



MAKÜ

SAĞLIK BİLİMLERİNDE GÜNCEL YAKLAŞIMLAR

CURRENT PERSPECTIVES ON
HEALTH SCIENCES

Review Article

Some hormones playing the role in the pathogenesis of metabolic syndrome

Metabolik sendrom patogenezinde rol oynayan bazı hormonlar

Betül Akbıyık¹, Hale Ergin Eğritağ¹, Fehmi Deniz Taşçı¹

¹Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Veteriner Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı, Burdur, Türkiye

Received 9.05.2022

Accepted 20.06.2022

Published Online 30.06.2022

Article Code CPHS2022-3(1)-3

Keywords

hormone
insulin resistance
metabolic syndrome
obesity

Anahtar kelimeler

hormon
insülin direnci
metabolik sendrom
obezite

Corresponding Author

Hale ERGIN EĞRITAĞ
vh.haleergin@gmail.com

ORCID

B Akbıyık
0000-0002-9668-697X

H Ergin Eğritağ
0000-0003-4240-4698

FD Taşçı
0000-0002-9520-6735

Abstract

Today, metabolic syndrome, which is a pandemic in terms of incidence, accompanied by excessive weight gain and insulin resistance, which occurs as a result of a sedentary life and a fast-food diet, is a fatal disorder. Although inadequate physical activity and wrong eating habits play an important role in the formation of metabolic syndrome, it is known that genetic factors and hormonal factors that develop accordingly are effective in the formation of the disease. In this review, it is aimed to make a brief review about the metabolic syndrome and the main hormones that contribute to the formation of metabolic syndrome.

Öz

Günümüzde, hareketsiz yaşamın ve hazır gıda ağırlıkları beslenme tarzının sonucunda ortaya çıkan aşırı vücut ağırlığı kazanımı ve insülin direnci ile birlikte seyreden, görülme sıklığı bakımından pandemi olarak değerlendirilen metabolik sendrom, ölümcül sonuçları olan bir bozukluktur. Metabolik sendromun oluşumunda fiziksel aktivite yetersizliği, yanlış beslenme alışkanlıkları önemli bir rol oynasa da hastalığın oluşumunda genetik faktörlerin ve buna bağlı olarak gelişen hormonal faktörlerin etkili olduğu bilinmektedir. Bu derlemede metabolik sendrom ve metabolik sendrom oluşumuna katkıda bulunan başlıca hormonlar ile ilgili bilgi verilmesi amaçlanmaktadır.

To cite this article:

Akbıyık B, Ergin Eğritağ H, Taşçı FD. Some Hormones Playing the Role in the Pathogenesis of Metabolic Syndrome. Curr Perspect Health Sci, 2022;3(1): 16-22.

GİRİŞ

Tüm Dünya'da görülme sıklığının her geçen gün daha da arttığı, ölümcül sonuçları olan metabolik sendrom, günümüzde pandemi olarak değerlendirilmektedir. Metabolik sendromun oluşumunda fiziksel aktivite yetersizliği, fast food ağırlıklı beslenme tarzı ile genetik faktörlerin etkili olduğu bilinmesine rağmen mekanizması henüz aydınlatılmamıştır.

Metabolik sendromunun zeminini oluşturan obezite ve insülin direncinin gelişimine katkıda bulunan hormonlar olduğu yapılan çalışmalar ile ortaya koyulmuştur. Özellikle yağ dokudan salgılanan hormonların metabolik sendromun patogenezinde rol oynadığı/oynayabileceği görülmektedir.

Bu çalışmada, metabolik sendrom ile ilişkili olduğu bilinen/tahmin edilen başlıca hormonlar ile ilgili kısa bir bilgi derlemesinin yapılması amaçlanmıştır.

Metabolik Sendrom

Metabolik Sendrom Tanımı: Metabolik sendrom (MetS) Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından hiperlipidemi, hipertansiyon, mikroalbuminuri, glukoz intoleransı ve açlık glikoz düzey bozukluklarının bir arada görüldüğü komplike bir sendrom olarak tanımlanmıştır (1).

Metabolik sendrom; kardiyovasküler risk faktörleri grubu olarak bilinen, insülin direnciyle ortaya çıkan abdominal obezite, ateroskleroz, koroner arter hastalığı (KAH) gibi sistemik bozuklukları da kapsayan ve bu sendromların bir araya gelmesiyle ölümcül etki gösterebilen bir tür hormonal bozukluktur (2).

Metabolik Sendrom Görülme Sıklığı: Yetişkinlerde metabolik sendrom görülme sıklığı ortalama %22 olarak kabul edilmekte ve yaş ilerledikçe bu oran artış göstermektedir. Bu oranın, genç bireylerde (20-29 yaş aralığında) %6,7, yaşlılarda (60-69 yaş aralığında) ise %43,5 olduğu bildirilmiştir (3). Abacı ve ark'nın 2018 yılında sundukları metabolik sendrom sıklığı verileri ile ilgili meta-analiz raporuna göre ise Türkiye'de erişkinlerde metabolik sendrom görülme sıklığı Yetişkin Tedavi Paneli (ATP) III kriterlerine göre %32,9 bulunmuştur. Uluslararası diyabet federasyonu (IDF) kriterlerine göre de metabolik sendrom görülme sıklığı %43,3 olarak rapor edilmiştir. Bu sonuçlara göre Türkiye'de metabolik sendrom görülme sıklığının çok yüksek düzeyde olduğu ve yaklaşık olarak her üç yetişkinden birinin metabolik sendromlu olduğu görülmektedir. Yine Abacı ve ark

(2018)'nin sundukları meta-analiz raporunda metabolik sendrom görülme sıklığının IDF kriterlerine göre daha yüksek olduğu görülmektedir. Bu durum tüm Dünya'da kabul gören iki farklı ekolün (IDF ve ATP III) metabolik sendromun tanı kriterlerinin farklı olmasından kaynaklanmaktadır (4).

Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri: Metabolik sendrom tanısı için farklı kriterler belirlenmiştir. Günümüzde IDF ve Ulusal Kolesterol Eğitim Programı (NCEP)- ATP III'ün belirlediği tanı kriterleri sıklıkla kullanılmaktadır. NCEP'in 2001 yılında belirlediği ATP III kriterlerine göre, metabolik sendrom tanısının koyulabilmesi için yetişkinlerde, hipertrigliseridemi, düşük HDL, hipertansiyon, hiperglisemi ve abdominal obezite kriterlerinden 3 tanesinin gözlenmesi durumunda hastalığın varlığı kabul edilmektedir (3).

Bunun yanı sıra metabolik sendrom tanısı için IDF ise 2005 yılında Dünya genelini kapsayan fakat farklı gruplarda farklı sonuçların elde edildiği bir kılavuz yayınlamıştır. Bu kılavuza göre metabolik sendrom tanısı için öncelikle santral obeziteye bakılmalı ve ardından da yüksek kan basıncı, düşük HDL, yüksek trigliserid, yüksek açlık glukozu kriterlerinden iki tanesini sağlayıp sağlamadığına bakılmalıdır. Buna göre, IDF'nin kriterleri; bel çevresinin erkeklerde 94 cm kadınlarda 80 cm ve üzerinde olması, trigliseritlerin 150 mg/dL ve üzerinde olması, HDL-kolesterolün erkeklerde 40 mg/dL'nin kadınlarda ise 50 mg/dL'nin altında olması, sistolik kan basıncının >130 mm Hg ya da diyastolik kan basıncının >85 mm Hg olması ile antihipertansif ilaç kullanımı, açlık kan şekerinin ise 110 mg/dL ve üzerinde olması ya da daha önceden tip 2 diyabet mellitus (DM) tanısının alınmış olmasıdır. IDF'nin yayınlamış olduğu bu kılavuzun NCEP-ATP III ve DSÖ'nün yayınlamış olduğu kılavuzlardan farklılık gösteren diğer bir tarafı ise farklı ırklar için farklı santral obezite alt sınır değerleri kabul etmiş olmasıdır (4,5).

Metabolik Sendrom Patogenezinde Rol Oynayan Bazı Hormonlar

İnsülin: Grant Banting ve arkadaşlarının 1921 yılında insülin hormonunu keşfetmesiyle birlikte diabetes mellitus (DM) hastalığının mekanizmasının aydınlatılması ve tedavisinde önemli bir aşama kaydedilmiştir (6). İnsülin 6000 dalton ağırlığında birbirlerine iki disülfid bağlarıyla bağlanmış 21 amino asitlik bir A ve 30 amino asitlik bir B zinciri olmak üzere iki aminoasit zincirinden oluşan ve pankreas langerhans adacıklarının beta hücrelerinden salgılanan polipeptit yapılı bir hormondur (7).

İnsülin, pankreasın beta hücrelerinden ilk olarak preproinsülin olarak üretilir 84 amino asitten oluşur ve daha sonra 33 amino asitlik kısmının kimyasal yollarla uzaklaştırılmasıyla aktif insüline dönüştürülür. İnsülin hormonuna ait gen, pankreasın beta adacık hücrelerinde eksprese edilmektedir. Pankreasın beta hücreleri tarafından salgılanan insülin hormonunun salgılanmasını uyaran en önemli etken kan glukoz düzeyidir. Kan glukoz düzeyindeki artış ile birlikte insülin hormonu salınımı başlamaktadır. Kan glukoz düzeyi artışının yanında intestinal hormonlar, sülfonilüre grubu bazı ajanlar ve lösin gibi bazı aminoasitler de insülin salgılanmasını başlatmasına rağmen insülin sentezine herhangi bir etkileri yoktur. İnsülin organizmada anabolik etkileri olan bir hormondur. Bu etkilere bakıldığında, iskelet kaslarında ve karaciğerde glikojen oluşumu, glukoz ve amino asitlerin transmembran ulaşımı, nükleik asit sentezi ve protein sentezini de içeren anabolik reaksiyonlar olduğu görülmektedir. Tüm bu etkilerin yanında insülinin başlıca görevi; kalp kası, fibroblast, yağ hücreleri ve çizgili kas hücreleri içerisine glukoz transporter (GLUT)- 4 üzerinden glukoz taşınımını sağlamak ve bu taşınımın hızını arttırmaktır (8).

Özellikle obez ve metabolik sendromlu bireylerde dolaşımda normal seviyelerde insülin bulunmasına rağmen, insülin fonksiyonlarını yerine getiremez. İnsülin direnci olarak adlandırılan bu patolojinin en nihayetinde tip 2 DM hastalığı da ortaya çıkabilmektedir. İnsülin hormonu fonksiyon eksikliği sonucunda ortaya çıkan insülin direnci, bozulmuş glukoz tolerans ve hatta aşikar tip 2 DM metabolik sendrom tanı kriterlerinin birincil basamağını oluşturmaktadır (8). Ayrıca metabolik sendromda insülin direnci sonucu karaciğerde yağlanma, transaminaz yüksekliği ile birlikte steatohepatit görülmektedir. Bu hastaların artmış yağ dokularından salgılanan leptin, resistin, interlökin (IL)-6, IL-8, adiponektin seviyelerinin artmış olduğu görülmektedir (9).

Leptin: Son yıllarda yağ dokusundan salgılanan hormonların keşfedilmesi ile birlikte yağ dokusu endokrin bir bez olarak anılmaktadır. Metabolik sendromun patogenezinde obezite özellikle de abdominal obezitenin rol oynaması nedeniyle, yağ dokudan salgılanan leptin gibi hormonların metabolik sendrom gelişiminde rol oynadığı düşünülmektedir (10).

Leptin, 167 aminoasitten oluşan 16 kDa ağırlığında yağ hücrelerinden salgılanan protein yapısındaki bir tür hormondur. Genellikle vücutta yağ dokudan

sentezlenen leptin hormonunun az miktarlarda da olsa gastrik epitel doku, iskelet kası, plesanta, meme ve hipofiz bezi tarafından da salgılandığı gözlenmektedir. Leptin kanda serbest ve bağlı olmak üzere iki farklı yapıda bulunabilmekte ve bu yapılardan serbest yapının leptinin aktivitesinde etkin rol oynadığı düşünülmektedir (11).

Leptin hormonunun temel görevi özellikle hipotalamus olmak üzere beyin üzerine negatif geri bildirim etkisi ile besin alımını ve enerji dengesini düzenleyerek, obezite gelişmesini engellemektir. Bu temel görevinin yanı sıra leptin hormonunun cinsel gelişim, üreme, bağışıklık, hematopoez, anjiyogenez üzerinde de önemli rolleri olduğu saptanmıştır (12). Leptin hormonu, arkuat nükleusta eksprese olan ve buradan salgılanan, iştahı indükleyen nöropeptid-Y'nin ekspresyonu ve salınımını inhibe etmektedir (13). Ayrıca arkuat nükleusta nöropeptid-Y'ye oldukça yakın olarak bulunan ve nöropeptid-Y'nin aksine katabolik etki gösteren pro-opiomelanokortin (POMC) nöronları da leptin hormonu tarafından düzenlenmektedir. Bu nöronlar gösterdikleri katabolik etkilerinden dolayı gıda alımını azaltırlarken, enerji harcanmasını arttırmaktadırlar (14). Leptin beynin hipotalamus bölümünü etkilemekte ve beyni vücudun yağ oranı hakkında bilgilendirmektedir. Özetle leptin hormonu beyinde kilo alımına sebep olan anabolik sinyal iletimini engellerken, enerji harcanmasını arttıran sinyal iletimini uyarak fazla kilo alımının önüne geçmektedir (12).

Vücutta leptin hormonu yeterli miktarlarda salgılanmadığı zaman leptin eksikliği gözlenir ve bu eksiklik halinde bireylerde metabolik sendrom bileşenlerinden obezite gözlenmektedir (15). Aynı şekilde leptine direnç gösteren db/db farelerde de obezite görülmektedir. Bu nedenle obezitede temel problemin leptin eksikliğinden çok, leptin direnci olduğunu düşünülmektedir. Nitekim, obez bireylerin büyük çoğunluğunda serum leptin konsantrasyonları yüksektir (12). Bahsedilen bilgiler ışığında leptin hormonunun anti-obezite etkisinin olduğu ve hormon salınımında ya da aktivite göstermesindeki bozukluklardan dolayı metabolik sendrom bileşenlerinden obezitenin şekillenmesinde etkili olduğu düşünülmektedir.

Adipsin: Tamamlayıcı faktör D olarak da adlandırılan adipsin, ilk tanımlanan adipokinlerden biridir. Adipsin, 3T3 adipositlerinde bulunan 28 kDa proteini ile serin proteaz ailesinin bir üyesidir. Adipsin, adipoz doku homeostazını korur ve glukozu yanıt olarak salınımını artırır. Ek olarak, pankreastan insülin sekresyonunda bir artışa neden olan alternatif kompleman yolunu

kontrol ederek C3a (bileşen 3, C3'ün aktif bir formu) üretimini katalize eder. Üretilen c3a molekülü pankreasın beta adacıklarını uyararak insülin salgılanmasını indükler. Bilim insanları bu şekilde adiposinin tip 2 DM hastalarında gelişen beta hücre yetmezliğini önleyebileceğini öne sürmüşlerdir (16).

Ayrıca Tip 2 DM'li hastaların serum adiposin düzeylerinin düşük olduğu bilinmektedir. Obezitede ise adiposin üretimindeki artış, lipid ve karbonhidrat metabolizmasının parametrelerini normalleştirmek için telafi edici bir yanıt olarak kabul edilebilir (17, 18).

Bu verilere ek olarak adiposinin, beta hücrelerinde insülin üretimini nasıl arttırdığının mekanizması henüz aydınlatılamamıştır. İnsülin direnci ve obezite ile ilişkisi aşikar olan bu adipokin gelecekte terapötik bir ajan olarak kullanılması yönünde çalışmalara ihtiyaç vardır.

Adiponektin: Yağ dokularından sentezlenen 30 kDa ağırlığına sahip, 248 amino asit içeren, çok farklı fonksiyonlara sahip bir hormondur (19).

Bu hormon geni metabolik sendrom ile ilişkili olan 3q27 kromozom üzerinde yerleşik olarak bulunmaktadır (20).

Adiponektin kan basıncı, immün sistem, obezite, insülin mekanizması, iştah dengesi, glukoz mekanizması gibi önemli işlevlere sahip bir hormondur. Bireyin beslenme alışkanlığına göstermiş olduğu fiziksel aktivite durumuna, vücudun yağ miktarı gibi değişkenlere bağlı olarak farklı miktarlarda sentezlenmektedir (21).

Vücutta yeterli miktarda sentezlenmiş adiponektin tip 2 DM ve kalp damar hastalıkları riskine karşı koruyucu özellik gösterirken obeziteyi önleyerek bağırsıklık sistemine destek sağlayarak bireylerin günlük yaşam kalitelerini artırıcı etkilere sahiptir (22). Adiponektin insülin duyarlılığını ve vücuttaki yağ asidi oksidasyonunu arttırdığı bilinmektedir. Ayrıca obez hastalardaki adiponektin seviyesi ile hastalığa sahip olmayan bireylerdeki adiponektin düzeyleri kıyaslandığında obez hastalardaki oranın daha düşük olduğu gözlemlenmiştir (23).

Adiponektinin insülin, vücut kitle indeksi, trigliserit, bel çevresi, HOMA-IR değerleri ile ters orantılı, HDL kolesterol değerleri ile doğru orantılı olarak işlevini yerine getiren geniş etki alanına sahip bir adipokin olduğu bilinmektedir (24).

İnsülin duyarlılığını artırıcı etkisi olan adiponektinin, obez bireylerde yağ dokusu artmasına rağmen üretimi

azalmaktadır. Bu azalma, adiponektin düzenlenmesinin obezitede bozulmuş olduğunun göstergesidir. Bunun yanı sıra serum adiponektin düzeyi düşüklüğü tip 2 DM, insülin direnci ve dislipidemi ile güçlü şekilde ilişkili bulunmuştur (25).

Apelin: Apelin, Tatemato ve ark. tarafından 1998 yılında keşfedilmiş yakın geçmişte sahip sığır mide öz suyundan izole edilmiş yağ doku hormonlarına dahil edilmiş bir hormondur (26). Apelinin diğer hormonlardan farklı kılan özelliğinin son zamanlarda keşfedilmiş olmasının yanında ilk kez ters farmakoloji ile keşfedilmiş bir hormon olmasıdır. Yani ilk olarak reseptörünün varlığı ortaya atılmış keşfedilmiş ilerleyen yıllarda ise reseptörün endojen ligandı olarak apelin keşfedilmiştir (27).

Apelin, 55 amino asitli pro-apelin fragmanı ve bir N-terminal salgılama sekansından oluşan 77 amino asitli bir ön protein, pre-pro-apelin olarak ifade edilir. Salgılamadan sonra, pro-apelin bölünerek üç ana apelin fragmanı, apelin-36, apelin-17 ve apelin-13 üretilir. Bu parçalanmadan sonra farklı formlara dönüşmüş apelin etkileri de birbirine göre farklılık gösterir. Farklı sayıda amino asit ve etki alanlarına sahip apelin formlarından en etkili olanı apelin-13 olarak belirlenmiştir (28).

Apelin hormonu sistematik ve lokal etkileri sayesinde kardiyovasküler fonksiyonlar, enerji metabolizması, insülin duyarlılığı, hipofiz fonksiyonları, sıvı homeostazisinin düzenlenmesi gibi birçok etkiye sahiptir. Fakat keşfinin yeni olmasından kaynaklı bu etkilerin tam olarak hangi mekanizmayı nasıl etkilediği kesin olarak bilinmemektedir (29).

Apelin, obez ve insülin dirençli farelerde glukoz toleransını iyileştirici özellikler sergilemektedir (30). Düşük dozlarda apelin uygulamasının arteriyel kan basıncı üzerinde önemli ölçüde etkilemediği söylenirken yüksek dozlarda apelinin önce hipertansiyon sonra da hipotansiyon oluşumuna neden olduğu bildirilmektedir (31). Obezite ve insülin direncinde serum konsantrasyonu artmaktadır (32).

Resistin: Yağ doku tarafından salgılanan, 2001 yılında etkinliği ortaya koyulan bir hormon olan resistin, farelerde insülin direncini uyardığı rapor edilmiştir (33). Yapısal olarak resistin 108 amino asit içeren, 12.5 kDa ağırlığında bulunan, sistein yönünden zengin bir proteindir.

Steppan ve ark. (33) yapmış oldukları çalışmalarında sağlıklı farelerde intraperitoneal resistin enjeksiyonunun, bozulmuş glukoz toleransına ve bozulmuş insülin aktivitesine neden olduğunu saptamışlardır. Bu saptamadan sonra tip 2 DM'li farelerde resistin geninin baskılanması sonucunda glukoz homeostazı ve insülin aktivitesinin iyileştiği ortaya konulmuştur. Ayrıca, yüksek yağlı diyetle insülin direnci ve obezite gelişen farelerde de serum resistin seviyesinin arttığı tespit edilmiştir. Bu nedenle, bu hormonun insülin direncine sebep olan bir etken olduğu düşünülmüştür. Başka bir çalışmada ise obezite ile artan resistin hormonunun farelerde insülin direncine ve tip 2 DM'ye yol açtığı görülmüştür (34). Bu etkilerin altında yatan mekanizma ile ilgili olarak genel kabul gören kanı, resistin hormonunun glukozun hücre içerisine girişini olumsuz olarak etkilediği yönündedir. Obez bireylerde artan yağ dokudan dolayı, resistin seviyelerinin arttığı düşünülmektedir (35). Yapılan bir çalışmada, tip 2 DM'li hastalarda, sağlıklı bireylere göre daha yüksek resistin seviyelerinin olduğu rapor edilmiştir (36).

Özetle resistin vücutta insülin direnci ve kilo artışında önemli rol oynayan hormonlardanır. Fareler üzerinde yapılan bir çalışmanın sonuçlarına göre resistin düzeyleri artmış olan farelerin daha iştahlı ve daha kilolu olduğu saptanmıştır. Resistin insülinin uyardığı glukozun hücre içine alınımını bozar ve hepatik glukoz üretimini artırır ve vücutta artan glukoz ve bozulan glukoz toleransı insülin direncine de neden olur. Artan resistine bağlı oluşan insülin direnci; kardiyovasküler hastalık ve tip 2 DM gibi birçok metabolik hastalıkların oluşumuna öncülük etmektedir (36).

Omentin: Visseral yağ dokusundan köken alan 313 amino asitten oluşan 35 kDa ağırlığına sahip bağırsak hücrelerinden izole edilen bir hormondur. Omentin, obezite ve diyabet gibi insüline dirençli durumlarda dolaşım seviyelerinin azaldığı, insülin duyarlılaştırıcı etkilere sahip iç organ yağ dokusu tarafından üretilen yeni bir adipokindir (37).

Omentin, ayrıca adiponektin ve HDL seviyeleri ile pozitif ilişkiliyken vücut kitle indeksi, bel çevresi, insülin direnci, trigliserit ve leptin seviyeleri ile negatif yönde ilişkilidir (38, 39). Düşük plazma omentin seviyeleri, obez veya aşırı kilolu hastalarda insülin direnci, tip 2 DM ve kardiyovasküler hastalıkların patogenezi katkıda bulunur (40).

Omentinin özellikle yağ dokusunda insülin aracılı glukoz alımını arttırdığı gösterilmiştir. Çalışmalar, insülin direncinin patogenezi önemli rol oynayan

plazma omentin düzeylerinin obez, polikistik over sendromu (PCOS) ve diyabetik hastalarda önemli ölçüde düştüğünü göstermiştir (41). Azalan omentin konsantrasyonları, gestasyonel diabetes mellitus ve tip 2 DM için önemli bir gösterge olabilir (39).

Omentin, antiinflamatuvar, antiaterojenik, anti-kardiyovasküler hastalık ve antidiyabetik özelliklere sahiptir. Omentinin, anti-inflamatuvar ve anti-aterojenik özellikleriyle birlikte insülin direncini azaltma yeteneği, omentini umut verici bir terapötik hedef haline getirir. Bu nedenle omentin, metabolik sendrom üzerinde yararlı etkilere sahip olabilir ve bu açıdan potansiyel bir farmakolojik ajan/hedef olarak kullanılabilir (42).

SONUÇ VE ÖNERİLER

Yapılan çalışmalarda da görüldüğü üzere günümüz modern yaşamın getirisiyle değişen beslenme alışkanlıkları ve fiziksel hareketsizliğin beraberinde getirdiği metabolik sendrom hormonal denge ile yakından ilişkilidir.

Özellikle yağ dokudan salgılanan hormonların, metabolik sendrom bileşenlerinden olan insülin direnci ve obezite ile ilişkili olduğu yapılan çalışmalarda görülmektedir. Artan yağ doku kitlesi ile birlikte, yağ dokudan salgılanan hormon düzeylerinin değişimleri ile kimi bireylerde (özellikle genetik yatkınlıktan dolayı), bu hormonlara karşı gelişen direnç sonucunda ortaya çıkan hormonal dengesizliklerin metabolik sendrom gelişimine katkıda bulunduğu görülmektedir. Bununla birlikte, bu hormonların birbiriyle olan etkileşimleri ile metabolik sendromda gösterdikleri etkilerine aracılık eden yolların mekanizmaları henüz tam olarak aydınlatılamamıştır.

Bu hormonların işleyiş mekanizmalarının aydınlatılması adına yapılacak olan çalışmalar, metabolik sendromun tedavisi ve önlenmesi için oldukça önem arz etmektedir.

Çıkar çatışması: Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bulunmadığını beyan etmektedirler.

Yazarlık katkısı: Çalışmanın tasarımı: HEE, BA; İlgili literatürün taranması: BA; Makale taslağının oluşturulması: HEE, BA, FDT; İçerik için eleştirel gözden geçirme: HEE, BA, FDT; Yayınlanacak versiyonun son onayı: HEE, BA, FDT ; Study design: HEE, BA; Literature review: BA; Draft preparation: HEE, BA, FDT; Critical review for content: HEE, BA, FDT; Final approval of the version to be published: HEE, BA, FDT.

KAYNAKÇA

1. Abacı A, Kılıçkap M, Göksülük H, Karaaslan D, Barçın C, Özer N, et al. Türkiye’de metabolik sendrom sıklığı verileri: Kardiyovasküler risk faktörlerine yönelik epidemiyolojik çalışmaların sistematik derleme, meta-analiz ve meta-regresyonu. *Türk Kardiyol Dern Ars.* 2018;46(7):591-601.
2. Ahmad B. Pharmacology of insülin. *Br J Diabetes Vasc Dis.* 2004;4:10-14.
3. Aktaş G, Şit M, Tekçe H. Yeni adipokinler: Leptin, Adiponektin ve Omentin. *Abant Medical Journal.* 2013;2(1):56-62.
4. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association,* 1998;15 (7):539–553.
5. Antushevich H, Kapica M, Krawczynska A, Herman A, Kato I, Kuwahara A, Zabielski R. The role of apelin in the modulation of gastric and pancreatic enzymes activity in adult rats. *Journal of physiology and pharmacology : an official journal of the Polish Physiological Society.* 2016;67(3):403–409.
6. Türkiye endokrinoloji ve metabolizma derneği. Metabolik sendrom klavuzu. Erişim: https://file.temd.org.tr/Uploads/publications/others/metabolik_sendrom.pdf. Erişim tarihi: 02.02.2022.
7. Aslan K, Serdar Z, Tokullugil HA. Multifonksiyonel Hormon: Leptin. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi.* 2004;30 (2):113-118.
8. Batista CMDS, Yang RZ, Lee MJ, et al. Omentin plasma levels and gene expression are decreased in obesity. *Diabetes.* 2007;56 (6):1655-61.
9. Charles CJ, Rademaker MT, Richards AM. Apelin-13 induces a biphasic haemodynamic response and hormonal activation in normal conscious sheep. *Journal of Endocrinology,* 2006;189 (3):701-710.
10. Daniel P, Denis G, Baskin D. Leptin and Insulin Action in the Central Nervous System. *Nutr Rev.* 2002;60:20–29.
11. Dray C, Knauf C, Daviaud D, Waget A, Boucher J, Buléon M. Apelin stimulates glucose utilization in normal and obese insulin-resistant mice. *Cell metabolism,* 2008;8(5):437-445.
12. Fang H, Judd RL. Adiponectin Regulation and Function. *Comprehensive Physiology.* 2018;8(3):1031–1063.
13. Gómez-Banoy N, Guseh JS, Li G, Rubio-Navarro A, Chen T, Poirier B. Adipsin preserves beta cells in diabetic mice and associates with protection from type 2 diabetes in humans. *Nature medicine.* 2019;25(11):1739-1747.
14. Göktaş Z, Besler HT. Obezite, İnsülin Direnci ve Bazı Adipokinler. *Bes Diy Derg.* 2015;43(3):251-257.
15. Gören N. Metabolik Sendromlu Hastalarda Adiponektin Düzeyleri ve Metabolik Sendrom Bileşenleri Arasındaki İlişki. (Yüksek Lisans Tezi). Erciyes Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Beslenme ve Diyetetik Anabilim Dalı, 2010.
16. Günbatır N, Bulduk N. The Relationship Between Adiponectin and Some Kinds of Cancer. *Van Vet J.* 2016;27(1):49-52.
17. Harris RB. Direct and indirect effects of leptin on adipocyte metabolism. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease,* 2014; 1842(3): 414-423.
18. Isomaa BA. Major health hazard: the metabolic syndrome. *Life sciences.* 2003;73 (19):2395–2411.
19. Kadowaki T, Yamauchi T, Kubota N, Hara K, Ueki K, Tobe K, et al. Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome. *The Journal of clinical investigation.* 2006;116 (7):1784–1792.
20. Kalkan Y, Doğan B. Resistinin kronik periodontitisteki rolü. *7tepe klinik.* 2018;14 (1):87-93.
21. Kusminski CM, McTernan PG, Kumar S. Role of resistin in obesity, insulin resistance and Type II diabetes. *Clin Sci (Lond).* 2005;109:243-256.
22. Legakis I, Mantzouridis T, Bouboulis G, Chrousos GP. Reciprocal changes of serum adiponectin and visfatin levels in patients with type 2 diabetes after an overnight fast. *Archives of endocrinology and metabolism,* 2016;60 (1):76–78.
23. Meier U, Gressner AM. Endocrine regulation of energy metabolism: Review of pathobiochemical and clinical chemical aspects of leptin, ghrelin, adiponektin, and resistin. *Clin Chem.* 2004;50 (9):1511-1529.

24. Mughal A, O'Rourke ST. Vascular effects of apelin: Mechanisms and therapeutic potential. *Pharmacology & therapeutics*. 2018;190:139–147.
25. Murtaza P. Hipertansif Hastaların Metabolik Sendrom Parametreleri ve Ambulatuvar Kan Basıncı Monitörizasyon Sonuçları İle Ekokardiyografi Bulgularının Karşılaştırılması. T.C. Sağlık Bakanlığı Şişli Etfal Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Aile Hekimliği Koordinatörlüğü, İstanbul/Türkiye, 2009.
26. Nadir I, Oğuz D. Adipokinler. *Güncel gastroenteroloji dergisi*. 2009;13 (2):107-109.
27. Özınan M, Şentürk BA, Frenkçi S, Üstüner. Obez Kadınlarda İnsülin Direnci ve Serum Adiponektin Düzeyleri Arasındaki İlişki. *Türk Klinik Biyokimya Derg* 6, 2008;(2):51-57.
28. Pan X, Kaminga AC, Wen SW, Acheampong K, Liu. Omentin-1 in diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *PloS one*, 2019;14 (12):e0226292.
29. Pan HY, Guo L, Li Q. Changes of serum omentin-1 levels in normal subjects and in patients with impaired glucose regulation and with newly diagnosed and untreated type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pr*. 2010;88 (1):29-33.
30. Read C, Nyimanu D, Williams TL, Huggins DJ, Sulentic P, Macrae R, et al. International Union of Basic and Clinical Pharmacology. CVII. Structure and Pharmacology of the Apelin Receptor with a Recommendation that Elabela/Taodder Is a Second Endogenous Peptide Ligand. *Pharmacological reviews*. 2019; 71 (4):467–502.
31. Sandal S, Tekin S. Adipoz Dokudan Salgılanan Bir Hormon: Apelin. *Sağlık Bilimleri Dergisi*. 2003;1:55-62.
32. Sanjeevi CB. One hundred years of Nobel Prize and Diabete. *Diabetologia*. 2001;44 (9):37-38.
33. Savaş HB, Gültekin F. İnsülin Direnci ve Klinik Önemi. *SDÜ Tıp Fak Derg*. 2017;24 (3):116-125.
34. Spitzweg C, Heufelder AE. More clues from fat mice: leptin acts as an opponent of the hypothalamic neuropeptide Y system. *Eur J Endocrinol*.1997;136:590–591.
35. Steppan CM, Bailey ST, Bhat S, Brown EJ, Banerjee RR, Wright CM, et al. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature*. 2001;409:307-312.
36. Ural D, Kılıçkap M, Göksülük H, Karaaslan D, Kayıkçıoğlu M, Özer N, et al. Türkiye'de obezite sıklığı ve bel çevresi verileri: Kardiyovasküler risk faktörlerine yönelik epidemiyolojik çalışmaların sistematik derleme, meta-analiz ve meta-regresyonu. *Türk Kardiyoloji Derneği arşivi*. 2018;46 (7):577–590.
37. Vasilenko MA, Kirienkova EV, Skuratovskaia DA, Zatulokin PA, Mironyuk NI, Litvinova LS, et al. The role of production of adiponin and leptin in the development of insulin resistance in patients with abdominal obesity. *Doklady. Biochemistry and biophysics*. 2017;475 (1):271–276.
38. Yadav A, Kataria MA, Saini V, Yadav A. Role of leptin and adiponectin in insulin resistance. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry*. 2013;417:80–84.
39. Yu S, Zhang Y, Li MZ. Chemerin and apelin are positively correlated with inflammation in obese type 2 diabetes patients. *Chin Med J*. 2012;125:3440-3444.
40. Yumru M, Gergerlioğlu HS, Savaş HA, Başaralı K, Kalenderoğlu A, Büyükbaş S. İkiüçlü Bozuklukta Serum Rezistin Düzeyleri ve Metabolik Değişiklikler. *Journal of Mood Disorders*. 2012;2(2):47-50.
41. Zhang Y, Proenca R, Maffei M. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature*. 1994;372:425–432.
42. Zengi S, Zengi O, Kirankaya A, Kucuk SH, Kutanis EE, Yigit O. Serum omentin-1 levels in obese children. *Journal of pediatric endocrinology & metabolism: JPEM*. 2019;32(3):247–251.
43. Zhou JY, Chan L, Zhou SW. Omentin: linking metabolic syndrome and cardiovascular disease. *Current vascular pharmacology*. 2014;12(1):136–143.