

## OBEZİTE VE ADİPOKİNLER Obesity and Adipokines

Sedat MOTOR\*, Mukadder Canan KESKİN\*, Recep DOKUYUCU\*\*

\*Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya AD

\*\* Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji AD

### ÖZET

Obesite yağ dokusunun aşırı artışı olarak tanımlanır. Son yıllarda yapılan çalışmalar, beyaz yağ dokusunun, adipokinler olarak tanımlanan bir grup biyoaktif polipeptidi üretip-sekrete edebilen endokrin bir organ olduğunu ortaya çıkarmıştır. Yapılan bu çalışmalarda adipokinlerin insülin direnci, enflamasyon, hipertansiyon, kardiyovasküler ve metabolik bozukluklar gibi obesite ile ilişkili bir grup hastalığın gelişiminde önemli role sahip olduğu gösterilmiştir. Bu derlemede obezite ile ilgili tanımlanmış adipokinler, sitokinler ve onların fonksiyonları hakkındaki bilgiler verilmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Yağ dokusu, Obezite, Adipokinler, Sitokinler

### ABSTRACT

Obesity is defined as an excessive increase in adipose tissue. Studies in recent years, white adipose tissue is revealed as an endocrine organ can produce and release several bioactive polypeptides known as adipokines. In these studies, the adipokines has been shown to play an important role in the development of diseases associated with obesity including insulin resistance, inflammation, hypertension, cardiovascular and metabolic disorders. In this review, obesity-related adipokines, cytokines and their functions are given information about.

**Key words:** Adipose tissue, Obesity, Adipokines, Cytokines

**Geliş Tarihi / Received:** 20.05.2014, **Kabul Tarihi / Accepted:** 22.06.2014

**İletişim Adresi:** Sedat Motor, Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya AD, Hatay, Türkiye  
E-posta: [semotor@hotmail.com](mailto:semotor@hotmail.com)

## **OBEZİTE VE ADİPOKİNLER**

### **GİRİŞ**

Yağ dokusu miktarında artış olarak tanımlanan obezite gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde sık görülen kronik bir rahatsızlıktır (1). İnsülin direnci, diyabet, ateroskleroz, hipertansiyon, kronik böbrek hastalığı ve kardiyovasküler morbidite ve mortalitede artış ile ilişkili bulunduğu için ciddi bir halk sağlığı problemidir (2,3). Vücut yağ miktarını direkt ölçmek zordur. Günümüzde bu iş için “vücut kitle indeksi” (VKİ, BMI) kullanılmaktadır. Vücut kitle indeksi kişinin vücut ağırlığı/boyunun karesi olarak hesaplanır. Yeme alışkanlıklarının değişmesi ve refah düzeyinin artması ile obezite ve obeziteye bağlı hastalıklarda artış görülmektedir. Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması-2010 ön çalışma raporuna göre Türkiye’de obezite sıklığı; erkeklerde %20,5, kadınlarda % 41 toplamda ise % 30,3’tür (4).

Yağ dokusunun temel görevi enerji depolamaktır. Bu görevi glukozdan yağ asidi sentezleyerek veya lipoproteinler ile taşınan yağları depolayarak yerine getirir (5). Yağda eriyen vitaminlerin depolanması ve fiziksel koruma sağlaması da yağ dokusunun diğer görevleri arasında sayılabilir. Yağ dokusu adiposit, fibroblast, lökosit ve makrofaj hücrelerden meydana gelir. Vücutta beyaz yağ dokusu ve kahverengi yağ dokusu olmak üzere iki çeşit yağ dokusu vardır. Son yıllarda beyaz yağ dokusunun biyoaktif polipeptidler olan adipokinleri salgılayan aktif bir endokrin organ gibi davrandığı keşfedilmiştir (6).

### **ADİPOKİNLER**

Adipokinler yağ dokusundan salınan hücreden hücreye sinyal taşıyan proteinlere verilen isimdir. Adipokinler santral olarak iştah ve enerji tüketimini regüle ederken periferde insülin duyarlılığı, oksidatif kapasite ve lipid alımını etkiler. Adipoz dokunun endokrin bir organ olduğu, adipokinlerden leptinin ilk olarak 1994 yılında bulunması ile anlaşılmıştır (7). Sonraki yıllarda adipoz dokunun birçok adipokin salgıladığı keşfedilmiştir. Adipokinler yağ dokusundaki adiposit dışındaki hücrelerden de salgılanırlar. Yağ dokudaki makrofajlardan salgılanan tümör nekrosis faktör alfa (TNF- $\alpha$ ) ve interlökin 6 (IL-6) da adipokin olarak değerlendirilmektedir. Vücuttaki yağ dokusu artışı obeziteye sebebiyet verirken kardiyovasküler hastalıklar ve diyabetin morbiditesini de arttırmaktadır. Bu nedenle yağ dokunun endokrin organ gibi çalıştığının keşfedilmesinden sonra konu ile ilgili birçok çalışma yapılmıştır. Sadece adipokinlerden olan leptin ile ilgili yapılan atıf sayısı 20.000 civarındadır.

Adipokinlerin vücut üzerindeki etkisinin oldukça karmaşık bir yapıya sahip olması çalışmalarda birbirinden farklı sonuçların çıkmasına sebep olmaktadır (8).

### ***Leptin***

İlk olarak 1994 yılında hayvanlar üzerinde yapılan bir çalışmada leptin üretiminden sorumlu *ob* geninin 8 yıllık bir çalışma sonucu bulunması ile keşfedilmiştir (7). Leptin latince *leptos* (*zayıf, ince*) kelimesinden türetilmiştir. Ağırıklı olarak subkutan beyaz yağ dokusundaki adipositlerden üretilir (9). Ana etkisi merkezi sinir sistemi üzerine etki ederek yağ dokusu büyümesini kontrol etmesidir (10). 1996 yılında yayımlanan bir hayvan çalışmasında adiposit dışından (karaciğer) salgılanması sağlanan leptinin tüm vücut yağlarını bir hafta içinde erittiği gösterilmiştir (11). 2004 yılında yapılan bir çalışmada adenovirüs ile yapılan gen tedavisi sonucunda karaciğerde üretilen leptinin adipositleri mitokondriden zengin yağ yakan hücrelere dönüştürdüğü gösterilmiştir (12). Hayvan çalışmalarında leptin üretiminden sorumlu gen mutasyonunda obesite geliştiği ve bu hayvanlara leptin verildiğinde kilo kaybı yaşandığı gösterilmiştir. Bu bulgular ışığında leptinin obeziteyi kontrol etmede önemli bir katkısının olabileceği düşünülürken obez hastaların önemli bir bölümünde kan leptin seviyesinin yüksek olduğu gösterilmiştir (13). Bu nedenle hiperleptinemi olan obez hastaların endojen leptine karşı rezistans geliştirdiği düşünülmüştür. Dışarıdan leptin verilmesi her obez hastada kilo kaybını sağlamaz. Bazı obez hastalarda hiperleptinemiye rağmen yağ dokusunda artış devam etmektedir. Bunun sebebi leptine karşı direnç gelişmesidir. Leptin rezistansının sebepleri olarak; leptinin kan beyin bariyerini geçememesi, hedef nöronlarda etki oluşturamaması ve leptine bağlı uyarılmayı inhibe eden bazı proteinlerinde artış olması gösterilmiştir. Antiobez etkisinden bağımsız olarak antidiyabetik etkisi olduğu belirtilmiştir. Hayvan çalışmalarında Tip 1 ve Tip 2 diyabeti düzelttiği gösterilmiştir. İnsanlarda insülin duyarlılığını arttırdığı ve glukoz düzeyinin kontrolüne katkı sağladığı belirtilmiştir (14).

Leptinin makrofaj aktivasyonu, TNF- $\alpha$  ve reaktif oksijen ürünleri oluşumu, nitrik oksit sentaz sentezi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (15,16). Bu bulgular obeziteye bağlı gelişen hiperleptineminin kardiyovasküler sistem üzerinde zararlı etkiye sahip olabileceğini göstermektedir.

### ***Adiponektin***

1995 yılında bulunan adiponektin iyi adipokin olarak adlandırılır (17). İnsülin duyarlılığını arttırdığı iddia edilmiştir (18,19). Antiaterojenik ve anti-inflamatuvar özelliği vardır (6). Makrofaj hücrelerinin köpük hücrelerine dönüşmesini engeller dolayısıyla damar koruyucu

etkisi vardır (20). Obezite, Tip II diyabet ve koroner arter hastalığında düşük olduğu tespit edilmiştir (21). Obezite ve visseral yağ dokusu artışı ile konsantrasyonunun düştüğü ve kilo kaybı ile konsantrasyonunun arttığı gösterilmiştir (22).

### ***Plazminojen Aktivatör İnhibitör-1 (PAI-1)***

Primer olarak hepatosit ve endotelden salgılanır. Visseral beyaz yağ dokusundan salgılanır. Plazminojenin aktive olmasını inhibe ederek vasküler homeostazda rol alır. Fibrinolitik kapasiteyi azaltarak kardiyovasküler riskin artmasına neden olur (23). Santral obezitesi olanlarda arttığı ve kilo kaybı ile azaldığı gösterilmiştir (24,25). Yapılan bir hayvan çalışmasında PAI-1 eksikliği olan farelerde obezitenin ve insülin rezistansının engellendiği gösterilmiştir. Adipoz dokunun direkt olarak PAI-1 seviyesine katkıda bulunabileceği belirtilmiştir (26). Tip 2 diyabeti olan hastaların hem kendisinde hem de çocuklarında PAI-1 seviyesinin yüksek olduğu bulunmuştur (27). Bu nedenle obezite ile PAI-1 seviyesi artışı birlikteliğinin tip 2 diyabet gelişme riski için bir belirteç olduğu iddia edilmiştir (28).

### ***Anjiotensinojen***

Anjiotensinojen peptitlerin öncülüdür. Anjiotensin I ve II'yi meydana getirir. Anjiotensin II'nin kan basıncında regülatör rolü vardır. Anjiotensinojen primer olarak karaciğerde sentezlenir. Karaciğer dışında üretildiği başlıca yer adipoz dokudur. Adipoz doku kaynaklı anjiotensinojen miktarının obezlerde arttığı gösterilmiş ve obezite ile HT arasındaki ilişkinin sebebi olabileceği belirtilmiştir (29). Çocuklarda ve yetişkinlerde vücut kitle indeksi ile anjiotensinojen seviyesi arasında pozitif bir ilişki olduğu gösterilmiştir (30,31). Adiposit kaynaklı anjiotensinojenin sistemik renin-anjiotensinojen sistemine ve kan basıncının kontrolüne katkı sağladığı gösterilmiştir (32).

### ***Serum Amiloid A (SAA)***

Primer olarak adipositlerden salgılanan bir adipokindir (33). Obezitede arttığı, sistemik enflamasyon ve ateroskleroz ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (34,35). SAA'nın düşük molekül ağırlıklı lipoprotein ile kompleks oluşturabildiği ve enflamasyon ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (36). Kardiyovasküler hastalıkların önceden belirlenmesinde faydalı olabileceği belirtilmiştir. Amiloid A ve LDL kompleksinin direkt enflamasyon göstergesi olduğu ve stabil koroner arter hastalığı olanlarda prognozu tahmin etmede daha duyarlı olabileceği belirtilmiştir (37).

***Resistin***

12.5 kDa ağırlığında bir proteindir (6). İnsülin rezistansına sebep olduğu için bu şekilde adlandırılmıştır (38). Farelerde tip 2 diyabete neden olduğu gösterilmiştir (6). Endotel hücrelere direkt olarak hasar verdiği gösterilmiştir (39). Morbid obez insanlarda, normal kilolu kontrollere göre resistin düzeyinin yüksek olduğu saptanmıştır (40).

***Çinko-A2 Glikoprotein (ZAG)***

Kansere bağlı kaşeksisi olan hastalarda lipit mobilize edici faktör olarak fonksiyon gördüğü gösterilmiştir (41). Kahverengi yağ dokusuna etki ederek termogenezi artırır (42). Vücut Kitle indeksi ve bel çevresi ölçümleri ile zıt bir ilişkisi olduğu gösterilmiştir (43). Başka bir çalışmada obezite ile beraber konsantrasyonun arttığı bulunmuştur. Bu sonuç bu adipokine karşı rezistans gelişimi olarak yorumlanmıştır. Üretimini azaltan etkenler tam olarak tespit edilememiştir. Obezite kaynaklı enflamasyonun konsantrasyonunu azalttığı düşünülmektedir. TNF- $\alpha$  verildiğinde konsantrasyonu azalmaktadır (44).

***Apelin***

Metabolizma üzerinde olumlu etkileri olan bir adiponektindir. Kan basıncını düşürür, kalp kasılma gücünü hipertrofi yapmadan artırır (45). Hayvanlarda insülin rezistansını azalttığı gösterilmiştir (46). Obez, hiperinsülinemik ve tip 2 diyabet hastalarında konsantrasyonun arttığı gösterilmiştir. Bu nedenle obezite dışındaki enflamasyon ve oksidatif stres gibi başka faktörlerin apelin konsantrasyonunu etkilediği düşünülmektedir (47).

***Retinol Bağlayıcı Protein 4 (RBP-4)***

Primer üretildiği yer yağ dokusu olmamasına rağmen visseral yağ dokusunda önemli miktarda üretilir (48). Obez ve tip 2 diyabet hastalarında arttığı gösterilmiştir (49). İnsülin direncinde rol aldığı gösterilmiştir (50).

***Vaspin (Visseral Adipose Tissue-Derived Serine Protease Inhibitor)***

Visseral yağ dokusunda üretilir. Hayvan obezite modelinde Vaspin uygulamasının insülin duyarlılığını arttırdığı gösterilmiştir (51). İnsan çalışmalarında ise kilo kaybı ile Vaspin seviyesinin azaldığı ve insülin direncinde düzelme olduğu gösterilmiştir (52). Merkezi sinir sistemine Vaspin verildiğinde yiyecek tüketiminin akut olarak azaldığı hayvan çalışmasında gösterilmiştir (53).

***Visfatin***

Visseral yağ dokusunda üretilir. İlk olarak glukoz düşürücü etkisi fark edilmiştir (54). Daha sonraki çalışmalarda obezite, tip 2 diyabet, metabolik sendrom ve kardiyovasküler hastalıklarda arttığı gösterilmiştir (55). Lökosit adezyonunu arttırdığı için aterojenik olduğu öne sürülmektedir (56).

***Omentin***

Visseral beyaz yağ dokusunun damar hücrelerinden salgılanır. Visseral yağ hücrelerinde insüline bağlı glukoz alımını artırır (57). Antienflamatuar etkisi ile endotel disfonksiyonu ve ateroskleroz üzerine olumlu etkileri vardır (58). Ne yazık ki obez hastalarda konsantrasyonu düşük bulunmuştur (58). Koroner hastalığı olanlarda da düşük seviyede olduğu gösterilmiştir (59).

***Chemerin***

İmmün hücreler üzerinde kemoatraktan özelliği vardır (60). 2007 yılında adipokin özelliği keşfedilmiştir. Hücreden hücreye farklı etki gösterir (61). Yağ hücrelerinde insüline bağlı glukoz alımını artırır (62). Kas hücrelerinde insülin rezistansına sebep olur (63).

***Ghrelin***

Yağ dokusundan salgılanan ve büyüme hormon reseptörü için uyarıcı özelliği olan bir adipokindir. İlk defa Kojima tarafından 1999 da tanımlanmıştır (64). Ghrelinin besin alımı ve enerji harcanmasının düzenlenmesinde, kısa ve uzun dönemde vücut ağırlığının düzenlenmesinde rolü olduğu ve intravenöz uygulanması sonrası akut olarak insülin salınımını inhibe ettiğini gösteren çalışmalar vardır (65, 66).

***Pigment epithelium-derived factor (PEDF)***

Yağ hücrelerinde bol bulunan adipokinlerdendir. PEDF seviyesinin artışı insülin rezistansı ve obezite ile ilişkili olduğu kilo verme ile serum seviyelerinin azaldığı gösterilmiştir. Metabolik sendromda ve tip 2 diabette serum seviyesi artar. PEDF metabolik sendrom ve metabolik sendromun obezite dahil tüm komponentleri ile yakından ilişkilidir. Vasküler hasara ve ateroskleroza karşı koruyucu olabileceği ileri sürülmektedir (67, 68).

***Tümör Nekroz Faktör- $\alpha$  (TNF-  $\alpha$ )***

Yağ dokusunun genişlemesinin makrofaj ve diğer enflamatuar hücrelerin infiltrasyonuna sebep olduğu bilinmektedir (69). Bu durum düşük yoğunluklu kronik enflamasyon ile

benzerlik gösterir (70). Yani makrofajlar aktive olur ve sitokinler salgılanır. TNF- $\alpha$  enflamatuar hücre aktivasyonunda merkezi bir role sahiptir. İskelet kasında ve yağ dokusunda insülin rezistansına yol açar (71). Diğer adipokinler üzerinde düzenleyici etkisi vardır. Adiponektin düzeyini azaltır, leptin ve chemerin düzeylerini artırır. Hayvan çalışmasında TNF- $\alpha$ 'nın etkisinin bloke edilmesi obezite gelişimini azaltmış, insülin ve leptin düzeylerini düşürmüştür (72,73).

### ***İnterlökin-6 (IL-6)***

Monoblastlar, fibroblastlar ve yağ dokusundaki damar yapılarından salgılanır. Yağ dokusu, enflamasyon olmasa bile IL-6 üretiminin %15-30'dan sorumludur. Diğer adipokinler üzerinde düzenleyici etkisi vardır. Adiponektin salgısını azaltır (74).

## **SONUÇ**

Adipokinlerin vücut üzerindeki etkileri oldukça kompleks bir yapıya sahiptir. Her bir adipokinin vücut üzerindeki etkisi değişik durumlarda farklılık arz etmektedir. Bu nedenle çalışmalarda birbirine zıt sonuçlar çıkabilmektedir. Adipositlerden veya yağ dokudaki enflamatuar hücrelerden salgılanan adipokinler temel olarak; düşük yoğunluklu enflamasyon, insülin direnci oluşturma ve aterojenik etki gibi olumsuz etkiler oluşturabilmektedir. Bunun yanında insülin duyarlılığını arttıran ve anti-aterojenik etki yapan adipokinler de vardır. Obezitede adipokin seviyelerindeki spesifik değişikliklerin obezitenin sebep olduğu metabolik bozukluklarda merkezi bir öneme sahip olabileceği belirtilmektedir. Günümüze kadar konu ile ilgili binlerce araştırma yapılmış olmasına rağmen adipokinlerin vücutta oluşturduğu karmaşık etki ağını açıklığa kavuşturabilmek ve obezitenin önlenmesinde ve tedavisinde adipokinlerden faydalanmak için daha çok çalışma yapılmasına ihtiyaç duyulmaktadır.

**KAYNAKLAR**

1. Dina C. New insights into the genetics of body weight. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2008;11:378-384.
2. Reaven G, Abbasi F, McLaughlin T. Obesity, insulin resistance and cardiovascular disease. *Recent Prog Horm Res* 2004;59:207-223.
3. Shamseddeen H, Getty JZ, Hamdallah IN, Ali MR. Epidemiology and economic impact of obesity and type 2 diabetes. *Surg Clin North Am* 2001;91:1163-1172
4. Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması 2010. <http://ekutuphane.sagem.gov.tr/kitaplar>
5. Jacobi D, Stanya KJ, Lee CH. Adipose tissue signaling by nuclear receptors in metabolic complications of obesity. *Adipocyte* 2012;1(1):4-12
6. Nadir I, Oğuz D. Adipokinler. *Güncel Gastroenteroloji Dergisi*. 2009; 13; 107-109.
7. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994;372:425-432.
8. Mehta S, Farmer JA. Obesity and inflammation: A new look at an old problem. *Curr Atheroscler Rep* 2007;9:134-138.
9. Fain JN, Madan AK, Hiler ML, Cheema P, Bahouth SW. Comparison of the release of adipokines by adipose tissue, adipose tissue matrix, and adipocytes from visceral and subcutaneous adipose tissues of obese humans. *Endocrinology* 2004;14:52273-52282.
10. Campfield LA, Smith FJ, Guisez Y, Devos R, Burn P. Recombinant mouse OB protein: evidence for a peripheral signal linking adiposity and central neural networks. *Science* 1995;269:546-549.
11. Chen G, Koyama K, Yuan X, Lee Y, Zhou YT, O'Doherty R, Newgard CB, Unger RH. Disappearance of body fat in normal rats induced by adenovirus-mediated leptin gene therapy. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1996 10;93(25):14795-14799.
12. Orci L, Cook WS, Ravazzola M, Wang MY, Park BH, Montesano R, Unger RH. Rapid transformation of white adipocytes into fat-oxidizing machines. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2004 17;101(7):2058-2063.
13. Vazquez-Vela MEF, Torres N, Tovar AR. White adipose tissue as endocrine organ and its role in obesity. *Arch Med Res* 2008;39:715-728.
14. Coppari R, Bjorbaek C. Leptin revisited: its mechanisms of action and potential for treating diabetes. *Nat Rev Drug Discov* 2012;11:692-708
15. Loffreda S, Yang SQ, Lin HZ, Karp CL, Brengman ML, Wang DJ, Klein AS, Bulkeley GB, Bao C, Noble PW, Lane MD, Diehl AM. Leptin regulates proinflammatory immune responses. *FASEB J* 1998;12:57-65.
16. Konstantidines S, Schafer K, Koschnick S, Loskutoff DJ. Leptin-dependent platelet aggregation and arterial thrombosis suggests a mechanism of atherothrombotic disease in obesity. *J Clin Invest* 2001;108:1533-1540.
17. Scherer PE, Williams S, Flogiano M, Baldini G, Lodish HF. A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively by adipocytes. *J Biol Chem* 1995;270:26746-26749.
18. Yamauchi T, Kamon J, Minokoshi Y, Ito Y, Waki H, Uchida S, Yamashita S, et al. Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. *Nat Med* 2002;8:1288-1295.



19. Kadowaki T, Yamauchi T. Adiponectin and adiponectin receptors. *Endocr Rev* 2005;26:439-451.
20. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Maeda K, Kuriyama H, Okamoto Y, et al. Adipocyte-derived plasma protein, adiponectin, suppresses lipid accumulation in class A scavenger receptors expression in human monocyte-derived macrophages. *Circulation* 2001;103:1057-1063.
21. Fernandez-Real JM, Lopez-Bermejo A, Casamitjana R, Ricart W. Novel interactions of adiponectin with the endocrine system and inflammatory parameters. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:2714-2718.
22. Turer AT, Khera A, Ayers CR, Turer CB, Grundy SM, Vega GL, Scherer PE. Adipose tissue mass and location affect circulating adiponectin levels. *Diabetologia* 2011;54:2515-2524.
23. Juan-Vague I, Alessi MC, Vague P. Increased plasma plasminogen activator inhibitor 1 levels. A possible link between insulin resistance and atherothrombosis. *Diabetologia* 1991;34:457-462.
24. Appel SJ, Harrell JS, Davenport ML. Central obesity, the metabolic syndrome and plasminogen activator inhibitor-1 in young adults. *J Am Acad Nurse Pract* 2005;17:535-541.
25. Siklova-Vitkova M, Klimcakova E, Polak J, Kovacova Z, Tencerova M, Rossmeislova L, et al. Adipose tissue secretion and expression of adipocyte-produced and stromavascular fraction-produced adipokine vary during multiple phases of weight-reducing dietary intervention in obese women. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:1176-1181.
26. Ma LJ, Mao SL, Taylor KL, Kanjanabuch T, Guan Y, Zhang Y, Brown NJ, Swift LL, McGuinness OP, Wasserman DH, Vaughan DE, Fogo AB. Prevention of obesity and insulin resistance in mice lacking plasminogen activator inhibitor 1. *Diabetes*. 2004;53(2):336-346.
27. Gurlek A, Bayraktar M, Kirazli S: Increased plasminogen activator inhibitor-1 activity in offspring of type 2 diabetic patients: lack of association with plasma insulin levels. *Diabetes Care*. 2000;23(1):88-92.
28. Festa A, D'Agostino R Jr, Tracy RP, Haffner SM: Elevated levels of acute-phase proteins and plasminogen activator inhibitor-1 predict the development of type 2 diabetes: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Diabetes* 2002;51:1131-1137.
29. Massiera F, Bloch-Faure M, Ceiler D, Murakami K, Fukamizu A, Gasc JM, Quignard-Boulangé A, Negrel R, Ailhaud G, Seydoux J, Meneton P, Teboul M. Adipose angiotensinogen is involved in adipose tissue growth and blood pressure regulation. *FASEB J* 2001;15:2727-2729.
30. Bloem LJ, Manatunga AK, Tewksbury DA, Pratt JH. The serum angiotensinogen concentration and variants of the angiotensinogen gene in white and black children. *J Clin Invest*. 1995;95(3):948-953.
31. Forrester T, McFarlane-Anderson N, Bennet F, Wilks R, Puras A, Cooper R, Rotimi C, Durazo R, Tewksbury D, Morrison L. Angiotensinogen and blood pressure among blacks: findings from a community survey in Jamaica. *J Hypertens*. 1996;14(3):315-321.

32. Yiannikouris F, Karounos M, Charnigo R, English VL, Rateri DL, Daugherty A, and Cassis LA. Adipocyte-specific deficiency of angiotensinogen decreases plasma angiotensinogen concentration and systolic blood pressure in mice. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2012;302:R244-R251.
33. Lin Y, Rajala MW, Berger JP, Moller DE, Barzilai N, Scherer PE. Hyperglycemia induced production of acute phase reactants in adipose tissue. *J Biol Chem* 2001;276:42077-42083.
34. Poitou C, Viguerie N, Cancellato R, De Matteis R, Cinti S, Stich V, Coussieu C, Gauthier E, Courtine M, Zucker JD, et al. Serum amyloid A: production by human white adipocytes and regulation by obesity and nutrition. *Diabetologia* 2005;48:519-528.
35. Johnson BD, Kip KE, Marroquin OC, Ridker PM, Kelsey SF, Shaw LJ, Pepine CJ, et al. Serum amyloid A as a predictor of coronary heart disease and cardiovascular outcome in women: the National Heart, Lung, and Blood Institute Sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE). *Circulation* 2004;109:726-732.
36. Ogasawara K, Mashiba S, Wada Y, et al. A serum amyloid A and LDL complex as a new prognostic marker in stable coronary artery disease. *Atherosclerosis* 2004;174:349-56.
37. King VL, Thompson J, Tannock LR. Serum amyloid A in atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol* 2011;22:302-307.
38. Steppan CM, Bailey ST, Bhat S, et al. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature* 2001;409:307-312.
39. Verma S, Li SH, Wang CH, et al. Resistin promotes endothelial cell activation: further evidence of adipokine-endothelial interaction. *Circulation* 2003;108:736-740.
40. Kusminski CM, Meternan PG, Kumar S. Role of resistin in obesity, insulin resistance and Type II diabetes. *Clinical Science* 2005;109:243-256.
41. Hirai K, Hussey HJ, Barber MD, Price SA, Tisdale MJ. Biological evaluation of a lipid-mobilizing factor isolated from the urine of cancer patients. *Cancer Res* 1998;58:2359-2365.
42. Sanders PM, Tisdale MJ. Effect of zinc- $\alpha$ 2-glycoprotein (ZAG) on expression of uncoupling proteins in skeletal muscle and adipose tissue. *Cancer Lett* 2004;212:71-81.
43. Gong FY, Zhang SJ, Deng JY, et al. Zinc- $\alpha$ 2-glycoprotein is involved in regulation of body weight through inhibition of lipogenic enzymes in adipose tissue. *Int J Obes* 2009;33:1023-1030.
44. Yeung DCY, Lam KSL, Wang Y, Tso AW, Xu A. Serum zinc- $\alpha$ 2-glycoprotein correlates with adiposity, triglycerides, and the key components of the metabolic syndrome in Chinese subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:2531-2536.
45. Ashley EA, Powers J, Chen M, et al. The endogenous peptide apelin potently improves cardiac contractility and reduces cardiac loading in vivo. *Cardiovasc Res* 2005;65:73-82.
46. Wei L, Hou X, Tatemoto K. Regulation of apelin mRNA expression by insulin and glucocorticoids in mouse 3T3-L1 adipocytes. *Regul Pept* 2005;132:27-32.

47. Yu S, Zhang Y, Li MZ, et al. Chemerin and apelin are positively correlated with inflammation in obese type 2 diabetes patients. *Chin Med J* 2012;125:3440-3444.
48. Kloting N, Graham TE, Berndt J, et al. Serum retinol-binding protein is more highly expressed in visceral than in subcutaneous adipose tissue and is a marker of intra-abdominal obesity fat mass. *Cell Metab* 2007;6:79-87.
49. Graham TE, Yang Q, Bluher M, et al. Retinol binding protein 4 contributes to insulin resistance in lean, obese, and diabetic subjects. *N Engl J Med* 2006;354:2552-2563.
50. Hammarstedt A, Graham TE, Kahn BB. Adipose tissue dysregulation and reduced insulin sensitivity in non-obese individuals with enlarged abdominal adipose cells. *Diabetol Metab Syndr* 2012 19;4(1):42. doi: 10.1186/1758-5996-4-42.
51. Hida K, Wada J, Eguchi J, et al. Visceral adipose tissue-derived serine protease inhibitor: a unique insulin-sensitizing adipocytokine in obesity. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005;102:10610-10615.
52. Chang HM, Lee HJ, Park HS, et al. Effects of weight reduction on serum vaspin concentrations in obese subjects: modifications by insulin resistance. *Obesity* 2010;18:2105-2110.
53. Kloting N, Kovacs P, Kern M, et al. Central vaspin administration acutely reduces food intake and has sustained blood glucose-lowering effects. *Diabetologia* 2011;54:1819-1823.
54. Fukuhara A, Matsuda M, Nishizawa M, et al. Visfatin: a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin. *Science* 2005;307:426-430.
55. Chang YH, Chang DM, Lin KC, Shin SJ, Lee YJ. Visfatin in overweight/obesity type 2 diabetes mellitus insulin resistance, metabolic syndrome and cardiovascular diseases: a meta-analysis and systematic review. *Diabetes Metab Res Rev* 2011;27:515-527.
56. Kim SR, Bae YH, Bae SK, et al. Visfatin enhances ICAM-1 and VCAM-1 expression through ROS-dependent NF-kappaB activation in endothelial cells. *Biochim Biophys Acta* 2008;1783:886-895.
57. Yang RZ, Lee MJ, Hu H, et al. Identification of omentin as a novel depot-specific adipokine in human adipose tissue: possible role in modulating insulin action. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2006;290:E1253-1261.
58. Zhong X, Li X, Liu F, Tan H, Shang D. Omentin inhibits TNF- $\alpha$ -induced expression of adhesion molecules in endothelial cells via ERK/NF-kB pathway. *Biochem Biophys Res Commun* 2012;425:406-410.
59. Zhong X, Zhang HY, Tan H, et al. Association of serum omentin-1 levels with coronary artery disease. *Acta Pharmacol Sin* 2011;32:873878.
60. Wittamer V, Franssen JD, Vulcano M, et al. Specific recruitment of antigenpresenting cells by chemerin, a novel processed ligand from human inflammatory fluids. *J Exp Med* 2003;198:977-985.
61. Goralski KB, McCarthy TC, Hanniman EA, et al. Chemerin, a novel adipokine that regulates adipogenesis and adipocyte metabolism. *J Biol Chem* 2007;282:28175-28188.

62. Takahashi M, Takahashi Y, Takahashi FN, et al. Chemerin enhances insulin signaling and potentiates insulin-stimulated glucose uptake in 3T3-L1 adipocytes. *FEBS Lett* 2008;582:573-578.
63. Sell H, Laurencikiene J, Taube A, et al. Chemerin is a novel adipocyte-derived factor inducing insulin resistance in primary human skeletal muscle cells. *Diabetes* 2009;58:2731-2740.
64. Kojima M, Hosoda H, Date Y, Nakazato M, Matsuo H, Kangawa K. Ghrelin is a growth hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature*. 1999 Dec 9; 402 (6762): 656-60.
65. Aydoğan A, Akküçük S, Özkan OV, Aydın M, Motor S, Uğur M, Oruç C, Yönden Z. The Protective Effects Of Peptide YY And Ghrelin In Acute Biliary Pancreatitis. *Acta Medica Mediterranea*, 2014, 30(2): 323-327
66. Der Lely AJ, Ghigo E. Non-acylated ghrelin counteracts the metabolic but not the neuroendocrine response to acylated ghrelin in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89: 3062-3065.
67. Tombran-Tink J, Chader GG, Johnson LV. PEDF: a pigment epithelium-derived factor with potent neuronal differentiative activity. *Experimental eye research*. 1991;53(3):411-4.
68. Yüksel R. Homozigot Hbss Erişkin Orak Hücre Anemili Hastalarda Serum PEDF Düzeyleri ile hsCRP Arasındaki ilişkinin incelenmesi. *Uzmanlık Tezi, Hatay: Mustafa Kemal Üniversitesi Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya AD, 2014*
69. Weisberg SP, McCann D, Desai M, Rosenbaum M, Leibel RL, Ferrante Jr AW. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest* 2003;112:1796-1808.
70. Lumeng C, Bodzin J, Saltiel A. Obesity induces phenotypic switch in adipose tissue macrophage polarization. *J Clin Invest* 2007;117:175-184.
71. Lorenzo M, Fernandez-Veledo S, Vila-Bedmar R, et al. Insulin resistance induced by tumor necrosis factor-alpha in myocytes and brown adipocytes. *J Anim Sci* 2008;86:E94-104.
72. Romanatto T, Roman EA, Arruda AP, et al. Deletion of the tumor necrosis factor- $\alpha$  receptor 1 (TNFR1) protects against diet-induced obesity by means of increased thermogenesis. *J Biol Chem* 2009;284:36213-36222.
73. Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. Adipose expression of tumor necrosis factor-alpha: direct role in obesity linked-insulin resistance. *Science* 1993;259:87-91.
74. Bruun JM, Lihn AS, Verdich C, 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:E257-533.