşmektedir. Gut, pankreas ve adipoz doku aracılığıyla sinyaller hipotalamusun bu bölümüne iletilmektedir. Hipotalamus; arkuat çekirdek, paraventriküler çekirdek, ventromedial çekirdek, dorsomedial çekirdek ve lateral hipotalamik alan dahil olmak üzere bir dizi ayrı nöronal popülasyon veya çekirdek içermektedir. Üçüncü ventrikülün tabanına komşu olan arkuat çekirdeğin iştah kontrolünde en önemli hipotalamik çekirdeklerden biri olduğu düşünülmektedir. Bu merkezlerdeki hormon ve metabolitler duyarlılığının yokluğu veya azalması açlık ve tokluk sinyalleri arasındaki kronik bir dengesizliğe, o da enerji homeostazının bozulup gıda alımında ve vücut ağırlığında uzun vadeli değişikliklere yol açar [161 ve 162].

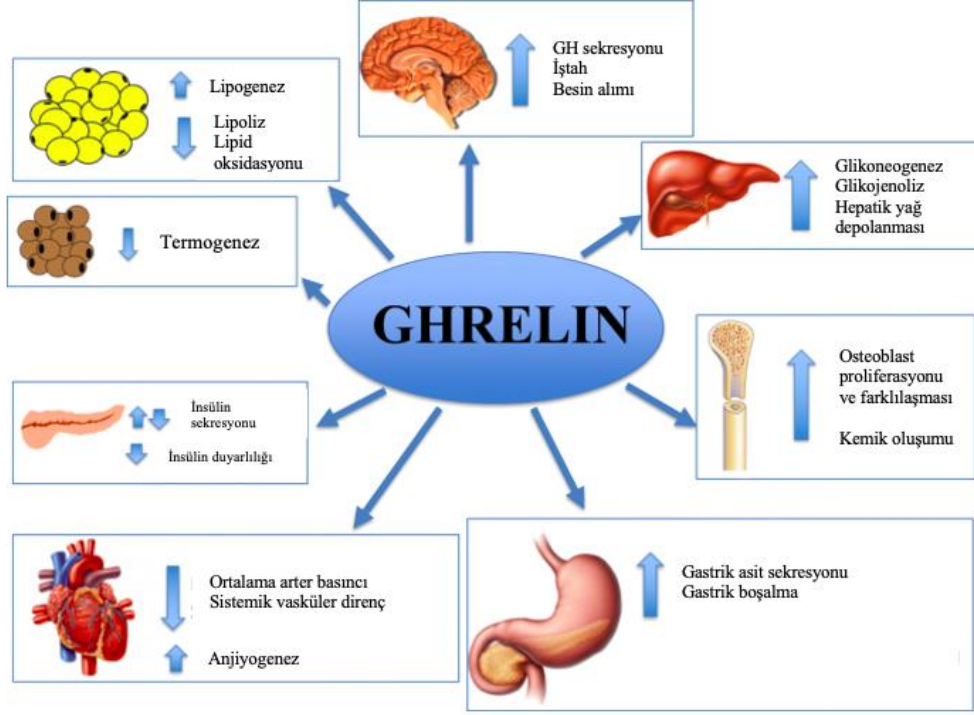
Periferik olarak salınan aracıları içeren birkaç etkileşimli kontrol mekanizması, iştahın düzenlenmesinde rol oynamaktadır. Bunlardan ilki yukarıda bahsedilen hipotalamik ve beyin sapı mekanizmaları, ikincisi tatlı veya amino asitler için tat alıcıları, üçüncüsü beslenmeye ve doymaya tepkinin bağırsak peptiderjik ve hormonal kontrolüdür [163]. Beslenmeyi ve gıda alımını düzenleyen peptidler kökenine göre santral sinir sisteminde üretilen peptidler ve sindirim kanalında üretilen periferik peptidler şeklinde sınıflandırılmaktadır. Yeme davranışı ve iştah üzerine etkisine bakıldığında ise oreksijenik ve anoreksijenik peptidler şeklinde kategorize edilmektedir. Oreksijenik peptidler açlık hissini başlatıp besin alımını uyarırken, anoreksijeniklerse doyma hissini oluşturup besin alımını sonlandıran peptidlerdir (Tablo 2.4.) [162, 164].

Tablo 2.4. Oreksijenik ve anoreksijenik peptidler

Oreksijenik (iştahı artıran) peptidler	Anoreksijenik (iştahı azaltan) peptidler
• Ghrelin • Oreksin • Agouti-ilgili peptid (AgRP) • Nöropeptit Y (NPY) • Melanin konsantre edici hormon (MCH) • Galanin • Endokannabinoidler • Opoidler	• Nesfatin-1 • Leptin • İnsülin • Obestatin • Bombesin • Kolesistokinin (CCK) • GLP-1 • α-melanosit uyarıcı hormon (α-MSH) • Kortikotropin salgılatıcı faktör (CRF) • L-leucine

2.4.1. Ghrelin

Ghrelin, 1999'da Japon bilim insanı Kojima ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada fare midesinde bulunmuştur. Mide fundusunun oksintik mukozasında bulunan ve endokrin fonksiyonları olan X/A hücrelerince üretildiği ve 28 amino asitten oluşan bir peptit hormon olduğu bilinmektedir. Bu iştah açıcı hormon; insan ve hayvan dokularının çoğunda, hipofiz bezi, hipotalamus, paratiroid bezi, plasenta, pankreas alfa hücresi, ince bağırsak, akciğer, immün hücreleri ve böbrekte üretilip dolaşıma katılmaktadır. Enerji dengesine etkisiyle üretildiği dokuya bağımlı olmayıp merkezi sinir sistemindeki hipotalamus düzeyinde ortaya çıkmaktadır [165 ve 166]. Ghrelinin merkezi ve periferik doku ve organlardaki etkileri Şekil 2.8'de ayrıntılı olarak gösterilmiştir [24].



Şekil 2.8. Ghrelinin merkezi ve periferik eylemleri [24]

İnsan ghrelini, iki amino asit dışında sıçan ghreliniyle homologtur. Hem sıçan hem de insanda ghrelinin ortaya çıkması, hipofizden büyüme hormonu (growth hormone, GH) salınımının sadece hipotalamik büyüme hormonu salgılatıcı hormon (GHRH) tarafından değil aynı zamanda ghrelin tarafından da düzenlenebileceğini göstermiştir. Ghrelin, GHRH salgılanmasını artırırken somatostatinin salınımını azaltıcı etki göstermektedir. Zaten bu hormon, büyüme hormonunun hipofizden salınmasını uyarması sebebiyle Hint-Avrupa dil ailesinde yer alan büyüme anlamına gelen “grow” kelimesinin kökeni “ghre” ile salgılama anlamına gelen “relın” kelimeleri birleştirilerek “ghrelin” adını almıştır [165, 167].

Yüksek yağlı ve yüksek kalorili diyetlerin uzun süreli alımı ve obezite mide üretiminin ve ghrelin salgılanmasının azalmasına neden olmaktadır [168 ve 169]. Bununla birlikte, başka bir çalışmada yüksek yağlı diyetle yanıt olarak ghrelin salgılayan hücrelerin sayısında bir artış gösterilmiştir [170]. Artan adipozitenin mide ghrelin üretimi ve salgılanması üzerinde ne ölçüde engelleyici bir etki yarattığı iyi bilinmemektedir [171].

2.4.1.1. Ghrelinin iştah ve obezite ile ilişkisi

Vücutta ghrelin düzeyi yüksek açlık sırasında pik noktasına ulaşırken yemekten hemen sonra seviyesi düşmekte ve vücutta tokluk gelişmektedir. Ghrelin salgılanıp kan dolaşımına katıldıktan sonra vagal afferent terminallerde GHSR1a'ya (büyüme hormonu salgılatıcı

reseptörü) bağlanarak merkezi sinir sistemine bilgi göndermektedir [172]. Daha sonra ghrelin, merkezi sinir sistemine açlık sinyalleri göndermek için efferent vagus sinirinin elektriksel aktivitesini inhibe etmektedir. Hipotalamusta ghrelin, nükleus traktus solitarius yoluyla afferent vagus siniri aracılığıyla NPY/AGRP nöronlarını aktive ederek beslenmeyle ilgili nöronal yolları uyarıp iştahı artırmaktadır [173]. Ghrelin iştahı artırmak ve enerji tüketimini azaltmak için hipotalamus ve beyin sapı çekirdeklerini hedefleyerek vücut ağırlığını artırmak için yağdan tasarruf ederken karbonhidratların yakıt kaynağı olarak kullanımını teşvik etmektedir [174]. Açlıkta, ghrelin seviyeleri yüksektir, enerji alımının uyarıcısı ve enerji harcamasının inhibitörü olarak görev yapmakta ve aynı zamanda karbonhidrat alımından kalori harcamasını ve hepatositlerden glikoz salınımını uyarmasını sağlamaktadır [175]. Yüksek açlık ghrelin seviyeleri su ile değil, glikoz veya lipit tüketimi ile azalmaktadır. Bu da ghrelin salınımının sadece midenin dolması ile değil makro besinler tarafından düzenlendiğini göstermektedir [176].

Farelerde rekombinant progrelinin sistemik uygulaması, GHSR1a'dan farklı tanımlanmamış reseptör üzerinde hareket ederek gıda alımını uyarmaktadır [177]. Yine sıçanlarda ghrelin, preadipositlerin farklılaşmasını, adipogenezi uyarmakta, adiposit apoptozunu inhibe etmekte ve lipolizi antagonize etmektedir [178]. Ghrelin, beslenmeden bağımsız bir şekilde yağlanmayı artırarak vücut ağırlığı artışını indüklemektedir [179]. Bazal ghrelin seviyeleri obezitede genellikle daha düşüktür, ancak anoreksiya nervoza hastalarında yükselmektedir. Obez bireylerde genel plazma ghrelin profili anormal düzeydedir. Açlık sırasında ghrelin artışı olmamakta veya sessiz seyretmektedir. Ghrelinin gece normal yükselişi görülmemekte ve yemekten sonra ghrelin seviyeleri baskılanmaktadır [176].

Plazma leptin düzeyinin ghrelin düzeyini düşürdüğü öne sürülmüştür. Bu sebeple obez hastalarda artmış leptin seviyeleri obezitede ghrelin düzensizliğinin açıklaması olarak düşünülmektedir [180]. Genel olarak, yayımlanan veriler, ghrelinin organizmanın beslenme durumu tarafından düzenlendiğini ve gıda kıtlığı dönemlerinde enerji metabolizmasını optimize etmenin yanı sıra metabolizmayı gelen öğünlerin optimal algılanması için hazırlamaya çalıştığını göstermektedir [176].

2.4.1.2. Ghrelinin sağlık üzerine etkisi

Kandaki düşük ghrelin seviyesinin, açlık insülin konsantrasyonu ve IR ile bağımsız olarak ilişkili olduğu ileri sürülmektedir [181]. Leptin ve ghrelin arasındaki etkileşim,

metabolik anormalliklerin kümelenmesinin patogenezinde de rol oynayabilmektedir. Daha önceki veriler, MetS hastalarında düşük plazma ghrelin düzeylerinin yüksek leptinin fizyolojik bir karşılığı olarak hareket ettiğini ve bu değişikliklerin IR ile bağlantılı olduğunu doğrulamaktadır. Diğer bir görüş ise sadece en yüksek leptin seviyelerine sahip deneklerde, yani muhtemelen en yüksek seviyede leptin direncine sahip olan deneklerde, düşük ghrelin ile IR arasındaki gözlemlenen ilişki tarafından desteklenmiştir [182]. Tong vd. [183] sağlıklı deneklerde dolaşımdaki ghrelinin glukoz ile uyarılan insülin sekresyonunu baskıladığını ve glukoz toleransını bozduğunu öne süren bir çalışma gerçekleştirmiştir. Çalışma bulguları, endojen ghrelinin fizyolojik insülin sekresyonunda bir rolü olduğu ve ghrelin antagonistlerinin beta hücre fonksiyonunu iyileştirebileceği olasılığını gündeme getirmiştir. Bununla birlikte, bu bulguların klinik önemi açıklığa kavuşturulmamıştır ve çalışma, ghrelinin insanlarda insülin sekresyonunda fizyolojik bir rolü olup olmadığı sorusuna kesin cevaplar vermemiştir. Ghrelin ile IR ve diyabetik durumlar arasındaki ilişkiyi ele alan yayınların çoğu, ghrelin ile IR ve DM arasında bir ilişki olabileceğini düşündürmektedir. Pankreas adacıklarından insülin salınımında ghrelinin baskılayıcı rolünü gösteren çok sayıda kanıt bulunmaktadır [184].

Poykko vd. [181] Tip 2 diyabeti olan kişilerde, Tip 2 diyabeti olmayanlara kıyasla toplam ghrelinin açlık plazma konsantrasyonlarının daha düşük olduğunu göstermiştir. Çok değişkenli modellerde yaş, cinsiyet ve BKİ dikkate alındığında bile önemli fark görülmüştür. Ek olarak ghrelin ile insülin konsantrasyonları ve insülin duyarlılığı arasında ters bir korelasyon gözlenmiştir. Düşük ghrelin konsantrasyonlarının Tip 2 diyabet ve IR ile bağımsız olarak ilişkili olduğu gösterilmiştir [181]. Metabolik anormallikler ve Tip 2 diyabet gelişimi için ghrelinin öngörücü değerini netleştirmek için daha büyük çalışma popülasyonları ve daha uzun takip süreleri olan çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır. Ek olarak, benzer bir çalışma farklı ghrelin formlarının ayrı ayrı incelenmesi ghrelinin glukoz homeostazının düzenlenmesindeki rolü hakkında daha fazla bilgi sağlayabilir [185].

Son zamanlarda ghrelinin kardiyovasküler hastalıklarda faydalı etkileri öne sürülmüştür. Hayvanlarda olduğu kadar insanlarda da ghrelin uygulaması, kronik kalp yetmezliğinde kalp fonksiyonunu ve yeniden şekillenmeyi iyileştirmektedir. Miyokard enfarktüsü için bir hayvan modelinde, koroner ligasyondan hemen sonra ghrelin tedavisi, ölümcül aritmiyi ve sonuç olarak mortaliteyi etkili bir şekilde azaltmış, bu da peptidin akut miyokard enfarktüsünde potansiyel terapötik rolünü düşündürmüştür. Ghrelinin kardiyovasküler sistemi nasıl etkilediği tam olarak anlaşılmasa da kardiyovasküler yararlı

etkilere, muhtemelen büyüme hormonu seviyesinde bir artış, enerji dengesinde bir iyileşme, kardiyovasküler hücrelere doğrudan eylemler ve otonom sinir aktivitesini düzenleme gibi çeşitli eylemlerin kombinasyonunun aracılık ettiği düşünülmektedir [186].

Büyüme hormonu sekretagog reseptörü olan ghrelin reseptörünün kalp, böbrek ve kan damarlarında yüksek düzeyde ekspresyonu, kan basıncının düzenlenmesinde ghrelin aktivitesinin etkisini göstermektedir. Dolaşımdaki ghrelin konsantrasyonlarının kan basıncı ile ters orantılı olduğu ve ghrelinin kan basıncını düşürmedeki akut ve kronik etkilerinin normal kan basıncına sahip hayvanlarda, sağlıklı bireylerde, hayvanlarda ve kalp yetmezliği olan hastalarda ve hipertansiyonlu hayvanlarda rapor edilmiştir. Ghrelinin kan basıncını düzenleme mekanizması, otonom sinir sisteminin modülasyonu, doğrudan vazodilatör aktiviteler ve böbrek diürezi ile ilgili görünmektedir. Bu nedenle, ghrelin yoluyla sinyal yolunun modülasyonu, hipertansiyon tedavisi için öne çıkmaktadır [187].

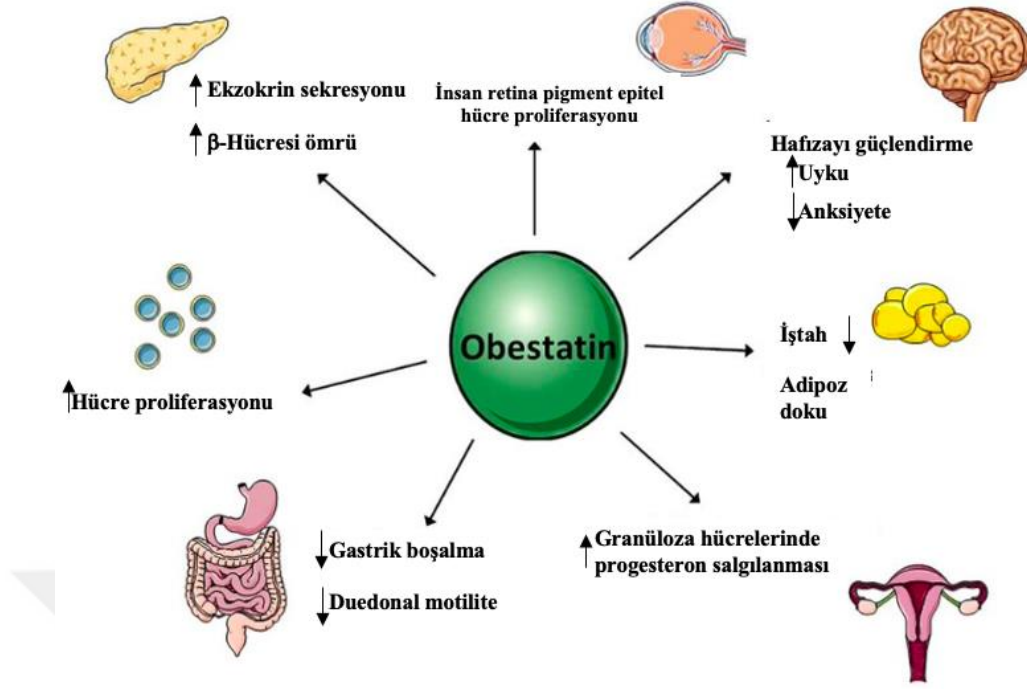
NAFLD'nin tüm ayırt edici özellikleri olan gıda alımının ve vücut ağırlığının düzenlenmesi, yağlanma veya kalp basıncının kontrolü de dahil olmak üzere, ghrelinin metabolik etkilerinin çoğu merkezi düzeyde uygulanmaktadır. Bu anlamda, ghrelin salgılanmasını önleyen, ghrelinin aşılama veya biyostabil RNA bazlı bileşikler yoluyla merkezi sinir sistemindeki hareketinden kaçınan diğer yöntemler, vücut ağırlığının kontrolü üzerinde umut verici sonuçlarla geliştirilmiştir. Ghrelin reseptörünün endojen antagonisti olarak karaciğerde eksprese edilen antimikrobiyal peptit-2'nin (LEAP-2) son keşfi önemli metabolik fonksiyonlar sergilemektedir. LEAP-2 esas olarak karaciğerde eksprese edildiğinden ve vücut ağırlığını, adipoziteyi etkili bir şekilde azalttığı ve glukoz homeostazını iyileştirdiği için, bu peptit sadece obezite için değil aynı zamanda karaciğer hastalığı için de tedavi için keşfedilecek ilginç ve yeni bir hedef olabilir. Ghrelin metabolizmasının karaciğer hastalığının tedavisi için çekici bir strateji olabileceği raporlanmaktadır [188].

2.4.2. Obestatin

Zhang ve çalışma arkadaşları tarafından 2005 yılında bilinen peptid hormonlarının pre-propeptitlerinden türetildiği varsayılan hormonların biyoinformatik araştırmalarına dayanarak, ghrelin ile ilişkili 23 aminoasitten oluşan obestatin isimli yeni bir peptit tanımlanmıştır. Ayrıca büyüme hormonu sekretagog reseptör ailesine ait olan G proteinine bağlı reseptör GPR-39'un endojen ligandı olduğu bildirilmiştir [26]. Obestatin, ghrelin ile aynı endokrin hücre tipinde ve birincil olarak midede üretilmektedir. Obestatinin, ghrelin

preprohormonunun post-translasyonel bölünmesi yoluyla ortaya çıktığı düşünülmektedir [26]. Her ne kadar, spesifik obestatin kodlayan transkriptlerin tercüme edilmesi mümkün olsa da bu transkriptlerin obestatin peptid ekspresyonuna katkısı ihmal edilebilir düzeydedir [27]. Obestatinin, gıda alımını, vücut ağırlığını azaltmak ve mide boşalmasını geciktirmek gibi ghrelinin tersi etkileri olduğu ve her iki peptit birlikte uygulandığında ghrelinin hareketlerini antagonize ettiği bildirilmiştir. Ancak obestatin, büyüme hormonunun sekresyonunu etkilememektedir. Daha da şaşırtıcı olarak, obestatin leptin serum düzeylerini değiştirmemekte ve dolaşımdaki obestatin düzeyleri açlıktan sonra artış göstermemektedir. Tüm bu verilere bakılarak obestatin ghrelin karşıtı hormon şeklinde de literatüre geçmiştir [25].

Obestatinin en temel etkilerine bakıldığında, açlığın azaltması, gastrik boşalmanın geciktirilmesi, kilo alımının azaltılması olarak gösterilmektedir [189]. Obestatin, tüm bu fonksiyonlarının yanında, gastrointestinal sekresyonun artırılması, hafızanın güçlendirilmesi, uykunun düzenlenmesi, susamanın inhibe edilmesi, anksiyeteyele nöropsikiyatrik belirtilerin düzenlenmesi, pankreatik enzimlerin salgılanmasının artırılması, hücre proliferasyonunun artırılması ve son olarak insülin sekresyonunun inhibisyonu gibi etkilere de sahiptir. Obestatinin vücuttaki etkileri endokrin, parakrin veya otokrin olarak gerçekleşmektedir. Biyolojik etkileri obestatinin hedef hücrelerdeki reseptörüne bağlanmasından kaynaklı olarak direkt veya indirekt olarak gerçekleşmektedir. Dolaylı etkiler vagal nöronlar üzerindeki aynı kökenli reseptörü ile etkileşime girerek obestatin veya hedef dokuya ulaşabilen diğer hormonların salgılanmasıyla sonuçlanabilmektedir [190]. Obestatinin hedef doku ve organlardaki bilinen ve varsayılan etkileri Şekil 2.9'da gösterilmiştir [191].



Şekil 2.9. Obestatinin etkilediği organ ve dokular [191]

2.4.2.1. Obestatinin iştah ve obezite ile ilişkisi

Obestatin ilk keşfedildiğinde besin alımını nasıl etkilediğini göstermek için insan obestatinini sentezlenerek yetişkin erkek farelerde gıda alımı üzerindeki etkisi test edilmiş; obestatinin intraperitoneal enjeksiyonunun besin alımını zamana ve doza bağlı bir şekilde baskıladığı görülmüştür. Aynı zamanda obestatin ile intraserebroventriküler tedavinin de besin alımını azalttığı bulunmuştur. In vitro izometrik kuvvet ölçümü, obestatin tedavisinin jejunum kas şeritlerinin kasılma aktivitesini azalttığını ve ghrelinin uyarıcı etkisini antagonize ettiğini göstermiştir. Jejunal kasılmanın gözlenen inhibisyonunun, merkezi bir tokluk tepkisini indüklemek için afferent bir vagus sinyalini tetikleyebileceği öne sürülmüştür [26].

İnsanlarda yapılan çalışmalar, plazma obestatinin sabit enerjili bir öğünü sonrasında ölçüde değişmediğini, ancak obez deneklerde kontrol grubuna kıyasla önemli ölçüde daha düşük olduğunu göstermiştir. Aynı çalışmada gastrektomili katılımcıların plazma obestatinleri anlamlı çıkmamıştır. Plazma obestatin düzeyinde öğün sonunda anlamlı bir fark görülmediği de bildirilmiştir. Bu da uzun vadeli vücut ağırlığı düzenlemesinde obestatinin önemli bir rolü olabileceğini göstermektedir [192]. Metabolik sendromlu 518 katılımcı ile yapılan bir çalışmada ise kontrol grubuna kıyasla metaboklik sendrom grubunun obestatin düzeyinin belirgin şekilde daha az olduğu bildirilmiştir [193]. Çin’de obez katılımcılarla

yapılan bir çalışmada yemek öncesi plazma ghrelin seviyesinin de obestatin seviyesinin de normal kilolu kontrol grubuyla karşılaştırıldığında obezlerde daha düşük olduğu görülmüştür [28].

2.4.2.2. Obestatinin sağlık üzerine etkisi

Obestatinin insülin sekresyonuyla ilişkisine bakıldığında; insülin sekresyonunu inhibe ettiğini, sekresyonu stimüle ettiğini veya insülin sekresyonu üzerinde hiçbir etkisinin olmadığını gösteren çalışmalar olduğundan tartışmalı olduğu görülmektedir [194]. Obestatinin, insanlarda glukoz metabolizmasında rol oynayabileceği ve obestatin ile insülin seviyeleri arasında ters bir ilişki olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur [195]. Başka bir çalışmada ise izole insan pankreas adacıklarında, obestatinin insülin salgısını arttırdığı ve insülin sentezi ile ilişkili genleri aktive ettiği gösterilmiştir [196]. Başka bir çalışma, obestatinin glukozu yanıt olarak insülin salınımı üzerinde ikili etkileri olabileceğini; düşük obestatin konsantrasyonlarının insülin salınımını arttırdığını ve glukoz seviyeleri sabit bir seviyede tutulduğunda daha yüksek konsantrasyonlarda insülin salınımını inhibe ettiğini göstermiştir. Bu çalışmada glikoz seviyeleri yüksek olmasının glikoz seviyelerinin düşük olmasına kıyasla β hücrelerinin obestatine daha fazla duyarlı olduğu bulunmuştur [197]. Obez kadınlarda obestatin, ghrelin ve kan lipidleri üzerine yapılan bir çalışmada kilodan bağımsız tüm kadın deneklerde obestatinin, toplam kolesterol ve trigliseritlerle anlamlı ve pozitif bir şekilde ilişkili olduğu görülmüştür [198].

Yakın zamanda yapılan çalışmalarda obestatin ile tansiyon regülasyonu arasındaki ilişki belirsizliğini korumuştur. Li vd. [199] tarafından yapılan bir çalışmada spontan hipertansif sıçanlarda üç farklı dozda obestatinin (10 μ g/kg, 50 μ g/kg, 100 μ g/kg) intravenöz enjeksiyonunun ortalama arter basıncı, kalp periyodu veya barorefleks duyarlılığı üzerinde önemli bir etki göstermediği bulunmuştur. Fakat yine Li vd. [200] tarafından yürütülen daha sonraki çalışmaların sonuçlarına göre obestatinin sıçan ve insanlarda kan basıncının düzenlenmesinde rol oynadığı varsayılmıştır. Açlık plazma obestatin düzeyinin spontan hipertansif sıçanda sistolik kan basıncı ile pozitif korele olduğuna ve Wistar-Kyoto sıçanına kıyasla anlamlı derecede yüksek olduğuna dair bulgular elde edilmiştir. Benzer şekilde, Ren vd. [201] gebeliğe bağlı hipertansiyonu olan gebelerde açlık plazma obestatin düzeyinin normotansif gebe kadınlara göre anlamlı olarak daha yüksek olduğunu bulmuştur. Fakat bazı çalışmalar bunun tam tersi sonuçları da raporlamıştır. Örneğin Anderwald-Stadler vd. [202] ilk olarak IR olan bireylerde açlık plazma obestatin düzeyinin sistolik kan basıncı ile negatif

ilişkili olduğunu bildirmiştir. Ayrıca açlık obestatin düzeyinin hipertansiyon grubunda kontrol grubuna göre daha düşük olduğu ancak aralarındaki farkın anlamlı olmadığı raporlanan bir çalışma da mevcuttur [200].

Aslında, obestatinin farklı hücre tipleri ve dokularda çeşitli etkiler uygulayan bir pleiotropik hormon olduğu açık hale gelmesine rağmen, bugüne kadar biyolojik etkileri hala büyük ölçüde bilinmemektedir. Gerçekten de obestatinin, hücre proliferasyonunu ve hayatta kalmasını düzenlemenin yanı sıra, hem in vitro pankreatik β -hücreleri ve adipositlerde hem de in vivo olarak kemirgenlerde glukoz ve lipid metabolizmasını düzenlediği gösterilmiştir. Ayrıca, antiinflamatuvar etkilerle birlikte glikoz homeostazı üzerindeki olumlu etkileri, bu peptidi IR ve diyabet gibi metabolik bozuklukların tedavisi için bir aday olarak düşündürmektedir [203].

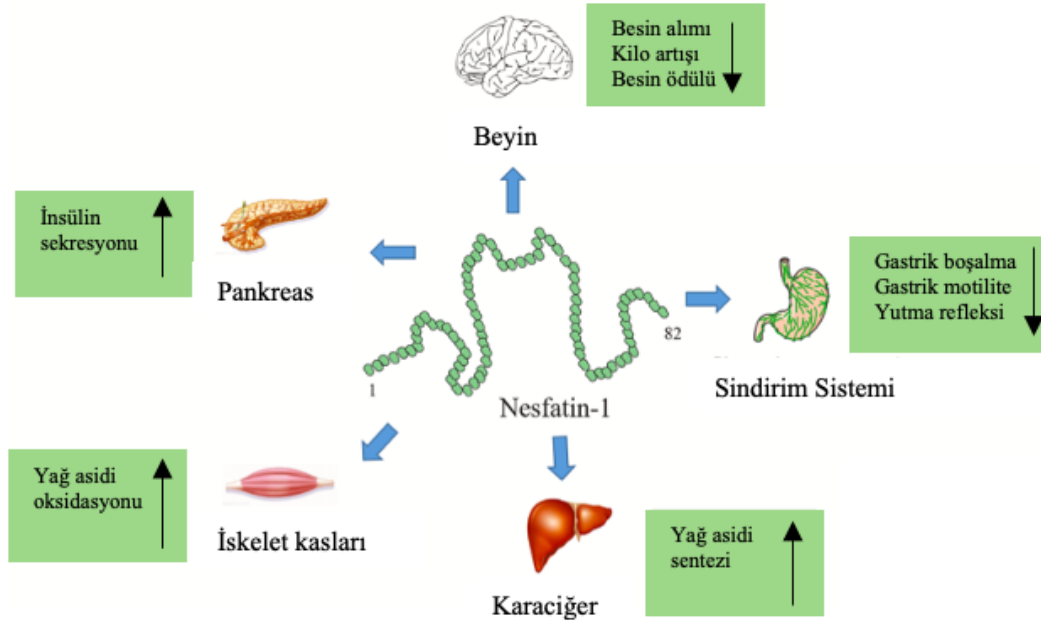
Ghrelin/Obestatin Oranı

Önemli sayıda çalışma, anoreksiya nervoza ve obezitede ghrelin/obestatin oranının modifiye edildiğini göstermektedir. Bu, ghrelin/obestatin dengesinin, vücudun beslenme zorluklarına tepkisini uyarlamak için gerekli olabileceğini düşündürmektedir [29]. Guo vd. [28] tarafından yapılan çalışmada, insan obezitesinde dolaşımdaki preprandiyal ghrelin/obestatin oranlarının yükseldiği ve oranların BKİ ile pozitif korelasyon gösterdiği bildirilmiştir. Vicennati vd. [198] tarafından yapılan bir çalışmada obez kadınların, kontrol grubuna kıyasla daha yüksek obestatin ve daha düşük ghrelin kan seviyelerine ve daha düşük bir ghrelin/obestatin oranına sahip olduğu bulunmuştur. Aynı zamanda ghrelin/obestatin oranı vücut kitle indeksi, bel, bel-kalça oranı, açlık insülini ve HOMA-IR ile anlamlı ve negatif korelasyon göstermiştir. Yapılan çalışmalardaki farklılıkların çalışma grubunun etnik farklılıklarından ileri gelebileceği öne sürülmüştür. Bununla birlikte, bulgular obez bireylerin ghrelin ve obestatin seviyelerinde bir dengesizlik ortaya çıkacağı hipotezini desteklemekte ve değişen bir preprandiyal ghrelin/obestatin oranının obezitenin etiyolojisi ve patofizyolojisinde bir rolü olabileceğini düşündürmektedir [204].

Obestatin, ghrelin ve hipertansiyon ilişkisini araştırmak amaçlı yapılan bir çalışmada kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, hafif-orta derecede tedavi edilmemiş hipertansiyonu olan hastalarda açlık plazma ghrelin düzeyi ve ghrelin/obestatin oranının anlamlı olarak daha düşük olduğu bulunmuştur [200].

2.4.3. Nesfatin-1

Oh-I ve çalışma arkadaşları 2006 yılında hipotalamus tarafından salgılanan ve anoreksijenik ve kilo kaybı etkileri ile NUCB2 dizisinde kodlanan 82 aminoasitli sahip yeni bir endojen polipeptid molekülü olan Nesfatin-1'i keşfedip tanımlamıştır. Nesfatin-1 homeostatik beslenme kontrolünde rol oynayan anoreksijenik bir peptiddir. Yeni keşfedilen bu peptid hormon, anoreksijenik etkinliği dolayısıyla nesfatin-1 (NEFA/NUCB2-encoded satiety-and fat-influencing protein) şeklinde adlandırılmıştır. Etkileri dolayısıyla “tokluk molekülü” olarak da adlandırılan nesfatin-1, ilk defa hipotalamus ve soliter traktusta (NTS) yerleşik nöronlarda saptanmıştır [205]. Artan kanıtlar, nesfatin-1'in gastrointestinal fonksiyonların termojenezini, anksiyete ve depresyonu etkileme, kardiyovasküler ve üreme fonksiyonlarını ve enerji metabolizmasını düzenleme gibi çok çeşitli biyolojik etkilere sahip olduğunu göstermiştir. Nesfatin-1'in vücutta dağılımı ve fizyolojik işlevleri Şekil 2.10'da verilmiştir [206].



Şekil 2.10. Nesfatin-1'in vücutta dağılımı ve fizyolojik işlevleri [206]

2.4.3.1. Nesfatin-1'in obezite ve iştah ile ilişkisi

Vücutta nesfatin-1, nesfatin-2 ve nesfatin-3 şeklinde üç adet peptid fragmanına bölünmekte, fakat yalnızca nesfatin-1'in karanlık fazda besin alımını azaltıcı etkisi bulunmaktadır. Nesfatin-1'in beynin farklı bölgelerine enjeksiyonunu açıklamak için olası mekanizmalar kullanılmıştır. Bu peptidin melatonin sistemi aktivasyonu yoluyla gıda

alımını engelleyebileceği kabul edilmektedir. Bu, nesfatin-1 tarafından gıda alımının inhibisyonu mekanizması için ilk açıklamayı sunmaktadır. Bu mekanizmayı açıklamak için başka bir olasılık da oreksijenik bir maddenin nesfatin-1 tarafından doğrudan inhibisyonudur. İn vitro çalışmalar nesfatin-1'in NPY salgılanmasından sorumlu olan ARC çekirdeklerinde hiperpolarizasyona neden olduğunu göstermiştir. Bu durum da nesfatin-1 tarafından gıda alımının inhibisyonu mekanizmasının ikinci açıklaması olarak kabul edilmektedir. Son zamanlardaysa nesfatin-1'in amigdalanın merkezi çekirdeğindeki melanokortin yolu aracılığıyla gastrik distansiyona duyarlı nöronların aktivitesini ve gastrik motiliteyi düzenlediği gösterilmiştir [207 ve 208].

Nesfatin-1'in leptinle ilgili geni susturulan (knockdown) obeziteli farelerde dahi besin alımını baskıladığının görülmesi bu peptidin, leptin yolağından bağımsız olarak çalıştığını gösterirken aynı zamanda leptin geni mutasyonu olan obez kişilerin tedavi süreçlerinde araştırılıp değerlendirilebilecek bir molekül olabileceğini göstermektedir [209].

Önceki çalışmalar, nesfatin-1'in vücut ağırlığının düzenlenmesinde fizyolojik engelleyici bir rol oynadığını doğrulamıştır. Nesfatin-1'in kronik intraserebroventriküler enjeksiyonunun vücut ağırlığını azaltabileceği bildirilmektedir [205]. Azalan leptin duyarlılığı veya leptin direnci, obezitede yaygın bir olgudur. Bu ve nesfatin-1'in merkezi ve periferik enjeksiyonunun iştah kesici ve gıda azaltıcı etkilerini nesfatin-1'i hedef alan leptinden bağımsız bir mekanizma ile gösterdiğine dair klinik öncesi bulgular ışığında, obezite ve komplikasyonlarının ilaç tedavisinde umut verici bir yaklaşım olabileceği bildirilmiştir [210 ve 211]. Yakın tarihli bir çalışmada, kilo kaybından sonra farklı yöntemlerle endojen NUCB2/Nesfatin-1'deki değişiklikleri araştırılmış; kalori kısıtlama diyeti, Sleeve gastrektomi ve gastrik bypass ameliyatından sonra BKİ'deki önemli düşüşten dolayı nesfatin-1 ekspresyonunun arttığı ve dolayısıyla bu molekülün serum, beyin omurilik sıvısı ve hipotalamusta düzeylerinin arttığı gösterilmiştir [212].

2.4.3.2. Nesfatin-1'in sağlık üzerine etkisi

Nesfatin-1'in anti-hiperglisemik etkisini gösteren çalışmalar mevcuttur. Hiperglisemik farelerde (Tip 2 diyabet modelinin taklitleri), nesfatin-1'in intravenöz uygulaması kan glukoz seviyesini önemli ölçüde azaltmıştır. Elde edilen sonuçlar, nesfatin-1'in anti-hiperglisemik etkisinin periferik olduğunu ve zamana, doza ve insüline bağlı olduğunu göstermektedir. Nesfatin-1'in bu etkisinin streptozotosin aracılı diyabet modelinde kan şekerini düşürmediği için insüline bağımlı olduğu bildirilmektedir. Kan şekerini düşürmek için insülinin

tamamlayıcı olduğu düşünülmektedir. Nesfatin-1'in anti-hiperglisemik etkisi anoreksik etkisinden bağımsız olarak gerçekleşmektedir. Ancak nesfatin-1'in kan şekerini düşürmedeki etkisinin hücre içi mekanizması hala bilinmemektedir. Nesfatin-1'in anoreksik ve anti-hiperglisemik etkilerinin sırasıyla beslenme ve glukoz metabolizması üzerinde etkileri bulunmaktadır. Bu sonuçlar nesfatin-1'in vücudun metabolik kontrol mekanizmalarında önemli bir rol oynadığını göstermektedir. Metabolik bozukluklarda, özellikle tip-2 diyabet ve obezite tedavisinde nesfatin-1'in potansiyel bir terapötik ajan olarak kullanılabileceği düşünülmektedir [213]. Yine antidiyabetik tedavi alan veya uzun hastalık süresi olan tip 2 diyabet hastalarının, dolaşımdaki nesfatin-1 düzeylerinin daha düşük olduğunu ve erken evre tip 2 diyabetin, muhtemelen kan şekeri ve gıda alımı için bir telafi mekanizması nedeniyle, yüksek nesfatin-1 düzeyi ile ilişkilendirildiği belirtilmektedir [214].

Son zamanlarda yapılan çok sayıda çalışma, nesfatin-1'in antioksidan, antiinflamatuvar ve antiapoptotik özellikler sergilediğini ve çeşitli hastalıkların oluşumunda ve ilerlemesinde rol oynadığını göstermiştir [215]. Çalışmalarda NAFLD'de nesfatin-1 konsantrasyonlarının azaldığı gösterilmiştir. Bu durum nesfatin-1'in karaciğer yağlanması ve hasarında önemli bir rolü olabileceğini düşündürmektedir [216].

Beyin nesfatin-1 sinyalizasyonu stres koşullarında kardiyovasküler yanıtın düzenlenmesinde rol oynamaktadır. Nesfatin-1'in intraserebrospinal enjeksiyonunun arteriyel kan basıncını yükselttiği bildirilmiştir [217]. Melanokortin ve oksitosin reseptör antagonistleri ile yapılan çalışmalarda nesfatin-1'in beslenme ve tansiyon yükselmesi üzerindeki etkileri ortadan kaldırılmıştır. Paraventriküler bölgede oksitosin ile lokalize olan nesfatin-1, depolarizasyon yoluyla oksitosin salgılanmasını uyarmaktadır. Nesfatin-1'in oksitosin aracılığıyla melanokortin yolunu aktive ettiği de bilinmektedir. Bu nedenle hipertansif etkisinin ya merkezi oksitosin ya da melanokortin yollarıyla ilişkili olduğu düşünülmektedir. Ancak nesfatin-1'in bu iki sistemi aynı anda mı yoksa belirli bir sırayla mı etkilediği ve bu ilişkinin diğer bileşenleri hakkında henüz ayrıntılı bilgi bulunmamaktadır. [217 ve 218]. Son yıllarda, farklı KVH'li hastalarda serum nesfatin-1 seviyeleri araştırılmıştır. Anormal dolaşımdaki Nesfatin-1 seviyelerinin farklı KVH türleri ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Nesfatin 1'in akut miyokard infarktüsü iyileştirmek için otofaji, apoptoz ve oksidatif stresi inhibe ederek iskemik bölgede kardiyomiyositlerin hayatta kalmasına katkıda bulunduğu belirtilmiştir [219 ve 220].

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Gruplarının Belirlenmesi

Çalışma Amasya Gümüşhacıköy Devlet Hastanesi'ne başvuran 25-50 yaş aralığında 35 kişilik abdominal obeziteli kadından oluşan deney grubu ve 35 kişilik abdominal obezitesi olmayan kadın bireyden oluşan kontrol grubuyla yapılmıştır. Çalışma verilerinin toplanmasına 2020 Mart ayında başlanması planlansa da COVID-19 pandemisi prosedürleri ve kısıtlılıkları sebebiyle 2021 Ağustos ayında başlanmış ve 2022 Mayıs ayında tamamlanmıştır. Abdominal obezite tanı kriteri olarak TEMD verileri kullanılmıştır. TEMD verilerine göre erkeklerde ≥ 100 cm, kadınlarda ≥ 90 cm olması abdominal obezite kriteri olarak önerilmektedir [6].

Çalışmaya katılan gönüllülerde işleme kriterleri;

- Bel çevresinin kontrol grubunda 90 cm'den küçük ve deney grubunda 90 cm'den büyük olması,
- Gebelik-emziklilik durumu olmaması,
- Sigara kullanımı olmaması,
- Medikal tedavi ve zorunlu ilaç kullanımını gerektiren metabolik hastalığı (ileri evre diyabet, kardiovasküler hastalıklar veya böbrek yetmezliği vb.) olmaması,
- 18-50 yaş aralığında olması,
- Son zamanlarda kan antioksidan durumunu etkileyebilecek gıda takviyesi almamış olmasıdır.

Dışlama kriterleri ise;

- Karaciğer hastalığı (hepatit vb.) olması,
- Alkol kullanması,
- Tip 1 veya tip 2 diyabet öyküsü olması,
- Steatozise neden olabilecek ilaç kullanması,
- Lipit düşürücü ilaç kullanması,
- Herhangi bir hastalığa veya ağırlık kaybına yönelik diyet tedavisi uygulaması,
- Kronik inflamatuvar hastalığının olması
- Kanser hastası olması,
- Tiroid fonksiyon bozukluğu (hipertiroid ve hipotiroid) olması,
- Hepatik virüs enfeksiyonu geçirmiş olması,

- Parenteral beslenme öyküsü olması,
- Gebe veya emzikli olmasıdır.

3.2. Bireylerin Akdeniz Diyetine Uyumlarının Saptanması

Bireylerin Akdeniz diyetine uyumunu saptayan 14 maddelik ADUÖ ekte (EK-1) verilmiştir. Bu ölçek, Martinez-Gonzalez vd. [17] tarafından geliştirilmiştir. Bu ölçekte, 12 tanesi besin tüketim sıklığı ve 2 tanesi besin tüketim alışkanlıkları ile ilgili olmak üzere toplam 14 tane soru bulunmaktadır. Her soru için verilen puan 0 ya da 1 puandır. 1 puan alabilme kriterleri şu şekildedir:

- Mutfakta yağ olarak daha çok zeytinyağı kullanımı
- Günde 4 yemek kaşığı veya daha fazla zeytinyağı tüketilmesi
- Günde 2 porsiyon veya daha fazla sebze tüketilmesi (≥ 1 porsiyon çiğ ya da salata olarak)
- Günde 3 porsiyon veya daha fazla meyve tüketilmesi
- Günde 1 porsiyondan daha az kırmızı et, hamburger, etli yemek ya da et ürünleri (salam, sosis vb.) tüketilmesi
- Günde 1 porsiyondan daha az tereyağı, margarin ya da krema tüketilmesi
- Günde 1 porsiyondan daha az şekerli veya gazlı içecek tüketilmesi
- Haftada 7 kadeh veya daha fazla şarap tüketilmesi
- Haftada 3 porsiyon veya daha fazla kurubaklagillerin tüketilmesi
- Haftada 3 porsiyon veya daha fazla balık ya da kabuklu deniz ürünleri tüketilmesi
- Haftada 3 defadan daha az ev yapımı olmayan kek, kurabiye, bisküvi, muhallebi gibi tatlı veya hamur işleri (poğaç, börek vb.) tüketilmesi
- Haftada 3 porsiyon veya daha fazla yağlı tohumlar (yer fıstığı dahil) tüketilmesi
- Kırmızı et (dana/koyun/kuzu eti, sucuk, sosis, köfte vb.) yerine beyaz et (hindi/ tavuk eti) tüketiminin tercih edilmesi
- Haftada 2 porsiyon veya daha fazla sebze, makarna, pilav veya diğer yemeklerin zeytinyağı, domates veya salça, soğan, sarımsak/pırasa eklenerek hazırlanan bir sos ile tüketilmesi

ADUÖ skrolama aralığı 0-14 puan olarak belirlenmiştir.

Katılımcıların her birine araştırmayla ilgili detaylı bilgi verilerek ve Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu doldurulup imzalatılmıştır. Araştırma Amasya Üniversitesi Klinik

Araştırmalar Etik Kurulu Yönergesi'ne uygun olarak gerçekleştirilmiştir (Karar no: 28/02/2020-E-5735).

3.3. Antropometrik Ölçümlerin ve Vücut Kompozisyon Analizinin Yapılması

Katılımcı bireylerin antropometrik ölçümleri (bel çevresi, kalça çevresi, boy, kilo vb.) çalışmanın yapıldığı Gümüşhacıköy Devlet Hastanesi'nin Beslenme ve Diyet Bölümü'nde yapılmıştır. Çalışmamıza gönüllü olarak katılan deney ve kontrol gruplarındaki bireylerin boy uzunluğu duvara monte boy ölçerle belirlenmiştir. Grupların bel çevresi ölçümü (cm), iliak kemiği çıkıntısıyla son kaburga kemiğinin orta noktası belirlenip ölçülmüştür. Katılımcıların vücut ağırlığı ölçümü ve vücut kompozisyon analizi sabah saatlerinde aç karnına, ince kıyafetler ile TANITA MC 580 modeli profesyonel vücut analiz cihazında yapılmıştır.

3.4. Hormon, Biyokimya, İnflamasyon Parametreleri ve TAS Düzeyinin Belirlenmesi

Katılımcı bireylerden 12 saatlik açlığı takiben sabah saat 8.00-8.30 arası venöz kan alınmıştır. Rutin laboratuvar veriler Gümüşhacıköy Devlet Hastanesi laboratuvarında otoanalizatörde çalışılmıştır. HOMA-IR = açlık kan şekeri (mg/dL) x açlık insulin (μ U/mL)/405 formülü ile hesaplanmıştır.

Serumun bir kısmı ELISA çalışmaları için ayrıldı ve kullanılıncaya kadar -70°C 'de saklanmıştır. Adropin, obestatin, ghrelin, nesfatin-1, TNF ve IL-6 ölçümünde sandviç ELISA kitleri (SUNRED ELISA kiti, kit. no. sırası ile: 201-12-3107, 201-12-0971, 201-12-5583, 201-12-4341, 201-12-0083 ve 201-12-0091; Şanghay Sunred Biyolojik Technology Co., Ltd., Şanghay, Çin) kullanılmıştır. Minimum tespit edilebilir konsantrasyon 100 pg/mL'dir.

Kanın bir kısmı ise 5 mL'lik EDTA (etilendiamintetraasetik asit) içeren test tüplerine alınmıştır. Kan örnekleri 20 dakika 4°C 'de ve 2.500 rpm'de 10 dakika süreyle santrifüjlenerek plazma elde edilmiştir. Bu plazma örnekleri kullanılıncaya kadar -70°C 'de saklanmış ve plazma TAS düzeyinin belirlenmesinde kullanılmıştır. Plazma total antioksidan statusun belirlenmesinde Rel Assay Diagnostik kiti kullanılmıştır (TAS, Total Antioxidant Status Rel Assay Diagnostics, Mega Tıp Sanayi ve Ticaret Limited Şirketi, Gaziantep/TURKEY). Yöntem, renkli 2,2'-azino-bis radikalinin antioksidanlar tarafından renksiz indirgenmiş bir forma indirgenmesine dayanmaktadır, Absorbans 660 nm'de ölçülür. Yöntem, E vitamini analogu (trolox eşdeğeri) ile kalibre edilir ve sonuçlar mmol/L olarak ifade edilir.

Çalışmamızın özellikle bu aşaması Amasya Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projesi Koordinasyon Birimine yapılan FMB-BAP 20-0434 numaralı projemiz kapsamında desteklenmiştir.

3.5. İstatistiksel Analiz

Sürekli veriler için ortalama (μ), standart sapma (S), ortanca ve alt üs değerler belirlenmiştir. Dağılımın homojen olmadığı durumlarda ortalama değer dağılım yaygınlığından etkileneceğinden ortanca değerleri dikkate alınmıştır. Kategorik veriler yüzde olarak belirtilmiştir. Sürekli verilerin anlamlılık testlerinde kişi sayısı ve dağılım özellikleri dikkate alınarak parametrik olmayan analiz yöntemi kullanılmıştır Buna göre bağımsız grupların kıyaslanmasında grup sayısı iki ise Mann-Whitney U, ikiden çok ise Kruskal Wallis varyans analizi kullanılmıştır. Kategorik değişkenlerin anlamlılık testlerinde pearson ve spearman testlerinden verilere uygun olan test kullanılmıştır.

Normal dağılıma uygun değişkenlerin ikili karşılaştırılmalarında Student t testi, normal dağılıma sahip olmayan değişkenlerin ikili karşılaştırılmalarında ise Mann Whitney U testleri kullanılmıştır. İstatistiksel analizler için SPSS paket programı kullanılmış ve testlerde anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmamızın kontrol ve abdominal obeziteli gruplarının çalışma bulgularıyla ikili karşılaştırmaları ve korelasyon istatistikleri aşağıda tablolar ve açıklamalarıyla gösterilmiştir.

Tablo 4.1. Kontrol ve abdominal obez grubunun demografik, antropometrik ölçümler ve ADUÖ yönünden karşılaştırması

	Ortalama±SD		p
	Kontrol (n=34)	Abdominal obez(n=34)	
Yaş (yıl)	34,76±5,71	40,15±6,32	0,001 ^{a**}
Boy (cm)	161,85±5,64	158,15±5,48	0,010 ^{b*}
Vücut ağırlığı (kg)	61,64±7,11	87,31±18,79	p<0,001 ^{a**}
Bel Çevresi (cm)	23,57±2,81	34,90±7,21	p<0,001 ^{a**}
BKİ	71,76±4,03	103,15±12,35	p<0,001 ^{a**}
ADUÖ	8,29±1,16	3,88±1,20	p<0,001 ^{a**}

^aMann Whitney u Testi (Normal dağılmayan veriler)
^bStudent t Test (Normal dağılıma uygun veriler),
 *(p<0,05) ***(p<0,01)

Kontrol ve abdominal obez grup demografik, antropometrik ölçümler ve ADUÖ yönünden karşılaştırıldığında genel olarak tüm parametreler bakımından anlamlı fark olduğu görülmektedir (p<0,05) (Tablo 4.1). Kontrol grubunda yaş ortalaması 34,76 iken abdominal obez grubunda 40,15'dir. Benzer şekilde vücut ağırlığı, bel çevresi, BKİ ve ADUÖ parametreleri de iki grup arasında çok anlamlı düzeyde (p<0,01) farklılık görülmektedir.

Tablo 4.2. Kontrol ve abdominal obez grubunun rutin laboratuvar parametreleri yönünden karşılaştırması

	Ortalama±SD		p
	Kontrol (n=34)	Abdominal obez(n=34)	
Glukoz	93,53±10,77	98,85±12,65	0,018 ^{a*}
İnsülin	7,89±3,05	12,63±3,55	p<0,001 ^{b**}
HOMA-IR	1,83±0,75	3,09±0,95	p<0,001 ^{a**}
HbA1C	5,23±0,26	5,86±1,00	p<0,001 ^{b**}
ALT	15,76±8,85	19,32±12,37	0,042 ^{a*}
AST	16,35±5,22	17,50±6,33	0,453 ^a
AST/ALT oranı	1,19±0,44	1,00±0,25	0,026 ^{b*}
GGT	14,76±6,38	21,97±17,66	0,031 ^{a*}
Bilirubin	0,63±0,48	0,50±0,23	0,699 ^a

Tablo 4.2'in devamı

Total kolesterol	162,74±26,92	186,91±31,90	0,001 ^{a**}
Trigliserit	75,00±35,62	130,38±77,77	p<0,001 ^{b**}
HDL	58,15±13,88	48,34±10,27	0,003 ^{a**}
LDL	89,58±30,52	112,49±29,27	0,002 ^{a**}
LDH	162,79±30,76	172,79±29,22	0,169 ^a
CK	77,88±37,58	86,18±39,59	0,249 ^a
Üre	21,50±4,72	21,36±4,03	0,717 ^a
Kreatinin	0,63±0,09	0,78±0,25	0,135 ^b
TSH	2,60±1,49	2,49±1,36	0,927 ^a
T4	1,13±0,15	1,09±0,13	0,130 ^a
T3	3,18±0,31	3,04±0,46	0,166 ^a
WBC	6,37±1,60	6,92±1,63	0,108 ^a
RBC	4,32±0,31	4,51±0,34	0,027 ^{b*}
HGB	12,37±1,09	12,59±1,22	0,267 ^a
HCT	36,75±2,48	37,81±2,97	0,069 ^a
MCV	85,29±5,39	84,06±5,85	0,390 ^a
MCH	28,70±2,52	27,98±2,51	0,204 ^a
MCHC	33,61±1,20	33,23±1,07	0,067 ^a
PLT	238,32±48,79	245,85±55,61	0,731 ^b

^aMann Whitney u Testi (Normal dağılmayan veriler)
^bStudent t Test (Normal dağılıma uygun veriler),
^{*}(p<0,05) ^{**}(p<0,01)

Kontrol ve abdominal obez grupları, laboratuvar parametreleri yönünden karşılaştırıldığında bazı parametrelerde anlamlı farklılıklar görülmüştür (Tablo 4.2). Obezite grubunda insulin, HOMA-IR, HbA1c, kolesterol, TG ve LDL değerlerinin kontrol grubuna göre çok anlamlı düzeyde (p<0,01) yüksek olduğu; benzer şekilde glukoz, ALT, AST/ALT oranı, GGT ve RBC düzeyinin de anlamlı derecede yüksek (p<0,05) fakat HDL düzeyinin çok anlamlı düzeyde (p<0,01) düşük olduğu görülmüştür. Obezite grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olmasa da (p>0,05) daha yüksek AST, LDH, kreatin kinaz (CK), kreatinin, WBC, HGB ve HCT buna karşın daha düşük bilirubin, üre, TSH, serbest T3, serbest T4, MCV, MCH ve MCHC olduğu görülmüştür.

Tablo 4.3. Kontrol ve abdominal obez grubunun adropin, oreksijenik ve anoreksijenik hormonlar, inflamasyon parametreleri ve TAS yönünden karşılaştırması

	Ortalama±SD		
	Kontrol (n=34)	Abdominal obez(n=34)	p
Adropin	0,39±0,13	0,17±0,06	p<0,001 ^{b**}
Obestatin	10,21±2,06	3,79±1,88	p<0,001 ^{a**}
Ghrelin	2,38±0,67	1,76±0,53	0,011 ^{b*}

Tablo 4.3'ün devamı

GH/OB oranı	0,24±0,08	0,58±0,31	p<0,001 ^{a**}
Nesfatin-1	13,48±4,59	5,43±1,96	p<0,001 ^{a**}
CRP	3,34±7,71	6,67±6,41	p<0,001 ^{a**}
Ferritin	18,82±9,59	21,32±19,79	0,366 ^a
TNF	184,74±41,42	431,10±98,22	0,033 ^{b*}
IL-6	75,14±24,10	167,15±49,02	p<0,001 ^{a**}
TAS	1,36±0,34	0,78± 0,25	p<0,001 ^{b**}

^aMann Whitney u Testi (Normal dağılmayan veriler)
^bStudent t Test (Normal dağılıma uygun veriler),
^{*}(p<0,05) ^{**}(p<0,01)

Abdominal obeziteli ve kontrol grubu oreksijenik ve anoreksijenik hormonlar ve ve oksidasyon parametreleri bakımından karşılaştırıldığında birçok veride anlamlı farklılıklar görülmüştür (Tablo 4.3). Abdominal obezite grubunda adropin, obestatin, nesfatin-1 ve TAS düzeylerine bakıldığında kontrol grubuna göre çok anlamlı düzeyde (p<0,01) düşük olduğu; ghrelin ve TNF düzeyinin sırayla anlamlı derecede (p<0,05) düşük ve yüksek olduğu görülmüştür. Ghrelin/obestatin oranı, CRP ve IL-6 düzeylerine bakıldığında ise bu değerlerin abdominal obeziteli grupta kontrol grubuna göre çok anlamlı düzeyde (p<0,01) yüksek olduğu görülmüştür. Ferritin düzeyi istatistiksel olarak anlamlı olmasa da (p>0,05) abdominal obezite grubunda daha yüksektir.

Tablo 4.4. Kontrol ve Abdominal obez grubunun vücut kompozisyonu yönünden karşılaştırması

	Ortalama±SD		p
	Kontrol (n=34)	Abdominal obez(n=34)	
Obezite Derecesi	2,71±12,81	47,89±31,45	p<0,001 ^{a**}
İç Yağlanma	3,53±1,42	9,88±4,07	p<0,001 ^{a**}
BMH	1323,47±120,02	1582,26±210,68	p<0,001 ^{a**}
Yağsız kütle Oranı	70,80±5,50	59,85±5,58	p<0,001 ^{a**}
Kas Oranı	67,45±4,49	56,81±5,28	p<0,001 ^{a**}
Yağ Oranı	28,92±4,72	40,15±5,59	p<0,001 ^{b**}
Sıvı Oranı	49,38±3,18	42,00±3,78	p<0,001 ^{a**}
Protein Oranı	16,57±3,49	13,58±2,26	p<0,001 ^{b**}
Mineral Oranı	5,20±0,35	4,31±0,46	p<0,001 ^{b**}
Vücut Yoğunluğu	1,03±0,01	1,01±0,01	p<0,001 ^{b**}
Hücre İçi Sıvı	18,44±1,99	22,13±3,50	p<0,001 ^{a**}
Hücre Dışı Sıvı	11,85±1,08	14,34±2,01	p<0,001 ^{a**}
Yumuşak Kas Dokusu Oranı	65,29±5,96	55,54±5,17	p<0,001 ^{b**}
İskelet Kası Oranı	40,24±2,68	33,89±3,13	p<0,001 ^{b**}

Tablo 4.4'ün devamı

Organ Kas Kütlesi Oranı	24,09±1,67	20,31±1,93	p<0,001 ^{a**}
^a Mann Whitney u Testi (Normal dağılmayan veriler)			
^b Student t Test(Normal dağılıma uygun veriler),			
*(p<0,05) ***(p<0,01)			

Vücut kompozisyon analizi verileri incelendiğinde, neredeyse bütün parametrelerin çalışma grupları arasında istatistiksel olarak çok anlamlı düzeyde farklılık gösterdiği görülmektedir (Tablo 4.4). Abdominal obezite grubunda obezite derecesi, iç yağlanma, bazal metabolizma hızı (BMH), yağ oranı, hücre içi ve hücre dışı sıvı değerlerinin kontrol grubuna göre çok anlamlı derecede (p<0,01) yüksek görülmüştür. Bununla birlikte yağsız kütle oranı, kas kütlesi oranı, sıvı oranı, vücut protein ve mineral oranı, vücut yoğunluğu, yumuşak kas dokusu oranı, iskelet kas kütlesi oranı ve organ kas kütlesi oranına bakıldığında bu değerlerin abdominal obezite grubunda kontrol grubuna göre çok anlamlı düzeyde (p<0,01) düşük olduğu bulgularımız arasındadır.

Tablo 4. 5. Kontrol grubunda bel çevresi, BKİ ve ADUÖ'nün bazı laboratuvar parametreleri ile korelasyonu

	Kontrol Grubu					
	Bel Çevresi		BKİ		ADUÖ	
	r	p	r	p	r	p
Bel Çevresi	1					
BKİ	,764**	p<0,001	1			
ADUÖ	-,398*	0,020	-,556**	0,001	1	
Glikoz	0,153	0,388	0,090	0,612	0,156	0,379
İnsülin	,355*	0,040	,594**	p<0,001	-,647**	p<0,001
HOMA-IR	,381*	0,026	,589**	p<0,001	-,562**	0,001
AST/ALT	0,122	0,493	-0,165	0,352	0,109	0,538
GGT	,384*	0,025	,435*	0,010	-,628**	p<0,001
Kolesterol	0,329	0,057	,380*	0,026	-,509**	0,002
HDL	-,366*	0,033	-,542**	0,001	,508**	0,002
LDL	,403*	0,018	,548**	0,001	-,625**	p<0,001
LDH	,448**	0,008	,355*	0,039	0,025	0,887
*(p<0,05) ***(p<0,01)						

Tablo 4.6. Abdominal obez grubunda bel çevresi, BKİ ve ADUÖ'nün bazı laboratuvar parametreleri ile korelasyonu

	Abdominal Obez Grubu					
	Bel Çevresi		BKİ		ADUÖ	
	r	p	r	p	r	p
Bel Çevresi	1					
BKİ	,957**	p<0,001	1			
ADUÖ	-,738**	p<0,001	-,766**	p<0,001	1	
Glikoz	,505**	0,002	,502**	0,002	-,356*	0,039

Tablo 4.6'nın devamı

İnsülin	,535**	0,001	,572**	p<0,001	-,617**	p<0,001
HOMA-IR	,698**	p<0,001	,732**	p<0,001	-,703**	p<0,001
AST/ALT	-,484**	0,004	-,454**	0,007	,458**	0,006
GGT	,620**	p<0,001	,691**	p<0,001	-,575**	p<0,001
Kolesterol	,429*	0,011	,533**	0,001	-,475**	0,005
HDL	-0,217	0,217	-0,207	0,240	0,273*	0,019
LDL	,420*	0,013	,528**	0,001	-,440**	0,009
LDH	0,154	0,384	0,244	0,164	-0,093	0,600
*(p<0,05)		**(p<0,01)				

Kontrol ve abdominal obez gruplarında bel çevresi, BKİ ve ADUÖ'nün birbirleri ve bazı kan bulguları ile istatistiksel olarak pozitif veya negatif olarak anlamlı korelasyon gösterdiği görülmüştür (Tablo 4.5 ve Tablo 4.6).

Kontrol grubunda bel çevresi ile; BKİ arasında pozitif ve çok anlamlı (korelasyon kat sayısı $r=0,764$; $p<0,001$); açlık insülin, HOMA-IR, GGT, LDL ve LDH düzeyleri arasında pozitif ve anlamlı (korelasyon kat sayıları sırasıyla $r=0,381$, $0,384$, $0,403$, $0,448$; $p<0,05$) bir ilişki olup, bel çevresi arttıkça bu değerlerde de artış görülmektedir. Bel çevresi ile ADUÖ ve HDL düzeyleri arasındaysa negatif ve anlamlı (korelasyon kat sayısı sırasıyla $r=-0,398$, $-0,366$; $p<0,05$); korelasyon görülürken bel çevresi ile açlık glikoz, AST/ALT ve total kolesterol düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon görülmemiş ($p>0,05$) olup bu parametreler bel çevresiyle ters orantılı şekilde azalmaktadır.

Yine kontrol grubunda BKİ ile; kandaki açlık insülin ve HOMA-IR seviyeleri arasında pozitif ve oldukça anlamlı (korelasyon kat sayıları sırasıyla $r=0,594$, $0,589$; $p<0,001$); GGT, total kolesterol, LDL ve LDH arasında pozitif ve anlamlı (korelasyon kat sayıları sırasıyla $r=0,548$, $0,355$; $p<0,05$) korelasyon olup BKİ arttıkça bu değerlerde de artış görülmüştür. ADUÖ ve HDL düzeyleri arasında negatif ve anlamlı (korelasyon kat sayıları sırasıyla $r=-0,556$, $-0,542$; $p<0,05$); korelasyon gözlemlenirken BKİ ile kan açlık glikoz ve AST/ALT düzeyleri arasında herhangi bir korelasyon saptanmamıştır ($p>0,05$).

Son olarak kontrol grubunda ADUÖ ile; açlık insülin, LDL ve GGT düzeyleri arasında negatif ve çok anlamlı (korelasyon kat sayıları sırasıyla $r=-0,647$, $-0,625$, $-0,628$; $p<0,001$), HOMA-IR ve total kolesterol seviyeleri arasında negatif ve anlamlı (korelasyon kat sayıları sırasıyla $r=-0,561$, $-0,509$; $p<0,05$) korelasyon olup, bu değerler ADUÖ skoru arttıkça azalmıştır. ADUÖ skoru ve HDL arasında ise pozitif ve anlamlı (korelasyon kat sayısı $r=0,508$; $p<0,05$) bir ilişki görülmüştür. ADUÖ skoru ile açlık glikoz, AST/ALT ve LDH düzeyleri arasında istatistiksel olarak herhangi bir korelasyon bulunmamıştır ($p>0,05$).

Abdominal obeziteli katılımcıların olduğu grup da aynı parametrelerle ele alındığında, bel çevresi ile; BKİ, HOMA-IR ve GGT düzeyleri arasında pozitif ve oldukça anlamlı (korelasyon kat sayıları sırasıyla $r=0,957, 0,698, 0,620$; $p<0,001$); kan açlık glikoz, insülin, kolesterol ve LDL seviyeleri arasında pozitif ve anlamlı (korelasyon kat sayıları sırasıyla $r=0,505, 0,535, 0,429, 0,420$; $p<0,05$) bir ilişki olup birbirleriyle doğru orantılı şekilde artmaktadırlar; ADUÖ ile negatif ve oldukça anlamlı ($r=-0,738$; $p<0,001$) ters bir orantı görülürken; AST/ALT arasında negatif ve anlamlı ($r=-0,48$; $p<0,05$) korelasyon görülürken bu değerler bel çevresi arttıkça azalmaktadır. HDL ve LDH düzeyleri ile bel çevresi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır($p>0,05$).

Abdominal obezite grubunda BKİ ile; açlık insülini, HOMA-IR ve GGT arasında pozitif ve çok anlamlı (korelasyon kat sayıları sırasıyla $r=0,572, 0,732, 0,691$; $p<0,001$); açlık glikoz, kolesterol ve LDL arasında pozitif ve anlamlı (korelasyon kat sayıları sırasıyla $r=0,502, 0,533, 0,528$; $p<0,05$) korelasyon olup BKİ arttıkça bu değerler de artış göstermektedir. BKİ ile ADUÖ skoru arasındaysa negatif ve oldukça anlamlı ($r=-0,766$; $p<0,001$); AST/ALT arasında negatif ve anlamlı ($r=-0,454$; $p<0,05$) korelasyon olup ters orantılı bir ilişki bulunmaktadır. HDL ve LDH arasında pozitif veya negatif herhangi bir korelasyon görülmemiştir($p>0,05$).

Yine aynı grupta ADUÖ skoru ile; insülin, HOMA-IR ve GGT düzeyleri arasında negatif ve çok anlamlı (korelasyon kat sayıları sırasıyla $r=-0,617, -0,703, -0,575$; $p<0,001$); açlık glikoz, total kolesterol ve LDL arasında negatif ve anlamlı (korelasyon kat sayıları sırasıyla $r=-0,356, -0,475, -0,440$; $p<0,05$); AST/ALT ve HDL düzeyleri arasında pozitif ve anlamlı (korelasyon kat sayıları sırasıyla $r=0,458, 0,273$; $p<0,05$) korelasyon bulunurken LDH düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki görülmemiştir.

Tablo 4.7. Kontrol grubunda bel çevresi, BKİ ve ADUÖ'nün adropin, oreksijenik ve anoreksijenik hormonlar, inflamasyon parametreleri ile korelasyonu

	Kontrol Grubu					
	Bel Çevresi		BKİ		ADUÖ	
	r	p	r	p	r	p
Bel Çevresi	1					
BKİ	,764**	$p<0,001$	1			
ADUÖ	-,398*	0,020	-,556**	0,001	1	
Adropin	-0,260	0,138	-,390*	0,023	,848**	$p<0,001$
Obestatin	-,380*	0,027	-,398*	0,020	,769**	$p<0,001$
Ghrelin	-0,281	0,108	-,373*	0,030	0,109	0,538
GH/OB oranı	-0,044	0,804	-0,126	0,477	-,379*	0,027
Nesfatin-1	0,190	0,283	0,027	0,881	0,226	0,199
CRP	-0,090	0,611	-0,092	0,603	0,213	0,226

Tablo 4.7'nin devamı

Ferritin	0,199	0,260	,340*	0,049	-,752**	p<0,001
TNF	0,197	0,264	,448**	0,008	-,599**	p<0,001
IL-6	,349*	0,043	,593**	p<0,001	-,684**	p<0,001
TAS	-0,199	0,260	-,363*	0,035	,703**	p<0,001
*(p<0,05)		**(p<0,01)				

Tablo 4.8. Abdominal obez grubunda bel çevresi, BKİ ve ADUÖ'nün adropin, oreksijenik ve anoreksijenik hormonlar, inflamasyon parametreleri ile korelasyonu

	Abdominal Obez Grubu					
	Bel Çevresi		BKİ		ADUÖ	
	r	p	r	p	r	p
Bel Çevresi	1					
BKİ	,957**	p<0,001	1			
ADUÖ	-,738**	p<0,001	-,766**	p<0,001	1	
Adropin	-,545**	0,001	-,509**	0,002	,730**	p<0,001
Obestatin	-,442**	0,009	-,427*	0,012	,739**	p<0,001
Ghrelin	0,175	0,322	0,091	0,609	-0,208	0,238
GH/OB oranı	,411*	0,016	,363*	0,035	-,638**	p<0,001
Nesfatin-1	-,571**	p<0,001	-,536**	0,001	,790**	p<0,001
CRP	,548**	0,001	,509**	0,002	-,506**	0,002
Ferritin	,414*	0,017	,541**	0,001	-,525**	0,002
TNF	,461**	0,006	,414*	0,015	-,442**	0,009
IL-6	,392*	0,022	,381*	0,026	-,434*	0,010
TAS	-,353*	0,041	-,381*	0,026	,436**	0,010
*(p<0,05)		**(p<0,01)				

Her iki çalışma grubunda, yine çalışmanın kilit parametrelerinden BKİ, bel çevresi ve ADUÖ'nün oreksijenik ve anoreksijenik hormonlar ve oksidasyon parametreleriyle de korelasyon içinde olduğu bulgularımız arasındadır (Tablo 4.7 ve Tablo 4.8).

Kontrol grubunda bel çevresi ile obestatin düzeyi arasında negatif yönlü, IL-6 düzeyi arasında ise pozitif yönlü ve anlamlı (korelasyon kat sayıları sırasıyla $r=-0,380$, $-0,349$; $p<0,05$) korelasyon görülürken; adropin, ghrelin, ghrelin/obestatin oranı, nesfatin-1, CRP, ferritin ve TAS ile arasında istatistiksel olarak pozitif veya negatif bir korelasyon görülmemiştir ($p>0,05$).

Kontrol grubunda BKİ ile; IL-6 düzeyi arasında pozitif ve çok anlamlı ($r=0,349$; $p<0,001$); ferritin ve TNF arasında pozitif ve anlamlı (korelasyon kat sayıları sırasıyla $r=0,340$, $0,448$; $p<0,05$) bir korelasyon olup bu değerler BKİ ile doğru orantılı seyretmektedir. BKİ ile adropin, obestatin, ghrelin, TAS düzeyleri arasındaya negatif ve anlamlı (korelasyon kat sayıları sırasıyla $r=-0,260$, $-0,380$, $-0,281$, $-0,199$; $p<0,05$) görülürken BKİ'nin

ghrelin/obestatin oranı, nesfatin-1 ve CRP ile anlamlı bir korelasyon içinde olmadığı görülmüştür ($p>0,05$).

Kontrol grubu Akdeniz Diyet uyumu yönünden değerlendirildiğinde ise ADUÖ ile; adropin, obestatin ve TAS seviyeleri arasında pozitif yönlü ve oldukça anlamlı (korelasyon kat sayıları sırasıyla $r=0,848, 0,769, 0,703$; $p<0,001$); ferritin, TNF ve IL-6 arasında negatif yönlü ve çok anlamlı (korelasyon kat sayıları sırasıyla $r=-0,752, -0,599, -0,684$; $p<0,001$); ghrelin/obestatin oranı arasında negatif ve anlamlı ($r=-0,379$, $p<0,05$) korelasyon bulunmuş; ADUÖ skoru ile ghrelin, nesfatin-1 ve CRP düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ($p>0,05$).

Abdominal obezite grubu aynı parametreler yönünden incelendiğinde, bu grupta bel çevresi ile; CRP, ferritin, TNF ve IL-6 düzeyleri arasında pozitif ve anlamlı (korelasyon kat sayıları sırasıyla $r=0,411, 0,548, 0,414, 0,461, 0,392$; $p<0,05$) bir ilişki olup bel çevresi arttıkça bu değerler de anı şekilde artış göstermiştir. Yine bel çevresi ile nesfatin-1 düzeyi arasında negatif ve oldukça anlamlı ($r=-0,545$; $p<0,001$); ghrelin/obezite oranı, serum adropin, obestatin ve TAS seviyeleri arasında ise negatif yönlü yani ters orantılı ve anlamlı (korelasyon kat sayıları sırasıyla $r=-0,545, -0,442, -0,353$; $p<0,05$) korelasyon görülmüş; bel çevresiyle ghrelin düzeyi arasında korelasyon görülmemiştir ($p>0,05$).

Abdominal obezite grubunda BKİ ile; ghrelin/obestatin oranı, kandaki CRP, ferritin, TNF ve IL-6 düzeyleri arasında pozitif ve anlamlı (korelasyon kat sayıları sırasıyla $r=0,363, 0,509, 0,541, 0,414, 0,381$; $p<0,05$); adropin, obestatin, nesfatin-1 ve TAS düzeyleri arasında negatif ve anlamlı (korelasyon kat sayıları sırasıyla $r=-0,509, -0,427, -0,536, -0,381$; $p<0,05$) korelasyon gözlemlenirken; bel çevresiyle benzer şekilde BKİ ile ghrelin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki görülmemiştir ($p>0,05$).

Yine abdominal obezite grubunda ADUÖ ile; adropin, obestatin ve nesfatin-1 seviyeleri arasında pozitif yönlü ve oldukça anlamlı (korelasyon kat sayıları sırasıyla $r=0,730, 0,739, 0,790$; $p<0,001$); ghrelin/obestatin oranı ile negatif ve çok anlamlı ($r=-0,638$; $p<0,001$); TAS düzeyi arasında pozitif ve anlamlı ($r=0,436$; $p<0,05$); CRP, ferritin, TNF ve IL-6 düzeyleri arasında negatif yönlü ve anlamlı (korelasyon kat sayıları sırasıyla $r=-0,506, -0,525, -0,442, -0,434$; $p<0,05$) korelasyon görülürken ADUÖ ile de ghrelin düzeyi arasında anlamlı bir korelasyon görülmemiştir ($p>0,05$).

Tablo 4.9. Kontrol grubunda bel çevresi, BKİ ve ADUÖ'nün vücut kompozisyonuyla korelasyonu

	Kontrol Grubu					
	Bel Çevresi		BKİ		ADUÖ	
	r	p	r	p	r	p
Obezite Derecesi	,975**	p<0,001	,746**	p<0,001	-0,337	0,051
İç Yağlanma	,758**	p<0,001	,583**	p<0,001	-0,316	0,069
BMH	,592**	p<0,001	,518**	0,002	-,497**	0,003
Yağsız Kütle oranı	-,627**	p<0,001	-,565**	p<0,001	0,094	0,596
Kas Oranı	-,669**	p<0,001	-,545**	0,001	0,103	0,563
Yağ Oranı	,668**	p<0,001	,547**	0,001	-0,092	0,606
Sıvı Oranı	-,726**	p<0,001	-,681**	p<0,001	,401*	0,019
Protein Oranı	-0,175	0,323	-0,065	0,715	-0,238	0,175
Mineral Oranı	-,638**	p<0,001	-,570**	p<0,001	0,116	0,514
Vücut Yoğunluğu	-,657**	p<0,001	-,547**	0,001	0,087	0,631
*(p<0,05) ***(p<0,01)						

Tablo 4.10. Abdominal obez grubunda bel çevresi, BKİ ve ADUÖ'nün vücut kompozisyonuyla korelasyonu

	Abdominal Obez Grubu					
	Bel Çevresi		BKİ		ADUÖ	
	r	p	r	p	r	p
Obezite Derecesi	,991**	p<0,001	,948**	p<0,001	-,759**	p<0,001
İç Yağlanma	,783**	p<0,001	,776**	p<0,001	-,517**	0,002
BMH	,877**	p<0,001	,865**	p<0,001	-,643**	p<0,001
Yağsız Kütle oranı	-,931**	p<0,001	-,939**	p<0,001	,690**	p<0,001
Kas Oranı	-,931**	p<0,001	-,938**	p<0,001	,688**	p<0,001
Yağ Oranı	,931**	p<0,001	,939**	p<0,001	-,689**	p<0,001
Sıvı Oranı	-,901**	p<0,001	-,909**	p<0,001	,694**	p<0,001
Protein Oranı	-,606**	p<0,001	-,607**	p<0,001	,421*	0,013
Mineral Oranı	-,787**	p<0,001	-,810**	p<0,001	,495**	0,003
Vücut Yoğunluğu	-,925**	p<0,001	-,935**	p<0,001	,684**	p<0,001
*(p<0,05) ***(p<0,01)						

Çalışma gruplarının bel çevresi, BKİ ve ADUÖ verileri vücut kompozisyonu analizindeki verilerle karşılaştırıldığında birçoğuyla istatistiksel olarak oldukça anlamlı ilişkili olduğu bulgularımız arasındadır (Tablo 4.9 ve Tablo 4.10).

Kontrol grubunda bel çevresi ile; obezite derecesi, iç yağlanma, BMH ve vücut yağ oranı pozitif yönlü ve oldukça anlamlı (korelasyon kat sayıları sırasıyla $r=0,975$, $0,758$, $0,592$, $0,668$; $p<0,001$); yağsız kütle oranı, kas oranı, sıvı oranı, mineral oranı ve vücut yoğunluğu arasında negatif ve çok anlamlı (korelasyon kat sayıları sırasıyla $r=-0,627$, $-0,669$, $-0,726$, $-0,638$, $-0,657$; $p<0,001$) korelasyon bulunmuş; bununla birlikte, bel çevresi ve vücut protein oranı arasında korelasyon görülmemiştir ($p>0,05$).

Kontrol grubunda BKİ ile; obezite derecesi ve iç yağlanma değerleri arasında pozitif ve çok anlamlı (korelasyon kat sayıları sırasıyla $r=0,746$, $0,583$; $p<0,001$); yağsız kütle oranı,

sıvı oranı ve mineral oranı arasında negatif ve oldukça anlamlı (korelasyon kat sayıları sırasıyla $r=-0,565$, $-0,681$, $-0,570$; $p<0,001$); BMH ve vücut yağ oranı arasında pozitif ve anlamlı (korelasyon kat sayıları sırasıyla $r=0,518$, $0,547$; $p<0,05$); kas oranı ve vücut yoğunluğu arasında negatif ve anlamlı (korelasyon kat sayıları sırasıyla $r=-0,545$, $-0,547$; $p<0,05$) korelasyon görülmüş ancak vücut protein oranıyla istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki görülmemiştir ($p>0,05$).

Kontrol grubunda ADUÖ ele alındığında bu skor ile; sıvı oranı arasında pozitif ($r=0,401$), BMH ile arasında negatif ($r=-0,497$) ve anlamlı ($p<0,05$) korelasyon olduğu görülmüş; obezite derecesi, iç yağlanma, yağsız kütle oranı, kas kütlesi oranı, vücut yağ oranı, protein oranı, mineral oranı ve vücut yoğunluğu arasında pozitif veya negatif anlamlı korelasyon görülmemiştir ($p>0,05$).

Abdominal obeziteli grupta aynı parametrelerle yapılan korelasyon analizindeyse bu grupta, bel çevresi ile; obezite derecesi, iç yağlanma, BMH ve yağ oranı arasında pozitif yönlü ve oldukça anlamlı (korelasyon kat sayıları sırasıyla $r=0,991$, $0,783$, $0,877$, $0,931$; $p<0,001$); yağsız kütle oranı, kas oranı, sıvı oranı, protein oranı, mineral oranı ve vücut yoğunluğu değerleri arasında negatif ve çok anlamlı (korelasyon kat sayıları sırasıyla $r=-0,931$, $-0,931$, $-0,901$, $-0,606$, $-0,787$, $-0,925$; $p<0,001$) korelasyon olduğu görülmüştür.

Yine aynı grupta bel çevresi ile benzer şekilde BKİ ile; obezite derecesi, iç yağlanma, BMH ve vücut yağ oranı arasında pozitif ve çok anlamlı (korelasyon kat sayıları sırasıyla $r=0,948$, $0,776$, $0,865$, $0,939$; $p<0,001$); vücut yağsız kütle, kas kütlesi, sıvı, protein, mineral oranları ve vücut yoğunluğu arasında negatif ve çok anlamlı (korelasyon kat sayıları sırasıyla $r=-0,939$, $-0,938$, $-0,909$, $-0,607$, $-0,810$, $-0,935$; $p<0,001$) korelasyon olduğu bulgular arasında yer almıştır.

Son olarak abdominal obezite grubunda ADUÖ ile; yağsız kütle oranı, kas kütlesi oranı, sıvı oranı ve vücut yoğunluğu arasında pozitif yönlü ve çok anlamlı (korelasyon kat sayıları sırasıyla $r=0,690$, $0,688$, $0,694$, $0,684$; $p<0,001$); obezite derecesi, BMH ve yağ oranı arasında negatif ve çok anlamlı (korelasyon kat sayıları sırasıyla $r=-0,759$, $-0,643$, $-0,689$; $p<0,001$); vücut protein oranı ve mineral oranı arasında pozitif ve anlamlı (korelasyon kat sayıları sırasıyla $r=0,421$, $0,495$; $p<0,05$); iç yağlanma arasında negatif ve anlamlı ($r=-0,517$; $p<0,05$) korelasyon olduğu görülmüştür.

Tablo 4.11. Kontrol grubunda adropin, GH/OB oranı ve nesfatin-1 düzeyinin bazı metabolik parametreler, inflamasyon parametreleri ve vücut kompozisyonu ile korelasyonu

	Kontrol Grubu					
	Adropin		GH/OB		Nesfatin-1	
	r	p	r	p	r	p
Adropin	1					
GH/OB	-,416*	0,014	1			
Nesfatin-1	0,207	0,241	-0,222	0,207	1	
İnsülin	-,602**	p<0,001	0,302	0,083	-0,095	0,594
HOMAIR	-,541**	0,001	0,302	0,083	-0,124	0,483
AST/ALT	0,172	0,331	-0,066	0,710	,354*	0,040
GGT	-,519**	0,002	0,275	0,115	-0,129	0,466
Total Kolesterol	-,357*	0,038	,388*	0,023	-0,260	0,138
HDL	,469**	0,005	0,034	0,849	-0,090	0,612
LDL	-,478**	0,004	,340*	0,049	-0,273	0,118
CRP	0,192	0,277	0,093	0,603	-0,184	0,297
TNF	-,521**	0,002	-0,118	0,507	-0,132	0,458
IL-6	-,623**	p<0,001	0,165	0,350	-0,153	0,386
TAS	,619**	p<0,001	-0,189	0,285	0,086	0,627
Obezite Derecesi	-0,224	0,203	-0,031	0,862	0,200	0,257
BMH	-,371*	0,031	-0,075	0,674	0,059	0,740
Kas Oranı	-0,023	0,896	0,081	0,648	-0,166	0,347
Yağ Oranı	0,036	0,840	-0,105	0,554	0,170	0,336
Sıvı oranı	0,253	0,149	0,180	0,308	-0,147	0,407
*(p<0,05) ***(p<0,01)						

Tablo 4.12. Abdominal obezite grubunda adropin, GH/OB oranı ve nesfatin-1 düzeyinin bazı metabolik parametreler, inflamasyon parametreleri ve vücut kompozisyonu ile korelasyonu

	Abdominal Obez Grubu					
	Adropin		GH/OB		Nesfatin-1	
	r	p	r	p	r	p
Adropin	1					
GH/OB	-,612**	p<0,001	1			
Nesfatin-1	,635**	p<0,001	-,721**	p<0,001	1	
İnsülin	-,407*	0,017	,523**	0,001	-,490**	0,003
HOMAIR	-,458**	0,006	,445**	0,008	-,509**	0,002
AST/ALT	,424*	0,013	-,373*	0,030	,464**	0,006
GGT	-,371*	0,031	0,216	0,219	-,420*	0,013
Total Kolesterol	-,401*	0,019	0,136	0,442	-0,191	0,280
HDL	,347*	0,044	-0,115	0,517	0,049	0,781
LDL	-,388*	0,024	0,159	0,368	-0,219	0,213
CRP	-,549**	0,001	,401*	0,019	-,489**	0,003
TNF	-0,333	0,055	0,194	0,272	-,360*	0,037
IL-6	-,353*	0,041	0,320	0,065	-0,260	0,138
TAS	0,111	0,533	-0,317	0,068	0,291	0,095
Obezite Derecesi	-,558**	0,001	,440**	0,009	-,600**	p<0,001
BMH	-,452**	0,007	,403*	0,018	-,508**	0,002
Kas Oranı	,499**	0,003	-0,317	0,068	,478**	0,004
Yağ Oranı	-,498**	0,003	0,316	0,069	-,479**	0,004
Sıvı oranı	,511**	0,002	-,388*	0,023	,486**	0,004
*(p<0,05) ***(p<0,01)						

Kontrol ve abdominal obezite gruplarında adropin düzeyi, ghrelin/obestatin oranı ve nesfatin düzeyinin bazı metabolik parametreler, inflamasyon parametreleri ve vücut

kompozisyonu bileşenleri ile korelasyonuna bakıldığında da birçok parametrede anlamlı sonuçlar elde edilmiştir (Tablo 4.11 ve Tablo 4.12).

Kontrol grubunda serum adropin düzeyi ile; TAS düzeyi arasında pozitif ($r=0,619$) ve oldukça anlamlı ($p<0,001$); insülin ve IL-6 düzeyleri arasında negatif yönlü ve çok anlamlı (korelasyon kat sayıları sırasıyla $r= -0,602, -0,623$; $p<0,001$); ghrelin/obestatin oranı, HOMA-IR, GGT, total kolesterol, LDL ve TNF arasında negatif ve anlamlı (korelasyon kat sayıları sırasıyla $r= -0,416, -0,541, -0,519, -0,357, -0,478, -0,521$; $p<0,05$; HDL arasında pozitif ($r= 0,469$) ve anlamlı ($p<0,05$) korelasyon görülürken; adropin ile nesfatin AST/ALT oranı ve CRP düzeyi arasında herhangi bir anlamlı korelasyon görülmemiştir ($p>0,05$).

Kontrol grubunda ghrelin/obestatin oranı ile; total kolesterol ve LDL arasında pozitif ve anlamlı (korelasyon kat sayıları sırasıyla $r= 0,388, 0,340$; $p<0,05$) bir korelasyon görülürken; nesfatin, insülin, HOMA-IR, AST/ALT, GGT, HDL, CRP, TNF, IL-6 ve TAS seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki görülmemiştir ($p>0,05$).

Yine kontrol grubunda serum nesfatin düzeyi ile sadece AST/ALT oranı arasında pozitif yönlü ve anlamlı ($r= 0,354$, $p<0,05$) korelasyon görülürken; diğer parametrelerle anlamlı bir korelasyona rastlanmamıştır ($p>0,05$).

Abdominal obez grup aynı yönden incelendiğinde ise bu grupta adropin düzeyi ile; nesfatin düzeyi arasında pozitif ve oldukça anlamlı ($r=0,635$, $p<0,001$); ghrelin/obestatin oranı arasında negatif ve çok anlamlı ($r=-0,612$, $p<0,001$); AST/ALT ve HDL düzeyi arasında pozitif ve anlamlı (korelasyon kat sayıları sırasıyla $r=0,424, 0,347$; $p<0,05$); insülin, HOMA-IR, GGT, total kolesterol, LDL, CRP ve IL-6 düzeyi arasında negatif ve anlamlı (korelasyon kat sayıları sırasıyla $r= -0,407, -0,458, -0,371, -0,401, -0,388, -0,549, -0,353$; $p<0,05$) korelasyon görülürken TNF ve TAS düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki görülmemiştir ($p>0,05$).

Abdominal obez grupta ghrelin/obestatin oranı ile; nesfatin düzeyi arasında negatif ve oldukça anlamlı ($r=-0,721$, $p<0,001$); insülin, HOMA-IR ve CRP düzeyi arasında pozitif ve anlamlı (korelasyon kat sayıları sırasıyla $r=0,523, 0,445, 0,401$; $p<0,05$); AST/ALT arasında negatif ve anlamlı ($r=-0,373$), $p<0,05$) korelasyon görülürken diğer değerlerle anlamlı bir korelasyon görülmemiştir ($p>0,05$).

Abdominal obeziteli grupta nesfatin düzeyi ile; AST/ALT oranı arasında pozitif ve anlamlı ($r= 0,464$, $p<0,05$); insülin, HOMA-IR, GGT, CRP ve TNF düzeyi arasında negatif ve anlamlı (korelasyon kat sayıları sırasıyla $r=-0,490, -0,509, -0,420, -0,489, -0,360$; $p<0,05$)

korelasyon görülmüş ancak nesfatin düzeyi ile total kolesterol, HDL, LDL, IL-6 ve TAS düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki görülmemiştir ($p>0,05$).

Kontrol grubunda adropin, ghrelin/obestatin oranı ve nesfatin düzeyinin vücut kompozisyonu parametreleri ile ilişkisine bakıldığında; her üç parametrenin de obezite derecesi, BMH, kas oranı yağ oranı ve sıvı oranı ile istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkiye sahip olmadığı görülmüştür ($p>0,05$).

Kontrol grubunda anlamlı korelasyon bulunmayan bu değerlere abdominal obezite grubunda bakıldığında ise birçok değerde anlamlı sonuçlar elde edilmiştir. Abdominal obezite grubunda serum adropin düzeyi ile; kas oranı ve sıvı oranı arasında pozitif ve anlamlı (korelasyon kat sayıları sırasıyla $r=0,499$, $0,511$; $p>0,05$); obezite derecesi, BMH ve yağ oranı arasında negatif ve anlamlı (korelasyon kat sayıları sırasıyla $r=-0,558$, $-0,452$, $-0,498$; $p<0,05$) korelasyon bulunmuştur.

Yine bu grupta ghrelin/obestatin oranı ile; obezite derecesi ve BMH arasında pozitif yönlü ve anlamlı (korelasyon kat sayıları sırasıyla $r=0,440$, $0,403$; $p<0,05$) korelasyon görülmüş ancak vücut kas oranı, yağ oranı ve sıvı oranı arasında anlamlı bir ilişki görülmemiştir ($p>0,05$).

Son olarak abdominal obez grupta nesfatin düzeyi ile; vücut kas ve sıvı oranı arasında pozitif yönlü ve anlamlı (korelasyon kat sayıları sırasıyla $r=0,408$, $0,486$; $p<0,05$); obezite derecesi, BMH ve vücut yağ oranı arasında negatif ve anlamlı (korelasyon kat sayıları sırasıyla $r=-0,600$, $-0,508$, $-0,479$; $p<0,05$) korelasyon olduğu bulgular arasında yerini almıştır.

5. TARTIŞMA

Klinik araştırmalar da dahil olmak üzere, yetişkinler arasında Akdeniz diyeti ile obezite veya abdominal obezite arasındaki ilişkiyi inceleyen birçok çalışma bulunmaktadır, ancak abdominal obezite ile ilişkisini inceleyen çalışmalar sınırlı sayıdadır. Şimdiye kadar elde edilen kanıtlar, Akdeniz Diyeti'nin yetişkinlerde ve çocuklarda BKİ ve bel çevresi üzerinde yararlı bir etkiye sahip olabileceğini göstermektedir. Yeni kanıtlar elde etmek için daha çok deneysel çalışmaya ihtiyaç olduğu dile getirilmektedir [221].

Bu çalışmada Türkiye'nin orta Karadeniz bölgesindeki genç ve sağlıklı kadınlarda abdominal obezite ile Akdeniz Diyeti uyumunun özellikle metabolik sendromla ilişkili olan; açlık glikozu, lipid paneli, IR, karaciğer enzimleri başta olmak üzere total antioksidan kapasitesi ve IL-6, TNF gibi inflamasyon parametreleri ve adropin, obestatin, ghrelin ve nesfatin-1 gibi obeziteyle ilgili peptidlerin ilişkisinin ortaya konması amaçlanmıştır. Tüm bu önemli parametrelerin birbiriyle olan ilişkisini, bilgimiz dahilinde, ilk kez ortaya koyan bir çalışmadır. Çalışmamızın en dikkati çeken yanı çalışmaya dahil edilen obez ve obez olmayan gruplara yaş sınırı konulması (genç ve orta yaş) ve mevcut haliyle herhangi bir hastalığı olmayan sağlıklı kişilerin seçilmesidir. Bu şekilde yaşa ve hastalıklara bağlı metabolik değişimleri ortadan kaldırarak sadece abdominal obeziteye bağlı olarak sonuçları değerlendirdik.

Çalışma gruplarında obezite ve abdominal obezite saptama ölçütlerinden BKİ ve bel çevresi ortalaması; abdominal obeziteli grupta sırayla $34,90 \text{ kg/m}^2$ ve $103,15 \text{ cm}$ iken kontrol grubunda sırayla $23,57 \text{ kg/m}^2$ ve $71,76 \text{ cm}$ olarak bulunmuştur. İki grubun ADUÖ ortalamalarına bakıldığında ise yine sırayla $8,28$ ve $3,88$ olarak bulunmuştur. Çalışmanın temelini oluşturan bu parametrelerin iki grupta bu kadar anlamlı derecede farklı çıkması çalışmamızın örneklem gruplarının sağlıklı oluşturulduğunu göstermektedir.

Çalışmamızda öngörüldüğü gibi bel çevresi kontrol grubuna göre oldukça fazla olan abdominal obez kadınların aynı zamanda genel obezite belirteci olarak daha yüksek BKİ değerlerine sahip olduklarını göstermiştir. Aynı zamanda abdominal obezlerde yüksek insülin direnci ve HbA1c, karaciğer testlerinde bozulmalar (yüksek ALT, AST/ALT oranı ve GGT) ve bozulmuş lipid paneli (yüksek kolesterol, TG, LDL ve düşük HDL) görülmüştür. Abdominal obezlerde inflamasyonun (daha yüksek CRP, TNF ve IL-6) ve oksidatif stresin (daha düşük TAS) arttığı görülmüştür. Abdominal obeziteli kadınlarda ADUÖ değerinin daha düşük olduğu görülmüştür. Bunun yanında abdominal obezlerde daha

düşük adropin, ghrelin, obestatin ve nesfatin-1 seviyeleri fakat daha yüksek ghrelin/obestatin oranı gözlemlenmiştir.

ADUÖ ile BKİ birlikte değerlendirildiğinde hem abdominal obez hem kontrol grubunda Akdeniz diyetine uyum puanı arttıkça BKİ'de oldukça anlamlı bir azalma görülmüştür. Akdeniz diyeti uyumu, bel çevresiyle karşılaştırıldığında ise Akdeniz diyetine uyum arttıkça bel çevresinde azalma görülmüştür. Çalışma bulgularımızla örtüşür şekilde; Floransa'da Careggi Üniversite Hastanesi Klinik Beslenme Birimi'nde 16-83 yaş aralığında ve çoğunluğu kadınlardan oluşan (toplamda 208 kadın ve 72 erkek ve abdominal obeziteli gruptan 110'u kadın 16'sı erkek) bir çalışmaya göre Medi-Lite skoru ile değerlendirilen Akdeniz diyeti uyumunun abdominal obezite ile oldukça ilişkili olduğu bulunmuştur. Bu puanlama sistemiyle değerlendirildiğinde özellikle ≤ 9 puan bildiren katılımcıların abdominal obezite risklerinin >9 puan alanlara göre 3,5 kat daha fazla olduğu görülmüştür. Medi-lite ölçeği bizim çalışmamızda kullandığımız ölçekten farklı olarak dokuz madde içeren ve sonuçta 0 (en düşük uyum) ile 16 (en yüksek uyum) puan arasında Akdeniz diyeti uyum değerlendirmesi sonucu veren bir ölçektir [222]. Yine çalışma popülasyonunun %73,2'sini kadınların oluşturduğu 18-80 yaş arası 4388 kişi ile yapılan başka bir çalışmada 14 puanlık ADUÖ'deki 1 birimlik bir artışın, BKİ'de $0,118 \text{ kg/m}^2$ 'lik, bel çevresindeyse $0,922 \text{ cm}$ 'lik bir azalma ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Çalışma sonucunda Akdeniz diyeti uyumunun BKİ ve bel çevresi ile anlamlı derecede ($p<0,01$) negatif korelasyon içinde olduğu ortaya çıkmıştır. Bu çalışmada viseral yağlanma ve subkutan yağlanma ultrasonografi yöntemi ile ayrı ayrı ölçülmüş ve Akdeniz diyeti uyumunun abdominal obezite ile ilişkisinin direkt iç yağlanmaya etkisi üzerinden olduğu bulunmuştur [223]. Hawaii'de 2016-2017 yılları arasında Doğu Asyalı 35-55 yaş aralığında, 42'sini kadınların oluşturduğu 60 katılımcıya 12 hafta boyunca Akdeniz diyeti ve aralıklı enerji kısıtlama diyetinin birlikte uygulandığı; viseral yağlanmayı azaltan bir beslenme müdahalesinin uygulanabilirliğini göstermek amacıyla bir çalışma yürütülmüştür. Çalışma sonucunda bu iki diyet tipinin birlikte uygulanmasının; viseral ve toplam yağlanmayı azalttığını ve sağlıklı bir diyet modelinden daha etkili bir şekilde karaciğer fonksiyonunu iyileştirebileceğine dair anlamlı sonuçlar elde edilmiştir [224].

Yüksek kardiyovasküler hastalık riski taşıyan 55-80 yaş arası toplam 5821 katılımcı ile yapılan bir çalışmada ise; katılımcılar üç gruba ayrılmış, birinci gruba zeytinyağı ile desteklenmiş bir Akdeniz diyeti, ikinci gruba sert kabuklu yemişler ile desteklenmiş bir Akdeniz diyeti ve üçüncü gruba (kontrol grubu) ise az yağlı bir diyet uygulanmıştır. Toplam

yedi yıl süren ve her grubun ortalama 4,8 yıl takip edildiği bu çalışmada; enerji kısıtlaması olmayan bir Akdeniz diyetinin, yüksek kardiyovasküler hastalık riski taşıyan kişilerde abdominal obezite ve hiperglisemi riskini azaltabileceğine dair sonuçlar elde edilmiştir. Aynı zamanda başlangıçta metabolik sendromu olan 3392 katılımcının 958'inde (%28,2) geri dönüş meydana gelmiş ve bu geri dönüş daha çok Akdeniz diyeti uygulanan gruplarda meydana gelmiştir [225]. Bu geniş çaplı çalışmanın İspanya'da yürütülen kısmına bakıldığında ise yine aynı yaş aralığında ve aynı diyet modelleriyle gruplandırılmış 7447 katılımcıyla yapılmıştır. Enerji kısıtlaması yapılmadan ve fiziksel aktivite teşvik edilmeden sadece diyet girişimlerinin takip edildiği bu çalışmada da 5 yıl boyunca yıllık olarak vücut ağırlığı ve bel çevresi ölçülmüştür. Çalışma sonucunda kontrol grubuna kıyasla Akdeniz diyeti uygulaması yapılan iki grupta da vücut ağırlığı ve bel çevresi marjinal olarak azalmıştır [226]. Akdeniz diyeti ve bel çevresi-obezite hakkındaki tüm bu örnek çalışma sonuçları bizim çalışmamızın bulgularını destekler nitelik taşımaktadır.

Bulgularımızda BKİ ve bel çevresi ile kandaki karbonhidrat metabolizmasıyla ilgili parametreler arasında korelasyon görülmüştür. Özellikle abdominal obezite grubunda bel çevresi artarken HOMA-IR değerlerinin artış gösterdiği; yine bel çevresi arttıkça açlık glikozu ve insülin değerlerinin arttığı görülmüştür. Kontrol grubunda ise bel çevresi artarken; açlık insülin ve HOMA-IR değerlerinin arttığı görülmüştür. Çalışmamızda obezite grubunda BKİ arttıkça açlık insülini ve HOMA-IR düzeyleri de artış göstermiştir. Bu grupta BKİ arttıkça açlık glikozu düzeyinin artış gösterdiği görülmüştür. Yine kontrol grubunda da BKİ arttıkça açlık insülini ve HOMA-IR'nin arttığı analiz sonuçları arasındadır.

Tayvan'da 2017 yılında %65'ini kadınların oluşturduğu 50 ile 90 yaş arası yaklaşık 400 katılımcı ile yapılan bir araştırmada IR ile BKİ, bel çevresi ve toplam vücut yağ oranı arasındaki ilişki gösterilmek istenmiştir. İnsülin direnci HOMA-IR ile gösterilmiştir. Çalışma sonucunda insülin direncinin bütün obezite ve vücut yağlanmasını gösteren belirteçlerle ilişkili olduğu ama bu ilişkinin BKİ ve bel çevresinde, toplam yağ oranına göre daha güçlü bir şekilde olduğu görülmüştür. Bu çalışmada, bizim çalışmamızla tutarlı şekilde, vücut ağırlığı ve vücut yağ dağılımının, insülin direncini öngörmede toplam vücut yağından daha önemli olduğu gösterilmiştir [227]. Yine zayıf ve aşırı kilolu, diyabetik olmayan 25-70 yaş aralığındaki Kafkas yetişkinlerde IR'nin karaciğer yağlanması, bel çevresi ve BKİ ile ilişkisinin incelendiği bir çalışmada ise IR'nin bel çevresi ve BKİ ile orta düzeyde de olsa ilişkili olduğu ve bel çevresi ve BKİ arttıkça IR'nin anlamlı olarak ($p<0,01$) artış gösterdiği rapor edilmiştir. Fakat bu çalışmada bu değerler arasında daha güçlü bir ilişki bulunmamasının

sebebi olarak katılımcıların cinsiyet dağılımının göz ardı edilmesi ve obeziteli çalışma grubunun olmayışı gösterilmiştir. Buradan da bizim çalışma gruplarımızın bu parametrelerin karşılaştırılması açısından daha avantajlı bir şekilde oluşturulduğu anlaşılmaktadır [228]. Benzer şekilde normal bel çevresine sahip 1834 Çinli yetişkinin dahil olduğu bir kesitsel çalışmada katılımcılar HOMA-IR düzeyine göre dört gruba ayrılmış ve visceral yağlanma ile HOMA-IR arasındaki korelasyon analiz edilmiştir. İç yağlanmanın HOMA-IR düzeylerindeki artışa göre kademeli olarak artış gösterdiği ve bu artışın hem kadın hem erkek katılımcılarda oldukça anlamlı olduğu görülmüştür. Çalışmaya genel olarak bakıldığında iç yağlanmanın merkezi obezitesi olmayan popülasyonda da HOMA-IR ile yakından ilişkili olduğu gösterilmiştir [229].

Lipid profilinin BKİ ve bel çevresi ile korelasyonu incelendiğindeyse özellikle abdominal obezite grubunda bel çevresi arttıkça total kolesterol ve LDL değerlerinin arttığı görülmüştür. Kontrol grubunda ise bel çevresi artarken HDL düzeyinin azaldığı; LDL düzeyinin ise arttığı görülmüştür. Çalışmamızda obezite grubunda BKİ arttıkça total kolesterol ve LDL düzeylerinin artış gösterirken; kontrol grubunda da BKİ arttıkça HDL düzeyinin azaldığı analiz sonuçları arasındadır. Çalışma gruplarımız karaciğer fonksiyon parametreleri açısından değerlendirildiğinde GGT'nin, çalışma gruplarında BKİ ve bel çevresiyle doğru orantılı şekilde arttığı bulunmuştur. Yine bu grupta BKİ ve bel çevresi arttıkça AST/ALT oranında azalma görüldüğü saptanmıştır.

Literatür taramasında kardiyometabolik durumun obezite ve bel çevresiyle ilişkisinin incelendiği ve bizim çalışmamızı destekler nitelikte olan hatırı sayılır derecede çalışma olduğu görülmüştür. Kinetik çalışmalardan elde edilen son sonuçlar, abdominal obezite ile ilişkili hipertrigliserideminin ikili mekanizmalardan kaynaklandığını göstermektedir; birincisi trigliseritten zengin lipoproteinlerin salgılanmasının artması ve bu lipoproteinlerin klirensinin bozulması olarak açıklanmaktadır. Karaciğerden trigliseritten zengin VLDL'lerin aşırı salgılanması, hepatik steatoz ve artan visceral yağlanma ile bağlantılıdır. Trigliseritten zengin lipoproteinlerin bozulmuş klirensinin de TG metabolizmasının önemli bir düzenleyicisi olan artan apolipoprotein C-III seviyeleri ile bağlantılı olduğu raporlanmıştır. Apolipoprotein C-III'e dayalı yeni tedavilerin geliştirilmesi ile birlikte abdominal obezitede aterosklerotik dislipideminin patojenezinin aydınlatılması, gelecekte abdominal obezitede aterosklerotik dislipideminin daha iyi önlenmesine, teşhisine ve tedavisine yol açabileceği öngörülmektedir [230].

Katılımcıların belirli demografik, davranışsal ve sağlık özelliklerine göre abdominal obezite prevalansını incelemek için Ulusal Sağlık, Refah ve Yaşlanma Anketi'nden elde edilen veriler kullanılarak yapılan bir çalışmada Ekvador'da yaşayan 60 yaş üzeri 2053 katılımcının verileri değerlendirilmiştir. Sonuçlara bakıldığında, çalışma gruplarımızın oluşturulma kriterleriyle örtüşür şekilde, abdominal obezitesi olan kadınların diyabet, metabolik sendrom ve hipertrigliseridemiye sahip olma olasılıklarının, olmayanlara göre sırasıyla 2, 2,8 ve 1,6 kat daha fazla olduğu görülmüştür [231]. Birinci amacı, abdominal obezite ile kardiyovasküler komplikasyon, metabolik ve inflamatuvar faktörler arasındaki ilişkileri araştırmak; ikinci amacı ise, önerilen tedavi hedeflerinin obez ve obez olmayan katılımcılar arasında farklılık gösterip göstermediğini araştırmak olan kesitsel bir çalışmada İsveç'te ikinci basamak bir uzman diyabet kliniğinden 284 tip 1 diyabet hastasının verileri toplanarak değerlendirme yapılmıştır. Elde edilen sonuçlara bakıldığında, kadınlarda kardiyovasküler komplikasyonlar, sistolik kan basıncı ve TG düzeyindeki artış abdominal obezite ile doğru orantılı ve anlamlı olarak ilişkilendirilmiştir [232].

Aterojenik plazma indeksi ile bel çevresi arasındaki korelasyonun araştırıldığı bir çalışmada Çin'den 40-64 yaş arası 5351 katılımcının antropometrik bulguları ve kardiyometabolik bulguları değerlendirilmiştir. Aterojenik plazma indeksi trigliseritin yüksek yoğunluklu lipoprotein-kolesterole oranının (TG / HDL-C) 10 tabanında logaritmik dönüşümü olarak hesaplanmaktadır. Çalışma sonucuna bakıldığında bel çevresindeki her 1 cm'lik artışın indekste 0,0175'lik bir artışla sonuçlandığı, dolayısıyla da çalışmamızı destekleyecek şekilde, abdominal obezitesi olan katılımcıların, abdominal obezitesi olmayanlara göre önemli ölçüde daha yüksek bir aterojenik plazma indeksine sahip olduğu gözlenmiştir [233]. Yaş aralığı 34-74 olan ve yarısını kadınların oluşturduğu 452 kişilik bir çalışma grubunda visceral yağlanma ve subkütan yağlanmanın aterojenik dislipidemi gelişimi ile ilişkili olup olmadığının araştırıldığı bir çalışmada çalışma grubunun beş yıl boyunca visceral ve subkütan yağlanma, BKİ ve bel çevresi değişimi ile lipid profilinden HDL ve trigliserit düzeyleri takip edilmiştir. Visceral yağlanmanın aterojenik dislipideminin gelişimi için bağımsız öngörücü olduğu görülürken BKİ ve subkütan yağlanmanın gelecekteki aterojenik dislipidemi gelişimi ile bağımsız olarak ilişkili olmadığı raporlanmıştır. Yine bu çalışmada da çalışmamızı destekler şekilde vücuttaki yağlanmadan çok yağın dağılımının kardiyometabolik risk açısından önemli olduğu görülmektedir [234].

Çalışmamızın santral yağlanma ve obeziteyle karaciğerle ilgili parametreler arasındaki ilişkiyi destekler nitelikteki çalışmalara bakıldığında örneğin; İtalya'da Uluslararası

Beslenme Durumu Değerlendirme Merkezi'nde takip edilen 18- 66 yaşları arasındaki 2414 katılımcı (%71'i kadın) üzerinde gerçekleştirilen bir çalışmada; subkütan ve viseral yağlanmanın metabolik sendrom kriterleri ve karaciğer enzimleri üzerine etkisi araştırılmıştır. Bu çalışma sonucunda özellikle viseral yağlanma kaynaklı yüksek bel çevresinin yüksek ALT ve GGT düzeylerinden sorumlu olduğu gösterilmiştir [235]. Yine benzer şekilde İranlı yetişkinlerde metabolik sendrom bileşenleri ile normal aralıktaki karaciğer enzimleri arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için yapılan bir çalışmada ortalama 42 yaşında, BKİ ortalaması yaklaşık 27,7 kg/m² olan 700 katılımcının lipid profili, glikoz seviyeleri, vücut ağırlığı, boy, bel çevresi, AST ve ALT düzeyleri ölçülmüştür. Çalışma sonucunda hem erkek hem kadın katılımcılarda ALT düzeyinin bel çevresiyle doğru orantılı olarak artış gösterdiği gözlemlenirken, kadın katılımcılarda bel çevresi arttıkça AST/ALT oranının anlamlı düzeyde azaldığı raporlanmıştır [236]. Bangladeş'te 18 yaş üzeri 540 katılımcı ile yapılan çalışmada hem abdominal obezite hem de genel obezitenin karaciğer enzimleriyle ilişkisi incelenmiştir. Çalışmada genel obezite grubundaki katılımcıların %58'i ve abdominal obezite grubundaki katılımcıların %55'inin en az bir veya daha fazla yüksek karaciğer enzim düzeyine sahip olduğu belirtilmiştir. Ortalama serum ALT, AST ve GGT seviyelerinin obezite grubunda normal BKİ grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu belirtilirken; bel çevresi ölçülen grupta AST ve GGT düzeylerinin abdominal obeziteli grupta, normal bel çevreli gruba göre anlamlı derecede yüksek olduğu belirtilmiştir [237].

Viseral ve subkütan yağlanmanın kardiyovasküler risk faktörleri ile ilişkilendirildiği ve çalışmamıza benzer şekilde cinsiyet düzeyinde gruplandırılma yapılmış, 10-74 yaş aralığındaki katılımcıların yarı yarıya erkek ve kadın olarak seçildiği bir çalışmada hem viseral hem subkütan yağlanmanın her iki cinsiyette de çoğu kardiyovasküler risk faktörü ile korele olduğu saptanmıştır; ancak özellikle viseral yağ birikiminin kadınlarda bel çevresi artışıyla birlikte ALT ve GGT artışıyla oldukça anlamlı derecede ($p<0,001$) ilişkili olduğu çalışma sonucunda belirtilmiştir [238].

Çalışmamızda abdominal obez kadınlarda TNF ve IL-6 düzeylerinin kontrol grubuna göre yaklaşık 2 katlık artış gösterdiği gözlemlenmiştir. Aynı zamanda TNF ve IL-6 düzeyinin obez kadınlarda bel çevresi ve BKİ ile pozitif korelasyon gösterdiği bulunmuştur. Sitokinler TNF ve IL-6, çeşitli mikrobiyolojik ajanlara karşı konak savunmasında, iltihaplanma sürecinde ve ayrıca vücut ağırlığı düzenlemesinde yer almaktadır. TNF, TNF reseptörleri ve IL-6'nın plazma seviyelerinin BKİ ile önemli ölçüde korele olduğu bildirilmiştir [12]. Başka bir çalışmada viseral yağlanma gösteren erkeklerde plazma TNF

ve IL-6 değerlerinin kontrol grubuna göre arttığı görülmüştür [7,13]. Yine benzer şekilde Fetiosa vd. [239] yaptığı bir çalışmada plazmadaki TNF konsantrasyonları obez kadınlarda (BKİ=34,5) ve kontrol grubunda (BKİ=21,7) sırasıyla $42,0 \pm 11,9$ pg/mL ve $19,0 \pm 1,0$ pg/mL olarak bulunmuştur ($p < 0,001$). IL-6'nın ise istatistiksel olarak anlamlı olmasa da obezlerde $76,38$ pg/ml ve kontrol grubunda $73,65$ pg/ml olduğu belirtilmiştir.

20-45 yaş arası 160 kadın katılımcıyla abdominal obezitenin antioksidan kapasitesi ve oksidatif stres ile ilişkisinin araştırıldığı bir çalışmada plazma malondialdehit (MDA) konsantrasyonları ölçülerek oksidatif stres seviyeleri ve toplam antioksidan kapasitesi (TAC) değerlendirilmiştir. Çalışma sonucunda sağlıklı kadın grubuna kıyasla abdominal obez kadınlarda plazma TAC seviyelerinin anlamlı olarak daha düşük olduğu, MDA düzeylerininse tam tersi obez grupta daha yüksek olduğu bulunmuştur [240]. Web of Sciences, PubMed, Scopus ve Cochrane kütüphanesinin elektronik veri tabanlarında, başlangıçtan Ekim 2019'a kadar tanımlanan 2469 araştırmadan otuz dört (on dokuz kesitsel çalışma, on üç kohort çalışması, iki vaka kontrol çalışması) çalışma ile yapılan meta-analiz çalışmasının sonuçlarına göre yüksek TAC düzeylerinin önemli ölçüde daha düşük bel çevresi ve daha yüksek BKİ ile ilişkilendirildiği raporlanmıştır. Sonuç olarak TAC düzeyi yüksek bir diyetin, abdominal obezite prevalansının ve bel çevresinin azalmasıyla ilişkili olduğu bildirilmiştir [241]. Tüm bu sonuçlar çalışmamızı güçlü şekilde destekler niteliktedir.

Çalışmamızda abdominal obezlerde adropin düzeyi ile bel çevresi, BKİ arasında negatif korelasyon olduğu görülmüştür. Çalışmamızı destekleyen bir araştırmaya bakıldığında, obezite ile IR olanlarda adropin seviyesinin düştüğü, zayıflama ile artış gösterdiği görülmüştür. Ayrıca kandaki adropin konsantrasyonları BKİ ile ters orantılı olduğu belirtilmiştir [23]. 648 kişinin katıldığı bir meta-analiz çalışmasında dolaşımdaki adropin seviyelerinin, aşırı kilolu/obezlerde normal kilolu katılımcılara kıyasla önemli ölçüde daha düşük olduğu ve bu sonucun, bu hormonun obezite gelişiminde olası bir rolü olabileceğini raporlanmıştır [242].

Yine çalışmamızın bir başka bulgularına bakıldığında obestatin ve ghrelin düzeylerinin normal kiloya sahip kişilerde abdominal obez olanlara göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu görülmüştür. Bulgularımızı destekler nitelikte, gastrointestinal hormonlar, obestatin ve ghrelin ile obezite arasındaki ilişkinin ortaya konulduğu bir meta-analiz çalışmasında 566 katılımcının olduğu 9 çalışmada normal kiloya sahip kişilerin obestatin düzeyleri (64.19 pg/mL) ve total ghrelin düzeyleri (145.53 pg/mL) obez olanlardan daha yüksek bulunmuştur [243]. Çalışmamızda ghrelin/obestatin oranı bulgularının desteklendiği

başka bir çalışmadaysa ghrelin/obestatin oranının kontrol grubunun bel çevresi ve BKİ ile korelasyon göstermemesine rağmen obez kadınlarda pozitif korelasyon gösterdiği görülmüştür. Obez hastalarda yapılan çalışmalarda da ghrelin/obestatin oranının yükseldiği ve bu oranın enerji metabolizmasının düzenlenmesinde önemli olduğunun kanıtlanabileceği bildirilmiştir [28,29]. Başka bir çalışmada obeziteli (BKİ 27,27) bireylerin normal kilolulara (BKİ 22,22) göre daha düşük ghrelin (obezlerde 418 pg/ml ve normallerde 566) ve daha düşük obestatin (obezlerde 338 pg/ml ve normallerde 474) düzeyine sahip olduğu görülmüştür. Ghrelin/obestatin oranı ise istatistiksel olarak anlamlı olmasa da obez grupta 1,25 iken kontrol grubunda 1,20 olarak bulunmuştur; bu çalışmanın sonuçlarının da bizim bulgularımızla uyumlu olduğu görülmektedir [244].

Çalışmamızda obestatin ve ghrelinde olduğu gibi nesfatin-1 düzeyinin de abdominal obez grubunda daha düşük olduğu gözlemlenmiştir. Litaratürde de bulgularımızı destekleyecek yönde çalışmalar görülmektedir. Örneğin bir çalışmada; serum nesfatin-1 konsantrasyonunun obez bireylerde obez olmayan bireylere göre daha düşük olduğu ve BKİ, vücut yağ yüzdesi, vücut yağı ağırlık ve kan glukoz düzeylerinin nesfatin-1 düzeyleri ile negatif korelasyon gösterdiği bildirilmiştir [30]. Yine obez çocuklarda yapılan bir çalışmada (BKİ 29,7 kg/m²) serum nesfatin-1 düzeyinin (1.53±1.63 ng/mL), kontrol (BKİ 19,6 kg/m²) grubunun serum nesfatin-1 (2.66±1.0 ng/mL) düzeyinden anlamlı derecede düşük olduğu görülmüştür [245]. Bir çalışmada 40 obez adolesan ile 40 sağlıklı ve normal kilolu adolesan, açlık serum nesfatin1, vücut yağ oranı açısından karşılaştırılmış, açlık serum nesfatin-1 düzeyleri obezlerde (2,49 ng/ml), kontrol grubuna (0,7 ng/ml) göre önemli derecede yüksek bulunmuştur [246]. Bu çalışmaya zıt olarak, Deniz vd. [247] 60 kadın birey üzerinde yaptıkları çalışmaya göre BKİ ile serum nesfatin1 arasında negatif korelasyon bulunmuştur. Buna karşılık, Sengül vd. [248] 50 kadın birey üzerinde yaptıkları çalışmada ise BKİ ile nesfatin-1 arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Bu çalışma sonuçlarının çoğu bizim çalışmamızın sonuçlarıyla paralellik göstermektedir. Ancak nesfatin-1 ile ilgili yapılan çalışmalar ışığında insanlarda serum nesfatin-1 düzeyi ile vücut ağırlığı ve yağlanma arasındaki ilişkide çelişkili sonuçlar görülmektedir. Bu durum da yeni keşfedilen hormon olan nesfatin-1'in endojen ve egzogen etki mekanizmaları hakkında daha fazla araştırmaya ihtiyaç olduğunu göstermektedir.

Kandaki karbonhidrat metabolizmasıyla ilgili değerlerin Akdeniz Diyeti ile ilişkisine hem abdominal obezite hem kontrol grubunda Akdeniz Diyet uyumu arttıkça açlık insülini ve HOMA-IR değerlerinin azaldığı görülmektedir. Açlık glukozunsa abdominal obez

grubunda Akdeniz diyeti uyumu arttıkça azaldığı görülmüştür. Çalışmamızın bu verileriyle ilgili yakın zamanda yapılan çalışmalara bakıldığında, bizim araştırmamızı destekleyen geniş çaplı çalışmalar mevcuttur. Bizim çalışmamızla benzer şekilde IR ve inflamasyon belirteçleri ile Akdeniz diyet uyumu arasındaki ilişkiye BKİ ve bel çevresinin de eşlik edip etmediğinin incelendiği bir çalışmada 20-90 yaş arası 4700 yetiştikinden elde edilen kesitsel veriler kullanılmış; katılımcılar Akdeniz diyet uyumu skoruna göre üç gruba ayrılmıştır. Bu çalışma sonucunda Akdeniz diyet uyumu en az ve en çok olan birinci ve üçüncü grup karşılaştırıldığında, bu diyetle uyum arttıkça bel çevresi, BKİ, insülin, HOMA-IR, açlık glikozu, HbA1c'de toplam etkiyi temsil edecek şekilde anlamlı bir düşüş görüldüğü gözlemlenmiştir [249].

Yunanistan'da 18 yaş üzeri yaklaşık 3000 katılımcı ile yapılan bir araştırmada prediyabetik ve diyabeti olmayan bireylerden oluşan çalışma grubu 2001-2012 yılları arasında takibe alınmıştır. Akdeniz diyetine orta ve yüksek düzeyde bağlılık, düşük bağlılıkla karşılaştırıldığında daha düşük diyabet ve KVVH insidansına yönelik önemli bir eğilim olduğu gözlemlenmiştir. Akdeniz diyetine yüksek düzeyde uyumun ise 10 yıllık daha düşük diyabet ve KVVH insidansı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Çoklu lojistik regresyon modellerinde, Akdeniz diyetine yüksek düzeyde bağlılık gösteren katılımcıların, bağlılık düzeyi düşük olanlara göre diyabet ve KVVH'den önemli ölçüde daha az etkilendiği görülmüştür. Bu çalışmanın sonucunda çalışma bulgularımızı destekler şekilde, Akdeniz diyetine yüksek düzeyde uyumun, özellikle prediyabetik bireylerde düşük diyabet ve KVVH gelişme riski ile ilişkili olduğu raporlanmıştır [250].

Amacı rs1501299 ADIPOQ gen polimorfizminin obez bireylerde hipokalorik bir Akdeniz diyet tedavisinden sonra toplam adiponektin seviyeleri, IR ve kilo kaybı üzerindeki etkilerini analiz etmek olan bir çalışmada, 82 obeziteli bireyden oluşan çalışma grubu; hipokalorik bir Akdeniz diyeti uygulanmadan hemen önce ve uygulandıktan üç ay sonra, antropometrik, besin tüketim kaydı ve biyokimyasal değerler açısından incelenmiştir. Diyet tedavisi sonrası ağırlık, BKİ, yağ kütlesi, leptin seviyeleri, sistolik kan basıncı ve bel çevresinde düşüş görülmüştür. Yine total kolesterol, açlık plazma glukozu, açlık insülini ve HOMA-IR değerlerinde de anlamlı derecede düşüş olduğu gösterilmiştir [251].

Abdominal obez grubunda Akdeniz diyet uyumu arttıkça total kolesterol ve LDL düzeyleri ters orantılı şekilde azalırken, kontrol grubunda hem total kolesterol hem de LDL anlamlı olarak azalma göstermiştir. Akdeniz diyet uyumu arttıkça HDL düzeyinin iki çalışma grubunda da arttığı görülmüştür. Akdeniz tipi beslenmenin karaciğer testi

parametreleriyle olan ilişkisine bakıldığında GGT düzeyinin her iki grupta da Akdeniz diyet uyumu arttıkça oldukça anlamlı düzeyde azaldığı, AST/ALT oranının ise abdominal obeziteli grupta diyet uyumu arttıkça arttığı görülmektedir.

Akdeniz diyetinin karaciğer enzimleri üzerindeki etkisini araştıran randomize klinik araştırmaları sistematik olarak gözden geçirmeyi ve meta-analizini amaçlayan yeni bir çalışmada toplam 705 katılımcının olduğu çalışmalar değerlendirilmiştir ve çalışma bulgularımızla tutarlı şekilde Akdeniz diyetinin karaciğer enzimlerini iyileştirebileceği raporlanmıştır. Çalışmada aynı zamanda daha iyi bir sonuca varmak için, Akdeniz diyetinin karaciğer enzimleri üzerindeki etkisini araştıran, özellikle NAFLD hastalarıyla daha fazla çalışma yapılması gerektiği vurgulanmıştır [252]. Başka bir çalışmada ise NAFLD hastalarında, Akdeniz diyetine bağlı olarak kilo kaybı ve karaciğer fonksiyonunda iyileşme olduğu belirtilmiştir [253]. NAFLD olan bireylerde Akdeniz diyetinin NAFLD üzerindeki etkisini araştırıldığı çalışmaların sistematik bir incelemesinin yapıldığı bir araştırmada, 856 yetişkini içeren 10 randomize kontrollü çalışmanın sonucuna göre Akdeniz diyetinin NAFLD olan hastalarda antropometrik ölçümleri, lipid profilini, glisemik indeksleri ve karaciğer enzimlerini iyileştirebileceğine dair kanıtlar sunulmuştur [254]. NAFLD tedavisi olarak altı ay boyunca Akdeniz diyet müdahalesi ile yapılan gözlemsel bir çalışmada, diyet müdahalesi olan katılımcıların BKİ, bel çevresi, bel-kalça oranı, kolesterol, ALT, AST, trigliseritler, kan şekeri, hepatik steatozunda önemli iyileşme olduğu görülmüş ve NAFLD şiddetinde genel olarak anlamlı azalma raporlanmıştır [255]. Bu çalışmalar bizim çalışmamızda incelediğimiz ve metabolik sendromla ilgili birçok parametrenin bulunduğu ve çalışmamızı destekler nitelikte olan önemli bir çalışmadır.

Çalışmamızda CRP düzeyinin abdominal obez grupta, TNF düzeyininse her iki grupta da ADUÖ skoru ile ters orantılı olduğu; TAS düzeyininse doğru orantılı olduğu bulunmuştur. Bulgularımızı destekleyen çalışmalara bakıldığında örneğin Chrysoshoou vd. [256] tarafından Akdeniz diyetinin plazma CRP, beyaz kan hücresi sayıları, IL-6, TNF üzerindeki etkisinin incelendiği bir çalışmada, 2001-2002 döneminde, Yunanistan'ın Attika bölgesinden rastgele 1.514 erkek (18-87 yaş) ve 1.528 kadın (18-89 yaş) katılımcıya Akdeniz diyetine bağlılık ölçeği uygulanmıştır. Diyet skorunun en yüksek üçte birinde yer alan katılımcıların; ortalama olarak %20 daha düşük CRP düzeyine, %17 daha düşük IL-6 düzeyine sahip olduğu görülmüştür. Çalışma sonucunda geleneksel Akdeniz diyetine bağlılığın inflamasyon belirteçlerinin konsantrasyonlarında bir azalma ile ilişkili olduğu ve bu sonuçların bu diyetin yararlı etkilerini kısmen açıklayabileceği raporlanmıştır. Benzer

şekilde 24-65 yaş aralığındaki 26 kişilik bir çalışma grubuna bir hafta boyunca Kuzey Amerika diyeti (kontrol diyeti), peşinden hemen beş hafta boyunca da Akdeniz diyeti uygulanmıştır. Yirmi hafta boyunca ağırlıklarının %10'unu kaybedecek şekilde kilo verme diyeti uygulanan gruba ardından hemen tekrar beş hafta daha izokalorilik Akdeniz diyeti uygulanmıştır. Tüm diyetler kontrollü şekilde uygulanmıştır. Sonuçlara bakıldığında ise kilo kaybı öncesi Akdeniz diyetinin kontrol diyeti ile karşılaştırıldığında TNF, CRP konsantrasyonlarını ve CRP ile IL-6'nın birlikte değerlendirildiği inflamatuvar skorunu önemli ölçüde azalttığı; kilo kaybı sonunda uygulanan Akdeniz diyetinin kontrol diyetiyle karşılaştırıldığında plazma IL-6 (-20.7%) konsantrasyonunu önemli ölçüde azalttığı bulunmuştur. Kilo kaybı olmadığında bile Akdeniz diyeti ile beslenmenin tüketmek inflamasyonu önemli ölçüde azalttığı; Akdeniz diyeti ve kilo kaybıyla birlikte bel çevresinin azalmasının derecesinin, MetS ile ilişkili diğer inflamasyon belirteçleri üzerindeki etkisinin daha fazla olduğu bildirilmiştir [257].

Çalışmamızda Akdeniz tipi beslenme ile adropin düzeyi arasında hem kontrol hem de abdominal obez grupta pozitif korelasyon gözlemlenmiştir. Plazma adropin konsantrasyonlarının diyet tercihleriyle ilişkili olup olmadığını ortaya koyan bir çalışmada 30-45 yaş arası katılımcılara dört gün boyunca kontrollü bir diyet uygulanmıştır. Çalışma sonucunda özellikle doymuş yağdan ve basit karbonhidrattan zengin bir diyet örüntüsüyle beslenen deneklerin serum adropin düzeylerinin düşük olduğu bulunmuştur [150]. Bu çalışma doymuş yağ ve basit karbonhidrattan fakir Akdeniz diyetinin serum adropin düzeyiyle korelasyonu bulgularımızla örtüşmektedir.

Benzer şekilde kan adropin seviyesinin besin alımı ile ilişkisinin belirlendiği bir çalışmada yüksek karbonhidrat diyeti alan kişilerde yüksek yağ alan kişilere göre daha düşük adropin seviyesi gözlemlenmiştir [151]. Başka bir çalışmada da tam tersi düşük karbonhidratlı yüksek yağlı bir diyet alan farelerde adropin seviyesi yüksek karbonhidrat düşük yağ alan farelere göre daha yüksek bulunmuştur. Aynı çalışmada adropin nakavt (AdrKO eksik) farelerde normal gıda alımını ve enerji tüketimi aynı olmasına rağmen obezite artışı, dislipidemi, endojen glikoz sentezinin düzensizliği ve en nihayetinde IR gözlemlenmiştir [258]. Çalışmaların birbiriyle çelişkili olması; bu durumun hem adropinin henüz yeni keşfedilen bir peptid olmasından hem de yapılan bu çalışmalarda tüketilen karbonhidrat ve yağ türlerinin detaylı açıklanmamasından kaynaklı olabileceğini düşündürmektedir. Örneğin alınan karbonhidrat hatta monosakkarit çeşidinin de kan adropin düzeyini etkilediği ileri sürülen bir çalışmada 2-10 hafta boyunca günlük enerji ihtiyacının

%25'i kadarı glikozla karşılandığında adropin seviyesi düşerken aynı düzeyde fruktoz alımı adropin düzeyini artırmıştır [23]. Tüm bu verilerin ışığında adropinin beslenme modelleri ve tüketilen besin ögeleriyle olan ilişkisinin araştırıldığı daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu düşünülmektedir.

Çalışmamızda her iki grupta da obestatin düzeyi ile Akdeniz diyeti uyumu arasında doğru orantılı bir korelasyon görülürken, ghrelin düzeyiyle anlamlı bir korelasyon bulunmasa da Akdeniz diyetine uyum arttıkça ghrelin/obestatin oranının azaldığı bulunmuştur. Çalışmamızı destekler nitelikli bir çalışmada Güneydoğu İspanya'da Murcia'da obezite polikliniklerine katılan 20-65 yaş arası 1495 fazla kilolu/obez deneklerle (BKİ: 25-40 kg/m²) obeziteyle ilgili genler üzerine yapılan bir çalışmada, kilo kaybına daha dirençli olan bireylerin; daha yüksek plazma ghrelin konsantrasyonlarına sahip oldukları ve Akdeniz Diyeti modeline daha az uyum gösterdikleri bildirilmiştir [259]. Sekiz sağlıklı kadında obestatin ve ghrelinin yüksek karbonhidratlı bir kahvaltı sonrası tokluk tepkisinin araştırıldığı bir çalışmada postprandiyal plazma obestatin konsantrasyonları, toplam ghrelin konsantrasyonlarının yemek öncesi seviyelere göre önemli ölçüde azaldığı ve yemek tüketiminden sonra sırayla 90 ve 120 dakika sonra en düşük değerlere ulaştığı bulunmuştur. Sonuç olarak, sağlıklı genç kadınlarda, yüksek karbonhidratlı bir kahvaltıdan sonra plazma obestatin konsantrasyonlarının ghreline benzer şekilde azaldığını gösterilmiştir [260]. Bu çalışma da makro besin ögeleri bakımından oldukça dengeli olan Akdeniz diyeti ve obestatin-ghrelin bulgularımızla örtüşmektedir. Yine bu hormonların henüz çok yeni keşfedilen peptidler olması ve özellikle insan çalışmalarının kısıtlı olması gözlemlerimiz arasındadır.

Serum nesfatin-1 düzeyinin Akdeniz diyeti uyumu ile doğru orantılı arttığı, çalışma bulgularımızda yer almaktadır. Bununla ilgili Kuyumcu vd. [261] tarafından yapılan bir çalışmada nesfatin-1 ile akut miyokard enfarktüsü ve Akdeniz diyet skorları arasındaki ilişkiyi değerlendirilmiştir. Çalışmaya akut miyokard enfarktüsü olan 67 hasta ve koroner arterleri normal olan 33 hasta (kontrol grubu) dahil edilmiş ve iki çalışma grubunda da serum nesfatin-1 konsantrasyonları ile Akdeniz diyet skorları arasında pozitif korelasyon görülmüştür. Bu çalışma bizim çalışma bulgularımızı desteklemektedir.

Çalışmamızda her iki grupta da adropin seviyesinin insülin düzeyi ve HOMA-IR ile ters orantılı olduğu bulunmuştur. Hayvanlar üzerinde yapılan son deneyler adropinin glikoz metabolizmasını düzenlediğini göstermektedir. Hepatik adropin ekspresyonunun oksidatif stres ile arttığını ve açlıkla veya hepatik IR varlığında azaldığını gösteren son ekspresyon

profili verileri ve adropinin glisemik kontrolü modüle etmek için pankreas hormonları, insülin ve glukagon ile iletişim halindedir [262].

İnsan çalışmalarına bakıldığında ise serum adropin ile IR arasındaki ilişkiyi değerlendirmeyi ve serum adropin konsantrasyonlarını etkileyen faktörleri aydınlatmayı amaçlayan bir çalışmada 50 obez hasta ve 22 sağlıklı kontrol bireyler değerlendirilmiş; Serum adropin konsantrasyonlarının BKİ, bel çevresi, diyastolik kan basıncı, açlık glukozu ve insülin ile negatif korelasyon gösterdiği bildirilmiştir. Bulgular, serum adropinin obez hastalarda glikolipid metabolizmasının ve IR'nin düzenlenmesine katkıda bulunabileceğini düşündürmektedir. Bütün bu veriler bizim çalışmamızı desteklemektedir [263].

Bulgularımızdan biri de adropin düzeyi arttıkça her iki grupta da GGT düzeyinin düşmesiydi. Bulgularımızı destekleyen bir çalışmada 2. Ve 3. Evre hepatosteatozu olan bireylerde karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, insülin düzeyleri ve serum adropin düzeylerini içeren serum biyokimyasal parametreleri karşılaştırılmıştır. Çalışma sonucunda GGT ile adropin arasında negatif korelasyon görülmüş ve NAFLD'li erişkin hastalarda serum adropin düzeylerinde azalma gözlemlenmiştir. Ayrıca, literatürdeki önceki verileri destekleyecek şekilde IR olan hastalarda da daha düşük serum adropin seviyeleri bulunmuştur [264]. Benzer şekilde Chen vd. [265] tarafından NAFLD ve yapılan bir çalışmada da adropin düzeyi arttıkça ALT, AST ve GGT düzeyinin azaldığı görülmüş; Serum adropin seviyeleri, NAFLD'nin histolojik şiddeti ile negatif korelasyon göstermiştir. Ayrıca adropinin aşırı ekspresyonu veya adropin tedavisinin, hepatositlerde palmitat kaynaklı oksidatif stresi iyileştirdiği bildirilmiştir.

Çalışmamızda her iki grupta da adropin düzeyi ve insülin ve HOMA-IR düzeyi arasında negatif korelasyon olduğu görülmüştür. Kan total kolesterol ve LDL düzeyi serum adropin düzeyiyle ters orantılıyken, HDL düzeyinin adropin düzeyiyle birlikte arttığı bulgular arasındadır. Karaciğer testi değerlerinden GGT ve adropin arasında negatif bir korelasyon görülürken AST/ALT oranının özellikle obeziteli grupta adropin düzeyi arttıkça yükseldiği bulunmuştur. Yine bulgularımıza göre serum adropin düzeyi arttıkça CRP, TNF, IL-6 gibi İnflamasyon değerleri azalırken TAS düzeyi artış göstermiştir.

Obez bireylerle yapılan bir çalışmada Bir çalışmada plazma adropin ve serum trigiserit arasında ters ilişki gözlemlenmiştir. Bizim bulgularımızda TG düzeyinde değilse de total kolestrerol ve LDL düzeyleri ile kan adropin düzeyi arasında hem kontrol hem de abdominal obezlerde negatif korelasyon görülmüştür [23].

Yüksek yağlı diyet (HFD) ile indüklenen obez diyabetik Wistar sıçanlarında adropinin etkisinin incelendiği bir çalışmada lipid ve karbonhidrat metabolizması, hepatik parametreler, antioksidan ve proinflamatuvar sitokinlere bakılmıştır. In vitro adropinin doza bağlı olarak lipid damlacıklarının birikimini azalttığı ve lipoliz üzerinde herhangi bir etkisinin olmadığı görülmüştür. HFD ile beslenen Tip II diyabetik sıçanlar, adropin ve glibenklamid tedavisinden sonra hepatik ekstraksiyon fraksiyonu ve hepatik steatozda belirgin bir azalma sergilemiştir. Çalışma sonucunda adropinin ALT ve AST'yi önemli ölçüde düzenlediği gözlemlenmiştir. Süperoksit dismutaz, glutatyon peroksidaz, katalaz, glutatyon, glutatyon redüktaz, glutatyon S-transferaz gibi antioksidan parametreleri; proinflamatuvar sitokinler, yani sırasıyla TNF, IL-6 ve monosit kemoatraktan protein-1 gibi proinflamatuvar sitokinleri de düzenlediği bulunmuştur. Sonuç olarak adropinin, insülin duyarlılığını iyileştirdiği, adipositlerde lipogenezi azalttığı ve ayrıca aşağı regüle edilmiş sitokinler (Nrf2 yolu) yoluyla inflamasyonu azalttığı raporlanmıştır [266].

Çalışmamızda obez grupta ghrelin/obestatin oranı ile serum insülin düzeyi ve HOMA-IR arasında pozitif bir korelasyon görülmüştür. Vicennati vd. [198] tarafından gerçekleştirilen çalışmada ghrelin/obestatin oranının açlık insülini ve HOMA-IR negatif korelasyon gösterdiği raporlanmıştır. Benzer şekilde toplam 38 hipertansif obez hasta, 40 normotansif obez hasta ve 38 kişilik kontrol grubuyla yapılan başka bir çalışmada normotansif obez hastalarda, ghrelin, obestatin ve ghrelin/obestatin oranının, açlık insülini ve HOMA-IR ile negatif ilişkili olduğu bildirilmiştir [244]. Bazı çalışmalar, bizim bulgularımızla örtüşmese de ghrelin/obestatinle yapılan çalışmalardaki tutarsızlıkların etnik farklılıklardan dolayı olabileceği belirtilmiştir [204].

Kontrol grubundaysa ghrelin/obestatin oranı arttıkça total kolesterol ve LDL'nin arttığı çalışma bulguları arasındadır. *Helicobacter pylori* (H. Pylori) enfeksiyonu olan obez bireylerde ghrelin/obestatin dengesini ve leptini değerlendirmek amacıyla yapılan bir çalışmada obez ve obez olmayan iki grup kendi içinde H. pylori enfeksiyonu olup olmayan şeklinde gruplara ayrılmıştır. Çalışma sonucunda bizim çalışmamızın birçok bulgusunu destekler nitelikte, her iki çalışma grubunda da ghrelin/obestatin oranının ağırlık, BKİ, bel çevresi, glikoz, insülin, HOMA-IR, leptin, kolesterol, trigliseritler, LDL ile pozitif korelasyon gösterdiği bulunmuştur [267].

Ghrelin/obestatin oranı serum CRP düzeyi ile doğru orantılı şekilde artış göstermektedir. Mafra vd. [268] tarafından 21 kişilik ülseratif kolitli çalışma grubuyla yapılan ve bu hastalarda serum ghrelin ve obestatin düzeyleri ile hastalık aktivitesi

arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çalışmada ortalama serum ghrelin seviyeleri, CRP seviyeleri ile pozitif korelasyon gösterirken serum ghrelin/obestatin oranı, CRP seviyeleri ile negatif korelasyon göstermiştir. Bunun, bizim çalışmamızla örtüşmeme sebebini sağlıklı bireylerle yapılmaması ve çok az kişiyle yapılması olarak düşünmekteyiz.

Bulgularımızda serum nesfatin-1 düzeyi arttıkça serum insülin ve HOMA-IR indeksinin ters orantılı şekilde azaldığı görülmektedir. Polikistik over sendromlu (PCOS) hastalar (n=30) ve yaş ve BKİ'si eşleştirilmiş kontrol grubuyla (n=30) yapılan bir çalışmada, dolaşımdaki nesfatin-1 düzeyleri değerlendirilmiş ve PCOS'lu deneklerde nesfatin-1 düzeyi ile insülin seviyeleri ve bir HOMA-IR indeksi arasında bulgularımızı destekler şekilde, negatif bir korelasyon tespit edilmiştir. Yine benzer şekilde Anwar vd. [246] tarafından, kırk obez çocuk ve ergen ve 40 sağlıklı kontrol grubuyla yapılan bir çalışmada serum nesfatin-1 düzeyinin obez grupta (2.49 ± 1.96 ng/ml) kontrol grubuna (0.70 ± 0.81 ng/ml) göre anlamlı derecede yüksek olduğu görülürken; nesfatin-1 düzeyi ile serum insülini ve HOMA-IR arasında anlamlı ve negatif korelasyon gözlenmiştir.

Çalışmamızın bulgularına bakıldığında AST/ALT oranının her iki çalışma grubunda da nesfatin-1 ile doğru orantılı olarak artış gösterdiği; GGT düzeyinin ise abdominal obez grupta ters orantılı şekilde azaldığı görülmektedir. Çalışmamızın bulgularına bakıldığında AST/ALT oranının her iki çalışma grubunda da nesfatin-1 ile doğru orantılı olarak artış gösterdiği; GGT düzeyinin ise abdominal obez grupta ters orantılı şekilde azaldığı görülmektedir. Bununla ilgili olarak nesfatin-1 düzeylerinin NAFLD'de önemli ölçüde düştüğünün bildirildiği [269]; nesfatin-1'in dislipidemi ve NAFLD tedavisinde düşünülebileceği [270] belirtilen çalışmalar bulunmaktadır.

Özellikle abdominal obez grupta serum nesfatin-1 düzeyi arttıkça CRP ve TNF düzeylerinin azaldığı dikkat çekmektedir. Nesfatin-1'in intraperitoneal enjeksiyonunun, muhtemelen gastrik asit sekresyonunu inhibe ettiği ve TNF- α ile IL-1 β dahil proinflamatuvar sitokinlerin ekspresyonunu ve salınımını azalttığı bildirilmiştir [215]. Tang vd. [271] tarafından yapılan başka bir çalışmada da kafa travması olan farelerde travmadan 0,5 saat sonra nesfatin-1 uygulanmasının; TNF- α , IL-1 β ve IL-6 konsantrasyonlarını azaltabileceği raporlanmıştır. Amacı koroner arter hastalığı ile başvuran hastalarda plazma nesfatin-1 düzeylerini ve nesfatin-1 düzeyleri ile diğer klinik parametreler arasındaki ilişkiyi değerlendirmek olan ve yaklaşık 150 katılımcıyla yapılan bir çalışmada Nesfatin-1 seviyelerinin, CRP ve nötrofil yüzdesi ile negatif korelasyon gösterdiği raporlanmıştır. Bu sonuçlar da bulgularımızı desteklemektedir [220].

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızın sonuçlarında özetle,

- Abdominal obezlerin kontrol grubu ile kıyaslandığında hastalıkların belirleyicisi olan birçok parametre bakımından daha olumsuz değerlere sahip olduğu görülmüştür.

- Abdominal obezitesi olan kadın bireylerde Akdeniz diyeti uyumlarının anlamlı düzeyde düşük olduğu saptanmıştır.

- Abdominal obez kadınlarda daha yüksek HOMA-IR, karaciğer hasar enzimleri, CRP, TNF-alfa, IL-6 ve bozulmuş lipit paneli görülürken, daha düşük ADUÖ ve plazma antioksidan kapasitesi görülmüştür.

- Adropin, GH/OB ve nesfatin-1'in hem abdominal obez hem de kontrol grubunda çalışılan parametrelerle korelasyonlar gösterdiği ancak bu korelasyonların abdominal obez grubunda daha anlamlı ve yaygın olduğu görülmüştür. Abdominal obezlerde obez olmayanlara göre özellikle nesfatin-1'in biyokimyasal parametreler ve antropometrik ölçümlerle daha anlamlı korelasyonlara sahip olduğu görülmüştür.

- Ayrıca abdominal obez kadınlarda adropin, obestatin, ghrelin ve nesfatin-1 düzeyinin daha düşük fakat GH/OB oranının daha yüksek olduğu görülmüştür. HOMA-IR, GGT, kolesterol, TG, LDL parametrelerinin her iki grupta da ADUÖ ile negatif korelasyon gösterdiği, AST/ALT oranının ise sadece abdominal obez grupta ADUÖ ile pozitif korelasyon gösterdiği saptanmıştır.

- Akdeniz diyeti uyumu düşük olan abdominal obez kadınlarda oksidatif stres ve inflamasyon alışkanlıkları vücutta TAS'ı azaltarak oksidatif hasarı ve de inflamasyonu artırdığı görülmüştür.

Sonuç olarak, Akdeniz diyeti, içerdiği polifenoller, tekli ve çoklu doymamış yağ asitler ve özellikle bitkisel vitamin, mineral ve bileşenlerle abdominal obezite ve tüm bu hastalık risklerini ortadan kaldırmak en sağlıklı beslenme şeklidir ve bu diyete uyum arttıkça hem abdominal obezite hem de tüm bu hastalık risklerinin azaldığı görülmüştür. Abdominal obez bireylerdeki Akdeniz diyetine uygunluk azaldıkça kanda total antioksidan kapasite azalmakta yani oksidatif stres hasarı ve inflamasyonu artırmaktadır. Akdeniz diyeti uyumu arttıkça inflamasyon, adipozite ve hepatosteatozu azaltıp insülin duyarlılığını ve kardiyak fonksiyonları artıran adropin düzeyleri de artmaktadır. Yine Akdeniz diyeti uyumu arttıkça iştahı, besin alımını ve kilo alımını azaltıp, insülin sekresyonunu ve yağ oksidasyonunu artıran obestatin ve nesfatin-1 düzeyleri de artmaktadır.

Bu çalışma, Türkiye'nin orta Karadeniz bölgesinde ADUÖ ile abdominal obezite, metabolik parametreler, iştahı düzenleyen hormonlar, inflamasyon belirteçleri ve oksidatif stresle ilişkisini, bilgimiz dâhilinde, ilk kez ortaya koyan bir çalışmadır. Çalışmamızın en dikkati çeken yanı çalışmaya dahil edilen obez ve obez olmayan gruplara yaş sınırı konulması ve mevcut haliyle herhangi bir hastalığı olmayan sağlıklı kişilerin seçilmesidir. Bu şekilde yaşa ve hastalıklara bağlı metabolik değişimler ortadan kaldırılarak sadece abdominal obeziteye bağlı olarak sonuçları değerlendirilmiştir.



KAYNAKLAR

1. Uzogara, S. G. (2017). Obesity Epidemic, Medical and Quality of Life Consequences: a Review. *International Journal of Public Health*, 5(1), 1.
2. De Lorenzo, A., Gratteri, S., Gualtieri, P., Cammarano, A., Bertucci, P. And Di Renzo, L. (2019). Why Primary Obesity is a Disease?. *Journal of Translational Medicine*, 17(1), 1-13.
3. İnternet: URL: <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/obezite/turkiyede-obezitenin-gorulme-sikligi.html>. Son Erişim Tarihi: 25.10.2022.
4. İnternet: Obesity and Overweight. URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>. Son Erişim Tarihi: 25.10.2022.
5. Franco, L. P., Morais, C. C. and Cominetti, C. (2016). Normal-Weight Obesity Syndrome: Diagnosis, Prevalence, and Clinical Implications. *Nutrition Reviews*, 74(9), 558-570.
6. İnternet. Obezite Tanı ve Tedavi Kılavuzu. URL: http://www.temd.org.tr/admin/uploads/tbl_gruplar/20180525144116-2018-05-25tbl_gruplar144108.pdf. Son Erişim Tarihi: 25.10.2022.
7. Lemieux, S. (2001). Contribution of Visceral Obesity to the Insulin Resistance Syndrome. *Canadian Journal of Applied Physiology*, 26(3), 273-290.
8. Hanefeld, M. (1997). The Metabolic Syndrome: Roots, Myths, and Facts. *The Metabolic Syndrome*, 13-24.
9. Reho J. J. and Rahmouni K. (2017). Oxidative and Inflammatory signals in Obesity-Associated Vascular Abnormalities. *Clinical Science*, 131, 1689–1700.
10. Wang, Y., Rimm, E. B., Stampfer, M.J., Willett, W. C. and Hu, F.B. (2005). Comparison of Abdominal Adiposity and Overall Obesity in Predicting Risk of Type 2 Diabetes Among Men. *The American Journal*. 81(3), 555-563.
11. Sowers, J. R. (2003). Obesity as a Cardiovascular Risk Factor. *The American Journal of Medicine*, 115(8), 37-41.
12. Himmerich, H., Fulda, S., Linseisen, J., Seiler, H., Wolfram, G., Himmerich, S., Gedrich, K. and Pollmächer, T. (2006). TNF- α , Soluble TNF Receptor and Interleukin-6 Plasma Levels in the General Population. *European Cytokine Network*, 17(3), 196-201.
13. Cartier, A., Lemieux, I., Almeras, N., Tremblay, A., Bergeron, J. and Després, J. P. (2008). Visceral Obesity and Plasma Glucose-Insulin Homeostasis: Contributions of Interleukin-6 and Tumor Necrosis Factor- α in Men. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 93(5), 1931-1938.

14. Ezzati, M. and Riboli, E. (2012). Can Noncommunicable Diseases Be Prevented? Lessons from Studies of Populations and Individuals. *Science*, 337(6101), 1482-1487.
15. Kimokoti, R. W. and Millen, B. E. (2016). Nutrition for the Prevention of Chronic Diseases. *Medical Clinics*, 100(6), 1185-1198.
16. Willett, W. C., Sacks, F., Trichopoulou, A., Drescher, G., Ferro-Luzzi, A., Helsing, E. and Trichopoulos, D. (1995). Mediterranean Diet Pyramid: a Cultural Model for Healthy Eating. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 61(6), 1402S-1406S.
17. Martínez-González, M. A., García-Arellano, A., Toledo, E., Salas-Salvadó, J., Buil-Cosiales, P., Corella, D., Covas, M. I., Schröder, H., Arós, F., Gómez-Gracia, E., Fiol, M., Ruiz-Gutiérrez, V., Lapetra, J., Lamuela-Raventós, R. M., Serra-Majem, L., Pintó, X., Muñoz, M. A., Wärnberg, J., Ros, E. and Estruch, R. (2012). A 14-Item Mediterranean Diet Assessment Tool and Obesity Indexes among High-Risk Subjects: The PREDIMED Trial. *PloS one*, 7(8), 431-434.
18. Schröder H. (2007). Protective Mechanisms of the Mediterranean Diet in Obesity and Type 2 Diabetes. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 18: 149 – 160.
19. Paniagua, J. A., Gallego de la Sacristana, A., Romero, I., Vidal-Puig, A., Latre, J. M., Sanchez, E., Perez-Martinez, P., Lopez-Miranda, J. and Perez-Jimenez F. (2007). Monounsaturated Fat-Rich Diet Prevents Central Body Fat Distribution and Decreases Postprandial Adiponectin Expression Induced by a Carbohydrate-Rich Diet in Insulin-Resistant Subjects. *Diabetes Care*, 30: 1717 – 1723.
20. Salas-Salvadó, J., Guasch-Ferré, M., Lee, C. H., Estruch, R., Clish, C. B. and Ros, E. (2015). Protective Effects of the Mediterranean Diet on Type 2 Diabetes and Metabolic Syndrome. *The Journal of Nutrition*, 146(4), 920S-927S.
21. Mirabelli, M., Chiefari, E., Arcidiacono, B., Corigliano, D. M., Brunetti, F. S., Maggisano, V., Russo, D., Fotti, D. P. and Brunetti, A. (2020). Mediterranean Diet Nutrients to Turn the Tide Against Insulin Resistance and Related Diseases. *Nutrients*, 12(4), 1066.
22. Ali, I. I., D'Souza, C., Singh, J. and Adeghate, E. (2022). Adropin's Role in Energy Homeostasis and Metabolic Disorders. *International Journal Of Molecular Sciences*, 23(15), 8318.
23. Butler, A. A., Tam, C. S., Stanhope, K. L., Wolfe, B. M., Ali, M. R., O'Keeffe, M., St-Onge, M. P., Ravussin, E. and Havel, P. J. (2012). Low Circulating Adropin Concentrations with Obesity and Aging Correlate with Risk Factors for Metabolic Disease and Increase After Gastric Bypass Surgery in Humans. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 97(10), 3783-3791.
24. Tuero, C., Valenti, V., Rotellar, F., Landecho, M. F., Cienfuegos, J. A. and Frühbeck, G. (2020). Revisiting the Ghrelin Changes Following Bariatric and Metabolic Surgery. *Obesity Surgery*, 30(7), 2763-2780.
25. Nogueiras, R., Pfluger, P., Tovar, S., Arnold, M., Mitchell, S., Morris, A., Perez-Tilve, D., Vázquez, M. J., Wiedmer, P., Castañeda, T.R., DiMarchi, R., Tschöp, M.,

- Schurmann, A., Joost, H. G., Williams, L. M., Langhans, W. And Diéguez, C. (2007). Effects of Obestatin on Energy Balance and Growth Hormone Secretion in Rodents. *Endocrinology*, 148(1), 21-26.
26. Zhang, J. V., Ren, P. G., Avsian-Kretchmer, O., Luo, C. W., Rauch, R., Klein, C. and Hsueh, A. J. (2005). Obestatin, a Peptide Encoded by the Ghrelin Gene, Opposes Ghrelin's Effects on Food Intake. *Science*, 310(5750), 996-999.
 27. Volante, M., Rosas, R., Ceppi, P., Rapa, I., Cassoni, P., Wiedenmann, B., Settanni, F., Granata, R. and Papotti, M. (2009). Obestatin in Human Neuroendocrine Tissues and Tumours: Expression and Effect on Tumour Growth, *The Journal of Pathology*. 218, 458-66.
 28. Guo, Z. F., Zheng, X., Qin, Y. W., Hu, J. Q., Chen, S. P. and Zhang, Z. (2007). Circulating Preprandial Ghrelin to Obestatin Ratio is Increased in Human Obesity. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 92(5), 1875-1880.
 29. Hassouna, R., Zizzari, P. and Tolle, V. (2010). The Ghrelin/Obestatin Balance in the Physiological and Pathological Control of Growth Hormone Secretion, Body Composition and Food Intake. *Journal of Neuroendocrinology*, 22(7), 793-804.
 30. Tsuchiya, T., Shimizu, H., Yamada, M., Osaki, A., Oh-I, S., Ariyama, Y., Takahashi, H., Okada, S., Hashimoto, K., Satoh, T., Kojima, M. and Mori, M. (2010). Fasting Concentrations of Nesfatin-1 are Negatively Correlated with Body Mass Index in Non-Obese Males. *Clinical Endocrinology*, 73(4), 484-490.
 31. Wisse, B. E., Kim, F. and Schwartz, M. W. (2007). An Integrative View of Obesity. *Science*, 318(5852):928-9.
 32. Hu, F. B. (2007). Obesity and Mortality: Watch Your Waist, Not Just Your Weight. *Archives of Internal Medicine*, 167(9), 875-876.)
 33. Manrique-Acevedo, C., Chinnakotla, B., Padilla, J., Martinez-Lemus, L. A. and Gozal, D. (2020). Obesity and Cardiovascular Disease in Women. *International Journal of Obesity*, 44(6), 1210-1226.
 34. Müller, M. J. and Geisler, C. (2017). Defining Obesity as a Disease. *European Journal of Clinical Nutrition*, 71(11), 1256-1258.
 35. Upadhyay, J., Farr, O., Perakakis, N., Ghaly, W. and Mantzoros, C. (2018). Obesity as a Disease. *Medical Clinics*, 102(1), 13-33.
 36. Chooi, Y. C., Ding, C. and Magkos, F. (2019). The Epidemiology of Obesity. *Metabolism*, 92, 6-10.
 37. World Health Organization. (2011). *Global Status Report on Noncommunicable Diseases*, 1–280.
 38. Kurt, A. K. (2019). Birinci Basamakta Obezite Yönetimi. *Klinik Tıp Aile Hekimliği*, 11(2), 55-60.

39. İnternet. Obezite ve Egzersiz. URL: <https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/saglikli-beslenme-hareketli-hayat-db/Yayinlar/kitaplar/fiziksel-aktivite-bilgi-serisi/obezite-ve-egzersiz.pdf>. Son Erişim Tarihi: 28.10.2022.
40. Meldrum, D. R., Morris, M. A. and Gambone, J. C. (2017). Obesity Pandemic: Causes, Consequences, and Solutions—But Do We Have the Will?. *Fertility and Sterility*, 107(4), 833-839.
41. İnternet. Cad, M. ve Bey, A. (2018). Obezite Tanı ve Tedavi Kılavuzu. URL: https://file.temd.org.tr/Uploads/publications/guides/documents/20190506163904-2019tbl_kilavuz5ccdc9e5d.pdf?a=1. Son Erişim Tarihi: 10.11.2022.
42. Serter, R. (2004). *Obezite atlası*. Ankara: Karakter Color Basımevi.
43. Kalan, I. ve Yeşil, Y. (2010). Obezite ile İlişkili Kronik Hastalıklar. *Dişabet ve obezite*, 78.
44. İnternet. Scientific Report of the 2015 Dietary Guidelines Advisory Committee URL: <https://health.gov/sites/default/files/2019-09/Scientific-Report-of-the-2015-Dietary-Guidelines-Advisory-Committee.pdf>. Son Erişim Tarihi: 26.10.2022.
45. Arslan, M., Atmaca, A., Ayvaz, G., Başkal, N., Beyhan, Z., Bolu, E., Can, S., Çorakçı, A., Dağdelen, S., Güvener Demirağ, N., Nar Demirer, A., Erbaş, T., Gürsoy, A., Güllü, S., Dağcı Ilgın, Ş., Karakoç, A., Kulaksızoğlu, M., Şahin, M., Tanacı, N., Törüner, F., Başçıl Tütüncü, N., Üçkaya, G., Yetkin, İ. ve Yılmaz, M. (2009). *Metabolik Sendrom Kılavuzu*. Ankara: Türkiye Endokronoloji ve Metabolizma Derneği.
46. İnternet. Scientific Report of the 2020 Dietary Guidelines Advisory Committee. URL: <https://www.dietaryguidelines.gov/2020-advisory-committee-report>. Son Erişim Tarihi: 26.10.2022.
47. Alberti, K.G.M., Zimmet, P. and Shaw, J. (2005). The Metabolic Syndrome—a New Worldwide Definition. *The Lancet*, 366(9491), 1059-1062.
48. Nolan, C. J. and Prentki, M. (2019). Insulin Resistance and Insulin Hypersecretion in the Metabolic Syndrome and Type 2 Diabetes: Time for a Conceptual Framework Shift. *Dişabetes and Vascular Disease Research*, 16(2), 118-127.
49. American Diabetes Association. (2014). Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Dişabetes care*, 37(Supplement_1), S81-S90.
50. Grundy, S. M., Cleeman, J. I., Daniels, S. R., Donato, K. A., Eckel, R. H., Franklin, B. A. and Spertus, J. A. (2005). Diagnosis and Management of the Metabolic Syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation*, 112(17), 2735-2752.
51. Yenigün, M. (ed.). (2001). *Her Yönüyle Dişabetes Mellitus*. Altuntaş Y., *İnsülin Direnci ve Ölçüm Metodları* (ss. 839-852), içinde. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevi.

52. Jensen, M. D., Haymond, M. W., Rizza, R. A., Cryer, P. E. and Miles, J. (1989). Influence of Body Fat Distribution on Free Fatty Acid Metabolism in Obesity. *The Journal of Clinical Investigation*, 83(4), 1168-1173.
53. Barzilai, N., She, L., Liu, B. Q., Vuguin, P., Cohen, P., Wang, J. and Rossetti, L. (1999). Surgical Removal of Visceral Fat Reverses Hepatic Insulin Resistance. *Diabetes*, 48(1), 94-98.
54. Vague, J. (1956). The Degree of Masculine Differentiation of Obesities: A Factor Determining Predisposition to Diabetes, Atherosclerosis, Gout, and Uric Calculous Disease. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 4(1), 20-34.
55. Peiris, A. N., Mueller, R. A., Smith, G. A., Struve, M. F. and Kissebah, A. (1986). Splanchnic Insulin Metabolism In Obesity. Influence of Body Fat Distribution. *The Journal of Clinical Investigation*, 78(6), 1648-1657.
56. İnternet. URL: <https://services.tubitak.gov.tr/edergi/yazi.pdf;jsessionid=TMhmMOA+tcDtD7TmXb51W2YH?dergiKodu=4&cilt=45&sayi=758&sayfa=84&yaziid=32696>. Son Erişim Tarihi: 25.10.2022.
57. Güler, G. B. (2016). Hipertrigliseridemisi Olan Hastaya Yaklaşım. *Türkiye Klinikleri J Cardiol-Special Topics*, 9(4), 18-26.
58. Ruotolo, G. and Howard, B. V. (2002). Dyslipidemia of the Metabolic Syndrome. *Current Cardiology Reports*, 4(6), 494-500.
59. Ginsberg, H. N., Zhang, Y. L. And Hernandez-Ono, A. (2006). Metabolic Syndrome: Focus on Dyslipidemia. *Obesity*, 14(2S), 41S.
60. Després, J.P. (1998). The Insulin Resistance—Dyslipidemic Syndrome of Visceral Obesity: Effect On Patients' Risk. *Obesity Research*, 6(S1), 8S-17S.
61. Chan, D. C., Barrett, H. P. and Watts, G. F. (2004). Dyslipidemia in Visceral Obesity. *American Journal of Cardiovascular Drugs*, 4(4), 227-246.
62. Osei, K. (1999). Insulin Resistance and Systemic Hypertension. *The American Journal of Cardiology*, 84(1), 33-36.
63. Hennes, M. M., O'Shaughnessy, I. M., Kelly, T. M., LaBelle, P., Egan, B. M. and Kissebah, A. H. (1996). Insulin-Resistant Lipolysis in Abdominally Obese Hypertensive Individuals: Role of The Renin-Angiotensin System. *Hypertension*, 28(1), 120-126.
64. Atzmon, G., Yang, X. M., Muzumdar, R., Ma, X. H., Gabriely, I. and Barzilai, N. (2002). Differential gene Expression Between Visceral and Subcutaneous Fat Depots. *Hormone and Metabolic Research*, 34(11/12), 622-628.
65. Khosla, N., Sarafidis, P. A. and Bakris, G. L. (2006). Microalbuminuria. *Clinics in Laboratory Medicine*, 26(3), 635-653.

66. Kim, H., Kim, H. J., Shin, N., Han, M., Park, H., Kim, M. and Heo, N. J. (2014). Visceral Obesity is Associated with Microalbuminuria in Nondiabetic Asians. *Hypertension Research*, 37(7), 679-684.
67. Bayraktar, V., Coşar, A. M. (2019). Karaciğer Enzim Yüksekliklerine Yaklaşım. *Güncel Gastroenteroloji*, 23(1), 41-47.
68. İnternet. Akarca, U. S. (2007). Karaciğer fonksiyon testi yüksekliğine tanısal yaklaşım. URL: <http://www.tihud.org.tr/uploads/content/kongre/9/9.54.pdf>. Son Erişim Tarihi: 11.11.2022.
69. Botros, M. and Sikaris, K. A. (2013). The De Ritis Ratio: The Test of Time. *The Clinical Biochemist Reviews*, 34(3), 117.
70. Chen, X., Shi, F., Xiao, J., Huang, F., Cheng, F., Wang, L., Ju, Y., Zhou, Y. and Jia, H. (2022). Associations Between Abdominal Obesity Indices and Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Chinese Visceral Adiposity Index. *Frontiers in Endocrinology*, 345.
71. Yu, S. J., Kim, W., Kim, D., Yoon, J. H., Lee, K., Kim, J. H., Cho, E. J., Lee, J. H., Kim, H. Y., Kim, Y. J. and Kim, C. Y. (2015). Visceral Obesity Predicts Significant Fibrosis in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Medicine*, 94(48).
72. Yki-Järvinen, H. (2015). Nutritional Modulation of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Insulin Resistance. *Nutrients*, 7(11), 9127-9138.
73. Lambert, J. E., Ramos-Roman, M. A., Browning, J. D. and Parks, E. J. (2014). Increased De Novo Lipogenesis is a Distinct Characteristic of Individuals with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*, 146(3), 726-735.
74. Yki-Jarvinen, H. (2014). Non-alcoholic Fatty Liver Disease as a Cause and a Consequence of Metabolic Syndrome. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2 (11): 901–910.
75. Rivas, F. (2010). In this Issue: Inflammation. *Cell*, 140(6), 755-757.
76. Tabas, I. and Glass, C. K. (2013). Anti-inflammatory Therapy in Chronic Disease: Challenges and Opportunities. *Science*, 339(6116), 166-172.
77. Khansari, N., Shakiba, Y. and Mahmoudi, M. (2009). Chronic Inflammation and Oxidative Stress as A Major Cause of Age-Related Diseases and Cancer. *Recent Patents on Inflammation & Allergy Drug Discovery*, 3(1), 73-80.
78. Çayakar, A. (2018). Nedir Bu Tümör Nekrozis Faktör Alfa. *Türkiye Klinikleri J Intern Med*, 3(2), 67-76.
79. Dalkılıç, E., Gül, C. B. ve Alkış, N. (2012). Interlökin-6: İnflamasyonda Başrol Oyuncularından. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 38(2), 157-160.
80. İnternet. Akar, H. H. ve Köse, M. Enflamatuvar Biyobelirteçler. URL: https://solunum.org.tr/TusadData/Book/535/3011201611510-07_Bolum_06_Enflamatuvar.pdf. Son Erişim Tarihi: 28.10.2010.

81. Tzanavari, T., P. Giannogonas, and Katia P. Karalis. "TNF- α and Obesity." *TNF Pathophysiology* 11 (2010): 145-156.
82. Eder, K., Baffy, N., Falus, A. And Fulop, A. K. (2009). The Major Inflammatory Mediator Interleukin-6 and Obesity. *Inflammation Research*, 58(11), 727-736.
83. Finaud, J., Lac, G. and Filaire, E. (2006). Oxidative Stress. *Sports Medicine*, 36(4), 327-358.
84. Erel, O. (2004). A Novel Automated Direct Measurement Method for Total Antioxidant Capacity Using a New Generation, More Stable ABTS Radical Cation. *Clinical Biochemistry*, 37(4), 277-285.
85. Federico, A., Morgillo, F., Tuccillo, C., Ciardiello, F. and Loguercio, C. (2007). Chronic Inflammation and Oxidative Stress in Human Carcinogenesis. *International Journal of Cancer*, 121(11), 2381-2386.
86. Després, J. P. (2012). Abdominal Obesity and Cardiovascular Disease: Is Inflammation the Missing Link?. *Canadian Journal of Cardiology*, 28(6), 642-652.
87. Awadallah, S., Hasan, H., Attlee, A., Raigangar, V., Unnikannan, H., Madkour, M., Abraham, M. S. Rashid, L. M. (2019). Waist Circumference is a Major Determinant of Oxidative Stress in Subjects with and without Metabolic Syndrome. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, 13(4), 2541-2547.
88. İnternet. Noncommunicable Diseases Country Profiles 2018. URL: https://www.who.int/publications/i/item/9789241514620_ Son Erişim Tarihi: 28.10.2022.
89. Hu, F.B. (2002). Dietary Pattern Analysis: a New Direction in Nutritional Epidemiology. *Current Opinion in Lipidology*, 13(1), 3-9.
90. Agudo, A. and Pera, G. (1999). Vegetable and Fruit Consumption Associated with Anthropometric, Dietary and Lifestyle Factors in Spain. *Public Health Nutrition*, 2(3), 263-271.
91. Trichopoulos, D. and Lagiou, P. (2001). Dietary Patterns and Mortality. *British Journal of Nutrition*, 85(2), 133-134.
92. Martinez-Gonzalez, M. A. and Bes-Rastrollo, M. (2014). Dietary Patterns, Mediterranean Diet, and Cardiovascular Disease. *Current Opinion in Lipidology*, 25(1), 20-26.
93. Guenther, P. M., Reedy, J. and Krebs-Smith, S. M. (2008). Development of the Healthy Eating Index-2005. *Journal of the American Dietetic Association*, 108(11), 1896-1901.
94. Trichopoulou, A., Costacou, T., Bamia, C. and Trichopoulos, D. (2003). Adherence to a Mediterranean Diet and Survival in a Greek Population. *New England Journal of Medicine*, 348(26), 2599-2608.

95. İdiz, C. (2019). Diyabetli Bireylere Hangi Beslenme Modeli Önerilmeli?. *Beslenme ve Diyet Dergisi*, 47, 44-51.
96. Tayyareci, Y. ve Aytekin, S. (2010). Kalp Damar Hastalıklarından Primer ve Sekonder Korunma Amaçlı Diyet Modelleri. *Türkiye Klinikleri Kardioloji-Özel Konular*, 3(2), 10-18.
97. Melekoğlu, E. ve Rakıcıoğlu, N. (2020). Yaşlılarda Bilişsel Fonksiyonun Korunması ile İlişkili Diyet Modelleri. *Beslenme ve Diyet Dergisi*, 48(2), 84-92.
98. Sürücü, M. ve Bülbül, S. F. (2014). Çocuklarda Obeziteye Neden Olan Beslenme Şekilleri. *Türkiye Klinikleri Pediatrik Bilimler-Özel Konular*, 10(3), 68-74.
99. Ayyıldız, F. ve Yıldırım, H. (2019). Farklı Diyet Modellerinin Bağırsak Mikrobiyotası Üzerine Etkisi. *Beslenme ve Diyet Dergisi*, 47(2), 77-86.
100. Mellen, P. B., Gao, S. K., Vitolins, M. Z. and Goff, D. C. Jr. (2008) Deteriorating Dietary Habits Among Adults with Hypertension: DASH Dietary Accordance, NHANES 1988-1994 and 1999-2004. *Archives of Internal Medicine*, 168(3):308-14.
101. Trichopoulou, A. and Vasilopoulou, E. (2000). Mediterranean Diet and Longevity. *British Journal of Nutrition*, 84(S2), S205-S209.
102. Aslan, B. (2019). *Batı-tipi Diyetin Davranışsal Etkileri Üzerine Melanokortin 4 Reseptör Agonisti rm-493'ün Etkileri*. Yüksek Lisans Tezi, Marmara Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.
103. Kopp, W. (2019). How Western Diet and Lifestyle Drive the Pandemic of Obesity and Civilization Diseases. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*, 12, 2221.
104. Babio, N., Bulló, M. and Salas-Salvadó, J. (2009). Mediterranean Diet and Metabolic Syndrome: The Evidence. *Public Health Nutrition*, 12(9A), 1607-1617.
105. Zinöcker, M. K. and Lindseth, I. A. (2018). The Western Diet–Microbiome–Host Interaction and Its Role in Metabolic Disease. *Nutrients*, 10(3), 365.
106. İnternet: Poutahidis, T., Kleinewietfeld, M., Smillie, C., Levkovich, T., Perrotta, A., Bhela, S., Varian, B. J., Ibrahim, Y. M., Lakritz, J. R., Kearney, S. M., Chatzigiagkos, A., Hafler, D. A., Alm, E. J. and Erdman, S. E. (2013). Microbial Reprogramming Inhibits Western Diet-Associated Obesity. URL: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0068596>. Son Erişim Tarihi: 02.11.2022.
107. Gonzalez-Armenta, J. L., Gao, Z., Appt, S. E., Vitolins, M. Z., Michalson, K. T., Register, T. C., Shively, C. A. and Molina, A. J. (2019). Skeletal Muscle Mitochondrial Respiration is Elevated in Female Cynomolgus Macaques Fed a Western Compared with a Mediterranean Diet. *The Journal of Nutrition*, 149(9), 1493-1502.

108. Nagpal, R., Shively, C. A., Appt, S. A., Register, T. C., Michalson, K. T., Vitols, M. Z. and Yadav, H. (2018). Gut Microbiome Composition in Non-Human Primates Consuming a Western or Mediterranean Diet. *Frontiers in Nutrition*, 5, 28.
109. Rifai, L. and Silver, M. A. (2016). A Review of the DASH Diet as an Optimal Dietary Plan for Symptomatic Heart Failure. *Progress in Cardiovascular Diseases*, 58(5), 548-554.
110. İnternet: Köylüoğlu, Y. (2020) Hipertansiyon ve DASH Diyeti. URL: <https://www.bezelyedergi.net/post/hipertansiyon-ve-dash-diyeti>. Son Erişim Tarihi: 29.10.2022.
111. Appel, L. J., Moore, T. J., Obarzanek, E., Vollmer, W. M., Svetkey, L. P., Sacks, F. M., Bray, G. A., Vogt, T. M., Cutler, J. A., Windhauser, M. M., Lin, P. H. and Karanja N. (1997). A Clinical Trial of the Effects of Dietary Patterns on Blood Pressure. *New England Journal of Medicine*, 336(16), 1117-1124.
112. İnternet: URL: <https://www.nhlbi.nih.gov/health-topics/dash-eating-plan>. Son Erişim Tarihi: 30.10.2022.
113. İnternet: National Heart, Lung and Blood Enstitute (2006) URL: https://www.nhlbi.nih.gov/files/docs/public/heart/dash_brief.pdf. Son Erişim Tarihi: 30.10.2022.
114. El Khoury, D., Balfour-Ducharme, S. and Joye, I. J. (2018). A Review on the Gluten-Free Diet: Technological and Nutritional Challenges. *Nutrients*, 10(10), 1410.
115. Kheirouri, S. and Alizadeh, M. (2021). MIND Diet and Cognitive Performance in Older Adults: a Systematic Review. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 1-19.
116. Karabudak, E. (2012). *Vejetaryen Beslenmesi*. Ankara: Sağlık Bakanlığı.
117. Gökçen, M., Aksoy, Y.Ç. ve Özcan, B.A. (2019). Vegan Beslenme Tarzına Genel Bakış. *Sağlık ve Yaşam Bilimleri Dergisi*, 1(2), 50-54.
118. Olfert, M. D. and Wattick, R. A. (2018). Vegetarian Diets and the Risk of Diabetes. *Current Diabetes Reports*, 18(11), 101.
119. Tunçay, G.Y. (2018). Sağlık Yönüyle Vegan/Vejetaryenlik. *Avrasya Sağlık Bilimleri Dergisi*, 1(1), 25-29.
120. Balcı T. N. (2018). *Türkiye'de Yaşayan Vegan ve Vejetaryen Bireylere Özgü Besin Tüketim Sıklığı Anketi Geliştirilmesi*. Yüksek Lisans Tezi, Hacettepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara.
121. Gibson, P. R. (2017). History of the Low FODMAP Diet. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 32, 5-7.
122. Dernini, S. and Berry, E. M. (2015). Mediterranean Diet: From a Healthy Diet to a Sustainable Dietary Pattern. *Frontiers in Nutrition*, 2, 15.

- 123.Trichopoulou, A. and Lagiou, P. (1997). Healthy Traditional Mediterranean Diet: An Expression of Culture, History, and Lifestyle. *Nutrition Reviews*, 55(11), 383-389.
- 124.Willett, W. C. (2006). The Mediterranean Diet: Science and Practice. *Public Health Nutrition*, 9(1a), 105-110.
- 125.Keys, A. (1980). *Seven Countries. A Multivariate Analysis of Death and Coronary Heart Disease*. London: Harvard University Press.
- 126.D'Alessandro, A., Lampignano, L. and De Pergola, G. (2019). Mediterranean Diet Pyramid: A Proposal for Italian People. A Systematic Review of Prospective Studies to Derive Serving Sizes. *Nutrients*, 11(6), 1296.
- 127.Arslan, P., Mercanlıgil, S., Özel, H. G., Akbulut, G., Dönmez, N., Çiftçi, H., Keleş, İ. Ve Onat, A. (2006). TEKHARF 2003-2004 Taraması Katılımcılarının Genel Beslenme Örüntüsü ve Beslenme Alışkanlıkları. *Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi*, 34(6), 331-339.
- 128.D'Alessandro, A. and De Pergola, G. (2014). Mediterranean Diet Pyramid: A Proposal for Italian People. *Nutrients*, 6(10), 4302-4316.
129. Trichopoulou, A. (2004). Traditional Mediterranean Diet and Longevity in The Elderly: A Review. *Public Health Nutrition*, 7(7), 943-947.
- 130.Davis, C., Bryan, J., Hodgson, J. and Murphy, K. (2015). Definition of the Mediterranean Diet; A Literature Review. *Nutrients*, 7(11), 9139-9153.
- 131.Ercan, A. ve Arslan, S. (2013). Günümüzdeki Moda Diyetlerin Enerji ve Besin Öğeleri Açısından Değerlendirilmesi. *Beslenme ve Diyet Dergisi*, 41(1), 50-57.
- 132.İnternet: Sabri Ülker Gıda Araştırmaları Enstitüsü. Popüler Diyetler ve Sağlık Etkileri. URL: https://sabriulkerfoundation.org/tr/pdf/Populer_diyetler_saglik_etkileri_web.pdf. Son Erişim: 30.10.2022.
- 133.Andersen, C. J. and Fernandez, M. L. (2013). Dietary Strategies to Reduce Metabolic Syndrome. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*, 14(3), 241-254.
- 134.Gouveri, E. and Diamantopoulos, E. J. (2015). The Mediterranean Diet and Metabolic Syndrome. V.R. Preedy (ed), In *The Mediterranean Diet an Evidence-Based Approach* (pp. 313-323). Cambridge: Academic Press.
- 135.Barbaros, B. ve Kabaran, S. (2014). Akdeniz Diyeti ve Sağlığı Koruyucu Etkileri. *Beslenme ve Diyet Dergisi*, 42(2), 140-147.
- 136.Shai, I., Schwarzfuchs, D., Henkin, Y., Shahar, D.R., Witkow, S., Greenberg, I., Golan, R., Fraser, D., Bolotin, A., Vardi, H., Tangi-Rozental, O., Zuk-Ramot, R., Sarusi, B., Brickner, D., Schwartz, Z., Sheiner, E., Marko, R., Katorza, E., Thiery, J., Fiedler, G. M., Blüher, M., Stumvoll, M. and Stampfer, M. J. (2008). Weight Loss With a Low-Carbohydrate, Mediterranean, or Low-Fat Diet. *New England Journal of Medicine*, 359(3), 229-241.

- 137.İnternet: Greco, M., Chieffari, E., Montalcini, T., Accattato, F., Costanzo, F. S., Pujia, A., Foti, D., Brunetti, A. and Gulletta, E. (2014, March). Early Effects of a Hypocaloric, Mediterranean Diet on Laboratory Parameters in Obese Individuals. URL: <https://www.hindawi.com/journals/mi/2014/750860/>. Son Erişim Tarihi: 02.02.2021.
- 138.Gönder, M. ve Akbulut, G. (2017). Güncel Akdeniz Diyeti ve Potansiyel Sağlık Etkileri. *Türkiye Klinikleri Sağlık Bilimleri Dergisi*, 2(2), 110-120.
- 139.Anania, C., Perla, F. M., Olivero, F., Pacifico, L. and Chiesa, C. (2018). Mediterranean Diet and Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *World Journal of Gastroenterology*, 24(19), 2083.
- 140.Abenavoli, L., Milic, N., Peta, V., Alfieri, F., De Lorenzo, A. and Bellentani, S. (2014). Alimentary Regimen in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Mediterranean Diet. *World Journal of Gastroenterology: WJG*, 20(45), 16831.
- 141.Aller, R., De Luis, D. A., Izaola, O., De La Fuente, B. and Bachiller, R. (2014). Effect of a High Monounsaturated vs High Polyunsaturated Fat Hypocaloric Diets in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 18(7), 1041-7.
- 142.Akbulut, G. (2012). Metabolik Sendroma Genel Bakış ve Tıbbi Beslenme Tedavisinde Güncel Yaklaşımlar. *Türkiye Klinikleri Cardiovascular Sciences*, 24(3), 231-238.
- 143.Escurriol, V., Cofán, M., Serra, M., Bulló, M., Basora, J., Salas-Salvadó, J., Corella, D, Zazpe, I., Martínez-González, M. A., Ruiz-Gutiérrez, V., Estruch, R. and Ros, E. (2009). Serum Sterol Responses to Increasing Plant Sterol Intake from Natural Foods in the Mediterranean Diet. *European Journal of Nutrition*, 48(6), 373-382.
- 144.Hermsdorff, H. H. M., Puchau, B., Volp, A. C. P., Barbosa, K. B., Bressan, J., Zulet, M. Á. And Martínez, J. A. (2011). Dietary Total Antioxidant Capacity is Inversely Related to Central Adiposity as well as to Metabolic and Oxidative Stress Markers in Healthy Young Adults. *Nutrition & Metabolism*, 8(1), 59.
- 145.Tsigalou, C., Konstantinidis, T., Paraschaki, A., Stavropoulou, E., Voidarou, C. and Bezirtzoglou, E. (2020). Mediterranean Diet as a Tool to Combat Inflammation and Chronic Diseases. An Overview. *Biomedicines*, 8(7), 201.
- 146.Finicelli, M., Squillaro, T., Di Cristo, F., Di Salle, A., Melone, M.A.B., Galderisi, U. and Peluso, G. (2019). Metabolic Syndrome, Mediterranean Diet, and Polyphenols: Evidence and Perspectives. *Journal of Cellular Physiology*, 234(5), 5807-5826.
- 147.Kumar, K. G., Trevaskis, J. L., Lam, D. D., Sutton, G. M., Koza, R. A., Chouljenko, V. N., Kousoulas, K. G., Rogers, P. M., Kesterson, R. A., Thearle, M., Ferrante. A. W. Jr., Mynatt, R. L., Burris, T. P., Dong, J. Z., Halem, H. A., Culler, M. D., Heisler, L. K., Stephens, J. M. and Butler, A. A. (2008). Identification of Adropin as a Secreted Factor Linking Dietary Macronutrient Intake with Energy Homeostasis and Lipid Metabolism. *Cell Metabolism*, 8(6), 468-481.

148. Wu, L., Fang, J., Chen, L., Zhao, Z., Luo, Y., Lin, C. and Fan, L. (2014). Low Serum Adropin is Associated with Coronary Atherosclerosis in Type 2 Diabetic and Non-Diabetic Patients. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 52(5), 751-758.
149. Ghoshal, S., Stevens, J. R., Billon, C., Girardet, C., Sitaula, S., Leon, A. S., Rao, D. C., Skinner, J. S., Rankinen, T., Bouchard, C., Nuñez, M. V., Stanhope, K. L., Howatt, D. A., Daugherty, A., Zhang, J., Schuelke, M., Weiss, E. P., Coffey, A. R., Bennett, B. J., Sethupathy, P., Burris, T. P., Havel, P. J. and Butler, A. A. (2018). Adropin: An Endocrine Link Between the Biological Clock and Cholesterol Homeostasis. *Molecular Metabolism*, 8, 51-64.
150. St-Onge, M. P., Shechter, A., Shlisky, J., Tam, C. S., Gao, S., Ravussin, E. And Butler, A. A. (2014). Fasting Plasma Adropin Concentrations Correlate with Fat Consumption in Human Females. *Obesity*, 22(4), 1056-1063.
151. Stevens, J. R., Kearney, M. L., St-Onge, M. P., Stanhope, K. L., Havel, P. J., Kanaley, J. A., Thyfault, J. P., Weiss, E. P. and Butler, A. A. (2016). Inverse Association Between Carbohydrate Consumption and Plasma Adropin Concentrations in Humans. *Obesity*, 24(8), 1731-1740.
152. Ganesh-Kumar, K., Zhang, J., Gao, S., Rossi, J., McGuinness, O. P., Halem, H. H., Culler, M. D., Mynatt, R. L. And Butler, A. A. (2012). Adropin Deficiency is Associated with Increased Adiposity and Insulin Resistance. *Obesity*, 20(7), 1394-1402.
153. Aydin, S., Kuloglu, T., Aydin, S., Eren, M. N., Yilmaz, M., Kalayci, M., Sahin, İ., Kocaman, N., Cital, C. And Kendir, Y. (2013). Expression of Adropin in Rat Brain, Cerebellum, Kidneys, Heart, Liver, and Pancreas in Streptozotocin-Induced Diabetes. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 380(1), 73-81.
154. Chen, S., Zeng, K., Liu, Q. C., Guo, Z., Zhang, S., Chen, X. R., Lin, J. H., Wen, J. P., Zhao, C. F., Lin, X. H. And Gao, F. (2017). Adropin Deficiency Worsens HFD-Induced Metabolic Defects. *Cell Death & Disease*, 8(8), e3008-e3008.
155. Jasaszwili, M., Billert, M., Strowski, M. Z., Nowak, K. W. and Skrzypski, M. (2020). Adropin as a Fat-Burning Hormone with Multiple Functions—Review of a Decade of Research. *Molecules*, 25(3), 549.
156. Prystupa, A., Kicinski, P., Luchowska-Kocot, D., Sak, J., Prystupa, T., Chen, K. H., Ko-Hsin, C., Yu-Chieh, C., Panasiuk, L. And Zaluska, W. (2018). Afamin and Adropin in Patients with Alcohol-Induced Liver Cirrhosis. *Annals of Agricultural and Environmental Medicine*, 25(3).
157. Chen, X., Xue, H., Fang, W., Chen, K., Chen, S., Yang, W., Shen, T., Chen, X., Zhang, P. and Ling, W. (2019). Adropin Protects Against Liver Injury in Nonalcoholic Steatohepatitis via the Nrf2 Mediated Antioxidant Capacity. *Redox Biology*, 21, 101068.
158. Topuz, M., Celik, A., Aslantas, T., Demir, A. K., Aydin, S. and Aydin, S. (2013). Plasma Adropin Levels Predict Endothelial Dysfunction Like Flow-Mediated Dilatation in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Journal of investigative medicine*, 61(8), 1161-1164.

159. Gu, X., Li, H., Zhu, X., Gu, H., Chen, J., Wang, L., Harding, P. and Xu, W. (2015). Inverse Correlation Between Plasma Adropin and ET-1 Levels in Essential Hypertension: A Cross-Sectional Study. *Medicine*, 94(40).
160. Gulen, B., Eken, C., Kucukdagli, O. T., Serinken, M., Kocyigit, A., Kılıc, E. And Uyarel, H. (2016). Adropin Levels and Target Organ Damage Secondary to High Blood Pressure in the ED. *The American Journal of Emergency Medicine*, 34(11), 2061-2064.
161. Büyüksulu, N. (2019). İştah-Doygunluk Metabolizmasını Etkileyen Faktörler. *Klinik Tıp Pediatri Dergisi*, 11(1), 22-28.
162. Dhillon, W. S. (2007). Appetite Regulation: An Overview. *Thyroid*, 17(5), 433-445.
163. Camilleri, M. (2015). Peripheral Mechanisms in Appetite Regulation. *Gastroenterology*, 148(6), 1219-1233.
164. Hızlı, H. ve Büyüksulu, N. (2018). Yüksek Yağlı Diyetin Açlık-Tokluk Metabolizmasında Görevli Hormonlar ve Nöropeptidler Üzerine Etkileri. *Sağlık Bilimleri Dergisi*.
165. Kojima, M., Hosoda, H., Nakazato, M., Matsuo, H. and Kangawa, K. (1999). Ghrelin is a Growth-Hormone-Releasing Acylated Peptide from Stomach. *Nature*, 402(6762), 656-660.
166. Korbonits, M., Goldstone, A. P., Gueorguiev, M. and Grossman, A. B. (2004). Ghrelin—A Hormone with Multiple Functions. *Frontiers in Neuroendocrinology*, 25(1), 27-68.
167. Takaya, K., Ariyasu, H., Kanamoto, N., Iwakura, H., Yoshimoto, A., Harada, M., Mori, K., Komatsu, Y., Usui, Y., Shimatsu, A., Ogawa, Y., Hosoda, K., Akamizu, T., Kojima, M., Kangawa, K. And Nakao, K. (2000). Ghrelin Strongly Stimulates Growth Hormone Release in Humans. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 85(12), 4908-4911.
168. Cummings, D. E., Purnell, J. Q., Frayo, R. S., Schmidova, K., Wisse, B. E. and Weigle, D. S. (2001). A Preprandial Rise in Plasma Ghrelin Levels Suggests a Role in Meal Initiation in Humans. *Diabetes*, 50(8), 1714-1719.
169. Lee, H. M., Wang, G., Englander, E. W., Kojima, M., & Greeley Jr, G. H. (2002). Ghrelin, a New Gastrointestinal Endocrine Peptide That Stimulates Insulin Secretion: Enteric Distribution, Ontogeny, Influence of Endocrine, and Dietary Manipulations. *Endocrinology*, 143(1), 185-190.
170. Widmayer, P., Goldschmid, H., Henkel, H., Küper, M., Königsrainer, A. and Breer, H. (2015). High Fat Feeding Affects the Number of GPR120 Cells and Enteroendocrine Cells in the Mouse Stomach. *Frontiers in Physiology*, 6, 53.
171. Qi, X., Reed, J. T., Wang, G., Han, S., Englander, E. W. and Greeley Jr, G. H. (2008). Ghrelin Secretion is not Reduced by Increased Fat Mass During Diet-Induced Obesity. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 295(2), R429-R435.

172. Cummings, D. E. and Shannon, M. H. (2003). Roles For Ghrelin in the Regulation of Appetite and Body Weight. *Archives of Surgery*, 138(4), 389-396.
173. Murakami, N., Toshinai, K., Matsukura, S., Niiijima, A., Matsuo, H., Kangawa, K. and Nakazato, M. (2002). The Role of the Gastric Afferent Vagal Nerve in Ghrelin-Induced Feeding and Growth Hormone Secretion in Rats. *Gastroenterology*, 123(4), 1120-1128.
174. Gao, Q., Liu, Y., Wu, Y., Zhao, Q., Wang, L., Gao, S., When, W., Zhang, W., Guo, N., Zhou, J., Yuan, Z. (2016). IL-17 Intensifies IFN- γ -Induced NOS2 Upregulation in RAW 264.7 Cells by Further Activating STAT1 and NF- κ B. *International Journal of Molecular Medicine*, 37(2), 347-358.
175. Šaranac, L. and Gucev, Z. (2017). The Ghrelin System; Beyond the Role in Energy Homeostasis. *Facta Universitatis, Series: Medicine and Biology*, 33-38.
176. Wiedmer, P., Nogueiras, R., Broglio, F., D'alessio, D. and Tschöp, M. H. (2007). Ghrelin, Obesity and Diabetes. *Nature Clinical Practice Endocrinology & Metabolism*, 3(10), 705-712.
177. Zhang, W., Majumder, A., Wu, X. and Mulholland, M. W. (2009). Regulation of Food Intake and Body Weight by Recombinant Proghrelin. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 297(6), E1269-E1275.
178. Giovambattista, A., Gaillard, R. C. and Spinedi, E. (2007). Ghrelin Gene-Related Peptides Modulate Rat White Adiposity. *Vitamins & Hormones*, 77, 171-205.
179. Perez-Tilve, D., Heppner, K., Kirchner, H., Lockie, S. H., Woods, S. C., Smiley, D. L., Tschöp, M. and Pfluger, P. (2011). Ghrelin-Induced Adiposity is Independent of Orexigenic Effects. *The FASEB Journal*, 25(8), 2814.
180. Purnell, J. Q., Cummings, D. And Weigle, D. S. (2007). Changes in 24-h Area-Under-the-Curve Ghrelin Values Following Diet-Induced Weight Loss are Associated with Loss of Fat-Free Mass, but not with Changes in Fat Mass, Insulin Levels or Insulin Sensitivity. *International Journal of Obesity*, 31(2), 385-389.
181. Poykko, S. M., Kellokoski, E., Horkko, S., Kauma, H., Kesaniemi, Y. A. And Ukkola, O. (2003). Low Plasma Ghrelin is Associated with Insulin Resistance, Hypertension, and the Prevalence of Type 2 Diabetes. *Diabetes*, 52(10), 2546-2553.
182. Ukkola, O., Pöykkö, S. M. and Antero Kesäniemi, Y. (2006). Low Plasma Ghrelin Concentration is an Indicator of the Metabolic Syndrome. *Annals of Medicine*, 38(4), 274-279.
183. Tong, J., Prigeon, R. L., Davis, H. W., Bidlingmaier, M., Kahn, S. E., Cummings, D. E., Tschöp, M., H. and D'Alessio, D. (2010). Ghrelin Suppresses Glucose-Stimulated Insulin Secretion And Deteriorates Glucose Tolerance In Healthy Humans. *Diabetes*, 59(9), 2145-2151.
184. Meyer, C. (2010). Final Answer: Ghrelin can Suppress Insulin Secretion in Humans, But is It Clinically Relevant?. *Diabetes*, 59(11), 2726-2728.

- 185.Ukkola, O. (2011). Ghrelin in Type 2 Diabetes Mellitus and Metabolic Syndrome. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 340(1), 26-28.
- 186.Kishimoto, I., Tokudome, T., Hosoda, H., Miyazato, M. and Kangawa, K. (2012). Ghrelin and Cardiovascular Diseases. *Journal of Cardiology*, 59(1), 8-13.
- 187.Mao, Y., Tokudome, T. and Kishimoto, I. (2016). Ghrelin and Blood Pressure Regulation. *Current Hypertension Reports*, 18(2), 1-6.
- 188.Quiñones, M., Fernø, J. and Al-Massadi, O. (2020). Ghrelin and Liver Disease. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*, 21(1), 45-56.
- 189.Słupecka, M., Woliński, J., Herman, A. P., Ochniewicz, P. and Kornacka, M. K. (2012). Biological role of obestatin in physiology and pathophysiology. *Medycyna Wieku Rozwojowego*, 16(1), 47-52.
- 190.Chen, C. Y., Doong, M. L., Li, C. P., Liaw, W. J., Lee, H. F., Chang, F. Y., Lin, H., C. and Lee, S. D. (2010). A Novel Simultaneous Measurement Method to Assess the Influence of Intracerebroventricular Obestatin on Colonic Motility and Secretion in Conscious Rats. *Peptides*, 31(6), 1113-1117.
- 191.Rocha-Sousa, A., Tavares-Silva, M., Fonseca, S., Falcão, M., Falcão-Reis, F., & Leite-Moreira, A. F. (2010). Diabetes, Ghrelin and Related Peptides: From Pathophysiology to Vasculopathy. *The Open Circulation & Vascular Journal*, 3(1).
- 192.Huda, M. S. B., Durham, B. H., Wong, S. P., Deepak, D., Kerrigan, D., McCulloch, P., Ranganath, L., Pinkney, J. and Wilding, J. P. H. (2008). Plasma Obestatin Levels are Lower in Obese and Post-Gastrectomy Subjects, but do not Change in Response to a Meal. *International Journal of Obesity*, 32(1), 129-135.
- 193.Cui, A. D., Gai, N. N., Zhang, X. H., Jia, K. Z., Yang, Y. L. and Song, Z. J. (2012). Decreased Serum Obestatin Consequent upon TRIB3 Q84R Polymorphism Exacerbates Carotid Atherosclerosis in Subjects with Metabolic Syndrome. *Diabetology & Metabolic Syndrome*, 4(1), 1-5.
- 194.Granata, R., Volante, M., Settanni, F., Gauna, C., Ghé, C., Annunziata, M., Deidda, B., Gesmundo, I., Abribat, T., Van Der Lely, A. J., Muccioli, G., Ghigo, E. and Papotti, M. (2010). Unacylated Ghrelin And Obestatin Increase Islet Cell Mass and Prevent Diabetes in Streptozotocin-Treated Newborn Rats. *Journal of Molecular Endocrinology*, 45(1), 9.
- 195.Gao, X. Y., Kuang, H. Y., Liu, X. M., Wang, X. Y., Pan, Y. H. and Ma, X. X. (2008). Decreased Obestatin in Plasma in Metabolically Obese, Normal-Weight Men with Normal Glucose Tolerance. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 79(1), e5-e6.
- 196.Granata, R., Settanni, F., Gallo, D., Trovato, L., Biancone, L., Cantaluppi, V., Nano, R., Annunziata, M., Campiglia, P., Arnoletti, E., Ghe, C., Volante, M., Papotti, M., Muccioli, G. and Ghigo, E. (2008). Obestatin Promotes Survival of Pancreatic B-Cells and Human Islets and Induces Expression of Genes Involved in the Regulation of B-Cell Mass and Function. *Diabetes*, 57(4), 967-979.

197. Egido, E. M., Hernández, R., Marco, J. and Silvestre, R. A. (2009). Effect of Obestatin On Insulin, Glucagon and Somatostatin Secretion in the Perfused Rat Pancreas. *Regulatory Peptides*, 152(1-3), 61-66.
198. Vicennati, V., Genghini, S., De Iasio, R., Pasqui, F., Pagotto, U. and Pasquali, R. (2007). Circulating Obestatin Levels and the Ghrelin/Obestatin Ratio in Obese Women. *European Journal of Endocrinology*, 157(3), 295-301.
199. Li, Z. F., Song, S. W., Qin, Y. W., Zhang, J. L., Zhao, X. X., Zhang, B. L., Ren A. J., Guo, Z. F. and Zheng, X. (2009). Bolus Intravenous Injection of Obestatin Does not Change Blood Pressure Level of Spontaneously Hypertensive Rat. *Peptides*, 30(10), 1928-1930.
200. Li, Z. F., Guo, Z. F., Cao, J., Hu, J. Q., Zhao, X. X., Xu, R. L., Huang, X. M., Qin, Y. W. and Zheng, X. (2010). Plasma Ghrelin and Obestatin Levels are Increased in Spontaneously Hypertensive Rats. *Peptides*, 31(2), 297-300.
201. Ren, A. J., He, Q., Shi, J. S., Guo, Z. F., Zheng, X., Lin, L., Wang, Y. K., Xia, S. Y., Sun, L. L., Du, X., Sun, Y., Zhang, L. M. and Yuan, W. J. (2009). Association of Obestatin with Blood Pressure in the Third Trimesters of Pregnancy. *Peptides*, 30(9), 1742-1745.
202. Anderwald-Stadler, M., Krebs, M., Promintzer, M., Mandl, M., Bischof, M. G., Nowotny, P., ... and Anderwald, C. (2007). Plasma Obestatin is Lower at Fasting and not Suppressed by Insulin in Insulin-Resistant Humans. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 293(5), E1393-E1398.
203. Gargantini, E., Grande, C., Trovato, L., Ghigo, E. and Granata, R. (2013). The Role of Obestatin in Glucose and Lipid Metabolism. *Hormone and Metabolic Research*, 45(13), 1002-1008.
204. Ren, A. J., Guo, Z. F., Wang, Y. K., Lin, L., Zheng, X. and Yuan, W. J. (2009). Obestatin, Obesity and Diabetes. *Peptides*, 30(2), 439-444.
205. Oh-I, S., Shimizu, H., Satoh, T., Okada, S., Adachi, S., Inoue, K., Eguchi, H., Yamamoto, M., Imaki, T., Hashimoto, K., Tsuchiya, T., Monden, T., Horiguchi, K., Yamada, M. and Mori, M. (2006). Identification of Nesfatin-1 as a Satiety Molecule in the Hypothalamus. *Nature*, 443(7112), 709-712.
206. Luo, J. J., Wen, F. J., Qiu, D. and Wang, S. Z. (2021). Nesfatin-1 in Lipid Metabolism and Lipid-Related Diseases. *Clinica Chimica Acta*, 522, 23-30.
207. Ayada, C. Toru, Ü. ve Korkut, Y. (2015). Nesfatin-1 and Its Effects on Different Systems. *Hippokratia*, 19(1), 4.
208. Şahin, Z. (2022). Nesfatin-1'in Anoreksijenik Fonksiyonunun Gün İçinde Değişimi Sirkadiyen Ritimle İlişkili Olabilir mi?. *Troia Medical Journal*, 3(3), 111-116.
209. Gök Yurtseven, D., Minbay, F. Z. ve Eyigör, Ö. (2018). Besin Alımının Kontrolündeki Anoreksijenik Peptit: Nesfatin-1. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 44(2), 135-142.

210. Finelli, C., Martelli, G., Rossano, R., Padula, M. C., La Sala, N., Sommella, L. and Tarantino, G. (2014). Nesfatin-1: Role as Possible New Anti-Obesity Treatment. *Excli Journal*, 13, 586.
211. Cowley, M. A. and Grove, K. L. (2006). To Be or NUCB2, is Nesfatin the Answer?. *Cell Metabolism*, 4(6), 421-422.
212. Zhang, T., Wang, M., Liu, L., He, B., Hu, J. and Wang, Y. (2019). Hypothalamic Nesfatin-1 Mediates Feeding Behavior Via MC3/4R-ERK Signaling Pathway after Weight Loss in Obese Sprague-Dawley Rats. *Peptides*, 119, 170080.
213. Su, Y., Zhang, J., Tang, Y., Bi, F. and Liu, J. N. (2010). The Novel Function of Nesfatin-1: Anti-Hyperglycemia. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 391(1), 1039-1042.
214. Zhai, T., Li, S. Z., Fan, X. T., Tian, Z., Lu, X. Q. and Dong, J. (2017). Circulating Nesfatin-1 Levels and Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Diabetes Research*, 2017.
215. Xu, Y. and Chen, F. (2020). Antioxidant, Anti-Inflammatory and Anti-Apoptotic Activities of Nesfatin-1: A Review. *Journal of Inflammation Research*, 13, 607.
216. Başar, Ö., Akbal, E., Köklü, S., Koçak, E., Tuna, Y., Ekiz, F., Gültuna, S., Meriç Yılmaz, F. ve Aydoğan, T. (2012). A Novel Appetite Peptide, Nesfatin-1 In Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*, 72(6), 479-483.
217. Yosten, G. L. and Samson, W. K. (2009). Nesfatin-1 Exerts Cardiovascular Actions in Brain: Possible Interaction with The Central Melanocortin System. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 297(2), R330-R336.
218. Garcia-Galiano, D., Navarro, V. M., Gaytan, F. and Tena-Sempere, M. (2010). Expanding Roles of NUCB2/Nesfatin-1 in Neuroendocrine Regulation. *Journal of Molecular Endocrinology*, 45(5), 281-290.
219. Kuyumcu, A. (2018). The Relationship Between Nesfatin-1 and Carotid Artery Stenosis. *Scandinavian Cardiovascular Journal*, 52(6), 328-334.
220. Dai, H., Li, X., He, T., Wang, Y., Wang, Z., Wang, S., Xing, M., Sun, W. and Ding, H. (2013). Decreased Plasma Nesfatin-1 Levels in Patients with Acute Myocardial Infarction. *Peptides*, 46, 167-171.
221. Magriplis, E., Andreou, E. and Zampelas, A. (2019). The Mediterranean Diet: What it is and its Effect on Abdominal Obesity. In *Nutrition in the Prevention and Treatment of Abdominal Obesity* (pp. 281-299). Academic Press.
222. Dinu, M., Pagliai, G., Lotti, S., Giangrandi, I., Colombini, B. and Sofi, F. (2021). Adherence to Mediterranean Diet Measured Through Medi-Lite Score and Obesity: A Retrospective Study. *Nutrients*, 13(6), 2007.

223. Bertoli, S., Leone, A., Vignati, L., Bedogni, G., Martínez-González, M. Á., Bes-Rastrollo, M., Spadafranca, A., Vanzulli, A. and Battezzati, A. (2015). Adherence to the Mediterranean Diet is Inversely Associated with Visceral Abdominal Tissue in Caucasian Subjects. *Clinical Nutrition*, 34(6), 1266-1272.
224. Panizza, C. E., Lim, U., Yonemori, K. M., Cassel, K. D., Wilkens, L. R., Harvie, M. N., Maskarinec, G., Delp, E. J., Lampe, J. W., Shepherd, J. A., Marchand, L. L. and Boushey, C. J. (2019). Effects of Intermittent Energy Restriction Combined with a Mediterranean Diet on Reducing Visceral Adiposity: A Randomized Active Comparator Pilot Study. *Nutrients*, 11(6), 1386.
225. Babio, N., Toledo, E., Estruch, R., Ros, E., Martínez-González, M. A., Castañer, O., Bulló, M., Corella, D., Arós, F., Gómez-Gracia, E., Ruiz-Gutiérrez, V., Fiol, M., Lapetra, J., Lamuela-Raventos, R. M., Serra-Majem, L., Pintó, X., Basora, J., Sorlí J. V and Salas-Salvadó, J. (2014). Mediterranean Diets and Metabolic Syndrome Status in the PREDIMED Randomized Trial. *Cmaj*, 186(17), E649-E657.
226. Estruch, R., Martínez-González, M. A., Corella, D., Salas-Salvadó, J., Fitó, M., Chiva-Blanch, G., Fiol, M., Gomez-Gracia, E., Aros, F., Lapetra, J., Serra-Majem, L., Pinto, X., Buil-Cosiales, P., Sorli, J. V, Munoz, M. A., Basora-Gallisa, J., Lamuale-Raventos, R. M., Serra-Mir, M., and Ros, E. (2016). Retracted: Effect of a High-Fat Mediterranean Diet on Bodyweight and Waist Circumference: A Prespecified Secondary Outcomes Analysis of The PREDIMED Randomised Controlled Trial. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 4(8), 666-676.
227. Cheng, Y. H., Tsao, Y. C., Tzeng, I. S., Chuang, H. H., Li, W. C., Tung, T. H. and Chen, J. Y. (2017). Body Mass Index and Waist Circumference are Better Predictors of Insulin Resistance than Total Body Fat Percentage in Middle-Aged and Elderly Taiwanese. *Medicine*, 96(39).
228. Gonzalez-Cantero, J., Martin-Rodriguez, J. L., Gonzalez-Cantero, A., Arrebola, J. P. and Gonzalez-Calvin, J. L. (2018). Insulin Resistance in Lean and Overweight Non-Diabetic Caucasian Adults: Study of its Relationship with Liver Triglyceride Content, Waist Circumference and BMI. *PLoS One*, 13(2), e0192663.
229. Ji, B., Qu, H., Wang, H., Wei, H. and Deng, H. (2017). Association Between the Visceral Adiposity Index and Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance in Participants with Normal Waist Circumference. *Angiology*, 68(8), 716-721.
230. Björnson, E., Adiels, M., Taskinen, M. R. and Borén, J. (2017). Kinetics of Plasma Triglycerides in Abdominal Obesity. *Current Opinion in Lipidology*, 28(1), 11-18.
231. Orces, C. H., Montalvan, M. And Tettamanti, D. (2017). Prevalence of Abdominal Obesity and its Association with Cardio Metabolic Risk Factors among Older Adults in Ecuador. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, 11, S727-S733.
232. Melin, E. O., Thulesius, H. O., Hillman, M., Landin-Olsson, M. and Thunander, M. (2018). Abdominal Obesity In Type 1 Diabetes Associated with Gender, Cardiovascular

- Risk Factors and Complications, and Difficulties Achieving Treatment Targets: A Cross Sectional Study at a Secondary Care Diabetes Clinic. *BMC Obesity*, 5(1), 1-10.
233. Shen, S. W., Lu, Y., Li, F., Yang, C. J., Feng, Y. B., Li, H. W., Yao, W. F. and Shen, Z. H. (2018). Atherogenic Index of Plasma is an Effective Index For Estimating Abdominal Obesity. *Lipids in Health and Disease*, 17(1), 1-6.
 234. Hwang, Y. C., Fujimoto, W. Y., Hayashi, T., Kahn, S. E., Leonetti, D. L. and Boyko, E. J. (2016). Increased Visceral Adipose Tissue is an Independent Predictor for Future Development of Atherogenic Dyslipidemia. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 101(2), 678-685.
 235. Bertoli, S., Leone, A., Vignati, L., Spadafranca, A., Bedogni, G., Vanzulli, A. and Battezzati, A. (2015). Metabolic Correlates of Subcutaneous and Visceral Abdominal Fat Measured by Ultrasonography: A Comparison with Waist Circumference. *Nutrition Journal*, 15(1), 1-8.
 236. Nikniaz, Z., Tabrizi, J. S., Sadeghi-Bazargani, H. and Farahbakhsh, M. (2018). Is within-Normal Range Liver Enzymes Associated with Metabolic Syndrome in Adults?. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*, 42(1), 92-98.
 237. Ali, N., Sumon, A. H., Fariha, K. A., Asaduzzaman, M., Kathak, R. R., Molla, N. H., ... and Islam, F. (2021). Assessment of the Relationship of Serum Liver Enzymes Activity with General and Abdominal Obesity in an Urban Bangladeshi Population. *Scientific Reports*, 11(1), 1-9.
 238. Roever, L. S., Resende, E. S., Diniz, A. L., Penha-Silva, N., Veloso, F. C., Casella-Filho, A., Dourado, P. M. M. and Chagas, A. C. (2016). Abdominal Obesity and Association with Atherosclerosis Risk Factors: the Uberlândia Heart Study. *Medicine*, 95(11).
 239. Feitosa, M. C. P., Lima, V. B. D. S., Moita Neto, J. M. and Marreiro, D. D. N. (2013). Plasma Concentration of IL-6 and TNF- α and its Relationship With Zincemia in Obese Women. *Revista da Associação Médica Brasileira*, 59, 429-434.
 240. Amirkhizi, F., Siassi, F., Djalali, M. and Foroushani, A. R. (2010). Evaluation of Oxidative Stress and Total Antioxidant Capacity in Women with General and Abdominal Adiposity. *Obesity Research & Clinical Practice*, 4(3), e209-e216.
 241. Farhangi, M. A., Vajdi, M. and Fathollahi, P. (2020). Dietary Total Antioxidant Capacity (TAC), General and Central Obesity Indices and Serum Lipids Among Adults: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *International Journal for Vitamin and Nutrition Research*.
 242. Soltani, S., Kolahdouz-Mohammadi, R., Aydin, S., Yosae, S., Clark, C. C. and Abdollahi, S. (2021). Circulating Levels of Adropin and Overweight/Obesity: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Hormones*, 1-8.
 243. Zhang, N., Yuan, C., Li, Z., Li, J., Li, X., Li, C., Li, R. and Wang, S. R. (2011). Meta-Analysis of the Relationship Between Obestatin and Ghrelin Levels and the

- Ghrelin/Obestatin Ratio with Respect to Obesity. *The American Journal of the Medical Sciences*, 341(1), 48-55.
244. Wang, W. M., Li, S. M., Du, F. M., Zhu, Z. C., Zhang, J. C. and Li, Y. X. (2014). Ghrelin and Obestatin Levels in Hypertensive Obese Patients. *Journal of International Medical Research*, 42(6), 1202-1208.
 245. Abaci, A., Catli, G., Anik, A., Kume, T. and Bober, E. (2013). The Relation of Serum Nesfatin-1 Level with Metabolic and Clinical Parameters in Obese and Healthy Children. *Pediatric Diabetes*, 14(3), 189-195.
 246. Anwar, G. M., Yamamah, G., Ibrahim, A., El-Lebedy, D., Farid, T. M., & Mahmoud, R. (2014). Nesfatin-1 in Childhood and Adolescent Obesity and its Association with Food Intake, Body Composition and Insulin Resistance. *Regulatory Peptides*, 188, 21-24.
 247. Deniz, R., Gurates, B., Aydin, S., Celik, H., Sahin, I., Baykus, Y., Catak, Z., Aksoy, A., Cital, C. and Gungor, S. (2012). Nesfatin-1 and other Hormone Alterations In Polycystic Ovary Syndrome. *Endocrine*, 42(3), 694-699.
 248. Şengül, Ö., Dilbaz, B., Halıcı, Z., Ferah, I., Çadırcı, E. and Yılmaz, F. (2014). Decreased Serum Nesfatin-1 Levels in Endometriosis. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 177, 34-37.
 249. Park, Y. M., Zhang, J., Steck, S. E., Fung, T. T., Hazlett, L. J., Han, K., Ko, S. H. and Merchant, A. T. (2017). Obesity Mediates the Association Between Mediterranean Diet Consumption and Insulin Resistance and Inflammation in US Adults. *The Journal of Nutrition*, 147(4), 563-571.
 250. Filippatos, T. D., Panagiotakos, D. B., Georgousopoulou, E. N., Pitaraki, E., Kouli, G. M., Chrysohou, C., Tousoulis, D., Stefanadis, C., Pitsavos, C. and ATTICA Study Group. (2016). Mediterranean Diet and 10-Year (2002-2012) Incidence of Diabetes and Cardiovascular Disease in Participants with Prediabetes: the ATTICA Study. *The Review of Diabetic Studies: RDS*, 13(4), 226.
 251. De Luis, D. A., Izaola, O., Primo, D., Gómez-Hoyos, E., Ortola, A., López-Gómez, J. J. and Aller, R. (2019). Role of rs1501299 Variant in the Adiponectin Gene on Total Adiponectin Levels, Insulin Resistance and Weight Loss After a Mediterranean Hypocaloric Diet. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 148, 262-267.
 252. Sangouni, A. A., Zadeh, S. H., Mozaffari-Khosravi, H. and Hosseinzadeh, M. (2021). Effect of Mediterranean Diet on Liver Enzymes: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *British Journal of Nutrition*, 1-25.
 253. Katsagoni, C. N., Georgoulis, M., Papatheodoridis, G. V., Panagiotakos, D. B. and Kontogianni, M. D. (2017). Effects of Lifestyle Interventions on Clinical Characteristics of Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Meta-Analysis. *Metabolism*, 68, 119-132.
 254. Moosavian, S. P., Arab, A. and Paknahad, Z. (2020). The Effect of a Mediterranean Diet on Metabolic Parameters in Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A

- Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Clinical Nutrition ESPEN*, 35, 40-46.
255. Gelli, C., Tarocchi, M., Abenavoli, L., Di Renzo, L., Galli, A. and De Lorenzo, A. (2017). Effect of a Counseling-Supported Treatment with the Mediterranean Diet and Physical Activity on the Severity of the Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *World Journal of Gastroenterology*, 23(17), 3150.
 256. Chrysohoou, C., Panagiotakos, D. B., Pitsavos, C., Das, U. N. and Stefanadis, C. (2004). Adherence to the Mediterranean Diet Attenuates Inflammation and Coagulation Process in Healthy Adults: The ATTICA Study. *Journal of the American College of Cardiology*, 44(1), 152-158.
 257. Richard, C., Couture, P., Desroches, S. and Lamarche, B. (2013). Effect of the Mediterranean Diet with and Without Weight Loss on Markers of Inflammation in Men With Metabolic Syndrome. *Obesity*, 21(1), 51-57.
 258. Kumar, K. G., Zhang, J., Gao, S., Rossi, J., McGuinness, O. P., Halem, H. H., Culler, M. D., Mynatt, R. L. And Butler A.A. (2012). Adropin Deficiency is Associated with Increased Adiposity and Insulin Resistance. *Obesity*, 20: 1394-1402.
 259. Garaulet, M., Sanchez-Moreno, C., Smith, C. E., Lee, Y. C., Nicolás, F. and Ordovas, J. M. (2011). Ghrelin, Sleep Reduction and Evening Preference: Relationships to CLOCK 3111 T/C SNP and Weight Loss. *PloS one*, 6(2), e17435.
 260. Sedlackova, D., Dostalova, I., Hainer, V., Beranova, L., Kvasnickova, H., Hill, M. and Nedvidkova, J. (2008). Simultaneous Decrease of Plasma Obestatin and Ghrelin Levels After a High-Carbohydrate Breakfast in Healthy Women. *Physiological Research*, 57.
 261. Kuyumcu, A., Kuyumcu, M. S., Ozbay, M. B., Ertem, A. G. and Samur, G. (2019). Nesfatin-1: A Novel Regulatory Peptide Associated with Acute Myocardial Infarction and Mediterranean Diet. *Peptides*, 114, 10-16.
 262. Butler, A. A. and Havel, P. J. (2021). Adropin and Insulin Resistance: Integration of Endocrine, Circadian, and Stress Signals Regulating Glucose Metabolism. *Obesity*, 29(11), 1799-1801.
 263. Erman, H., Ozdemir, A., Sitar, M. E., Cetin, S. I. and Boyuk, B. (2021). Role of Serum Adropin Measurement in the Assessment of Insulin Resistance In Obesity. *Journal of Investigative Medicine*, 69(7), 1318-1323.
 264. Kutlu, O., Altun, Ö., Dikker, O., Aktaş, Ş., Özsoy, N., Arman, Y., Özgün Çil, E., Özcan, M., Aydın Yoldemir, Ş., Akarsu, M., Toprak, İ. D., Kırna K., Kutlu Y., Toprak, Z., Erüzun, H. ve Tükek, T. (2019). Serum Adropin Levels are Reduced in Adult Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Medical Principles and Practice*, 28(5), 463-469.
 265. Chen, X., Sun, X., Shen, T., Chen, Q., Chen, S., Pang, J., Mi, J., Tang, Y., Yu, Y., Xu, H. and Ling, W. (2020). Lower Adropin Expression is Associated with Oxidative Stress and Severity of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Free Radical Biology and Medicine*, 160, 191-198.

- 266.Luo, F., Li, Q. C., Zhang, F. J., Li, L., Song, L. G., Mao, Y., Li, J., Liu, H. M., Li, F. L., Xu, L. Y., Huo, Y. J., Wang, H. H., Kang, Z. Q. and He, L. (2020). Protective Effect of Adropin Against High Fat Diet-Induced Obese Diabetic Wistar Rats Via Nuclear Factor Erythroid 2-Related Factor 2 Pathway. *Pharmacognosy Magazine*, 16(69), 250.
- 267.Ibrahim, A. S., Eldeeb, M. M., Salama, O. A., Rashad, M. M. and Okasha, K. M. (2018). Possible Association of Ghrelin/Obestatin Balance with Cardiometabolic Risk in Obese Subjects with Helicobacter Pylori. *Endocrine Regulations*, 52(2), 101-109.
- 268.Mafra, D., Guebre-Egziabher, F., Cleaud, C., Arkouche, W., Mialon, A., Draï, J. and Fouque, D. (2010). Obestatin and Ghrelin Interplay in Hemodialysis Patients. *Nutrition*, 26(11-12), 1100-1104.
- 269.Aydin, S. (2013). Role of NUCB2/nesfatin-1 as a Possible Biomarker. *Current Pharmaceutical Design*, 19(39), 6986-6992.
- 270.Prinz, P. and Stengel, A. (2016). Nesfatin-1: Current Status as a Peripheral Hormone and Future Prospects. *Current Opinion in Pharmacology*, 31, 19-24.
- 271.Tang, C. H., Fu, X. J., Xu, X. L., Wei, X. J. and Pan, H. S. (2012). The Anti-Inflammatory and Anti-Apoptotic Effects of Nesfatin-1 in the Traumatic Rat Brain. *Peptides*, 36(1), 39-45.



EKLER

EK-1. Akdeniz diyeti uyum ölçeği

Sorular	1 puan kriteri
1. Mutfağınızda yağ olarak daha çok zeytinyağı mı kullanırsınız?	Evet
2. Günde ne kadar zeytinyağı tüketirsiniz? (kahvaltı, kızartma, salata, ev dışı tüketim vb. dahil)	≥ 4 yemek kaşığı (YK)
3. Günde kaç porsiyon sebze tüketirsiniz? (1 porsiyon (pors) = 200 gram(g) = 4 yemek kaşığı (YK) sebze yemeği; garnitürleri yarım porsiyon olarak düşününüz)	≥ 2 pors veya ≥ 1 pors çiğ veya salata olarak
4. Günde kaç porsiyon meyve (taze sıkılmış meyve suları dahil) tüketirsiniz? (1 Pors = Elma, armut vb.=1 orta boy; muz, nar= $\frac{1}{2}$ büyük boy; kiraz, çilek, üzüm vb.=1 su bardağı; kuru incir=1 adet; kuru erik/kuru kayısı=3 adet; kuru üzüm=2 YK; taze meyve suyu = 1 çay bardağı)	≥ 3 porsiyon
5. Günde kaç porsiyon kırmızı et, hamburger, etli yemek ya da et ürünleri (salam, sosis vb.) tüketirsiniz? (1 porsiyon 100-150 g = 4 köfte büyüklüğünde)	<1 porsiyon
6. Günde kaç porsiyon tereyağı, margarin ya da krema tüketirsiniz? (1 porsiyon = 12 g = 2 tatlı kaşığı)	<1 porsiyon
7. Günde kaç adet şekerli (soğuk çay, meyve suyu, meyveli soda vb.) veya gazlı içecek (kola, gazoz vb.) tüketirsiniz? (1 porsiyon = Soda için; 1 şişe = Diğer içecekler için; 1 kutu)	<1 porsiyon
8. Haftada kaç kadeh şarap içersiniz? (1 Kadeh = 120 ml)	≥ 7 kadeh
9. Haftada kaç porsiyon kurubaklagil yemeği tüketirsiniz? (1 porsiyon = 150 g = 8 YK)	≥ 3 porsiyon
10. Haftada kaç porsiyon balık ya da kabuklu deniz ürünleri tüketirsiniz? (1 pors balık=100-150 g= $\frac{1}{2}$ orta çipura/levrek = 15 adet hamsi; 1 porsiyon deniz ürünü = 4-5 adet ya da 200 g)	≥ 3 porsiyon
11. Haftada kaç kez ev yapımı olmayan kek, kurabiye, bisküvi, muhallebi gibi tatlı veya hamur işleri (poğaç, börek vb.) tüketirsiniz?	<3 defa
12. Yer fıstığı dahil haftada kaç porsiyon yağlı tohum tüketirsiniz? (1 porsiyon = 30 gram = 3 adet ceviz = 20 adet fındık, badem = 25 adet yer fıstığı, antep fıstığı)	≥ 3 porsiyon
13. Kırmızı et yerine (Dana / koyun / kuzu eti, sucuk, sosis, köfte v.b.) beyaz et (hindi /tavuk eti) tüketmeyi tercih eder misiniz?	Evet
14. Haftada kaç kez sebze, makarna, pilav veya diğer yemekleri zeytinyağı, domates veya salça, soğan, sarımsak/pırasalı sos ile tüketirsiniz?	≥ 2 porsiyon