

MELATONİN VE DEHİDROEPIANDROSTERON DÜZEYLERİNİN OBEZİTE İLE İLİŞKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI

İdris Mehmetoğlu¹, Seyid Gökçe¹, Sevil Kurban¹, Recep Gökçe², Mehmet Nuri Atalar², Muhammed Çelik³

¹Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Konya

²Selçuk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Konya

³Yıldız Teknik Üniversitesi, Biyomühendislik Bölümü, İstanbul

ÖZET

Amaç: Melatonin pineal bezde sentezlenir, enerji metabolizmasında rol alır ve kilo azaltıcı etkiye sahiptir. Dehidroepiandrosteron (DHEA) esas olarak adrenal korteksin zona retikularisinde, daha az bir miktarda gonadlarda sentezlenir. DHEA antioksidan, antilipidperoksitatif, antiinflamatuvar, antiaterojenik, yaşlanmayı engelleyici ve kilo azaltıcı veya kilo alımını engelleyici etkilidir. Bu çalışmada amacımız obez olan ve olmayan kişilerde kan DHEA, melatonin, insülin direnci (IR) ve lipid seviyelerini belirlemek ve aralarında bir ilişki olup olmadığını araştırmaktır.

Materyal ve Metot: Bu çalışma 40,03±8,47 yaşlarında 33 obez ((16 erkek (E), 17 kadın (K)) ile 28,76±6,22 yaşlarında 33 obez olmayan (15E, 18K) sağlıklı birey üzerinde gerçekleştirildi. Her iki grupta DHEA, melatonin, IR, yüksek dansiteli lipoprotein (HDL), düşük dansiteli lipoprotein (LDL) ve total kolesterol ile trigliserid seviyeleri ve aralarındaki korelasyonlar

araştırıldı. DHEA ve melatonin seviyeleri ELİSA metodu insülin, açlık kan şekeri ve lipid seviyeleri rutin metodla ticari kitler kullanılarak ölçüldü. IR formül ile hesaplandı.

Bulgular: Obez ve obez olmayan grubun DHEA ve melatonin seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark ve korelasyon bulunamadı. Fakat, obez grupta DHEA ve trigliserid seviyeleri arasında anlamlı negatif yönlü tablo korelasyon istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($r=-0,342$, $p<0,05$).

Sonuç: Bulgularımız, DHEA ile melatonin düzeylerinin obezlerde değişmediğini ve IR üzerine herhangi bir etkilerinin olmadığını göstermektedir. Fakat DHEA ile trigliserid düzeyleri arasındaki negatif ilişki, DHEA'nın yağ dokusu ve obezite üzerindeki etkileri açısından daha fazla araştırılması gerektiğini göstermektedir.

Anahtar kelimeler: Obezite, DHEA, melatonin, insülin direnci, kan lipidleri. **Nobel Med 2017; 13(2): 70-75**

INVESTIGATION OF THE RELATIONSHIPS OF OBESITY WITH MELATONIN AND DEHYDROEPIANDROSTERONE LEVELS

ABSTRACT

Objective: Melatonin is synthesized in pineal gland and plays a role in energy metabolism and the weight-reducing effects. Dehydroepiandrosterone (DHEA) is synthesized primarily by the zona reticularis of adrenal cortex and to a lesser degree by the gonads. DHEA has antioxidant, antilipidperoxidative, antiinflammatory, antiatherogenic, antiaging and weight-reducing or preventing effects. Our aim of this study was to investigate blood DHEA, melatonin, insulin resistance (IR) and lipids levels and correlations between them in obese and nonobese subjects.

Material and Method: The study was performed on 33 obese subjects ((16 male (M), 17 female (F)) aged 40.03 ± 8.47 years and 33 normal weight healthy controls (15M, 18F) aged 28.76 ± 6.22 years. In both groups, DHEA, melatonin, IR, high-density lipoprotein (HDL), low-density lipoprotein (LDL) and total cholesterol and

triglyceride levels and correlations between them were investigated. DHEA and melatonin levels were determined by ELISA method and insulin, fasting blood glucose levels and lipid parameters were determined by rutin method using commercially available kits. IR was calculated using a formula.

Results: There was no statistically significant differences between DHEA and melatonin levels of the groups and there were no correlations between them in both groups. However, there was a significant negative correlation between DHEA and triglyceride levels in the obese group ($r = -0.342$, $p < 0.05$).

Conclusion: Our results show that DHEA and melatonin levels were not changed in obesity and they have no effects on IR. However significant negative correlation between DHEA and triglyceride levels in obese subjects needs to be more investigated in terms of the effect of DHEA on adipose tissue and obesity.

Keywords: Obesity, DHEA, melatonin, insulin resistance, blood lipids. *Nobel Med* 2017; 13(2): 70-75

GİRİŞ

Obezite, vücutta aşırı yağ depolanmasıyla karakterize endokrin, kardiyovasküler, solunum, gastrointestinal, genitouriner ve kas-iskelet sistemi üzerindeki olumsuz etkilerinden dolayı morbidite ve mortalite artışına sebep olan kronik bir hastalıktır.^{1,2} Obezite, antioksidanlarla kıyaslandığında reaktif oksijen ürünleri (ROS)'nin artması ile karakterize inflamatuvar bir durumdur.³ Adipoz doku enerji depolaması ve enerji homeostazında rol almasının dışında salgıladığı adipositokinlerin sebep olduğu kronik subinflamasyon sebebi ile insülin direnci (IR), tip 2 diabetes mellitus (DM) ve kardiyovasküler hastalık (KVH) riskinin artmasında önemli bir rol oynamaktadır.²⁻⁴ Obez hastalarda tip 2 DM, KVH ve kanser mortalite ve morbiditedeki artışın en önemli nedenleridir.^{2,4,5}

Obezitenin tanısı ve düzeyinin değerlendirilmesinde vücut kitle indeksi [VKİ: ağırlık (kg) /boy (cm)²] en yaygın kullanılan yöntemdir. Dünya Sağlık Örgütü (WHO)'ya göre VKİ'yi 18,5-24,9 kg/m² arası olanlar normal, 25-29,9 kg/m² arası olanlar fazla kilolu, 30 ve daha üstü olanlar ise obez olarak kabul edilmektedir.^{1,2}

Pineal bezde triptofandan sentezlenen melatoninin sentez ve salınımı sirkadiyen ritim göstermekte,

karanlıkta artmakta, aydınlıkta ışık ile birlikte baskılanmaktadır. Esas görevi biyolojik saatin korunması ve ritminin ayarlanması olan melatonin uyku ritminin ve vücut ısısının düzenlenmesinde rol alır.⁶ Ayrıca, antiinflamatuvar ve antikanserojen etkilidir ve lipofilik özelliği nedeniyle bilinen en güçlü antioksidandır.^{3,7,8} Melatonin, en zararlı radikallerden biri olan OH radikalini nötralize ederek ortadan kaldırır.⁹ Süperoksit dismutaz (SOD), glutatyon peroksidaz (GPx), glutatyon redüktaz (GR) ve katalaz gibi ROS'ları detoksifiye eden enzimlerin ekspresyonu melatonin ile artarken, serbest radikal üretimi ile ilgili genlerin ekspresyonu ise melatonin ile azalır.⁸ Bunun yanında, melatoninin kolesterol sentezini inhibe ettiği ve LDL reseptör sayısını azalttığı ve bu yolla antiaterojen etkili olduğu gösterilmiştir.¹⁰ Melatonin aynı zamanda enerji metabolizmasında rol alır ve metabolik regülatördür.^{3,6,11} Antiobezite etkilidir.⁶ Yaşlanma veya gece çalışanlarda uyku azalmasına bağlı melatonin yetersizliğinin IR ve glukoz intoleransını indüklediği ve metabolik sirkadyen organizasyon bozukluğuna yol açarak obeziteye sebep olduğu belirtilmiştir.^{6,12}

Dehidroepiandrosteron (DHEA) ve DHEA-Sülfat (DHEA-S) esas olarak adrenal korteksin zona retikularisinde olmak üzere daha az bir miktarda gonadlarda sentezlenir. Her ikisi de dolaşımda bol

bulunan seks steroidlerinin adrenal öncülleridirler ve DHEA-S her dokuda kolayca aktif form DHEA'ya dönüştürülür. Muhtemelen DHEA-S, DHEA için bir rezervuar olarak hizmet etmektedir. DHEA antioksidan, antilipidperoksidatif, antiinflamatuvar, antiaterojenik ve kilo azaltıcı veya kilo alımını engelleyici etkilidir. Klinik ve epidemiyolojik çalışmalar düşük DHEA seviyelerinin iskemik kalp hastalığı, endotelial fonksiyon bozukluğu, ateroskleroz, kemik kaybı, inflamatuvar hastalıklar, seksüel fonksiyon bozukluğu ve demans gibi çeşitli hastalıklar ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.^{13,14}

İnsüline normalde cevap veren yağ dokusu, karaciğer, iskelet ve kalp kası gibi hedef dokularda insülinin sinyal yolunda yetersizlik olması ve biyolojik yanıtın alınması için daha fazla insüline ihtiyaç olma hali, IR olarak tanımlanmıştır.¹⁵ Yaşlanma ile oluşan insülin sinyal yolundaki bu yetersizlik ve IR'nin DHEA ve melatonin tedavisi ile düzeldiği görülmüştür.^{6,12,14,16}

Sirkadyen ritmin bozulması, uyku yetersizliği ve melatonin süpresyonunun son zamanlarda toplumun obezleşmesinin sebeplerinden biri olabileceği ileri sürülmüştür.^{17,18} Daha önceki çalışmalarda melatonin ve DHEA tedavisinin vücut ağırlığı veya abdominal yağı azalttığı veya yağsız vücut kitlesini artırdığı gösterilmiştir.^{12,15,16,19-21} Ayrıca, melatoninin kültüre adrenallerden DHEA salınımını artırdığı gösterilmiştir.²² Fakat biz literatürde obezite ile serum melatonin ve DHEA düzeyleri arasındaki ilişkiyi araştıran herhangi bir çalışmaya rastlayamadık.

Bu çalışmadaki amacımız obez ve obez olmayan kişilerde kan DHEA ve melatonin düzeylerini ölçerek bunların obezlerde değişip değişmediklerini ve gerek kendi aralarında gerekse IR ve kan lipidleri gibi diğer obezite parametreleri ile bir ilişkilerinin olup olmadığını araştırarak obezitenin engellenmesi ve tedavisinde yeni ve etkili yöntemlerin geliştirilmesine katkı sağlanmaktadır.

MATERYAL VE METOT

Bu çalışma 33 obez (16E, 17K, obez grubu) ile 33 obez olmayan sağlıklı gönüllü (15E, 18K, kontrol grubu) üzerinde gerçekleştirildi. Obez kişilerin seçiminde obeziteden başka ve obez olmayan kişilerin seçiminde de herhangi bir şikâyeti ve hastalığı olanlar (hipertansiyon, DM, malignite,

enfeksiyon hastalığı, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, karaciğer, böbrek hastalığı ve uyku düzensizliği vs) ve sigara kullananlar çalışmaya alınmadı.

Obezite kriteri olarak VKİ kullanıldı. Bireylerin ince kıyafetler ile ve çıplak ayaklı iken şerit mezura ve baskül kullanılarak boy, kilo, bel ve kalça çevresi ölçüldü. Obez grup VKİ>30 kg/m² olan kişilerden ve kontrol grubu VKİ 18,5-24,9 kg/m² arasında olan kişilerden seçildi.

Gönüllülerin 10-12 saatlik bir gece açlığından sonra sabah saat 8:00 ile 10:00 arasında kan örnekleri alındı. Kan pıhtılaştıktan hemen sonra 2500 rpm'de 10 dk santrifüj edilerek serumları ayrıldı. Serum bekletilmeden açlık kan glukozu (AKG), total ve yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) kolesterol ve trigliserid düzeyleri rutin metodlarla Beckman Coulter cihazında (Unicel DXC 800, Fullerton, CA, U.S.A.) ve insulin kemilüminessans yöntemle Beckman Coulter cihazında (DXI 800, Fullerton USA) ölçüldü. Düşük dansiteli lipoprotein (LDL) kolesterol düzeyi Friedewald Formülü ile hesaplandı.²³ Melatonin ve DHEA çalışması için ayrılan serum örnekleri -80°C'de çalışma gününe kadar saklandı.

Daha sonra AKG ve insülin değerlerine göre HOMA (Homeostatic Model Assessment) hesaplama yönteminden faydalanılarak insülin direnci (IR) hesaplandı.²⁴

HOMA-IR indeksi= Açlık insülin (µU/ml) X Açlık glukozu (mmol/L)/22,5

HOMA-IR indeksi 2,5> veya eşit olması insülin direncini göstermektedir.²⁴

Melatonin ve Dehidroepiandrosteron (DHEA) Çalışılması

Melatonin seviyesi TSZ marka kit kullanılarak (Kat no: HU9342), DHEA seviyesi ise DRG marka ticari kit kullanılarak (Kat no: EIA-3415) ELİZA yöntemiyle ölçüldü.

Çalışma için Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Dekanlığı'nın 27.10.2010 tarih ve 2010-141 sayılı kararı ile Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Değerlendirme Komisyonu'ndan Etik Kurul kararı alındı ve gönüllülerden olur formu alınarak çalışma ile ilgili bilgilendirildiler.

İstatistiksel Analiz

İstatistiki analiz "SPSS 15.0" paket programı kullanılarak yapıldı (SPSS 15.0). Obez ve kontrol gruplarına ait verilerin normal dağılıma uygunluk analizleri Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri ile yapıldı. Normal dağılım gösteren gruplarda (yaş, bel ve kalça çevresi, kilo, boy) için bağımsız t testi yapıldı. Normal dağılım göstermeyen parametreler (VKİ ve DHEA) için ise nonparametrik testlerden Mann-Whitney U testi kullanıldı. Parametreler arası korelasyon için "Pearson korelasyon testi" kullanıldı. Anlamlılık seviyesi $p<0,05$ olarak kabul edildi.

BULGULAR

Grupların demografik özellikleri Tablo 1'de, gruplara ait biyokimyasal parametreler ise Tablo 2'de ortalama (X) ± standart sapma (SD) şeklinde verilmiştir. Tablo 2'de görüldüğü gibi her iki gruba ait melatonin ve yaşa göre düzeltilmiş DHEA düzeyleri arasında istatistiki açıdan anlamlı bir fark bulunamamıştır. Yaşa göre düzeltme yapılmadan önce obez gruba ait DHEA düzeyleri kontrol grubundan anlamlı oranda düşük bulunmuştur. Ancak, DHEA düzeyi yaşla önemli değişiklik gösterdiğinden ve vaka bulmanın zorluğundan dolayı çalışmamızda obez gruba obez olmayan normal kilolu grup arasında anlamlı yaş farkı olduğundan sonuçlar yaşa göre düzeltilerek verilmiştir.^{13,14}

Obez kişilere ait total ve LDL kolesterol, trigliserid ve HOMA-IR düzeyleri normal kilolulara göre daha yüksek ($p<0,001$) HDL kolesterol düzeyleri ise daha düşük bulunmuştur ($p<0,05$).

Normal kilolu grupta yaş ile DHEA ve melatonin arasında korelasyon yoktu. Obez grupta ise DHEA ile yaş arasında anlamlı negatif korelasyon ($r=-0,600$, $p<0,001$) olmasına rağmen, yaş ile melatonin arasında herhangi bir korelasyon tespit edilemedi. Ayrıca, obez grupta DHEA ile trigliserid ($r=-0,342$, $p<0,05$) düzeyleri arasında anlamlı negatif korelasyon bulunmuştur.

TARTIŞMA VE SONUÇ

Çalışmamızda obez ve normal kilolu kişilere ait melatonin düzeyleri arasında anlamlı bir fark bulunamadı. Ayrıca, melatonin düzeyi ile yaş, VKİ, DHEA, HOMA-IR, ve lipid parametreleri arasında da herhangi bir korelasyon yoktu.

Literatürde orta yaşlı ve obez hayvanlara melatonin verilmesinin vücut kitlesi veya abdominal visseral yağda önemli oranda azalmaya sebep olduğu gösterilmiş olmasına rağmen biz obez kişilerde melatonin düzeyini ölçen ve obezlerde melatonin düzeyi ile yukarıdaki parametreler arasındaki ilişkiyi araştıran herhangi bir çalışmaya rastlayamadık.^{12,15,16,19} Fakat, uzun süreli pinealektominin kilo alımına sebep olduğu ve dışardan melatonin verilmesinin vücut ağırlığını ve vücut yağını azalttığı gösterilmiştir.^{6,12,15,16,19} Melatoninin antiobezite ve kilo azaltıcı etkisi ile ilgili çok mekanizma ileri sürülmüştür. Kilo azaltıcı etkisinin enerji alımındaki azalmadan ziyade enerji kullanımındaki artışa sebep olan noktörmal lökomotor aktivitede ve vücut ısısında artma ile ilişkili olduğu belirtilmiştir.^{12,19} Melatonin insülinin sentez, sekresyon, reseptör aktivasyonu ve intrasellüler sinyal yolağı üzerinde etkilidir.^{6,25-27} Pinealektomize hayvanlarda GLUT4'ün ekspresyonunun azaldığı ve melatonin replasmanı ile durumun düzeldiği görülmüştür.²⁸ Ayrıca, melatoninin lipoliz, yağ asidi transportu ve adiposit farklılaşmasının inhibisyonu gibi enerji metabolizması ile ilişkili pek çok noktada etkili olduğu da kaydedilmiştir.^{6,25} Bu yollar aynı zamanda IR'de de etkili yollardır. Pinealektominin glukoz intoleransı ve yağ hücrelerinin insüline cevabında azalmaya yol açtığı ve melatonin yokluğunun ise gece insülin rezistansını ve glukoneogenezisi artırdığı gösterilmiştir.^{25,28,29}

Sonuç olarak dışardan melatonin verilmesinin vücut kitlesi veya abdominal visseral yağda önemli oranda azalmaya sebep olduğu ve glukoz metabolizması üzerine olumlu etkileri olduğu gösterilmiş olmasına rağmen bizim çalışmamızda obez ve obez olmayan kişilere ait melatonin düzeyleri arasında önemli bir fark bulunamadığı gibi, melatonin düzeyi ile VKİ ve IR arasında da herhangi bir korelasyon bulunamadı.^{12,15,16,19} Bu bulgumuz, obezitenin pineal bezden melatonin salgısı üzerine bir etkisinin olmadığını ve fizyolojik dozlardaki melatoninin obeziteyi ve IR'yi engellemekte yeterli olmadığını göstermektedir.

Çalışmamızda obez ve normal kilolu kişilere ait DHEA düzeyleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunamadı. Yine, obezlerde DHEA düzeyi ile VKİ arasında herhangi bir korelasyon da yoktu. Literatürde, DHEA kullanımının kilo alımını engellediği, kilo kaybını sağladığı veya vücutta yağ oranını azalttığını gösteren çeşitli

Tablo 1. Obez ve kontrol gruplarının ait demografik özellikler			
	Kontrol grubu (n=33)	Obez grubu (n=33)	p
Cinsiyet (E/K)	15/18	16/17	>0,05
Yaş	28,76 ± 6,22	40,03 ± 8,47	<0,001
VKİ	21,18 ± 2,30	36,68 ± 2,49	<0,001
Bel çevresi	80,52 ± 7,67	113,12 ± 9,83	<0,001
Kalça çevresi	96,03 ± 7,01	121,73 ± 8,29	<0,001

VKİ: vücut kitle indeksi

Tablo 2. Obez ve kontrol gruplarına ait biyokimyasal parametreler			
Parametreler	Kontrol grubu (n=33)	Obez grubu (n=33)	p
AKG (mg/ml)	101,33 ± 9,33	116,97 ± 18,01	<0,001
İnsülin (µIU/ml)	3,77 ± 1,74	8,88 ± 4,75	<0,001
HOMA-IR	0,93 ± 0,42	2,61 ± 1,54	<0,001
Total kolesterol (mg/ml)	206,48 ± 31,93	244,91 ± 48,00	<0,001
HDL kolesterol (mg/ml)	57,61 ± 14,11	51,03 ± 11,93	<0,05
LDL kolesterol (mg/ml)	126,88 ± 28,41	159,67 ± 39,11	<0,001
Trigliserid (mg/ml)	107,52 ± 7,19	168,81 ± 11,06	<0,001
*DHEA (ng/ml)	11,77 ± 1,18	12,48 ± 1,18	>0,05
Melatonin (ng/ml)	129,47 ± 9,00	115,52 ± 9,00	>0,05

*DHEA: Dehidroepiandrosteron, yaşa göre düzenlenmiştir, AKG: açlık kan glukozu, HOMA-IR: insülin direnci

çalışmalar bulunmakla beraber doğrudan obez kişilerde DHEA düzeyini ölçen herhangi bir çalışmaya rastlayamadık.^{20,21} Tagawa ve ark. DHEA'nın rodent adipositerinde tip-1 11-β hidrosisteroid dehidrogenazın (11β-HSD1) transkripsiyonel olmayan inhibisyonu yoluyla antiobezite etki gösterdiğini belirtmişlerdir.³⁰ Ayrıca, Moran ve ark. polikistik over sendromu olan bayanlarda DHEA ve DHEA-S seviyelerini VKİ ile karşılaştıkları çalışmalarında obez ve obez olmayan kontrol (polikistik over sendromu olmayan) gruplarının DHEA ve DHEA-S seviyeleri arasında anlamlı fark olmadığını kaydetmişlerdir.³¹ Bu çalışmanın sonuçları bizim sonuçlarımız ile uyumludur.

DHEA tedavisinin kilo alımını ve obeziteyi engelleyici etkisi olduğu kaydedilmiş olmasına rağmen çalışmamızda obez olan ve olmayan grupların DHEA seviyeleri arasında önemli bir fark bulunamamıştır.

Çalışmamızda obezlerde DHEA düzeyi ile IR arasında herhangi bir korelasyon da bulunamadı. Daha önceki

çalışmalarda DHEA tedavisinin IR üzerine etkisi ile ilgili farklı sonuçlar elde edilmiştir. Bazı çalışmalarda, DHEA'nın obez ve sağlıklı erkeklerde IR üzerine herhangi bir etkisinin olmadığı gösterilmiştir.^{21,32} Diyetle indüklenen obezitede ve hiperglisemide ise DHEA tedavisinin açlık glukoz düzeyinin düzenlenmesine katkıda bulunduğu ve yaşlı bireylerde insülin sensitivite indeksini artırdığı gösterilmiştir.^{20,33}

Obez grupta DHEA ve trigliserid düzeyleri arasında anlamlı negatif korelasyonun varlığı çalışmamızın en dikkat çeken bulgusudur. Daha önceki çalışmalarda dışardan DHEA verilmesinin yaşlılarda ve postmenapozal kadınlarda trigliserid düzeylerini anlamlı şekilde düşürdüğü gösterilmiştir.^{34,35} Bu bulgular bizim bulgumuzu destekler mahiyettedir.

Biz, bu bulgumuzun nedenini tam olarak açıklayamamakla birlikte, DHEA ile trigliserid arasındaki bu negatif ilişki DHEA'nın bir peroksizom proliferatör-aktif reseptör (PPAR) agonisti olmasının etkili olabileceğini düşünüyoruz. Çünkü, PPARα yağ asidi oksidasyonu ile ilişkili mitokondrial enzimleri indüklerken yağ asidi sentezi ile ilişkili enzimlerin ekspresyonunu süprese eder.³⁶⁻³⁸

Bu bulgumuzun daha ileri çalışmalarda araştırılması gerektiği kanaatindeyiz.

Çalışmamızda, obez olan ve olmayan kişilerde DHEA ile melatonin düzeyleri arasında herhangi bir korelasyon bulunamadı. Literatürde bu korelasyonu araştıran başka herhangi bir çalışmaya da rastlayamadık.

Sonuç olarak, çalışmamızda obez kişilerle obez olmayan normal kilolu kontrollere ait DHEA ve melatonin düzeyleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunamadı. Her iki grupta DHEA ile melatonin düzeyleri arasında da herhangi bir korelasyon bulunamadı. Böylece, bu iki hormonun obezitede sinerjik etki göstermediği söylenebilir. Öte yandan, DHEA ile trigliserid düzeyleri arasında negatif korelasyonun istatistiksel olarak anlamlı bulunması, bu konunun daha ileri çalışmalarda ve daha fazla vaka üzerinde araştırılması gerektiğini göstermektedir.

*Yazarlar herhangi bir çıkar ilişkisi içinde bulunmadıklarını bildirmiştir.

C	İLETİŞİM İÇİN: Sevil Kurban Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, 42080, Konya. krbnsvl@yahoo.com
✓	GÖNDERİLDİĞİ TARİH: 08 / 08 / 2016 • KABUL TARİHİ: 26 / 12 / 2016

KAYNAKLAR

1. WHO Obesity: preventing and managing the global epidemic. WHO Technical Report Series number 894, WHO, Geneva, 2000.
2. Ersoy R, Çakır B. Obezite. Turk Medical Journal 2007; 1: 107-116.
3. Bonnefont-Rousselot D. Obesity and oxidative stress: potential roles of melatonin as antioxidant and metabolic regulator. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets* 2014; 14: 159-168.
4. Shoelson SE1, Herrero L, Naaz A. Obesity, inflammation, and insulin resistance. *Gastroenterology* 2007; 132: 2169-2180.
5. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med* 2003; 348: 1625-1638.
6. Cipolla-Neto J, Amaral FG, Afeche SC, Tan DX, Reiter RJ. Melatonin, energy metabolism, and obesity: a review. *J Pineal Res* 2014; 56: 371-381.
7. Topal T, Öter Ş, Korkmaz A. Melatonin ve kanserle ilişkisi. *Genel Tip Derg* 2009; 19: 137-143.
8. Korkmaz A, Reiter RJ, Topal T, et al. Melatonin: An established antioxidant worthy of use in clinical trials. *Mol Med* 2009; 15: 43-50.
9. Li XJ, Zhang LM, Gu J, Zhang AZ, Sun FY. Melatonin decreases production of hydroxyl radical during cerebral ischemia-reperfusion. *Zhongguo Yao Li Xue Bao* 1997; 18: 394-396.
10. Müller-Wieland D, Behnke B, Koopmann K, Krone W. Melatonin inhibits LDL receptor activity and cholesterol synthesis in freshly isolated human mononuclear leukocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 1994; 203: 416-421.
11. Szewczyk-Golec K, Woźniak A, Reiter RJ. Inter-relationships of the chronobiotic, melatonin, with leptin and adiponectin: implications for obesity. *J Pineal Res* 2015; 59: 277-291.
12. Wolden-Hanson T, Mitton DR, McCants RL, et al. Daily melatonin administration to middle-aged male rats suppresses body weight, intraabdominal adiposity, and plasma leptin and insulin independent of food intake and total body fat. *Endocrinology* 2000; 141: 487-497.
13. Traish AM, Kang HP, Saad F, Guay AT. Dehydroepiandrosterone (DHEA)-a precursor steroid or an active hormone in human physiology. *J Sex Med* 2011; 8: 2960-2982.
14. Dhataria KK, Nair KS. Dehydroepiandrosterone: Is there a role for replacement? *Mayo Clin Proc* 2003; 78: 1257-1273.
15. Sartori C, Dessen P, Mathieu C, et al. Melatonin improves glucose homeostasis and endothelial vascular function in high-fat diet-fed insulin-resistant mice. *Endocrinology* 2009; 150: 5311-5317.
16. Rasmussen DD, Mitton DR, Larsen SA, Yellon SM. Aging-dependent changes in the effect of daily melatonin supplementation on rat metabolic and behavioral responses. *J Pineal Res* 2001; 31: 89-94.
17. Reiter RJ, Tan DX, Korkmaz A, Ma S. Obesity and metabolic syndrome: association with chronodisruption, sleep deprivation, and melatonin suppression. *Ann Med* 2012; 44: 564-757.
18. Tan DX, Manchester LC, Fuentes-Broto L, Paredes SD, Reiter RJ. Significance and application of melatonin in the regulation of brown adipose tissue metabolism: relation to human obesity. *Obes Rev* 2011; 12: 167-188.
19. Terrón MP, Delgado-Adámez J, Pariente JA, et al. Melatonin reduces body weight gain and increases nocturnal activity in male Wistar rats. *Physiol Behav* 2013; 118: 8-13.
20. Villareal DT, Holloszy JO. Effect of DHEA on abdominal fat and insulin action in elderly women and men: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 292: 2243-2248.
21. Nestler JE, Barlascini CO, Clore JN, Blackard WG. Dehydroepiandrosterone reduces serum low density lipoprotein levels and body fat but does not alter insulin sensitivity in normal men. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 66: 57-61.
22. Rendon NM, Rudolph LM, Sengelaub DR, Demas GE. The agonistic adrenal: melatonin elicits female aggression via regulation of adrenal androgens. *Proc Biol Sci* 2015; 282(1819). pii: 20152080. doi: 10.1098/rspb.2015.2080.
23. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972; 18: 499-502.
24. Mehmetoglu I, Yerlikaya FH, Kurban S. Correlation between vitamin A, E, coenzyme Q(10) and degree of insulin resistance in obese and non-obese subjects. *J Clin Biochem Nutr* 2011; 49: 159-163.
25. Lardone PJ, Alvarez-Sanchez SN, Guerrero JM, Carrillo-Vico A. Melatonin and glucose metabolism: clinical relevance. *Curr Pharm Des* 2014; 20: 4841-4853.
26. Mühlbauer E, Albrecht E, Hofmann K, Bazwinsky-Wutschke I, Peschke E. Melatonin inhibits insulin secretion in rat insulinoma β -cells (INS-1) heterologously expressing the human melatonin receptor isoform MT2. *J Pineal Res* 2011; 51: 361-372.
27. Anhê GF, Caperuto LC, Pereira-Da-Silva M, et al. In vivo activation of insulin receptor tyrosine kinase by melatonin in the rat hypothalamus. *J Neurochem* 2004; 90: 559-566.
28. Zanquetta MM1, Seraphim PM, Sumida DH, Cipolla-Neto J, Machado UF. Calorie restriction reduces pinealectomy-induced insulin resistance by improving GLUT4 gene expression and its translocation to the plasma membrane. *J Pineal Res* 2003; 35: 141-148.
29. Nogueira TC, Lellis-Santos C, Jesus DS, et al. Absence of melatonin induces night-time hepatic insulin resistance and increased gluconeogenesis due to stimulation of nocturnal unfolded protein response. *Endocrinology* 2011; 152: 1253-1263.
30. Tagawa N, Minamitani E, Yamaguchi Y, Kobayashi Y. Alternative mechanism for anti-obesity effect of dehydroepiandrosterone: Possible contribution of 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 inhibition in rodent adipose tissue. *Steroids* 2011; 76: 1546-1553.
31. Moran C, Arriaga M, Arechavaleta-Velasco F, Moran S. Adrenal androgen excess and body mass index in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100: 942-950.
32. Usiskin KS, Butterworth S, Clore JN, et al. Lack of effect of dehydroepiandrosterone in obese men. *Int J Obes* 1990; 14: 457-463.
33. Sato K, Iemitsu M, Aizawa K, Mesaki N, Fujita S. Increased muscular dehydroepiandrosterone levels are associated with improved hyperglycemia in obese rats. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2011; 301: 274-280.
34. Jankowski CM, Gozansky WS, Van Pelt RE, et al. Oral dehydroepiandrosterone replacement in older adults: effects on central adiposity, glucose metabolism and blood lipids. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2011; 75: 456-463.
35. Lasco A, Frisina N, Morabito N, et al. Metabolic effects of dehydroepiandrosterone replacement therapy in postmenopausal women. *Eur J Endocrinol* 2001; 145: 457-461.
36. Schoonjans K, Staels B, Auwerx J. Role of the peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) in mediating the effects of fibrates and fatty acids on gene expression. *J Lipid Res* 1996; 37: 907-925.
37. Motojima K1, Passilly P, Peters JM, Gonzalez FJ, Latruffe N. Expression of putative fatty acid transporter genes are regulated by peroxisome proliferator-activated receptor alpha and gamma activators in a tissue- and inducer-specific manner. *J Biol Chem* 1998; 273: 16710-16714.
38. Gulick T1, Cresci S, Caira T, Moore DD, Kelly DP. The peroxisome proliferator-activated receptor regulates mitochondrial fatty acid oxidative enzyme gene expression. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 11012-11016