



## Eurasian Journal of Biological and Chemical Sciences

Journal homepage: [www.dergipark.org.tr/ejbc](http://www.dergipark.org.tr/ejbc)



### Obezite patogenezinde mitojenle aktifleşen protein kinaz ve fosfatidilinositol 3-kinaz/akt sinyal yolları

Adem Keskin<sup>1\*</sup> 

<sup>1</sup>Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Biyokimya (Tıp) Anabilim Dalı, Aydın, Türkiye.

\*Corresponding author : [ademkeskin78@gmail.com](mailto:ademkeskin78@gmail.com)  
Orcid No: <https://orcid.org/0000-0003-1921-2583>

Received : 24/09/2023  
Accepted : 05/12/2023

**Özet:** Dünya çapında önemli bir sağlık sorunu olan ve vücutta aşırı yağ birikmesiyle karakterize edilen obezite, tip 2 diyabet, kalp-damar hastalıkları ve alkole bağlı olmayan yağlı karaciğer hastalığı gibi bir dizi kronik hastalık riskini keskin bir şekilde artırır. Diyet ve egzersiz gibi yaşam tarzı müdahalelerinin obeziteyle mücadelede önemli etkileri olmasına rağmen, kilo vermede uzun vadeli başarıyı yakalamak son derece zordur ve obezite prevalansı dünya çapında artmaya devam etmektedir. Geçtiğimiz birkaç on yılda, obezitenin patofizyolojisi kapsamlı bir şekilde araştırılmış ve artan sayıda sinyal yolu obezite ile ilişkilendirilmiş, obeziteyle daha etkili ve kesin bir şekilde mücadele etmek için sinyal yollarına odaklanılmıştır. Mitojenle aktifleşen protein kinaz (MAPK) sinyal yolu iştah kontrolüne, glukoz seviyelerinin düzenlenmesine ve yağ hücresi oluşumuna katkıda bulunurken aynı zamanda insülin direncinin gelişmesine de yol açabilir. MAPK'nın rolü özellikle hipotalamus ve yağ dokusunda vurgulanmıştır. Fosfatidilinositol 3-kinaz/AKT sinyal yolu, hücre büyümesinin ve çoğalmasının düzenlenmesinde kritik bir rol oynar. Bu yolun anormal aktivasyonu obezitenin gelişimini teşvik edebilir ve insülin direncine katkıda bulunabilir. Araştırmalar, iştahın düzenlenmesinde sinyal yolları, yağ dokusu metabolizması ve enerji dengesi arasındaki ilişkilerin daha iyi anlaşılması gerektiğini göstermektedir. Sonuç olarak obezite yönetimine yönelik yenilikçi ve güvenli önlemlerin araştırılması gerekmektedir. Sinyal yolları obezitenin patogenezinde önemli bir rol oynamaktadır ve gelecekteki çalışmaların bu konuya daha fazla odaklanması gerekmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Obezite, Sinyal yolu, MAPK sinyal yolu, PI3K/AKT sinyal yolu

#### *Mitogen-activated protein kinase and phosphatidylinositol 3-kinase/akt signaling pathways in the pathogenesis of obesity*

**Abstract:** Obesity, a major health problem worldwide and characterized by excess fat accumulation in the body, sharply increases the risk of a number of chronic diseases, such as type 2 diabetes, cardiovascular diseases and non-alcoholic fatty liver disease. Although lifestyle interventions such as diet and exercise have significant effects in combating obesity, long-term success in weight loss is extremely difficult to achieve and the prevalence of obesity continues to increase worldwide. Over the past few decades, the pathophysiology of obesity has been extensively investigated and an increasing number of signaling pathways have been associated with obesity, focusing on signaling pathways to combat obesity more effectively and precisely. While the mitogen-activated protein kinase (MAPK) signaling pathway contributes to appetite control, regulation of glucose levels and fat cell formation, it may also lead to the development of insulin resistance. The role of MAPK has been particularly emphasized in the hypothalamus and adipose tissue. The phosphatidylinositol 3-kinase/AKT signaling pathway plays a critical role in regulating cell growth and proliferation. Abnormal activation of this pathway may promote the development of obesity and contribute to insulin resistance. Research shows that there is a need for a better understanding of the relationships between signaling pathways, adipose tissue metabolism, and energy balance in the regulation of appetite. As a result, innovative and safe measures for obesity management need to be investigated. Signaling pathways play an important role in the pathogenesis of obesity, and future studies need to focus more on this issue.

**Keywords:** Obesity, Signaling pathway, MAPK signaling pathway, PI3K/AKT signaling pathway

## 1. Giriş

Yağ dokusundaki aşırı artış, hem anormal yağ hücresi lipit birikiminin (adiposit hipertrofisi) hem de hiperplazi olarak bilinen öncüllerinin katılımıyla yeni adipositlerin gelişmesinin bir sonucudur. Yağ dokusundaki bu artış sonucu ortaya çıkan obezite, tip 2 diyabetes mellitus, kardiyovasküler hastalıklar, metabolik sendrom, alkolüzs yağlı karaciğer hastalığı gibi bulaşıcı olmayan hastalıklarla sıklıkla birlikte görülen, gün geçtikçe kötüleşen bir sağlık sorunudur (Gustafson ve ark. 2019; Shen ve ark. 2022). Obeziteye eşlik eden komorbiditeler, hastaların yaşam kalitesini kötüleştirir (Kivimäki ve ark. 2022). Bu da vücut kitle indeksi ile orantılı olarak sağlık bakım maliyetlerinde artışa karşılık gelir (Kent ve ark. 2019). Yakın zamanda obezite ve aşırı kilo prevalansındaki mevcut eğilim değişmezse, yaklaşık ekonomik maliyetlerin küresel gayri safi yurt içi hasılanın %3,29'una yükseleceği rapor edilmiştir (Okunogbe ve ark. 2021). Toplu olarak, obezitenin geç ve geri döndürülemez sonuçlarının tedavisiyle ilişkili olarak dünya nüfusuna gelen bu önemli sosyo-ekonomik yükler, dikkatleri obezitenin yönetiminde yenilikçi ve güvenli önleme ve erken müdahalelerin araştırılmasına çekmiştir (Müller ve ark. 2022).

Tüm canlı sistemler çevreleri hakkında bilgi edinir. Hücresel düzeyde bunu sinyal yolları aracılığıyla yaparlar. Bu tür yollar, hücre dışı bir işaretin veya sinyalin varlığını algılayan ve hücrenin iç kısmına ileten moleküller arasındaki tersine çevrilebilir bağlanma etkileşimlerine dayanır (Azpeitia ve ark. 2020). Bu etkileşimlerin oluşturduğu sinyal yollarının modüle edilmesinde yer alan eylemlerin anlaşılması, hastalıkların önlenmesi ve tedavisi için yararlı bilgiler sağlamaktadır (Keskin, 2023). Sinyal iletimine ilişkin gelişen bilgi, kişiselleştirilmiş tıpta yeni bir çağa girerken obezite araştırmalarının gelecekteki yönüne ışık tutabilmektedir. Sinyal iletim yolları ile obezite arasındaki ilişkiye ilişkin giderek artan sayıda kanıt bulunmaktadır; Obezitenin patofizyolojisi kapsamlı bir şekilde araştırılmıştır ve bu da obeziteyle daha etkili ve kesin bir şekilde mücadele edilmesini mümkün kılmaktadır (Müller ve ark. 2022).

Bilim ve teknolojideki gelişmelerin yanı sıra ilaç sektörünün de hızla büyümesiyle obeziteyle mücadelede büyük başarılar elde edilmiş; kalori kısıtlaması, yaşam tarzı yönetimi, farmakoterapi ve bariatrik cerrahi gibi çeşitli stratejiler obezite karşıtı çareler olarak önerilmiştir (Wolfe ve ark. 2016; Trepanowski ve ark. 2017). Bununla birlikte, bu müdahaleler küresel boyuttaki tıbbi ihtiyaçları karşılama kapasitesine sahip değildir. Son zamanlarda iştahın düzenlenmesi ve periferik enerji emilimi, depolanması ve tüketimi ile ilgili çok sayıda faktör/sinyal ortaya çıkarılmıştır (Huang ve ark. 2019; Xu ve ark. 2021). Bu ilerlemeler obezitenin ortaya çıkışının anlaşılmasına ışık tutmaktadır. Bu sinyal yollarının modüle edilmesinde polifenollerin rolü, yakın zamanda yapılan birçok çalışmanın konusu olmuştur (Keskin, 2023). Buna ek olarak, bu sinyalleri hedef alan bazı bileşikler klinik kullanıma dönüştürülmüştür. Örneğin, obezite karşıtı araştırmaların sıcak noktası olan iştah düzenlemesi, hem merkezi melanokortin yolu hem de leptin ve bağırsak

hormonları gibi periferik sinyaller tarafından düzenlenir. Kan şekeri düzeylerini düşürebilen ve siklik adenosin monofosfat'a (cAMP) bağımlı sinyal yollarıyla insülin salgılanmasını teşvik ederek glukoz toleransını geliştirebilen bağırsaktan türetilen bir hormon olan glukagon benzeri peptid 1 (GLP-1), aynı zamanda anoreksijenik nöronları doğrudan uyararak iştahı da azaltabilir. Öte yandan oreksijenik nöronları  $\gamma$ -aminobütirik asit (GABA) bağımlı sinyal yoluyla baskılayabilir (Huang ve ark. 2019).

Obezitenin patofizyolojisi hala tam olarak anlaşılmamış olmasına rağmen, birçok yolla kontrol edilen heterojen bir sağlık sorunu olduğu yaygın olarak kabul edilmektedir. Obezitenin ortaya çıkması ve gelişmesinde yer alan sinyal yollarının giderek daha iyi anlaşılması, obeziteyle daha kesin bir şekilde mücadele etmemizi sağlar. Bu derlemede, obezitenin patogenezinde, özellikle iştahın düzenlenmesinde, yağ dokusu metabolizmasında ve fonksiyonunda, glukoz hemostazında ve enerji harcamasında yer alan bazı sinyal yollarının incelenmesi amaçlandı.

## 2. Materyal ve Metot

Obezite sağlık sorununun patogenezinde sinyal yollarının önemini daha iyi anlaşılmasını sağlamak amacıyla PubMed, Scopus, Web of Science ve Google Scholar veritabanlarını kullanarak literatür taraması yapıldı. Anahtar kelime olarak, obezite, sinyal yolu, mitojenle aktifleşen protein kinaz (MAPK) sinyal yolu ve fosfatidilinositol 3-kinaz (PI3K)/AKT sinyal yolu, kelimeleri kullanıldı. Alıntılama sayıları ve yayın tarihleri dikkate alınarak 35 makale seçildi. Ayrıca bu seçim, obezite patogenezi esasına dayalı olarak yapıldı.

Literatür taramasında en çok çalışma yapılan iki sinyal yolu, ana başlıklar altında kategorize edildi. Referans olarak değerlendirmeye alınan çalışmalarda ilgili sinyal yolu ile iştahın düzenlenmesi, yağ dokusu metabolizması ve fonksiyonu, glukoz hemostazı ve enerji harcaması arasındaki ilişkiye odaklanıldı.

## 3. Memeli hücrelerinde sinyal iletiminin kritik aracı: MAPK sinyal yolu

MAPK sinyali, hücre dışı uyarıları hücre içi sinyallere bağlayan bir kinaz kademesi içerir (Pudewell ve ark. 2021). MAPK tarafından gerçekleştirilen fosforilasyon ile, gen ekspresyonuna aracılık etmek ve proliferasyon, inflamasyon, farklılaşma ve apoptoz gibi hücresel olayları başlatmak için aşağı yöndeki transkripsiyon faktörleri aktive edilir (Sun ve ark. 2015). Hücre dışı sinyalle düzenlenen kinaz (ERK) 1/2, c-Jun N-terminal kinaz (JNK) ve p38 MAPK dahil olmak üzere MAPK sinyal yolu üyeleri iştah, adipogenez, glukoz homeostazisi ve termojenizin düzenlenmesinde önemli bir rol oynar (Kassouf ve Sumara, 2020).

MAPK aracılı iştah düzenlemesinin yanı sıra merkezi sinir sistemindeki diğer MAPK fonksiyonları da obezitenin patogenezinde katkıda bulunur. ERK1/2, hipotalamik nöronlarda glukozla uyarılan proopiomelanokortin ekspresyonunu artırır ve anoreksijenik etkiye katılır

(Zhang ve ark. 2015). Buna ek olarak MAPK sinyal yolu merkezi sinir sistemindeki JNK1 nakavtı, hipotalamik-hipofiz-tiroid ekseninin negatif geri bildirimini bloke ederek gıda alımını azaltır ve enerji harcamasını artırır (Sabio ve ark. 2010). p38 MAPK alt birimi nakavt veya inhibisyonu olan embriyonik farelerden alınan primer embriyonik fibroblastlarda ve yetişkin farelerden alınan preadipositlerde, PPAR $\gamma$  ekspresyonu artar, bu da p38 MAPK'nin adipogenezini baskıladığını gösterir (Aouadi ve ark. 2006). Tersine, in vitro insan preadiposit farklılaşması sırasında p38 MAPK aktivitesinde artış gözlenir ve bu hücrelerde p38 MAPK'nin farmakolojik inhibisyonu, trigliseritlerin birikimini ve diğer adipogenez belirteçleriyle birlikte PPAR $\gamma$  ekspresyonunu azaltır (Aouadi ve ark. 2007). İnsan beyaz yağ dokusunda, artan hipertrofik adiposit sayısı aynı zamanda yukarı regüle edilmiş p38 MAPK sinyalleriyle de ilişkilidir ve fosforile edilmiş p38 MAPK, açlık trigliserid, insülin ve glukoz düzeyleriyle bağlantılıdır (Bashan ve ark. 2007). Bu bulgular p38 MAPK'nın adiposit farklılaşması ve adipogenez üzerinde iki işlevli etkileri olduğunu göstermektedir.

MAPK sinyal yolu, insülin direncinin gelişiminde yakından rol oynar. MAPK sinyal yolunun birden fazla noktadan defosforilasyonu ve deaktivasyonu, insülin reseptör substrat-1'in tirozin fosforilasyon seviyesini ve insülin sinyal transdüksiyonuna aracılık etme kapasitesini eski haline getirir (Khoubaï ve Grosset, 2021). Benzer şekilde, MAPK sinyal yolunun endojen bir aktivatörü olan kaspaz 9'un eksikliği, yüksek yağlı diyetin neden olduğu insülin direncini ve adiposit büyümesini azaltır (Zeng ve ark. 2018). Yüksek yağlı diyet ile beslenen farelerden alınan yağ dokularında, entegre multiomik analiz, makrofajlardaki MAPK sinyal yollarında inflamatuvar genlerin zenginleştiğini göstermektedir (Wang ve ark. 2021).

#### 4. Hücre büyümesi ve çoğalmasının önemli bir düzenleyicisi: PI3K/AKT sinyal yolu

Hücre büyümesi ve çoğalmasının önemli bir düzenleyicisi olan PI3K/AKT sinyal yolunun anormal aktivasyonu, obezitenin gelişimini teşvik etmektedir (Sun ve ark. 2019). PI3K ve AKT, bu yoldaki hormonlar ve büyüme faktörleri gibi yukarı yönlü sinyaller tarafından etkinleştirilen iki ana düğümdür. PI3K aktivasyonu, fosfatidilinositol 4,5-bisfosfatı fosfatidilinositol 3,4,5-trisfosfata dönüştürür, fosfoinositid bağımlı kinazları ve AKT'yi aktive eder ve ardından glikojen sentaz kinaz3, sırasıyla glikojen sentezini, glukoz alımını ve adipogenezini düzenleyen forkhead box protein (Fox) ailesini aktive eder (Hemmings ve Restuccia, 2015).

PI3K/AKT sinyal yolunda katalitik bir alt birim olarak bulunan rapamisinin memeli hedefi (mTOR) çok çeşitli önemli hücresel süreçleri kontrol etme konusundaki olağanüstü yeteneğinden dolayı hücresel yaşlanmada önemlidir (Keskin ve ark. 2023). mTOR, mTORC1 ve mTORC2 olmak üzere iki farklı kompleks oluşturur. mTORC1 ve mTORC2 PI3K/AKT/mTOR sinyal yolunda farklı hareket eder ve her ikisi de obezitenin patogeneziyle yakından ilişkilidir. mTOR ayrıca merkezi ve periferik

sistemlerde iştahın düzenlenmesine de katkıda bulunur. Hipotalamusta mTOR'un uyarılması, proopiomelanokortin nöronlarını aktive ederek gıda alımını azaltır ve hayvan çalışmalarında yaşa bağlı obeziteyi iyileştirir. PI3K/AKT yolu, merkezi sinir sistemi ve periferik dokular yoluyla iştahı düzenler. Leptinin hipotalamusun mediobazal kısmına etki ederek kısmen PI3K-AKT-FoxO1 yoluyla gıda alımını baskılamaktadır (Kwon ve ark. 2016). PI3K'nın seçici inhibisyonunun leptinin etkisini ortadan kaldırdığı rapor edilmiştir (Hill ve ark. 2008).

PI3K/AKT yolu, insülin sinyal yolu için vazgeçilmezdir. Bu sinyalin düzensizliği obezitenin ciddiyeti ve insülin direnciyle ilişkilidir (Li ve ark. 2017). AKT aktivitesi ile vücut yağ yüzdesi arasında negatif korelasyon hem hayvan modellerinde hem de insanlarda bulunmuştur ve obez popülasyondaki insülin direncinden AKT sorumlu olabilir (Friedrichsen ve ark. 2010; Mackenzie ve Elliot, 2014). PI3K/AKT sinyallemesinin inhibisyonu, glukoz taşıyıcı 4 (GLUT4) depolama keseciklerinin bir elemanı olan Sort1'in bozulmasına yol açar ve insülin duyarlılığını azaltır (Li ve ark. 2017).

#### 5. Obezite ile mücadelede sinyal yollarının önemi

Obezite tedavisinde egzersiz gibi yaşam tarzı değişikliklerle kilo kaybının kontrollü olması gereklidir. Kilo kaybının kontrolsüz olması, oksidatif stres parametrelerinde artışa ve elektrolit dengesi bozukluklarına yol açabilir ve bu durum yaşamı tehdit edebilir (Keskin ve Aci 2022). Buna ek olarak, obezite tedavisi için klinik ortamda farmakoterapi içeren çeşitli yaklaşımlar yaygın olarak kullanılmaktadır. Ancak bu geleneksel seçenekler hâlâ etkisiz ve elverişsizdir ve olumsuz etki riski taşımaktadır (Li ve ark. 2021). Mekanistik kanıtlardan klinik gözlemlere kadar obezite ile morbidite/mortalite arasındaki nedensel bağlantı uzun süredir bilinmektedir. Obezitenin etiyojisi ve patofizyolojisinin anlaşılmasında önemli ilerlemeler kaydedilmiş olmasına rağmen, obezite patogenezi ve kişiselleştirilmiş tedaviler hakkında gelişen bilgilerimiz henüz tatmin edici değildir. Hücresel sinyal yollarının kodunun çözülmesi, daha hassas ilaçlara yönelmemizi sağlayarak obeziteyle mücadelede cephaneliğimizi zenginleştirmektedir (Wen ve ark. 2022).

Son yıllarda yapılan çalışmalar ile yağ dokusunun kaderinin belirlenmesi ve yağ doku oluşumunun düzenlenmesi sinyal ve sistemik faktörler tarafından belirlendiği rapor edilmiştir. Ayrıca adipojenik nişin doku adipojenik kapasitesini etkileyebilmektedir. Sinyal ve sistemik faktörler tarafından belirlenen yağ dokusu kütesinin artmasıyla karakterize edilen obezite, metabolik hastalıklara ve kansere karşı güçlü bir yakınlık ile ilişkilidir (Ghaben ve Scherer, 2019). Farklı obez popülasyonlarda belirli sinyalleri/yolları hedefleyen hassas terapiye ulaşılabilir. Bu kişiselleştirilmiş tedavi stratejisinin, artan klinik ve biyolojik veri kümelerine dayalı olarak yüksek performanslı bilgi işlem ve yapay zeka yardımıyla büyük ölçüde geliştirilebileceğine dikkat edilmelidir. Bununla birlikte, sinyal iletimlerinin karmaşıklığı nedeniyle, bireysel hastaların moleküler suçlularının belirlenmesi hala zordur ve bu durum, klinik

uygulamaya çeviriyi engelleyebilir (Wen ve ark. 2022). Diğer bir taraftan, obezite, tümör hücresinin hayatta kalmasını, çoğalmasını ve metabolizmasını destekleyen çok sayıda onkogenik sinyal yolunu aktive eder. Bu nedenle kanserli hastanın bakımında obezitenin etkisinin en aza indirilmesi kritik öneme sahiptir (Hopkins ve ark. 2016).

## 6. Sonuç

Sonuç olarak MAPK sinyal yolu, iştah kontrolü, glukoz seviyelerinin dengelemesi ve vücut ısısının ayarlanması gibi işlevlerin yanı sıra yağ hücrelerinin oluşumu ve gelişimi üzerinde önemli etkilere sahiptir. Aynı zamanda insülin direncinin gelişiminde de rol oynar, bu da obezitenin patogeneziyle yakından ilişkilidir. PI3K/AKT sinyal yolu da, anormal aktivasyonunda obezitenin gelişimini teşvik etmesinin yanı sıra obezite popülasyondaki insülin direncinden AKT sorumlu olabilmektedir. Aynı zamanda merkezi sinir sistemi ve periferik dokular yoluyla iştahı düzenlemesine ve leptin salınımına etki ederek gıda alımını baskılamasına katkıda bulunarak obezitenin patogenezi üzerinde önemli rolü olan diğer sinyal yoludur. Obezitenin ve neden olduğu birçok sağlık sorununun tedavi maliyetini en düşük düzeylere indirmek ve toplumdaki sağlıklı birey oranlarını en yüksek düzeylere yükseltmek amacıyla obezitenin önlenmesine yönelik çalışmalar artarak devam edecektir. Bu çalışmalarda, sinyal yollarının iştahı düzenlemesi, yağ dokusunun metabolizması ve fonksiyonu, glukoz dengelemesi ve enerji harcaması arasındaki ilişkiler öncelikli bir öneme sahip olacaktır.

### Çıkar çatışması beyanı:

Bu çalışmada herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

### Kaynaklar

- Aouadi M, Laurent K, Prot M, Le Marchand-Brustel Y, Binétry B, Bost F. 2006. Inhibition of p38MAPK increases adipogenesis from embryonic to adult stages. *Diabetes*. 55(2): 281-289.
- Aouadi M, Jager J, Laurent K, Gonzalez T, Cormont M, Binétry B, Le Marchand-Brustel Y, Tanti JF, Bost F. 2007. p38MAPK Kinase activity is required for human primary adipocyte differentiation. *FEBS Lett.*, 581(29): 5591-5596.
- Azpeitia E, Balanzario EP, Wagner A. 2020. Signaling pathways have an inherent need for noise to acquire information. *BMC Bioinformatics*. 21(1): 462.
- Bashan N, Dorfman K, Tarnowski T, Harman-Boehm I, Liberty IF, Blüher M, Ovardia S, Maymon-Zilberstein T, Potashnik R, Stumvoll M, Avinoach E, Rudich A. 2007. Mitogen-activated protein kinases, inhibitory-kappaB kinase, and insulin signaling in human omental versus subcutaneous adipose tissue in obesity. *Endocrinology*. 148(6): 2955-2962.
- Friedrichsen M, Poulsen P, Richter EA, Hansen BF, Birk JB, Ribel-Madsen R, Stender-Petersen K, Nilsson E, Beck-Nielsen H, Vaag A, Wojtaszewski JF. 2010. Differential aetiology and impact of phosphoinositide 3-kinase (PI3K) and Akt signalling in skeletal muscle on in vivo insulin action. *Diabetologia*. 53(9): 1998-2007.
- Ghaben AL, Scherer PE. 2019. Adipogenesis and metabolic health. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 20(4): 242-258.
- Gustafson B, Nerstedt A, Smith U. 2019. Reduced subcutaneous adipogenesis in human hypertrophic obesity is linked to senescent precursor cells. *Nature communications*, 10(1): 2757.
- Hemmings BA, Restuccia DF. 2015. PI3K-PKB/Akt pathway. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2012 Sep 1;4(9):a011189. doi: 10.1101/cshperspect.a011189. Erratum in: *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 7(4). pii: a026609.
- Hill JW, Williams KW, Ye C, Luo J, Balthasar N, Coppari R, Cowley MA, Cantley LC, Lowell BB, Elmquist JK. 2008. Acute effects of leptin require PI3K signaling in hypothalamic proopiomelanocortin neurons in mice. *J Clin Invest.*, 118(5): 1796-1805.
- Hu E, Kim JB, Sarraf P, Spiegelman BM. 1996. Inhibition of adipogenesis through MAP kinase-mediated phosphorylation of PPARgamma. *Science*. 274(5295): 2100-2103.
- Hopkins BD, Goncalves MD, Cantley LC. 2016. Obesity and Cancer Mechanisms: Cancer Metabolism. *J Clin Oncol*. 34(35): 4277-4283.
- Huang R, Ding X, Fu H, Cai Q. 2019. Potential mechanisms of sleeve gastrectomy for reducing weight and improving metabolism in patients with obesity. *Surg Obes Relat Dis*. 15(10): 1861-1871.
- Kassouf T, Sumara G. 2020. Impact of Conventional and Atypical MAPKs on the Development of Metabolic Diseases. *Biomolecules.*, 10(9): 1256.
- Kent S, Jebb SA, Gray A, Green J, Reeves G, Beral V, Mihaylova B, Cairns BJ. 2019. Body mass index and use and costs of primary care services among women aged 55–79 years in England: a cohort and linked data study. *International Journal of Obesity*, 43(9): 1839-1848.
- Keskin A. 2023. Impact of Polyphenolic Compounds on the MAPK Signaling Pathway against Carcinogenesis. *Journal of Clinical Practice and Research*, 45(3): 217-221.
- Keskin A. 2023. Hücre yaşamı ile ilgili sinyal yollarının düzenlenmesinde diyet polifenollerin rolü *Türk J Health S*. 4(1): 32-36.
- Keskin A, Aci R, Ari M, Duran U. 2023. Cellular senescence, mTOR signaling pathway and polyphenol. *International Journal of Advanced Biochemistry Research*, 7(1): 01-04.
- Keskin A, Aci R. 2022. Investigation of Lipid Profile, Malondialdehyde, Sodium, Potassium, Chloride Levels in Rats with Weight Loss. *Türkiye Diyabet ve Obezite Dergisi*, 6(1): 10-15.
- Kivimäki M, Strandberg T, Pentti J, Nyberg ST, Frank P, Jokela M, Ervasti J, Suominen SB, Vahtera J, Sipilä PN, Lindbohm JV, Ferrie JE. 2022. Body-mass index and risk of obesity-related complex multimorbidity: an observational multicohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 10 (2022): 253-263.
- Khoubai FZ, Grosset CF. 2021. DUSP9, a Dual-Specificity Phosphatase with a Key Role in Cell Biology and Human Diseases. *Int J Mol Sci*. 22(21):11538.
- Kwon O, Kim KW, Kim MS. 2016. Leptin signalling pathways in hypothalamic neurons. *Cell Mol Life Sci.*, 73(7): 1457-1477.
- Li J, Chen C, Li Y, Matye DJ, Wang Y, Ding WX, Li T. 2017. Inhibition of insulin/PI3K/AKT signaling decreases adipose Sortilin 1 in mice and 3T3-L1 adipocytes. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.*, 1863(11): 2924-2933.

- Li T, Zhang Z, Kolwicz SC Jr, Abell L, Roe ND, Kim M, Zhou B, Cao Y, Ritterhoff J, Gu H, Raftery D, Sun H, Tian R. 2017. Defective Branched-Chain Amino Acid Catabolism Disrupts Glucose Metabolism and Sensitizes the Heart to Ischemia-Reperfusion Injury. *Cell Metab.* 25(2): 374-385.
- Li Z, Fang X, Yu D. 2021. Transdermal Drug Delivery Systems and Their Use in Obesity Treatment. *Int J Mol Sci.* 22(23): 12754.
- Mackenzie RW, Elliott BT. 2014. Akt/PKB activation and insulin signaling: a novel insulin signaling pathway in the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Metab Syndr Obes.*, 7:55-64.
- Müller TD, Blüher M, Tschöp MH, DiMarchi RD. 2022. Anti-obesity drug discovery: advances and challenges. *Nature Reviews Drug Discovery*, 21(3): 201-223.
- Okunogbe A, Nugent R, Spencer G, Ralston J, Wilding J. 2021. Economic impacts of overweight and obesity: current and future estimates for eight countries. *BMJ global health*, 6(10): e006351.
- Pudewell S, Wittich C, Kazemineh Jasemi NS, Bazgir F, Ahmadian MR. 2021. Accessory proteins of the RAS-MAPK pathway: moving from the side line to the front line. *Commun Biol.*, 4(1): 696.
- Sabio G, Cavanagh-Kyros J, Barrett T, Jung DY, Ko HJ, Ong H, Morel C, Mora A, Reilly J, Kim JK, Davis RJ. 2010. Role of the hypothalamic-pituitary-thyroid axis in metabolic regulation by JNK1. *Genes Dev.* 24(3): 256-264.
- Shen H, Huang X, Zhao Y, Wu D, Xue, K, Yao J, Wang Y, Tang T, Qiu Y. 2022. The Hippo pathway links adipocyte plasticity to adipose tissue fibrosis. *Nature Communications*, 13(1): 6030.
- Sun F, Wang J, Sun Q, Li F, Gao H, Xu L, Zhang J, Sun X, Tian Y, Zhao Q, Shen H, Zhang K, Liu J. 2019. Interleukin-8 promotes integrin  $\beta 3$  upregulation and cell invasion through PI3K/Akt pathway in hepatocellular carcinoma. *J Exp Clin Cancer Res.* 38(1): 449.
- Sun Y, Liu WZ, Liu T, Feng X, Yang N, Zhou HF. 2015. Signaling pathway of MAPK/ERK in cell proliferation, differentiation, migration, senescence and apoptosis. *J Recept Signal Transduct Res.*, 35(6): 600-604.
- Trepanowski JF, Kroeger CM, Barnosky A, Klempel MC, Bhutani S, Hoddy KK, Gabel K, Freels S, Rigdon J, Rood J, Ravussin E, Varady KA. 2017. Effect of Alternate-Day Fasting on Weight Loss, Weight Maintenance, and Cardioprotection Among Metabolically Healthy Obese Adults: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med.* 177(7): 930-938.
- Xu Q, Ding H, Li S, Dong S, Li L, Shi B, Zhong M, Zhang G. 2021. Sleeve Gastrectomy Ameliorates Diabetes-Induced Cardiac Hypertrophy Correlates With the MAPK Signaling Pathway. *Front Physiol.* 12: 785799.
- Wang Z, Zhu M, Wang M, Gao Y, Zhang C, Liu S, Qu S, Liu Z, Zhang C. 2021. Integrated Multiomic Analysis Reveals the High-Fat Diet Induced Activation of the MAPK Signaling and Inflammation Associated Metabolic Cascades via Histone Modification in Adipose Tissues. *Front Genet.* 12: 650863.
- Wen X, Zhang B, Wu B, Xiao H, Li Z, Li R, Xu X, Li T. 2022. Signaling pathways in obesity: mechanisms and therapeutic interventions. *Signal Transduct Target Ther.* 7(1): 298.
- Wolfe BM, Kvach E, Eckel RH. 2016. Treatment of Obesity: Weight Loss and Bariatric Surgery. *Circ Res.* 118(11): 1844-1855.
- Zeng X, Du X, Zhang J, Jiang S, Liu J, Xie Y, Shan W, He G, Sun Q, Zhao J. 2018. The essential function of CARD9 in diet-induced inflammation and metabolic disorders in mice. *J Cell Mol Med.*, 22(6): 2993-3004.
- Zhang J, Zhou Y, Chen C, Yu F, Wang Y, Gu J, Ma L, Ho G. 2015. ERK1/2 mediates glucose-regulated POMC gene expression in hypothalamic neurons. *J Mol Endocrinol.*, 54(2): 125-135.