

Genetik faktörlerin obeziteye etkisi

The effect of genetic factors on obesity

Berfin KARAKAŞ¹, Prof. Dr. Ferhan ELMALI²

1- İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi 1. Sınıf Öğrencisi

2- İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik AD

ÖZET

Obezite insan vücudundaki yağ kütlesinin normalden fazla olması ile kendini gösteren bir hastalıktır. Son yıllarda birçok ülkede sıklığı giderek artmakta ve ülkemizde de önemli boyutlara ulaşmaktadır. Çevresel ve genetik birçok faktörün etkilediği obezite erken ölüm, metabolik ve kardiyovasküler hastalıklar için de önemli bir risktir. Fiziksel aktivitede azalma, beslenme alışkanlıkları, yaş ve cinsiyet gibi pek çok çevresel etkeni bulunan obezitenin en önemli faktörlerinden biri de genetikdir. Nitekim pek çok çalışmayla bu komponentin varlığı desteklenmiştir. Tüm bu genetik faktörlerin araştırılması hastalığın gelişiminin yavaşlatılması, ortaya çıkmasının engellenmesi ve hastalığın tedavisine önemli katkılar sunacaktır.

Anahtar kelimeler: Obezite, obezite nedenleri, genetik faktörler

ABSTRACT

Obesity is a disease that manifests itself with more than normal fat mass in the human body. In recent years, its frequency has been increasing in many countries and it has reached important dimensions in our country. Obesity, which is affected by many environmental and genetic factors, is an important risk for premature death, metabolic and cardiovascular diseases. One of the most important factors of obesity, which has many environmental factors such as decrease in physical activity, nutritional habits, age and gender, is genetics. As a matter of fact, the existence of this component has been supported by many studies. Investigation of all these genetic factors will make important contributions to slowing down the development of the disease, preventing its occurrence and treating the disease.

Keywords: Obesity, causes of obesity, genetic factors

Giriş

Obezite yağsız vücut kütlelerine kıyasla vücut yağ kütlelerinin artması ile kendini gösteren kronik bir hastalıktır(Altunkaynak,B.Z.,& Özbek,E.,2006). Obezite, WHO (Dünya Sağlık Örgütü) tarafından “yağ dokusunda sağlığı olumsuz etkileyecek derecede artış “ olarak tanımlanmaktadır. Modern toplumalarda en yaygın sağlık problemlerinden biri olup gelişmekte olan ülkelerde ve ülkemizde de prevalansı giderek artarak bütün dünyada ciddi bir halk sağlığı problemi haline gelmektedir(Çayır, A., Nazlı,A.T.A.K.,& Köse, S.K.,2011). Obezite koroner kalp hastalığı, inme, hipertansiyon, tip2 diyabet, bazı kanser türleri, solunum problemleri gibi pek çok hastalık için artan bir risk oluşturmaktadır (İnanç, M., 2015). Eğitim seviyesi, değişik beslenme alışkanlıkları, egzersiz eksikliği gibi birçok çevresel faktör obeziteye katkıda bulunur(Kayar,H.,Semra,U.T.K.U.,2013). Ancak çevresel etmenler herkesi aynı yönde etkilemez. Bazı insanlar enerji alımı ve harcaması arasında bir denge kurabilirken bazıları aşırı kilo ve obezite ile kendini gösteren enerji alımı ile karşılaşır(Sözen,M.A.,2006). Obezitede pek çok çalışmada çevresel etkenlerin rolü kabul edilse de birçok çalışmada sağlam bir genetik bileşenin varlığı gösterilmiştir(Gedik, O.,2003). Ve çevresel faktörler genetik olarak yatkın kişilerde obezite gelişimine katkıda bulunur(Ergül,Ş.,& Kalkım,A.,2011).

Obezite Epidemisi

Son birkaç yılda birçok gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde obezite ve aşırı kilolu olma prevalansı artmış ve bu durum pek çok toplumu rahatsız eden bir problem haline gelmiştir. Latin Amerika ve gelişmekte olan Güneydoğu Asya toplumlarında obezite prevalansı, artan refah düzeylerinin ve milli gelir düzeylerinin artmasının doğal bir sonucu olarak artmaktadır. Doğu Avrupa, bazı Pasifik Adalarında ve bazı Kızılderili kabileleri dahil olmak üzere ender durumlarda ise obezite yaygın bir problemdir(Altunkaynak, B.Z., & Özbek, E., 2006). Şu anda dünya çapında 650 milyondan fazla obez insan ve 1,9 milyar fazla kilolu insan bulunuyor. WHO'nun 2022 yılındaki obezite sıralamasında ise Türkiye ilk sırada yer almıştır. WHO 2025

yılında dünyadaki obez insan sayısının 300 milyon olacağını düşünmekteydi(Uskun, E., Öztürk, M., Kişioğlu,A., Kırbıyık,S.,& Demirel,R.,2005). Günümüzdeki sayıyı düşünürsek prevalansın ne kadar arttığı rahatça görülebilir.

Obezite Tanısı Ve Ölçüm Metodları

Vücuttaki yağ kütlesi doğrudan veya yağ kütlesinin yağsız kütleyle oranı olarak indirekt ölçülebilir. Vücut yoğunluğunun hesaplanması (hidrodansitometri), empedans (özdirenç) ölçülmesi, tomografi ve manyetik rezonans vücut yağını doğrudan ölçmenin yollarıdır. Boya göre ağırlık, vücut kütle indeksi ve deri altı yağ kalınlığı ölçümleri gibi yağ kütlesini dolaylı yoldan ölçen antropometrik ölçümler ise indirekt yöntemlerdendir. Altın standart olarak kabul edilen hidrodansitometri, yetişkin obezitesini belirlemede en doğru yöntemdir. Ancak bu yöntem çocuklar için uygun görülmemiştir. Bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntüleme yöntemleri ise iyonize radyasyona maruz kalınması nedeniyle kısıtlı kullanıma sahiptir. Bu yöntemler insan vücudundaki yağ kütlesini doğru bir şekilde ölçebilse de uygulanabilirlikleri sınırlıdır ve farklı yöntemlerin kullanılması gerekir. Vücut Kütle İndeksi (BMI) yetişkin yaş grupları için yaygın olarak kullanılan güvenilir bir yöntemdir (Gürel,F.S.,& İnan,G. 2001). BMI bir bireyin ağırlığının (kg) boyunun (m) karesine bölünmesiyle hesaplanır ($BMI=kg/m^2$). WHO'nun geliştirdiği bu göstergeye göre BMI'nin 30'un üstünde olması obezite, 25.00-29.99 arasında bir değerde olması fazla kiloluluk olarak kabul ediliyor. Ayrıca BMI ölçeğinde bel çevresi ölçümleri normal kilolu ve fazla kilolu kişiler için yararlı kabul edilmiştir (İslamoğlu, Y., Koplay, M., Sunay, S., & Açıkkel, M., 2008).

Obeziteye Neden Olan Faktörler

a.Çevresel Faktörler

Son zamanlarda obezitedeki artışta çevresel etmenlerin de etkisi büyüktür. Hayvan obezite deneyleri yüksek yağlı bir diyet konfigürasyonunun obeziteye neden olduğunu açıkça

göstermiştir. Laboratuvar hayvanları sınırlı fiziksel aktiviteye rağmen düşük kalorili bir diyetle beslenirlerse obez olmazlar. Ancak sedanter bir hayvan ölene kadar yüksek kalorili bir diyetle beslendiğinde hayvan vücut yağı kazanır ve obezite durumu ile karşılaşır. İnsanlarda ise birçok çalışmada yüksek kalorili beslenenlerin düşük kalorili beslenenlere göre daha çok yağ depoladığı gözlemlenmiştir (Gedik, O., 2003). Yağ alımı karbonhidrat ve protein alımı kadar termogenik değildir ve bu nedenle daha fazla enerji depolanmasına sebep olur(Gürel, F.S., & İnan, G., 2001). Sosyoekonomik durum ile obezite ilişkisinde farklı durumlar görülmüştür. Bu bulguların bir bazıları obezite prevalansının yüksek sosyoekonomik koşullarda arttığını bazıları da düşük sosyoekonomik koşullarda arttığını düşündürmektedir(Gürel, F.S., & İnan, G., 2001). Teknolojik gelişmelerin yarattığı hareketsiz yaşam tarzı da obezitenin önemli bir nedenidir. Hareketsiz bir yaşam tarzı obezite ve olası komorbiditeler için bir risk faktörüdür (Gürel,F.S.,& İnan,G.,2001). Enerji ve yağ alımında bildirilen artışlara rağmen birçok ülkede obezite oranlarındaki kademeli düşüş egzersizin önemini vurgulamaktadır. Örneğin Hollanda’ da ulaşım aracı olarak bisiklet kullanımının yaygınlaşması sebebiyle obezite oranları diğer Avrupa ülkelerine göre daha düşüktür (Gülcan, E., & Özkan, A., 2006). Bazı çalışmalarda sigara ve alkol ile obezite arasında ise anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (Çayır,A. Nazlı,A.T.A.K.,& Köse,S.K.,2011).

b.Genetik Faktörler

Obezitede genetik faktörlerin rolü olduğu bir gerçektir. Beslenme merkezindeki enerji depolarının regülasyonundaki düzensizlikler, iştahı arttıran ve insanları yemek yemeye teşvik eden anormal genetik faktörler, karbonhidrat ve yağ depolanması ile alakalı kalıtsal bozukluklar obeziteye neden olur(Altunkaynak,B.Z.,& Özbek,E.,2006). Obezitede genetiğin önemi monozigotik ikiz çalışmaları, evlat edinme ve ailesel çalışmalar, aday gen ve genomik çalışmalarla daha iyi anlaşılmıştır. BMI’ ye dayalı araştırmalar, monozigotik ve dizigotik ikizlerin BMI varyasyonununun %70’ini oluşturarak yüksek kalıtım dercesine sahip olduğunu

bulmuştur. Evlat edinme çalışmalarında kalıtımın etkisinin %30'dan az olduğu görülmüştür. BMI'nin kalıtsallığının %25 ile %40 arasında olduğu çeşitli araştırmalarda bildirilmiştir (Semerci, C.N.,2004). Bir aile araştırması, 840 obez kişinin 2.349 birinci derece akrabasından elde edilen risk oranlarının genel popülasyonda görülen risk oranlarının iki katı olduğunu göstermiştir. Ek olarak, yakın olan kişinin obezitesinin şiddeti ile risk artar. 15.245 Kanadalı üzerinde yapılan bir araştırma ise akrabalarda ailesel obezite riskinin Kanada popülasyonundakinden beş kat daha fazla olduğunu göstermiştir (Semerci, C.N.,2004). Obeziteyi 3 alt gruba ayırabiliriz genetik açısından, Bunlardan ilki ciddi obeziteye neden olan ama gelişim geriliğine neden olmayan monogenik obezitedir. İkincisi ise zeka geriliği gibi klinik özelliklere neden olan sendromik obezitedir. Üçüncüsü ise popülasyonun çoğunu etkileyen poligenik obezitedir. Monogenik obezite , obeziteye sebep olan tek bir gen mutasyonudur. Bu bağlamda Leptin-Melanokortin sinyal yolundaki mutasyonlar obezite ile ilişkilendirilmiştir (İnanç, M., 2015). Rat(fare) çalışmalarında fare agouti genindeki defektler farelerde obeziteye neden olmuştur. İnsanlarda ise defektlerinde obezite gelişimine sebep olan genetik faktörler; Leptin, Leptin reseptörü, proopimelanocortin(POMC), melanokortin-4 reseptör (MC4R), melanocortin-3 reseptörü(MC3R), prokonvertaz-1(PC1)' dir. Leptin ob geninin hormonal bir ürünüdür ve gıda alımı, enerji sarfı ve vücut kilosunun düzenlenmesinde etkilidir(Semerci, C.N.,2004). Leptin genellikle hipotalamusu negatif yönde etkileyerek gıda alımını ve enerji harcanmasını düzenleyerek rol oynar. İştah arttırıcı özelliği bulunan nöropeptid Y'nin hipotalamusun kavisli çekirdeğinden salınmasını engeller. Ayrıca leptin MC4R ve MC34 ile de etkileşime girer. OB-Rb ve OB-Ra gibi leptin reseptör genlerindeki defektler de obeziteye sebep olur(Aslan,K.,Serdar, Z., & Tokullugil, H.A.,2004). Bir çalışma farelere günlük olarak iğnelerle leptin verildiğinde, enerji sarfının arttığını ve besin alımının azaldığını bunun da hayvanlarda önemli kilo kaybına ve bozulmuş glikoz toleransının ortadan kalkmasını sağladığı gözlemlendi. Leptinin ayrıca çeşitli dokularda lipit birikimini tersine

çevirdiği de gözlemlenmiştir (Comba, A., Handan, M.E.R.T., & Comba, B.,2014). Yine aday gen çalışmaları ve genom taramaları insanda poligenik obeziteye neden olan genleri belirlemede etkili olan çalışmalardır. Aday genler obezite ile ilgili olduğu düşünülen genlerdir. Bu anlamda yağ dokusunda yapılan çalışmalar b3 adrenerjik reseptörün (b3-AR) termogenezde rol oynadığını düşündürmektedir. Başka bir çalışmada Trp64-Arg gen defektlerinin bireyde kilo alımına ve sonucunda obeziteye yol açtığı görülmüştür. UCP genleri ise depolanan enerjinin ısı şeklinde açığa çıkarılmasında etkili olan genlerdir. Quebecli bir aile üzerinde yapılan çalışmada UCP-1 genlerindeki defektler vücutta yağ kütlesi artışı ile sonuçlanmıştır. UCP-2 ve UCP-3 genlerindeki mutasyonlar da obezite ile sonuçlanmaktadır (Semerci, C.N., 2004). Genetik etkenlerin obezite üzerindeki etkisini izlemek için yapılan çalışmalardan biri de genom taramasıdır. Bu çalışmalar 2, 10, 11 ve 20. Kromozomların vücut ağırlığını kontrol eden genleri taşıdığını bulmuştur (Gedik, O.,2003). Yine yapılan bir çalışmada obez kişilerde DNA metilasyonunun daha fazla olduğu görülmüştür. CD4+T hücrelerinde sekiz CpG bölgesinde DNA metilasyonunun vücut kütle indeksi(BMI) ve bel çevresi ile ilişkisinin gözlemlenmesi de bu çalışmalara destek olmuştur. Ayrıca DNA metilasyonu konusu ile ilgili Demerath ve arkadaşları da vücut kütle indeksi ve bel çevresi ile ilişkili metilasyonunun olduğu çok sayıda CpG bölgesi bulmuştur. Yapılan büyük çalışmalardan biri de Wahl ve arkadaşlarının 10.000'den fazla tam kan örneği ile vücut kütle indeksi ile ilişkili 187 CpG bölgesi tanımladığı çalışmadır(Ling, C., & Rönn, T., 2019). Genom çalışmalarının birinde de fosfolipaz D1 geni yani rs4894707 geninin yakınlarındaki mutasyonların vücut kütle indeksi(BMI) ile ilişkisi bulunmuştur. Yine serbest yağ asidi reseptörü FFAR3 genindeki metilasyonun az olması ile yüksek BMI seviyeleri tespit edilmiştir. Toll benzeri reseptör yani TLR genleri ile BMI arasında da ilişki bulunmaktadır (Cuevas-Sierra, A., Ramos-Lopez, O., Riezu-Boj, J.I., Milagro, F.I.,& Alfredo Martinez, J.A., 2019). Vücut kütle indeksi ile ilgili genetik risk skoru (GRS) ve şekerle tatlandırılmış içeceklerin alımı ile hemşirelerin sağlık çalışması (NHS)

ve sağlık profesyonelleri takip çalışmasında genetik faktörler ile obezite arasında ilişkiler saptanmış. Benzer çalışmalarda genetik olarak yüksek obezite riski taşıyan bireylerde doymuş yağ asitlerinin daha yüksek alımı ile vücut kütle indeksinde yükseklik olduğu gözlemlenmiştir (Heinza, Y., & Qi, L., 2017). Obeziteyle ilgisi bulunan bir diğer gen de FTO genidir. Bu gen ayrıca genom çalışmalarında obezite ile ilişkisi bulunan ilk gendir. Bu gendeki her bir risk alelinin 1-1.5 kg artışla ilişkisi olduğu belirlenmiştir. Hollanda'da yapılan bir çalışmada FTO varyantlarının daha yüksek vücut kütle indeksi ile yağ kütle indeksi ve leptin düzeyleri ile ilişkisi olduğu tespit edilmiştir(Sanghera,D.K.,Bejar, C.,Sharma,S., Gupta, R., & Blackett,P.R.,2019). Bir diğer çalışmada apelin gen yani APLN'nin rs3115757 varyantının obezite ile ilgisi olduğu gözlemlenmiştir. Wang ve arkadaşlarının in'de 2958 denek üzerinde yaptđđ çalışmada SNP'de (tek nükleotid polimorfizm) ve birçok gendeki varyasyonların VFA (Visseral yağ alanı) ve SFA (Deri altı ile ilgili yağ alanı) oranları ile ilişkisi tespit edilmiştir (Singh,R.K., Kumar,P., & Mahalingam,K.,2017). GWAS yani genom çapında ilişkilendirme çalışmalarında obezite ile ilgisi olduğu düşünülen 551 genetik lokus tanımlanmıştır. Bu lokuslar Avrupa kökenli toplumlar üzerinde yapılan çalışmalardan elde edilmiştir. Afrika kökenli toplumlar üzerinde yapılan çalışmalarda ise obezite ile ilgili yeni lokuslar bulunmuştur(Young,K.L.,Graff, M.,Fernandez-Rhodes, L., & North, K.E., 2018). Ayrıca genler gıda tercihleriyle de ilgilidir. Tat 2 reseptörleri acı tat reseptörleri olarak işlev görür ve bu reseptörün genlerinde SNP'ler(tek nükleotid polimorfizm) tespit edilmiştir.Lipolitik reseptör proteinini kodlayan b2 adrenerjik reseptör genindeki değişiklikler de obeziteye neden olmuştur. Kodon 16'da (Arg16Gly) arjininin yerine glisin gelmesi ve kodon 27'de (Gln27Glu) glisininin glutaminle yer değiştirmesi bu gendeki polimorfizmlerdir(Alfredo Martnez, J., Enrquez, L., Moreno-Aliaga, M.J., & Mart, A., 2007).

Tedavi

Obezite tedavisinde diyet, egzersiz, davranış değişikliği uygulamaları, ilaç tedavisi, cerrahi tedavi ve alternatif tıp uygulamaları gibi yöntemler uygulanmaktadır (Baltacı,D.,2015).

Yöntem

Derlememi yazmak için Pubmed ve Google Akademik'i kullandım. Bu uygulamalarda obezite , obezite ve genetik, genetik faktörlerin obeziteye etkisi gibi terimler kullanarak bilgilerimi topladım ve derlemeyi oluşturdum.

Sonuç

Obezitenin son yıllarda çoğu ülkede arttığını biliyoruz. Bu artışın arkasında çevresel faktörlerin ve genetik faktörlerin etkisi vardır. Çoğu kişi obezitenin çevresel nedenlerini bilir ama genetik etkiden pek az kişinin haberi vardır. Nitekim bu yöndeki çalışmalar ancak son yıllarda artabilmiştir. Ama yine de yetersiz kalmaktadır. Obezitenin tedavisinde ilerlemelerin sağlanabilmesi için genetik faktörlerin üzerinde daha çok çalışma yapılması gerekmektedir.

Kaynaklar

1. Alfredo Martínez, J., Enríquez, L., Moreno-Aliaga, M. J., & Martí, A. (2007). Genetics of obesity *health nutrition*,10(10A), 1138-1144.<https://doi.org/10.1017/S1368980007000626>
2. Altunkaynak, B. Z., & Özbek, E. (2006). Obezite: nedenleri ve tedavi seçenekleri. *Van tıp dergisi*, 13(4), 138-142.
3. Aslan, K., Serdar, Z., & Tokullugil, H. A. (2004). Multifonksiyonel hormon: leptin. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 30(2), 113-118.
4. Baltacı, D. (2015). Birinci basamakta obezite tedavisi. *Türkiye Klinikleri J Fam Med-Special Topics*, 6(3), 96-102
5. Comba, A., Handan, M.E.R.T., & Comba, B. (2014). Leptin ve metabolik etkileri. *Van Veterinary Journal*, 25(3), 87-91

6. Cuevas-Sierra, A., Ramos-Lopez, O., Riezu-Boj, J. I., Milagro, F. I., & Martinez, J. A. (2019).
- 7- Diet,Gut Microbiota, and Obesity: Links with Host Genetics and Epigenetics and Potential Applications. *Advances in nutrition (Bethesda, Md.)*, 10(suppl_1), S17- S30.
<https://doi.org/10.1093/advances/nmy078>
- 8- Çayır, A., Nazlı, A. T. A. K., & Köse, S. K. (2011). Beslenme ve diyet kliniğine başvuranlarda obezite durumu ve etkili faktörlerin belirlenmesi. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası*, 64(1), 13-19.
- 9- Ergül, Ş., & Kalkım, A. (2011). Önemli bir kronik hastalık: çocukluk ve ergenlik döneminde obezite. *TAF Preventive Medicine Bulletin*, 10(2), 223-230.
- 10- Gedik,O., (2003). Obezite ve çevresel faktörler. *Turkish Journal of Endocrinology and Metabolism*, 2(1), 1-4.
- 11- Gülcan, E., & Özkan, A. (2006). Obezite. *Journal of Science and Technology of Dumlupınar University*, (010), 185-194.
- 12- Gürel, F. S., & İnan, G. (2001). Çocukluk çağı obezitesi tanı yöntemleri, prevalansı ve etyolojisi.
- 13- Heinza, Y., & Qi, L. (2017). Gene-Diet Interaction and Precision Nutrition in Obesity. *International journal of molecular sciences*, 18(4), 787.
<https://doi.org/10.3390/ijms18040787>
- 14- İnanç, M. (2015) Obezitede önemli bir risk faktörü: Genetik mekanizma. *İzmir Üniversitesi Tıp Dergisi*, (2), 37-43.
- 15- İslamoğlu, Y., Koplay, M., Sunay, S., & Açikel, M. (2008). Obezite ve metabolik sendrom. *Tıp araştırmaları dergisi*, 6(3), 168-174.

- 16-** Kayar, H., & Semra, U.T.K.U. (2013). Çağımızın hastalığı obezite ve tedavisi. *Mersin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 6(2).
- 17-** Ling, C. Ve Rönn, T. (2019). İnsan Obezitesinde ve Tip 2 Diyabette Epigenetik. *Hücre Metabolizması*, 29(5), 1028-1044 <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2019.03.009>
- 18-** Sanghera, D.K., Bejar, C., Sharma, S., Gupta, R., & Blackett, P.R. (2019). Obesity genetics and cardiometabolic health: Potential for risk prediction. *Diabetes, obesity & metabolism*, 21(5), 1088- 1100. <https://doi.org/10.1111/dom.13641>
- 19-** Semerci, C.N. (2004). Obesity and genetics. *Gülhane Tıp Dergisi*, 49(4), 353-359.
- 20-** Singh, R.K., Kumar, P., & Mahalingam, K. (2017). Molecular genetics of human obesity: A comprehensive review. *Comptes rendus biologies*, 340(2), 87-108. <https://doi.org/10.1016/j.crv.2016.11.007>
- 21-** Sözen, M.A. (2006). Obezite ve obezitenin genetiği, *Kocatepe Tıp Dergisi*, 1-11
- 22-** Uskun, E., Öztürk, M., Kişioğlu, A., Kırbıyık, S., & Demirel, R. (2005). İlköğretim Öğrencilerinde Obezite Gelişimini Etkileyen. *SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi*, 12(2), 19-25.
- 23-** Young, K.L., Graff, M. Fernandez-Rhodes, L., & North K.E. (2018). Genetics of Obesity in Diverse Populations. *Current diabetes reports*, 18(12), 145. <https://doi.org/10.1007/s11892-018-1107-0>.