

Obezite, İnsülin Direnci ve Bazı Adipokinler

Obesity, Insulin Resistance and Adipokines

Zeynep Göktaş¹, H. Tanju Besler¹

¹ Hacettepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Ankara, Türkiye

ÖZET

Obezite önemli bir halk sağlığı sorunudur ve insülin direnci, tip 2 diyabet, kardiyovasküler hastalıklar ve metabolik sendrom gibi kronik metabolik hastalıklarla ilişkilidir. Son 20 yılda yapılan çalışmalar ile beyaz adipoz dokunun vücuttaki görevinin sadece pasif enerji deposu sağlamak olmadığı, tüm vücut metabolizması ve insülin sinyal yolağında önemli görevleri olduğu gösterilmiştir. Bir endokrin organ olan adipoz dokudan pek çok sitokin salgılanmaktadır. Adipositokin veya adipokin olarak adlandırılan bu sitokinler, yağ ve karbonhidrat metabolizmasında, inflamasyonda ve açlık ve tokluk sinyal yollarında önemli görevler almaktadır. Adipokinler obezitede pek çok farklı etki oluştursa da, leptin, adiponektin, visfatin, vaspın, retinol bağlayıcı protein-4, resistin ve apelin insülin sinyal yolağı ile ilişki bulunmuştur. Bu derlemede insülin direnci üzerine önemli etkileri olan bu adipokinler tartışılacaktır.

Anahtar kelimeler: İnsülin direnci, leptin, adiponektin, visfatin, vaspın, RBP-4, resistin, apelin

ABSTRACT

Obesity is a public health issue and it is strongly associated with chronic metabolic diseases like insulin resistance, type 2 diabetes, cardiovascular diseases, and metabolic syndrome. Research over the last two decades showed important data proving white adipose tissue is not just a passive energy storage but it has important functions in whole body metabolism and insulin signaling pathway. As an endocrine organ, adipose tissue produces and secretes many cytokines. These cytokines, also known as adipocytokine or adipokine, play important roles in carbohydrate and fat metabolism, inflammation, and satiety and hunger signaling. Although, adipokines may have many different effects on obesity; leptin, adiponectin, visfatin, vaspın, retinol binding protein-4, resistin, and apelin has been found associated with insulin resistance. This review aims to discuss these adipokines and their effects on insulin resistance.

Keywords: Insulin resistance, leptin, adiponectin, visfatin, vaspın, RBP-4, resistin, apelin

GİRİŞ

Obezite, kardiyovasküler hastalıklar ve tip 2 diyabet gibi kronik metabolik hastalıklarla yakından ilişkili multifaktöriyel bir hastalıktır (1). Obezitenin düşük derece sistemik kronik inflamasyona neden olduğunu gösteren pek çok veri bulunmaktadır. Son 20 yılda yapılan pek çok araştırma adipoz dokunun metabolik ve endokrin işlevlerini açıklamada önemli yol kat etmiştir (1). Adipoz doku yaklaşık %50 oranında yağ hücresi ve %50 oranında kan hücresi, endotel hücre, yağ hücresi prekürsörleri ve makrofaj içeren stromal

vasküler kısımdan oluşan endokrin bir organdır (2). Bir endokrin organ olan adipoz dokudan pek çok sitokin salgılanmaktadır. Adipositokin veya adipokin olarak adlandırılan bu sitokinler, yağ ve karbonhidrat metabolizmasında, inflamasyonda ve açlık ve tokluk sinyal yollarında önemli görev alır (2). Adipokinlerin obeziteye ve insülin direncine verdikleri cevap farklı olabilmektedir (Tablo 1). Bu derlemede insülin direnci üzerine önemli etkileri olan bazı adipokinler tartışılacaktır.

İletişim/Correspondence:

Yrd. Doç. Dr. Zeynep Göktaş

Hacettepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, 06100 Ankara, Türkiye

E-posta: zeynep.goktas@hacettepe.edu.tr

Geliş tarihi/Received: 10.10.2015

Kabul tarihi/Accepted: 11.12.2015

Tablo 1. Adipokinlerin inflamasyonda ve insülin sinyal yolağındaki rolleri ve obeziteye ve insülin direncine yanıtları

Adipokinler	İnflamasyondaki rolü	İnsülin sinyal yolağındaki rolü	Obeziteye yanıt	İnsülin direncine yanıt
Leptin	TNF- α üretimini azaltır, adinopektin üretimini artırır	İnsülin hassasiyetini artırır, AMPK yolağını aktive eder	Artar ama leptin direnci gelişebilir	Artar ama obeziteye bağlı olabilir
Adiponektin	TNF- α ve IL-6 üretimini azaltır	İnsülin gen ekspresyonunu artırır, PPAR- γ yolağını stimüle eder,	Azalırlar	Azalırlar
Visfatin	NF-kB ve JNK tarafından üretilir	İnsülin benzeri etki, insülin reseptörüne bağlanarak IRS, Akt, MAPK, PI3K'i stimüle eder	?	Artar
Vaspin	?	İnsülin benzeri etki	Artar	Artar
RBP-4	PI3K yolağını ve IRS fosforilasyonunu inhibe eder	GLUT4 protein ekspresyonunu baskılar	?	Artar
Resistin	NF-kB, TNF- α ve IL-6 üretimini artırır	İnsülin hassasiyetini azaltır, SOCS-3'ü aktive eder	Artar	?
Apelin	PI3K ve Erk yollarını aktive eder	İnsülin hassasiyetini artırır, AMPK yolağını aktive eder	Artar ama vücut yağına bağlı olmayabilir	?

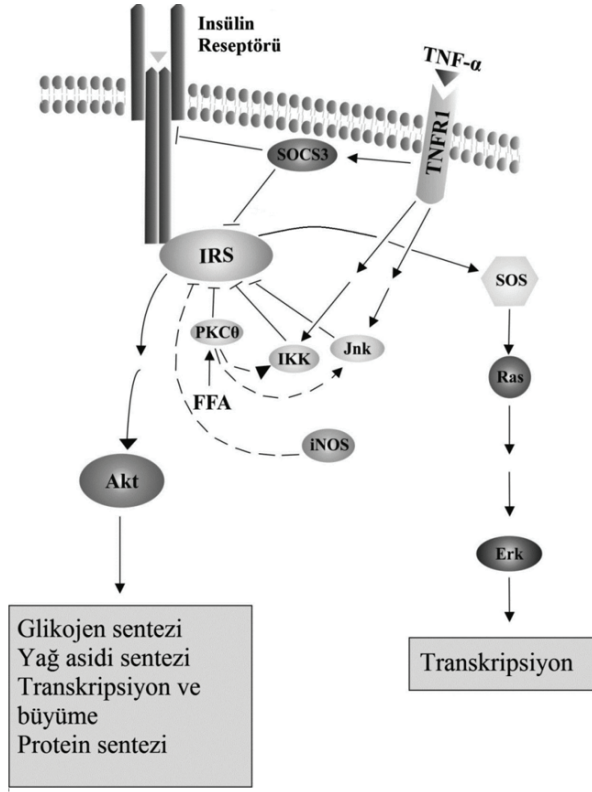
TNF- α =Tümör nekroz faktör- α , IL-6=İnterlökin-6, AMPK= Adenozin monofosfat aktive protein kinaz, NF-kB= Nükleer faktör kappa B, PPAR- γ = Peroksisom proliferatör-aktive reseptör- γ , JNK= c-Jun N-terminal kinaz, IRS=İnsülin reseptör substrat, MAPK= Mitojen aktive protein kinaz, PI3K= Fosfoinositid 3-kinaz, GLUT-4= Glikoz taşıyıcı tip 4, SOCS-3= Sitokin sinyali baskılayıcısı-3, Erk= Ekstraselüler sinyal regüle kinazlar, ?= Bilinmiyor

Obezite ve İnsülin Direnci

Obezitede, adipoz doku genişler ve bu da yağ hücresi nekrozuna neden olur (3). Adipoz dokunun bir parçası olan makrofajlar nekrotik hücrelerin kalıntılarını temizleyebilmektedir. Adipoz dokuda iki tür makrofaj bulunur: pro-inflamatuvar M1 tip ve anti-inflamatuvar M2 tip. M1 tip makrofajlar genellikle genişleyen adipoz doku tarafından salınan sitokinler tarafından indüklenir ve adipoz dokuya infiltre olur (4). M2 tip makrofajlar ise adipoz dokuda doğal olarak bulunan makrofajlardır. Bu makrofajlar IL (interlökin)-4 sitokini sayesinde aktive olur (4). Obezite sırasında oluşan stres ve hipoksi nedeniyle, M2 tip makrofajlar IL-4 reseptör ekspresyonunu durdurur ve IL-4 sitokini ile aktive edilemez hale gelir. Böylece M2 tip makrofajlar M1 tip makrofajlara dönüşebilir. Ek olarak, TNF (Tümör nekroz faktör)- α ve nitrik oksit sentetaz (iNOS) ekspresyonlarının indüklenmesi de M2 anti-inflamatuvar makrofajların M1 pro-inflamatuvar makrofajlara dönüşmesini sağlayabilmektedir (3). Bu dönüşüm adipoz dokudaki pro-inflamatuvar makrofaj sayısını artırır ve böylece artan sitokin

ve MCP (Monosit kemoatraktan protein)-1 ve MCP-2 gibi kemokinlerin ve CCR2 (C-C tip kemokin reseptörü-2) ve CCR5 gibi kemokin reseptörlerinin ekspresyonuna neden olur (2). Tüm bu kemokinler ve kemokin reseptörleri, genişleyen adipoz dokuya makrofaj infiltrasyonunu daha da artırır. M1 tip makrofajlar TNF- α , IL-6, IL-1, IL-1 β ve IL-8 gibi pro-inflamatuvar sitokinlerin salınımını arttırabilir (2).

Obezite, bozulmuş insülin hassasiyeti ile ilişkilendirilmiştir. İnsülin sinyal yolağının ana regülatörleri insülin reseptör substratlarıdır (IRS). İnsülin, hücre zarında reseptörüne bağlandığında tirozin fosforilasyonuna neden olarak hücre içinde IRS1'i aktive eder (5). Oluşabilecek bir serin fosforilasyonu ise IRS1'i inaktive ederek insülin direncine neden olmaktadır. Artan TNF- α sekresyonu insülin direncine yol açabilen etmenlerdendir (6). TNF- α hücre zarında TNF reseptör-1'e bağlanarak JNK (c-Jun N-terminal kinaz) ve IKK (κ B kinaz) gibi serin kinazlarını aktive eder (Şekil 1) (6). JNK ve IKK gibi



Şekil 1. TNF- α 'nın insülin sinyal yolağına etkisi (8)

serin kinazları IRS'nda serin fosforilasyonuna neden olmaktadır. Ayrıca, tirozin fosforilasyonu PI3K (Phosphotidylinositol-3-kinase)/Akt/p70S6 yolaklarını uyarır. PI3K, p70S6 kinazının fosforilasyonunu regüle ederek protein sentezine neden olur (6). Akt insülin sinyal yolağıının önemli bir parçasıdır. IRS1 tirozin fosforilasyonu Akt proteininde ikinci dalga fosforilasyonlara neden olarak glikoz alımı, glikojen sentezi, protein sentezi ve gen transkripsiyonlarına neden olur. Akt fosforilasyonunun aktivasyonu insülin direncini baskılar. Akt fosforilasyonları PI3K (Fosfoinositid 3-kinaz) tarafından regüle edilir (6). NF κ B (Nükleer faktör kappa B) yolağı normal şartlarda sitoplazmada inhibe edilmiş transkripsiyon etmenlerini içerir. TNF- α ve IL-6 gibi pro-inflamatuvar sitokinler NF κ B yolağı inhibitörlerinin inaktivasyonuna neden olarak NF κ B stimülasyonuna neden olabilir (7). Böylece NF κ B yolağı pro-inflamatuvar sitokin üretimini artırır. IKK, NF κ B yolağıındaki en önemli kinazdır, çünkü NF κ B inhibitörlerini inaktive edebilir (7). IKK ve JNK IRS1'de serin fosforilasyonlarına neden olarak insülin sinyal yolağıını inhibe edebilir.

TNF- α ve IL-6, IRS1 tirozin fosforilasyonunu inhibe edebilen ve IRS1'in bozulmasına yol açan SOCS (Suppressor of Cytokine Signaling)-3 proteinlerini aktive edebilir (8). iNOS tarafından üretilen nitrik oksit (NO) Akt aktivitesini azaltabilir (8). TNF- α ve IL-6 yağ hücrelerinde PPAR (Peroxisome Proliferator Activated Receptor)- γ protein ekspresyonunu etkileyebilir (9). PPAR- γ insülin hassasiyetini artırıcı işlevlere sahip bir anti-inflamatuvar nükleer proteindir (9). Makrofajlarda, PPAR- γ inflamasyon cevabını azaltır ve M1 tip makrofajların M2 tipe dönüşmesini uyarır. PPAR- γ NF κ B sinyal yolağıını inhibe edebilir. JNK ve IKK gibi serin kinazları NF κ B yolağıını uyararak TNF- α ve IL-6 üretimini artırır ve böylece yağ hücrelerinde PPAR- γ ekspresyonunu baskılar (10). PPAR- γ baskılanması insülin direncine neden olabilir (10). Serin kinazların yanında doymuş yağ asitleri de NF κ B yolağıını yağ hücrelerinde TLR (Toll benzeri reseptör) 2 ve 4'lere bağlanarak aktive edebilir. Doymuş yağ asitleri TLR'in ligandlarıdır ve TLR2 ve 4'ün aktivasyonu pro-inflamatuvar sitokin üretimini destekler (11).

Leptin

Leptin geni (Ob veya LEP) ilk olarak 1994'te klonlanmış ve leptin proteininin yağ hücrelerinden salındığı ve besin alımı ve enerji harcamasını regüle ettiğini gösterilmiştir (12). Ob geni bulunmayan farelerin (ob/ob) sağlıklı farelere göre 3 kat daha fazla vücut ağırlığına sahip olduğu belirtilmiştir (12). Sağlıklı ve ob/ob farelerinde leptin enjeksiyonu ile besin alımında ve vücut ağırlığında azalma ve fiziksel aktivite düzeyinde artma olduğu gösterilmiştir (13).

Obezitede leptin salınımı artmaktadır ve inflamasyona bağlı olarak leptin direnci gelişmektedir (12). İnsülin ve leptin sinyal yolları vücutta besin ve enerji dengesini regüle eden ana yollardır (14). Leptin, bir negatif geri bildirim döngüsü ile insülin salınımını baskılar ve insülin salınımı leptin salınımını stimüle eder (15). Leptin, glikoz metabolizmasında insülin benzeri etkiler gösterir. Temel olarak iştah baskılayıcı etki göstererek vücut ağırlığı kontrolünü sağlar (13). Farelere akut olarak verilen leptin enjeksiyonunun glikoz metabolizmasını ve insülin hassasiyetini iyileştirdiği bazı çalışmalarda gösterilmiştir (16,17). Adipoz dokusu bulunmayan ve leptin üretimi çok kısıtlı olan konjenital lipodistrofli farelere sürekli olarak leptin enjeksiyonu verilerek insülin direncinin iyileştirilebildiği bir çalışmada gösterilmiştir (18). Lipodistrofli bireylerde, kronik leptin tedavisi ile insülin aktivitesinin iyileştirilebildiği de gösterilmiştir (19).

Adiponektin

İnsülin duyarlılığını artırıcı bir hormon olan adiponektin, plazmada yüksek düzeylerde bulunabilen bir adipositokindir (20). Obezitede yağ dokusu artmasına rağmen adiponektin üretimi azalmaktadır. Bu azalma, adiponektin regülasyonunun obezite sürecinde bozulmuş olabileceğine işaret etmektedir (20). Hipoadiponektinemi, tip 2 diyabet, insülin direnci ve dislipidemi ile güçlü şekilde ilişkili bulunmuştur. Ağırlık kaybı ile adiponektin arasındaki ilişkiyi gösteren çalışmalar, adiponektin düzeyinin ağırlık kaybı ile iyileşmediğini, ama insülin direncinin iyileştiğini göstermiştir (20,21). TNF- α ve IL-6 gibi pro-inflamatuar

sitokinler adiponektin üretimini baskılar (22). Adiponektin gen ekspresyonu PPAR- γ agonistleri ile uyarabilmektedir (23). Bir PPAR- γ agonisti olan tiazolidinedion (TZD) tedavisi uygulanan ratlarda ve insanlarda adiponektin salınımının arttığı ve insülin direncinin iyileştiği gösterilmiştir (24). Farelerde adiponektin yokluğunda yağ asidi oksidasyonunda azalma ve dolayısıyla insülin sinyal yolağını inhibe edici özellikleri olan seramit ve diasilgliserolün plazma ve doku düzeylerinde artış gözlenmiştir (22). Yüksek yağlı diyetle beslenen ratlarda adiponektin direnci geliştirmiştir ve bu ratlarda Akt gibi önemli insülin sinyal yolağı proteinlerinin fosforilasyon sürecinin bozularak GLUT4 (Glucose Transporter Type-4) translokasyonunun inhibe edildiği gösterilmiştir (25). GLUT-4 translokasyonunun ve/veya ekspresyonunun inhibisyonu plazma glikozunun hücre içine girmesini engelleyerek hiperglisemiye neden olabilmektedir. İnsülin etkisine yardım edici özelliklerinin yanı sıra adiponektin, pankreasta β -hücre işlevlerini de desteklemektedir (26). Diyete bağlı obezite gelişen farelerde adiponektin tedavisi ile glikoza bağlı insülin salınımında artış olduğu gözlenmiştir (26).

Visfatin

Visfatin çoğunlukla visceral adipoz dokudan salınan bir adipokindir (27). Visceral adipoz dokunun yanı sıra visfatin, lenfositler, monositler, nötrofiller, hepatositler ve diğer yağ hücreleri tarafından da salınabilmektedir (28). Visfatin, insülin sinyal yolağını aktive ederek glikoz alımını ve insülin hassasiyetini uyarabilmektedir (27,29). Visfatinin insülin reseptörüne insülinin bağlanma pozisyonundan farklı bir lokasyonda bağlandığı öne sürülmüştür (27). Reseptör bağlama lokasyonlarındaki farklılık nedeniyle visfatin ve insülin birbirleriyle rekabete girmemektedir (27). İnsüline benzer şekilde, visfatin de IRS-1, IRS-2, Akt ve MAPK (Mitojen aktive protein kinaz) fosforilasyonlarını ve PI3K'nın IRS'e bağlanmasını uyarılmaktadır. Böylece visfatin, insülin gibi hareket etmektedir (29). Visfatinin, MAPK, PI3K/Akt ve Erk yollarını regüle edebileceği ve PI3K/Akt sinyal yollarını aktive ettiğini gösterilmiştir (30). Bazı çalışmalar NFkB

ve AP-1'in (Aktivatör protein-1) visfatin üretimini arttırdığını ve böylece JNK ve NFkB yollarının visfatin regülasyonunda ana yollar olduğunu belirtmektedir (31,32).

Plazma visfatin düzeyi ve vücut yağı ve insülin direnci arasında kesin bir ilişki bulunamamıştır. Plazma visfatin düzeyinin tip 2 diyabet ve insülin direnci ile önemli ölçüde ilişkili olduğunu ama vücut yağ oranı veya beden kütle indeksi (BKİ) ile ilişkili olmadığını gösteren veriler öne sürülmüştür (33). Tip 2 diyabetli bireyler ve sağlıklı bireylerin plazma visfatin düzeylerini karşılaştıran bir çalışmada, tip 2 diyabetli bireylerin visfatin düzeyleri sağlıklı bireylere göre daha yüksek bulunmuştur (34). Buna rağmen, serum visfatin düzeyi ile antropometrik ölçümlerin ilişkili olmadığını gösteren veriler de bulunmaktadır. Yapılan bir çalışmada visfatin ve diyabet arasındaki ilişkinin, veriler BKİ ve bel çevresine göre düzeltildiğine istatistiksel önemini kaybettiği gösterilmiştir (35). Diğer yandan, bazı araştırmalar serum visfatin düzeyinin veriler yaş, cinsiyet ve diyabet durumuna göre düzeltildiğinde bile obezite ile ilişkili olduğunu göstermiştir ve bu ilişkinin subkutan adipoz dokuya göre visceral adipoz dokuyla daha kuvvetli olduğunu göstermiştir (29,33). Serum visfatin düzeyleri vücut yağ bileşimi ve dağılımına bağlı olarak değişebilmektedir.

Vaspin

Vaspin, visceral adipoz doku serin proteaz inhibitörü olarak da bilinen bir adipokindir (36). Visceral adipoz doku sitokini olarak adlandırılrsa da, subkutan adipoz dokudan salınımının visceral dokuya göre daha fazla olduğunu gösteren bir çalışma da vardır (36). Çalışmalar vaspinin obezite ve insülin direnci gibi bazı metabolik hastalıklarda önemli rolleri olduğunu göstermektedir (37). Vaspin plazma düzeyi insülin direnci ve tip 2 diyabette artmaktadır (38). Bu artış obezite, insülin direnci ve tip 2 diyabete bağlı olarak bir dengeleyici mekanizma olabilir, ama vaspin düzeyi ve insülin direnci arasında bir ilişki olup olmadığı hakkında çelişkili veriler vardır (38). Vaspinin yağ hücrelerinde glikoz alımını artırıcı etkileri olduğu gösterilmiştir, ama kanda vaspin düzeyi ve vücut yağ kütlesi arasındaki ilişki net değildir

(39). Serum vaspin düzeyi normal ağırlıktaki bireylerde hafif şişman bireylere göre daha düşük bulunmuştur, ancak bazı veriler ikisi arasında ilişki göstermezken, bazı veriler obezite ve vaspin düzeyi arasında pozitif bir ilişki göstermektedir (39). Bu pozitif korelasyon tip 2 diyabetli ve insülin direnci olan bireylerde daha bariz görülmektedir. Bu etki vücut kütle indeksinden çok insülin direncine bağlanabilir (39,40). Diyabetik bireylerin plazma vaspin düzeyleri diyabetik olmayanlara göre daha yüksek bulunmuştur (40). İnsülin direnci olan farelerde glikoz toleransını ve insülin hassasiyetini iyileştirdiği için vaspin, metabolik sendromda dengeleyici bir protein olarak düşünülmektedir.

Retinol Bağlayıcı Protein-4 (RBP-4)

RBP-4 çoğunlukla karaciğer ve yağ hücrelerinden salınan bir adipokindir. RBP-4 plazmada retinol taşıyan bir proteindir ve glikoz metabolizması ve insülin direncinde önemli rol oynamaktadır (41). Artmış RBP-4 plazma düzeyi, kas hücrelerinde PI3K sinyal yolağını ve IRS-1'in fosforilasyonunu inhibe ederek glikoz alımını azaltabilir ve insülin direncine yol açabilir (42). Karaciğerde RBP-4, PEPCK (Phosphoenolpyruvate Carboxykinase) enzimi protein ekspresyonunu uyararak hepatositlerde bozulmuş insülin hassasiyetine yol açabilir (42). PEPCK, glukoneojenik bir enzimdir ve glukagon tarafından uyarılır ve insülin tarafından inhibe edilir. Kas hücresinde, IRS ekspresyonu ve fosforilasyonu RBP-4'a bağlı olarak azalmaktadır (13). Yağ hücrelerinde RBP-4, IRS fosforilasyonunu inhibe ederek insülin direncine yol açmaktadır. Kanda RBP-4 düzeyinin obez bireylerde insülin direnci ile pozitif korelasyon gösterdiği bulunmuştur (41). Bazı çalışmalar, kas hücrelerinde, GLUT4 protein ekspresyonunun obez bireylerde kan RBP-4 düzeyi ile ters ilişkili olarak göstermiştir (41,43). Ek olarak, obez bireylerden izole edilmiş yağ hücrelerinde azalmış GLUT4 ekspresyonu artmış RBP-4 salınımı ile ilişkilendirilmiştir (42).

Resistin

Resistin, hayvan çalışmaları ile inflamatuvar bir protein olarak saptanmıştır (44). Ratlarda, hepatik insülin direncine neden olduğu ve glikoz üretimini arttırdığı gösterilmiştir (45).

İnsanlarda resistinin insülin direnci ve glikoz metabolizması ile ilişkisini açıklamaya çalışan veriler çelişkilidir (45). Bu farklı verilerin nedeni resistin ekspresyonunun vücutta farklı organlar tarafından yapılabilmesi olabilir. Ratlarda, resistin temel olarak yağ hücrelerinden salgılanırken, insanlarda yağ hücrelerinin yanı sıra makrofaj ve monositlerden de salınabilmektedir (46).

Morbid obezitede resistin düzeylerini inceleyen bir çalışmada vücut ağırlığı, yağ yüzdesi, bel çevresi ve CRP (C-reaktif protein) düzeyi resistin plazma düzeyleri ile doğru orantılı bulunmuştur (44). Vücut ağırlığı arttıkça resistin düzeylerinin de arttığını gösteren pek çok çalışma vardır (47).

Apelin

Apelin pek çok farklı dokudan salınabilen bir peptid adipokindir. Apelinin rolü üzerine çalışmalar çelişki veriler sunsa da, pek çok farklı etki belirtilmiştir (48). Ratlarda yapılan bir çalışmada apelinin besin alımını baskıladığı gösterilmiştir (49). Bir başka çalışma apelinin glikoza bağlı insülin salınımını baskıladığını göstermiştir (50). Apelinden yetersiz farelerde plazma glikoz ve insülin düzeylerini inceleyen bir çalışma, apelin yokluğunda hiperinsülinemi ve insülin direnci oluştuğunu göstermiştir (50). Aynı çalışmada, fareler apelin ile tedavi edildiğinde insülin direncinde iyileşme saptanmıştır.

SONUÇ ve ÖNERİLER

Obezite prevalansı, tüm araştırmalar ve müdahale programlarına rağmen artmaya devam etmektedir. İnsülin direnci, tip 2 diyabet ve kardiyovasküler hastalıklar gibi obezite ile birlikte anılan pek çok risk etmeni halk sağlığı için önemli bir sorun teşkil etmektedir. İnsülin direncinin oluşması ve adipokinlerin bu sürece etkisinin altında yatan mekanizmaların iyi anlaşılması obezite ve metabolik hastalıklar arasındaki neden sonuç ilişkisinin daha iyi açıklanması ve dolayısıyla daha etkili tedavi yöntemlerinin oluşturulmasını sağlayacaktır. Leptin, adiponektin ve visfatin gibi anti-inflamatuvar sayılan adipokinlerin insülin mekanizmasına etkileri üzerine araştırmalar devam etse de, bu adipokinler insülin direnci ve tip 2 diyabet gibi hastalıkların tedavisinde

ümit vaat etmektedir. Benzer bir şekilde, RBP-4 ve resistin gibi anti-inflamatuvar adipokinlerin insülin sinyal yolağındaki negatif etkilerinin giderilmesini hedefleyen çalışmalar da insülin direnci tedavisi için yeni olanaklar sunabilir. Tüm bu adipokinlerin insülin sinyal yollarındaki etkilerinin daha iyi anlaşılabilmesi için daha çok çalışmaya gereksinim vardır.

Çıkar çatışması/Conflict of interest: Yazarlar ya da yazı ile ilgili bildirilen herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

KAYNAKLAR

- Knights AJ, Funnell AP, Pearson RC, Crossley M, Bell-Anderson KS. Adipokines and insulin action: A sensitive issue. *Adipocyte*. 2014;3(2):88-96.
- Wang Z, Nakayama T. Inflammation, a link between obesity and cardiovascular disease. *Mediators Inflamm*. 2010;2010:535918.
- Mosser DM, Edwards JP. Exploring the full spectrum of macrophage activation. *Nat Rev Immunol*. 2008;8(12):958-969.
- Rull A, Camps J, Alonso-Villaverde C, Joven J. Insulin resistance, inflammation, and obesity: role of monocyte chemoattractant protein-1 (or CCL2) in the regulation of metabolism. *Mediators Inflamm*. 2010;2010. pii: 326580.
- Capeau J. Insulin resistance and steatosis in humans. *Diabetes Metab*. 2008;34(6 Pt 2):649-657.
- Nieto-Vazquez I, Fernandez-Veledo S, Kramer DK, Vila-Bedmar R, Garcia-Guerra L, Lorenzo M. Insulin resistance associated to obesity: the link TNF-alpha. *Arch Physiol Biochem*. 2008;114(3):183-194.
- Israel A. The IKK complex, a central regulator of NF-kappaB activation. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2010;2(3):a000158.
- Goktas Z, Moustaid-Moussa N, Shen CL, Boylan M, Mo H, Wang S. Effects of bariatric surgery on adipokine-induced inflammation and insulin resistance. *FrontEndocrinol* 2013;4:69.
- Fernandez-Veledo S, Nieto-Vazquez I, Vila-Bedmar R, Garcia-Guerra L, Alonso-Chamorro M, Lorenzo M. Molecular mechanisms involved in obesity-associated insulin resistance: therapeutical approach. *Arch Physiol Biochem*. 2009;115(4):227-239.
- Sidhu JS, Cowan D, Kaski JC. The effects of rosiglitazone, a peroxisome proliferator-activated receptor-gamma agonist, on markers of endothelial cell activation, C-reactive protein, and fibrinogen levels in non-diabetic coronary artery disease patients. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42(10):1757-1763.
- Monteiro R, Azevedo I. Chronic inflammation in obesity and the metabolic syndrome. *Mediators Inflamm*. 2010;2010. pii: 289645.
- Halaas JL, Gajiwala KS, Maffei M, Cohen SL, Chait BT, Rabinowitz D, et al. Weight-reducing effects of the plasma protein encoded by the obese gene. *Science*. 1995;269(5223):543-546.
- Wang MY, Chen L, Clark GO, Lee Y, Stevens RD, Ilkayeva OR, et al. Leptin therapy in insulin-deficient type I diabetes. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2010;107(11):4813-4819.
- Barr VA, Malide D, Zarnowski MJ, Taylor SI, Cushman SW. Insulin stimulates both leptin secretion and production by rat white adipose tissue. *Endocrinology*. 1997;138(10):4463-4472.
- Kieffer TJ, Habener JF. The adipoinular axis: effects of leptin on pancreatic beta-cells. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2000;278(1):E1-E14.

16. Sivitz WI, Walsh SA, Morgan DA, Thomas MJ, Haynes WG. Effects of leptin on insulin sensitivity in normal rats. *Endocrinology*. 1997;138(8):3395-3401.
17. Kamohara S, Burcelin R, Halaas JL, Friedman JM, Charron MJ. Acute stimulation of glucose metabolism in mice by leptin treatment. *Nature*. 1997;389(6649):374-377.
18. Shimomura I, Hammer RE, Ikemoto S, Brown MS, Goldstein JL. Leptin reverses insulin resistance and diabetes mellitus in mice with congenital lipodystrophy. *Nature*. 1999;401(6748):73-76.
19. Petersen KF, Oral EA, Dufour S, Befroy D, Ariyan C, Yu C, et al. Leptin reverses insulin resistance and hepatic steatosis in patients with severe lipodystrophy. *J Clin Invest*. 2002;109(10):1345-1350.
20. Combs TP, Wagner JA, Berger J, Doebber T, Wang WJ, Zhang BB, et al. Induction of adipocyte complement-related protein of 30 kilodaltons by PPARgamma agonists: a potential mechanism of insulin sensitization. *Endocrinology*. 2002;143(3):998-1007.
21. Bruun JM, Lihn AS, Verdich C, Pedersen SB, Toubro S, Astrup A, et al. Regulation of adiponectin by adipose tissue-derived cytokines: in vivo and in vitro investigations in humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2003;285(3):E527-533.
22. Liu Y, Turdi S, Park T, Morris NJ, Deshaies Y, Xu A, et al. Adiponectin corrects high-fat diet-induced disturbances in muscle metabolomic profile and whole-body glucose homeostasis. *Diabetes*. 2013;62(3):743-752.
23. Astapova O, Leff T. Adiponectin and PPARgamma: cooperative and interdependent actions of two key regulators of metabolism. *Vitamins and hormones*. 2012;90:143-162.
24. Nawrocki AR, Rajala MW, Tomas E, Pajvani UB, Saha AK, Trumbauer ME, et al. Mice lacking adiponectin show decreased hepatic insulin sensitivity and reduced responsiveness to peroxisome proliferator-activated receptor gamma agonists. *J Biol Chem*. 2006;281(5):2654-2660.
25. Mullen KL, Pritchard J, Ritchie I, Snook LA, Chabowski A, Bonen A, et al. Adiponectin resistance precedes the accumulation of skeletal muscle lipids and insulin resistance in high-fat-fed rats. *American journal of physiology Regulatory, integrative and comparative physiology*. 2009;296(2):R243-51.
26. Holland WL, Miller RA, Wang ZV, Sun K, Barth BM, Bui HH, et al. Receptor-mediated activation of ceramidase activity initiates the pleiotropic actions of adiponectin. *Nature medicine*. 2011;17(1):55-63.
27. Tokunaga A, Miura A, Okauchi Y, Segawa K, Fukuhara A, Okita K, et al. The -1535 promoter variant of the visfatin gene is associated with serum triglyceride and HDL-cholesterol levels in Japanese subjects. *Endocr J*. 2008;55(1):205-212.
28. Kukla M, Mazur W, Buldak RJ, Zwirska-Korcza K. Potential role of leptin, adiponectin and the novel adipokines-visfatin, chemerin and vaspin-in chronic hepatitis. *Mol Med*. 2011;17(11-12):1397-1410.
29. Fukuhara A, Matsuda M, Nishizawa M, Segawa K, Tanaka M, Kishimoto K, et al. Visfatin: a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin. *Science*. 2005;307(5708):426-430.
30. Tan BK, Chen J, Brown J, Adya R, Ramanjaneya M, Menon V, et al. In vivo and ex vivo regulation of visfatin production by leptin in human and murine adipose tissue: role of mitogen-activated protein kinase and phosphatidylinositol 3-kinase signaling pathways. *Endocrinology*. 2009;150(8):3530-3539.
31. Adya R, Tan BK, Chen J, Randeve HS. Nuclear factor-kappaB induction by visfatin in human vascular endothelial cells: its role in MMP-2/9 production and activation. *Diabetes Care*. 2008;31(4):758-760.
32. Kim SR, Bae SK, Choi KS, Park SY, Jun HO, Lee JY, et al. Visfatin promotes angiogenesis by activation of extracellular signal-regulated kinase 1/2. *Biochem Biophys Res Commun*. 2007;357(1):150-156.
33. Sandeep S, Velmurugan K, Deepa R, Mohan V. Serum visfatin in relation to visceral fat, obesity, and type 2 diabetes mellitus in Asian Indians. *Metabolism*. 2007;56(4):565-570.
34. Retnakaran R, Youn BS, Liu Y, Hanley AJ, Lee NS, Park JW, et al. Correlation of circulating full-length visfatin (PBEF/NAMPT) with metabolic parameters in subjects with and without diabetes: a cross-sectional study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2008;69(6):885-893.
35. Fernandez-Real JM, Moreno JM, Chico B, Lopez-Bermejo A, Ricart W. Circulating visfatin is associated with parameters of iron metabolism in subjects with altered glucose tolerance. *Diabetes Care*. 2007;30(3):616-621.
36. Lee JA, Park HS, Song YS, Jang YJ, Kim JH, Lee YJ, et al. Relationship between vaspin gene expression and abdominal fat distribution of Korean women. *Endocr J*. 2011;58(8):639-646.
37. El-Mesallamy HO, Kassem DH, El-Demerdash E, Amin AI. Vaspin and visfatin/Nampt are interesting interrelated adipokines playing a role in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Metabolism*. 2011;60(1):63-70.
38. Kloting N, Berndt J, Kralisch S, Kovacs P, Fasshauer M, Schon MR, et al. Vaspin gene expression in human adipose tissue: association with obesity and type 2 diabetes. *Biochem Biophys Res Commun*. 2006;339(1):430-436.
39. Youn BS, Kloting N, Kratzsch J, Lee N, Park JW, Song ES, et al. Serum vaspin concentrations in human obesity and type 2 diabetes. *Diabetes*. 2008;57(2):372-377.
40. Kempf K, Rose B, Illig T, Rathmann W, Strassburger K, Thorand B, et al. Vaspin (SERPINA12) genotypes and risk of type 2 diabetes: Results from the MONICA/KORA studies. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2010;118(3):184-189.
41. Esteve E, Ricart W, Fernandez-Real JM. Adipocytokines and insulin resistance: the possible role of lipocalin-2, retinol binding protein-4, and adiponectin. *Diabetes Care*. 2009;32 Suppl 2:S362-367.
42. Yang Q, Graham TE, Mody N, Preitner F, Peroni OD, Zabolotny JM, et al. Serum retinol binding protein 4 contributes to insulin resistance in obesity and type 2 diabetes. *Nature*. 2005;436(7049):356-362.
43. Graham TE, Yang Q, Blüher M, Hammarstedt A, Ciaraldi TP, Henry RR, et al. Retinol-binding protein 4 and insulin resistance in lean, obese, and diabetic subjects. *N Engl J Med*. 2006;354(24):2552-2563.
44. De Luis DA, Gonzalez Sagrado M, Conde R, Aller R, Izaola O. Resistin levels and inflammatory markers in patients with morbid obesity. *Nutr Hosp*. 2010;25(4):630-634.
45. Qasim A, Mehta NN, Tadesse MG, Wolfe ML, Rhodes T, Girman C, et al. Adipokines, insulin resistance, and coronary artery calcification. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(3):231-236.
46. Mitterberger MC, Mattesich M, Klaver E, Lechner S, Engelhardt T, Larcher L, et al. Adipokine profile and insulin sensitivity in formerly obese women subjected to bariatric surgery or diet-induced long-term caloric restriction. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2010;65(9):915-923.
47. Edwards C, Hindle AK, Fu S, Brody F. Downregulation of leptin and resistin expression in blood following bariatric surgery. *Surg Endosc*. 2011 Jun;25(6):1962-1968.
48. Soriguer F, Garrido-Sanchez L, Garcia-Serrano S, Garcia-Almeida JM, Garcia-Arnes J, Tinahones FJ, et al. Apelin levels are increased in morbidly obese subjects with type 2 diabetes mellitus. *Obes Surg*. 2009;19(11):1574-1580.
49. Sunter D, Hewson AK, Dickson SL. Intracerebroventricular injection of apelin-13 reduces food intake in the rat. *Neurosci Lett*. 2003;353(1):1-4.
50. Yue P, Jin H, Aillaud M, Deng AC, Azuma J, Asagami T, et al. Apelin is necessary for the maintenance of insulin sensitivity. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2010;298(1):E59-67.