



**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**DOKTORA
TEZİ**

**FRUKTOZ İLE BESLENEN RATLARDA KURKUMİN'İN
OKSİDAN-ANTIOKSİDAN SİSTEM VE SİTOKİNLER
ÜZERİNE ETKİSİNİN İNCELENMESİ**

SUZAN MURATOĞLU SEVERCAN

TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

ŞUBAT 2021



**FRUKTOZ İLE BESLENEN RATLARDA KURKUMİN'İN OKSİDAN-
ANTİOKSİDAN SİSTEM VE SİTOKİNLER ÜZERİNE ETKİSİNİN
İNCELENMESİ**

Suzan MURATOĞLU SEVERCAN

**DOKTORA TEZİ
TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI**

**GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

ŞUBAT 2021

FRUKTOZ İLE BESLENEN RATLARDA KURKUMİN'İN OKSİDAN-ANTİOKSİDAN SİSTEM VE SİTOKİNLER ÜZERİNE ETKİSİNİN İNCELENMESİ

(Doktora Tezi)

Suzan MURATOĞLU SEVERCAN

GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Şubat 2021

ÖZET

Metabolik sendrom (MetS) hipertansiyon, obezite, insülin direnci ve dislipidemi gibi faktörlerinin bütünüyle oluşur. Bazı çalışmalar kurkuminin dislipidemi, ateroskleroz ve metabolik sendroma karşı aktif rol oynadığını göstermiştir. Çalışmamızda, fruktozun neden olduğu metabolik sendrom rat modelinde kurkuminin glukoz homeostazı, insülin direnci, oksidatif stres ve inflamasyonun olası yararlı etkileri ile birlikte yağ asidi bağlayıcı protein (A-FABP-4), irisin, fibroblast büyüme faktörü-21 (FGF-21) ve kemerin gibi adipokinlerin üzerine etkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Bu amaçla; 24 erkek yetişkin Wistar albino rat rastgele 4 gruba ayrılmıştır. Bunlar: kontrol (Grup 1), %20 fruktoz (Grup 2), %20 fruktoz ve 100 mg/kg kurkumin (Grup 3), %20 fruktoz ve 200 mg/kg kurkumindir (Grup 4). 8. haftanın sonunda hayvanlar feda edilerek kan, yağ ve karaciğer doku örnekleri alınmıştır. Vücut ağırlığı, sistolik kan basıncı (SKB) ölçülmüş, Lee indeksi hesaplanmış, serum glukoz ve plazma lipoprotein seviyeleri otoanalizör ile belirlenmiştir. Diğer parametreler ise Elisa-assay yöntemi ile tayin edilmiştir. Çalışmamızda Grup 2'de Grup 1'e göre artan serum glukoz, yüksek kan basıncı insülin direnci ve dislipidemi gözlenerek MetS başarıyla oluşturulmuştur ($p<0,008$). Grup 2'nin serum ve karaciğer total oksidan durumu (TOS), oksidatif stres indeksi (OSİ) ve karaciğer tiyobarbitürik asit (TBARS) seviyeleri Grup 1'e göre anlamlı olarak artarken, Grup 3 ve Grup 4'te bu parametrelerin seviyeleri Grup 2'ye göre anlamlı olarak azalmıştır ($p<0,008$). Serum tümör nekrozis faktör- α (TNF- α), interlökin-6 (IL-6) ve kemerin Grup 2'de Grup 1'e göre anlamlı olarak artarken Grup 3'de TNF- α , IL-6 ve kemerin Grup 4'de TNF- α ve IL-6 seviyeleri Grup 2'ye göre anlamlı olarak azalmıştır ($p<0,008$). Grup 2'nin karaciğer FGF-21 seviyesi Grup 1'e göre anlamlı olarak azalırken ($p<0,008$), Grup 3 ve Grup 4'ün FGF-21 seviyesi Grup 2'ye göre anlamlı olarak artmıştır ($p<0,008$). Grup 2 ve Grup 3'ün yağ doku AFAB-4 düzeyi Grup 1'e göre anlamlı olarak artarken Grup 4'de Grup 2'ye göre anlamlı olarak azaldığı saptanmıştır ($p<0,008$). Grup 2'nin yağ doku irisin düzeyi Grup 1'e göre anlamlı olarak azalırken Grup 3'ün yağ doku irisin düzeyi Grup 2'ye göre anlamlı olarak artmıştır ($p<0,008$). Çalışmamızın sonuçlarına göre kurkumin tedavisinin metabolik sendroma karşı iyileştirici etki gösterdiği belirgin olarak gözlenmiştir.

Bilim Kodu : 1.020
Anahtar Kelimeler : Kurkumin, metabolik sendrom, insülin direnci, oksidatif stres, inflamasyon, adipokinler
Sayfa Adedi : 143
Danışman : Prof. Dr. Hatice PAŞAOĞLU

THE INVESTIGATION OF CURCUMIN'S EFFECT ON OXIDANT-ANTIOXIDANT
SYSTEM AND CYTOKINES IN THE FRUCTOSE INDUCED EXPERIMENTAL
MODEL

(Ph. D. Thesis)

Suzan MURATOĞLU SEVERCAN

GAZİ UNIVERSITY

GRADUATE SCHOOL OF HEALTH SCIENCES

February 2021

ABSTRACT

Metabolic syndrome (MetS) is characterized by certain disorders such as hypertension, obesity, insulin resistance and dyslipidemia. Several studies indicated that curcumin plays active role against to dyslipidemia, atherosclerosis and metabolic syndrome. The aim of this study was to investigate adipokines such as fatty acid binding protein (A-FABP-4), irisin, fibroblast growth factor-21 (FGF-21) and chemerin with possibility beneficial effects curcumin treatment on glucose homeostasis, insulin resistance, oxidative stress and inflammation in fructose induced metabolic syndrome rat models. For this purpose, 24 male adult rats were randomly divided into 4 groups: control (Group 1), 20% fructose (Group 2), 20% fructose and 100 mg / kg curcumin (Group 3), 20% fructose and 200 mg / kg curcumin (Group 4). At the end of the 8th week, animals were sacrificed and blood, adipose tissue and liver tissue samples were taken. Body weight and systolic blood pressure (SBP) were measured, the lee index was calculated. Serum glucose and plasma lipoproteins levels were determined with using an autoanalyzer. Other parameters were measured by Elisa-assay method. In our study, MetS was successfully formed by observing increased serum glucose, high blood pressure, insulin resistance and dyslipidemia in Group 2 compared to Group 1 ($p<0.008$). Serum and liver total oxidant status (TOS), oxidative stress index (OSI) and liver thiobarbituric acid (TBARS) levels in Group 2 increased significantly compared to Group 1, while the levels of these parameters in Group 3 and Group 4 were significantly decreased compared to Group 2 ($p<0.008$). Serum tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-6 (IL-6) levels and chemerin were significantly increased in Group 2 compared to Group 1, while TNF- α , IL-6 and chemerin in Group 3 and TNF- α ve IL-6 in Group 4 significantly decreased compared to Group 2 ($p <0.008$). Liver FGF-21 level of Group 2 diminished significantly compared to Group 1 ($p <0.008$), while the FGF-21 level of Group 3 and Group 4 increased significantly compared to Group 2 ($p<0.008$). Adipose tissue AFABP-4 level of Group 2 and Group 3 increased significantly compared to Group 1 on the other hand AFABP-4 decreased significantly in Group 4 compared to Group 2 ($p<0.008$). Adipose tissue irisin level in Group 2 decreased significantly compared to Group 1 whereas irisin level in Group 3 increased significantly compared to Group 2 ($p<0.008$). This study revealed that curcumin treatment has beneficial effect against MetS.

Science Code : 1.020
Key Words : Curcumin, metabolic syndrome, insulin resistance, oxidative stress, inflammation, adipokines
Page Number : 143
Supervisor : Prof. Dr. Hatice PAŞAOĞLU

TEŞEKKÜR

Doktora eğitimim ve tez çalışma sürecimde derin bilgisi, deneyimi ve desteğini benden esirgemeyen, sabır ve hoşgörüsü ile her zaman yol gösteren değerli hocam, tez danışmanım Prof. Dr. Hatice Paşaoğlu'na,

Doktora eğitimim boyunca teorik derslerimde değerli bilgi ve birikimlerini benimle paylaşan tüm Gazi Üniversitesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyelerine ve yardım ve desteklerini esirgemeyen Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Neslihan ÇELİK BUKAN'a,

Her aşamada ve ihtiyaç duyduğum her anımda bilgilerini, deneyimlerini, yardım ve desteklerini esirgemeyen değerli hocam Doç. Dr. Canan YILMAZ'a

Tezimin deneysel çalışmalarını yürütebilmek için bana destek olan Gazi Üniversitesi Deneysel Araştırmalar Birimi (GÜDAM) merkez sorumlusu Vet. Hek. Dr. Şeyda Diker başta olmak üzere tüm personeline ve Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Laboratuvarı personeline,

Laboratuvar çalışması esnasında bilgilerini, desteklerini ve yardımlarını esirgemeyen değerli Arş. Gör. Dr. Gülce Koca ve Arş. Gör. Dr. Belkıs Narlı'ya,

Çalışmanın istatistiksel değerlendirmesi de dahil birçok aşamasında büyük katkısı olması dışında tüm doktora sürecimi deneyimleri ve yardımları aracılığıyla aydınlatan, desteği ve sevgisiyle her zaman yanımda olan, motivasyonumu kaybetmememi sağlayan, sevgili eşim Dr. Öğr. Üyesi Çınar SEVERCAN başta olmak üzere, yaşamım boyunca destekleri ile yanımda olan, sevgi ve hoşgörüsünü hiçbir zaman esirgemeyen tüm aileme sonsuz teşekkür ve saygılarımı sunarım.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
TEŞEKKÜR	vi
İÇİNDEKİLER	vii
ÇİZELGELERİN LİSTESİ	x
ŞEKİLLERİN LİSTESİ	xii
RESİMLERİN LİSTESİ	xv
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	xvi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Metabolik Sendrom.....	3
2.2. Metabolik Sendrom İnsidans ve Prevalansı.....	4
2.3. Metabolik Sendrom Etiyolojisi.....	5
2.3.1. İnsülin direnci	5
2.3.2. Pankreatik β hücre disfonksiyonu.....	6
2.3.3. Protein kinaz ve fosfataz enzimlerinin neden olduğu hücreSEL fonksiyon bozukluğu.....	7
2.3.4. IRS1 ve IRS2'nin gen ekspresyonu ve fonksiyonunun baskılanması	9
2.3.5. Obezite	11
2.3.6. Hipertansiyon	16
2.3.7. Oksidatif stres	16
2.3.8. Kronik inflamasyon.....	20
2.3.9. Genetik ve epigenetik	21
2.3.10. Diyet.....	21

Sayfa

2.4. Fruktoz Metabolizması.....	22
2.4.1. Fruktoz ile indüklenen metabolik sendrom modelinde rat soyunun önemi	24
2.5. Kurkumin	25
2.5.1. Kurkumin'in metabolik hastalıklardaki rolü	26
3. YÖNTEM.....	31
3.1. Deney Hayvanları	31
3.2. Kullanılan Alet ve Cihazlar	31
3.3. Kullanılan Kimyasal Maddeler	32
3.4. Metabolik Sendrom Modelinin Oluşturulması	32
3.4.1. Seçilen deney hayvanları ve grupların oluşturulması.....	32
3.4.2. Vücut ağırlık ve sistolik kan basıncı ölçümü.....	33
3.4.3. Hayvanların feda edilmesi ve doku eldesi.....	34
3.5. Serum Parametreleri.....	35
3.6. Obezite İndeksi.....	35
3.7. Seçilen Doku Örneklerinin Homojenize Edilmesi	36
3.8. Metotların Uygulanması	36
3.8.1. Doku Homojenatlarında Protein Tayini	36
3.8.2. Serum ve karaciğer TOS analizi	38
3.8.3. Serum ve karaciğer TAK analizi.....	39
3.8.4. Serum ve karaciğer oksidatif stres indeks (OSİ) değeri	40
3.8.5. Serum ve karaciğer TBARS analizi.....	40
3.8.6. Serum ve karaciğer TNF- α analizi	42
3.8.7. Serum IL-6 analizi	44
3.8.8 Serum, karaciğer ve yağ doku irisin analizi.....	46
3.8.9. Serum ve karaciğer kemerin analizi	49

Sayfa

3.8.10. Serum, karaciğer, yağ doku fibroblast büyüme faktörü-21 (FGF-21) analizi.....	51
3.8.11. Serum, karaciğer ve yağ doku adiposit yağ asidi bağlayıcı protein 4 (A-FABP4) analizi.....	53
3.9. Verilerin Analizi.....	55
4. BULGULAR	57
4.1. Vücut ağırlıkları ve Sistolik Kan Basıncı Bulguları	60
4.2. Obezite İndeksi Bulguları	63
4.3. Serum İnsülin, Glukoz, İnsülin Direnci Testi (HOMA-IR) bulguları	65
4.4. Serum Lipit Profili Bulguları	70
4.5. Serum Oksidan ve Antioksidan Parametreleri Bulguları	73
4.6. Serum Sitokin Parametreleri Bulguları.....	77
4.7. Yağ Dokusu Sitokin Parametreleri Bulguları	88
4.8. Karaciğer Dokusu Oksidan-Antioksidan Parametreleri Bulguları	92
4.9. Karaciğer Dokusu Sitokin Parametreleri Bulguları Parametreleri Bulguları	95
5. TARTIŞMA.....	99
6. SONUÇ.....	109
KAYNAKÇA.....	111
EKLER.....	139
EK-1. Yerel Etik Kurul Onayı	140
ÖZGEÇMİŞ	142

ÇİZELGELERİN LİSTESİ

Çizelge	Sayfa
Çizelge 2.1. Dünya Sağlık Örgütü tarafından tanımlanan metabolik sendrom tanı kriterleri.....	3
Çizelge 2.2. NCEP tarafından tanımlanan metabolik sendrom tanı kriterleri...	4
Çizelge 2.3. IDF tarafından tanımlanan metabolik sendrom tanı kriterleri	4
Çizelge 3.1. Deney grupları ve yapılan işlemler	32
Çizelge 3.2. Karaciğer ve yağ doku süpernatant Lowry protein deneyi	37
Çizelge 3.3. TOS RelAssay Diagnostics kit içeriği	39
Çizelge 3. 4. TAK RelAssay Diagnostics kit içeriği	40
Çizelge 3.5. TBARS kit standartlarının hazırlanışı	41
Çizelge 3.6. TBARS analizi.....	41
Çizelge 3.7. TNF- α kit standartlarının hazırlanışı.....	43
Çizelge 3.8. TNF- α analizi	43
Çizelge 3.9. IL-6 kit standartlarının hazırlanışı.....	45
Çizelge 3.10. IL-6 analizi	45
Çizelge 3.11. İrisin kit standartlarının hazırlanışı	47
Çizelge 3.12. İrisin analizi.....	48
Çizelge 3.13. Kemerin kit standartlarının hazırlanması	50
Çizelge 3.14. Kemerin analizi	50
Çizelge 3.15. FGF-21 kit standartlarının hazırlanması	52
Çizelge 3.16. FGF-21 analizi	52
Çizelge 3.17. A-FABP4 kit standartlarının hazırlanması.....	54
Çizelge 3.18. A-FABP4 analizi	54
Çizelge 4.1. Grupların vücut ağırlık ve sistolik kan basıncı ortalama $\pm$ standart hata değerleri.....	57
Çizelge 4.2. Grupların serum lipid profilleri, glukoz, insülin, HOMA-IR ortalama $\pm$ standart hata değerleri.....	58

Çizelge	Sayfa
Çizelge 4.3. Grupların serum parametreleri ortalama±standart hata değerleri	58
Çizelge 4.4. Grupların karaciğer doku parametreleri ortalama±standart hata değerleri	59
Çizelge 4.5. Grupların yağ doku parametreleri ortalama±standart hata değerleri	59
Çizelge 4.6. Grupların vücut ağırlıkları ve sistolik kan basıncı ölçümlerinin medyan ve çeyrekler aralığı	61
Çizelge 4.7. Grupların Lee indeksi medyan ve çeyrekler aralığı	63
Çizelge 4.8. Serum Glukoz, insülin ve HOMA-IR medyan ve çeyrekler aralığı değerleri	65
Çizelge 4.9. Serum TK, VLDL-K, LDL-K ve HDL-K ve TG medyan-çeyrekler aralığı değerleri.....	70
Çizelge 4.10. Serum TAK, TOS, OSİ ve TBARS medyan- çeyrekler aralığı değerleri	73
Çizelge 4.11. Serum TNF- α , IL-6 ve FGF-21 medyan- çeyrekler aralığı değerleri	77
Çizelge 4.12. Serum Kemerin, İrisin ve A-FABP4 medyan- çeyrekler aralığı değerleri	78
Çizelge 4.13. Karaciğer doku TAK, TOS, OSİ ve TBARS medyan- çeyrekler aralığı değerleri	92
Çizelge 4.14. Karaciğer doku TNF- α , FGF 21 ve A-FABP4 medyan-çeyrekler aralığı değerleri.....	95
Çizelge 4.15. Karaciğer doku kemerin ve irisin medyan- çeyrekler aralığı değerleri	95

ŞEKİLLERİN LİSTESİ

Şekil	Sayfa
Şekil 2.1. Kinazların insülin sinyal kaskatlarındaki rolü ve FOXO1 ile etkileşimi.....	8
Şekil 2.2. Metabolik bozuklukta gerçekleşen oksidatif stres	18
Şekil 2.3. Glukoz ve Fruktoz'un halkalı yapısı	23
Şekil 2.4. Fruktoz metabolizması	24
Şekil 2.5. Kurkuminoidlerin kimyasal yapısı.	26
Şekil 3.1. İnsülin standart eğri grafiği	35
Şekil 3.2. Doku süpernatant protein standart eğri grafiği.....	38
Şekil 3.3. TBARS standart eğri grafiği.....	42
Şekil 3.4. TNF- α standart eğri grafiği.....	44
Şekil 3.5. IL-6 standart eğri grafiği.....	46
Şekil 3.6. İrisin standart eğri grafiği	49
Şekil 3.7. Kemerin standart eğri grafiği	51
Şekil 3.8. FGF-21 standart eğri grafiği	53
Şekil 3.9. A-FABP4 standart eğri grafiği.....	55
Şekil 4.1. Grupların haftalık vücut ağırlık değişimi.....	60
Şekil 4.2. Grupların sistolik kan basınçlarındaki değişim.....	60
Şekil 4.3. Grupların 8. hafta sonrası ağırlıkları	62
Şekil 4.4. 4. hafta sonrası sistolik kan basıncı değerleri.....	62
Şekil 4.5. 8. hafta sonrası sistolik basıncı değerleri.....	63
Şekil 4.6. Lee indeksi değerleri	64
Şekil 4.7. 8. hafta sonrası sistolik kan basıncı ve lee indeksi arasındaki korelasyon	65
Şekil 4.8. Serum glukoz düzeyleri	66
Şekil 4.9. 8. hafta sonrası sistolik kan basıncı ve glukoz arasındaki korelasyon	67

Şekil	Sayfa
Şekil 4.10. Serum insülin düzeyleri	68
Şekil 4.11. Serum HOMA-IR düzeyleri	69
Şekil 4.12. Lee indeks ve HOMA-IR arasındaki korelasyon	69
Şekil 4.13. Serum HDL-K düzeyleri	70
Şekil 4.14. Serum TK düzeyleri	71
Şekil 4.15. Serum VLDL-K düzeyleri	72
Şekil 4.16. Serum LDL-K düzeyleri	72
Şekil 4.17. Serum TG düzeyleri	73
Şekil 4.18. Serum TAK düzeyleri	74
Şekil 4.19. Serum TOS düzeyleri.....	75
Şekil 4.20. Serum OSI değerleri	75
Şekil 4.21. Serum TBARS düzeyleri	76
Şekil 4.22. Serum TOS ve TBARS arasındaki korelasyon	77
Şekil 4.23. Serum irisin düzeyleri.....	78
Şekil 4.24. Serum A-FABP4düzeyleri	79
Şekil 4.25. Serum TNF- α düzeyleri.....	80
Şekil 4.26. TOS ve TNF- α arasındaki korelasyon.....	80
Şekil 4.27. OSI ve TNF- α arasındaki korelasyon	81
Şekil 4.28. Serum TBARS ve TNF- α korelasyon	81
Şekil 4.29. İnsülin ve TNF- α arasındaki korelasyon.....	82
Şekil 4.30. HOMA-IR ve TNF- α arasındaki korelasyon	82
Şekil 4.31. Serum IL-6 düzeyleri.....	83
Şekil 4.32. TOS ve IL-6 arasındaki korelasyon.....	83
Şekil 4.33. TBARS ve IL-6 arasındaki korelasyon	84
Şekil 4.34. İnsülin ve IL-6 arasındaki korelasyon.....	84
Şekil 4.35. HOMA-IR ve IL-6 arasındaki korelasyon.....	85

Şekil	Sayfa
Şekil 4.36. Serum FGF-21 düzeyleri.....	86
Şekil 4.37. Serum TOS ve FGF-21 arasındaki korelasyon	86
Şekil 4.38. Serum TBARS ve FGF-21 arasındaki korelasyon	87
Şekil 4.39. Serum kemerin ve FGF-21 arasındaki korelasyon.....	87
Şekil 4.40. Serum kemerin düzeyleri	88
Şekil 4.41. Yağ doku irisin düzeyleri	89
Şekil 4.42. Yağ doku FGF-21 düzeyleri	90
Şekil 4.43. Yağ doku A-FABP4 düzeyleri	91
Şekil 4.44. Yağ doku FGF-21 ve A-FABP4 arasındaki korelasyon	91
Şekil 4.45. Karaciğer TAK düzeyleri	92
Şekil 4.46. Karaciğer TBARS düzeyleri	93
Şekil 4.47. Karaciğer TOS düzeyleri.....	94
Şekil 4.48. Karaciğer OSİ düzeyleri	94
Şekil 4.49. Karaciğer TNF- α düzeyleri	96
Şekil 4.50. Karaciğer A-FABP4 düzeyleri	96
Şekil 4.51. Karaciğer kemerin düzeyleri	97
Şekil 4.52. Karaciğer irisin düzeyleri.....	97
Şekil 4.53. Karaciğer irisin düzeyleri.....	98
Şekil 4.54. İnsülin ve karaciğer doku FGF-21 arasında korelasyon.....	98

RESİMLERİN LİSTESİ

Resim	Sayfa
Resim 3.1. Vücut ağırlıklarının ölçümü	33
Resim 3.2. Sistolik kan basıncının ölçülmesi.....	34
Resim 3.3. Kardiyak kan eldesi	34
Resim 3.4. Burun-anüs arası mesafenin ölçümü	36

SİMGELER VE KISALTMALAR

Bu çalışmada kullanılmış bazı simgeler ve kısaltmalar, açıklamaları ile birlikte aşağıda sunulmuştur.

Simgeler	Açıklama
ABTS	2,2V-azinobis 3-etilbenzotiazolin-6-sülfonat
CuSO₄·5H₂O	Bakır (II) Sülfat Pentahidrat
Fe⁺²	Ferröz demir
Fe⁺³	Ferrik demir
HCl	Hidroklorik asit
H₂O₂	Hidrojen peroksit
HOCl	Hipoklorik asit
Na₂CO₃	Sodyum karbonat
NaOH	Sodyum hidroksit
O₂⁻	Süperoksit radikali
¹O₂	Tekli oksijen
OH⁻	Hidroksil radikali
OOH⁻	Perhidroksi radikali
ONOO⁻	Peroksinitrit
ROO⁻	Peroksil radikali

Kısaltmalar	Açıklama
Agt	Anjiyotensinojen
A-FABP	Serum yağ asidi bağlayıcı protein
ATP	Adenosin trifosfat
BSA	Bovine serum albümin
CDC	Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri
DNA	Deoksiribonükleik asit
ER	Endoplazmik retikulum
ETS	Elektron taşıma sistemi
FABP	Yağ asidi bağlayıcı protein

Kısaltmalar	Açıklama
FGF-21	Fibroblast Büyüme Faktörü-21
FNDC5	Fibronektin tip III domain protein 5
FOXO1	Çatal baş şeklindeki kutu proteinleri 1
HDL-K	Yüksek yoğunluklu lipoprotein
Hmox-1	Hem oksijenaz-1
IDF	Uluslararası Diyabet Federasyonu
IL-6	İnterlökin-6
IR	İnsülin Reseptörü
IRS1	İnsülin reseptör substrat-1
IRS2	İnsülin reseptör substrat-2
LDL-K	Düşük yoğunluklu lipoprotein
LPL	Lipoprotein lipaz
MAPK	Mitojenle aktive edilen protein kinaz
MDA	Malondialdehit
MetS	Metabolik Sendrom
MKP3	MAPK fosfataz 3
MUFA	Tekli doymamış yağ asitleri
NAYKH	Alkole bağlı olmayan yağlı karaciğer hastalığı
NCEP	Ulusal Kolesterol Eğitim Programı
NEDD4	Nöral öncü hücre ile ifade edilen aşağı regüle protein 4
NF-kB	Nükleer faktör-kappa B
NHANES	Ulusal Sağlık ve Beslenme İnceleme Anketi
NO	Nitrik oksit
NOX	NADPH oksidaz
OSİ	Oksidatif stress indeks
p38 MAPK	p38 mitojen aktive protein kinaz
PDK1/PDK2	Fosfoinozit bağımlı protein kinaz
PI3K	Fosfatidilinozitol-3 kinaz
PIP2	Fosfatidilinozitol 4,5-difosfatın
PIP3	Fosfatidilinozitol 3,4,5-trifosfatın
PKC	Protein kinaz C
PP2A	Protein fosfataz 2A

Kısaltmalar**Açıklama****PTEN**

Fosfataz ve tensin homoloğu

PTP1B

protein tirozin fosfat 1B

RAS

Guanintrifosfataz

ROT

Reaktif Oksijen Türleri

SCP4

Nükleer fosfataz

SOD

Süperoksit dismutaz

TAK

Total antioksidan kapasitesi

TBARS

Tiyobarbitürik Asit Reaktif Maddeler

T1DM

Tip 1 diyabet

T2DM

Tip 2 diyabet

TG

Plazma trigliserit

TOS

Total oksidan seviyesi

TNF- α Tümör nekrozis faktör- α **VKİ**

Vücut kitle indeksi

VLDL-K

Çok düşük yoğunluklu lipoprotein

1. GİRİŞ

Metabolik sendrom (MetS) abdominal yağlanma, hiperglisemi, hipertrigliseridemi, düşük HDL kolesterol ve bir dizi metabolik risk faktörlerinin bütününden oluşur. Metabolik sendromunun tanısında 5 kriter kullanılır. Bel çevresinin erkeklerde 102 cm ve kadınlarda 88 cm'den daha yüksek olması, plazma trigliserit (TG) 150 mg/dL yüksek olması ya da yükselen TG için ilaç kullanımı, erkeklerde plazma HDL kolesterolün 40 mg/dL ve kadınlarda 50 mg/dL düşük olması ya da HDL seviyesinin düşüklüğü nedeniyle ilaç kullanımı, yükselen kan basıncı (sistolik 130 mm Hg üzerinde olması ve diyastolik kan basıncının 85 mm Hg üzerinde olması) ya da kan basıncının düşürülmesi için ilaç kullanımı, açlık kan glukozunun 100 mg/dL üzerinde olması ya da yükselen kan glukozu için ilaç kullanımı olarak belirlenmiştir [1].

İnsülin direnci MetS'nin patagonezinde önemli bir rol oynamaktadır ve ortaya konulan kanıtlar insülin direncini artan yağ birikimi, obezite ve fruktoz tüketimi ile ilişkilendirmektedir [2]. Fazla fruktoz tüketiminin insülin direnci ve diyabet insidansının yükselmesine neden olduğu bildirilmiştir [3]. Reaktif oksijen türleri (O_2^- , H_2O_2 ve $OH^\cdot$ gibi) antioksidan kapasiteyi aşarsa oksidatif strese neden olmaktadır ve DNA (deoksiribonükleik asit), protein ve lipit gibi biyomoleküllerin yapılarını bozmaktadır [4]. Artan oksidatif stres $TNF-\alpha$ (Tümör nekrozis faktör- α) ve IL-6 (İnterlökin-6) gibi inflamatuvar sitokinlerinin sekresyonunda artışa neden olup yüksek fruktoz alımı ve metabolik sendrom ile ilişkilendirilmektedir [5].

Yağ dokudan sentezlenen adipokinler plazmada konsantrasyonunun değişmesi nedeniyle MetS'de önemli rol oynamaktadır. Metabolik sendromda, adiponektin gibi adipokinlerin, lipit ve glukoz metabolizmasına önemli katkıda bulunması ve insülin duyarlılığını geliştirilmesinde önemli rol oynarken [6], plazma leptin düzeyinin artışı insülin direnci gelişmesi ile ilişkilendirilmiştir [7]. Bu nedenle metabolik sendromda bu adipokinlerin etkinliğinin araştırılması önem kazanmıştır.

Kurkumin, turuncu-sarı pigmentli bir baharattır. Kurkumin, sayısız moleküler hedefi ve biyolojik aktivitesinin çeşitliliği nedeniyle eşsiz bir fitokimyasaldır. Kurkuminin anksiyete ve depresyon [8], osteoartrit [9], metabolik sendrom [10], dislipidemi

[11], ateroskleroz [12] gibi çeşitli hastalıkların iyileştirilmesinde etkinliği ortaya konulmaya çalışılmıştır.

Kurkumin aynı zamanda metabolik sendromun birçok belirgin özelliğinin değiştirilmesi için, önerilere konu olan önemli bir bitkidir. Kurkumin'in plazma LDL kolesterol ile TG'nin düşürülmesi, HDL kolesterolün artırılmasıyla ilgili çalışmalar bulunmaktadır [13]. Aynı zamanda insülin duyarlılığının geliştirilmesinde [14] ve obezite [15, 16] ve hipertansiyonun [17] önlenmesinde önemli bulgular elde edilmiştir. Kurkumin ile ilgili yağ dokudan salınan adipokinlerin düzenlenmesine ilişkin literatür bilgisi var olmasına karşın [18] çalışmamızda belirlenen adipokinler ile ilgili bilgiye literatürde rastlanmamaktadır.

Biz bu nedenle çalışmamızda 8 hafta boyunca fruktoz ile indüklenen metabolik sendromlu ratlarda 100 mg/kg ve 200 mg/kg kurkumin uygulamasıyla serum, karaciğer ve yağ doku süpernatant yağ asidi bağlayıcı protein4 (A-FABP4); serum, karaciğer ve yağ doku İrisin; serum, karaciğer ve yağ doku Fibroblast Büyüme Faktörü-21 (FGF-21); serum ve karaciğer Kemerin gibi adipokinlerdeki değişiklikleri gözlemlemeyi, serum ve karaciğer tümör nekrozis faktör- α (TNF- α) ve serum interleukin-6 (IL-6) gibi proinflamatuvar sitokinleri, serum ve karaciğer total antioksidan kapasitesi (TAK) ve total oksidan seviyesi (TOS), oksidatif stress indeks (OSI) ve serum ve karaciğer TBARS gibi oksidatif stresi belirleyen parametreleri incelemeyi planladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Metabolik Sendrom

Metabolik sendrom abdominal obezite, hipertansiyon, hiperglisemi, inflamasyon, koagülopati, dislipidemi ve yüksek trigliserit seviyesini içeren kardiyometabolik risk faktörü durumu olarak tanımlanmaktadır [13-19]. Son yıllarda hastalığın prevalansı gittikçe artış göstermiştir [20]. Tüm dünyadaki yetişkin nüfusunun yaklaşık dörtte birinin metabolik sendromdan etkilendiği bildirilmiştir [21]. MetS ile koroner arter hastalığı, konjestif kalp yetmezliği ve mortalitenin yanı sıra tip 2 diyabet (T2DM), alkole bağlı olmayan yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH), maligniteler, osteoartrit ve üreme bozuklukları arasında doğrudan bir bağlantı olduğunu gösteren birçok kanıt vardır [22-25]. MetS'nin kesin patofizyolojisi henüz netleşmemiş olsa da insülin direnci, inflamasyon ve oksidatif stresin oluşmasına katkı sağladığı belirtilmiştir [26]. MetS teşhisi için Diyabet Federasyonu, Dünya Sağlık Örgütü, Avrupa İnsülin Direnci Çalışma Grubu, Amerikan Kalp Birliği gibi farklı kurumlar tarafından çeşitli tanımlayıcı kriterler önerilmiştir [13-19]. Farklılıklara rağmen hemen hemen tüm tanımlar aynı bileşenleri içermektedir.

Çizelge 2.1. Dünya Sağlık Örgütü tarafından tanımlanan metabolik sendrom tanı kriterleri

Dünya Sağlık Örgütü (1999)	
Aşağıdakilerden herhangi iki veya daha fazlasıyla birlikte insülin direnci veya glukoz>6.1mmol/L (110 mg/dl), 2 saatlik glukoz>7.8 mmol (140 mg/dl) bulunması	
1. HDL (Yüksek yoğunluklu lipoprotein) kolesterol	Erkeklerde <0.9 mmol/L (35 mg/dl) Kadınlarda <1.0 mmol/L (40 mg/dl)
2. Trigliserit	>1.7mmol/L (150 mg/dl)
3. Bel/kalça oranı	Erkeklerde >0.9 Kadınlarda >0.85 Vücut kitle indeksi (VKİ) >30 kg/m ²

Çizelge 2.2. NCEP tarafından tanımlanan metabolik sendrom tanı kriterleri

NCEP (Ulusal Kolesterol Eğitim Programı) ATP32005:	
Aşağıdakilerden üç veya daha fazlasının varlığı	
1. Kan şekeri	5.6 mmol/L'den (100 mg/dl) yüksek veya yüksek kan şekeri için ilaç tedavisi
2. HDL kolesterol	Erkeklerde <1.0 mmol/L (40 mg/dl) Kadınlarda <1.3 mmol/L (50 mg/dl) Düşük HDL kolesterol için ilaç tedavisi
3. Trigliserit	>1.7mmol/L (150 mg/dl) veya Yüksek trigliserit için ilaç tedavisi
4. Bel çevresi	Erkeklerde >102 cm Kadınlarda >88 cm
5. Kan basıncı	>130/85 mmHg veya Hipertansiyon için ilaç tedavisi

Çizelge 2.3. IDF tarafından tanımlanan metabolik sendrom tanı kriterleri

IDF (Uluslararası Diyabet Federasyonu) 2006	
Bel çevresi erkeklerde >94 cm veya kadınlarda >80 cm ile birlikte aşağıdakilerden ikisinin veya daha fazlasının varlığı	
1. Kan Şekeri	5.6 mmol/L'den (100 mg/dl) veya Diyabet tanısı
2. HDL kolesterol	Erkeklerde <1.0 mmol/L (40 mg/dl) Kadınlarda <1.3 mmol/L (50 mg/dl) Düşük HDL kolesterol için ilaç tedavisi
3. Trigliserit	>1.7mmol/L (150 mg/dl) veya Yüksek trigliserit için ilaç tedavisi
4. Kan basıncı	>130/85 mmHg veya Hipertansiyon için ilaç tedavisi [27]

2.2. Metabolik Sendrom İnsidans ve Prevalansı

Metabolik sendrom insidansı genellikle obezite ve T2DM insidansı ile benzerlik göstermektedir. Ulusal Sağlık ve Beslenme İnceleme Anketi (NHANES) verilerine göre 1988-2010 yılları arasında ABD'de ortalama VKİ hem kadınlarda hem erkeklerde yılda %0.37 oranında artarken, kadınlarda bel çevresi yılda sırasıyla %0.37 ve %0.27 oranında artmıştır [28]. 2017'de yayınlanan Hastalık Kontrol ve

Önleme Merkezleri (CDC) Ulusal Diyabet Raporuna göre, yaklaşık 30,2 milyon 18 yaş ve üzeri yetişkinlerde veya ABD yetişkinlerinin %12.2'sinde T2DM vardır [29]. Bu kişilerin dörtte biri (%23,8) şeker hastası olduğunun farkında değildir. T2DM insidansı yaşla birlikte artmış, ABD'de yaşayan yaşlılar arasında (65 yaş ve üstü) %25.2'ye ulaşmıştır. Prediyabet veya MetS prevalansı yaklaşık üç kat daha fazladır. Yani, ABD yetişkinlerinin yaklaşık üçte birinde metabolik sendrom vardır [30].

Dünya genelinde 195 ülkede yapılan obezite anketine göre; 2015 yılında 604 milyon yetişkin ve 108 milyon çocuk obezdir. 1980'den bu yana obezite prevalansı 73 ülkede iki katına çıkarken diğer birçok ülkede de artmıştır. Prevalans 1980'de %1,1'den 2015'te %3,85'e çıkmıştır. 1990 ve 2015 yılları arasında, yüksek VKİ ile ilişkili küresel ölüm oranı %28,3 oranında artmıştır [31].

2000 yılında Türkiye genelinde yapılan TEKHARF çalışmasına göre 30 yaş ve üzeri 9.2 milyon kişide metabolik sendrom gözlenmiştir [20]. Kadınlarda metabolik sendrom prevalansı %40 iken erkeklerde %28'dir. 2010 yılında 4057 kişiyle yapılan Metabolik Sendrom Derneği Türkiye Sağlık Çalışması'nda erkeklerde bel çevresi >94 cm, kadınlarda ise >80 cm kriter olarak alınmıştır. Çalışma sonucunda metabolik sendrom prevalansı erkeklerde %41.4, kadınlarda %43.5 olarak belirlenmiştir. 60-64 yaşlarındaki kişilerde ise %57'dir. Ayrıca çalışmada erkeklerin %34.5'inin, kadınların %63.6'sının obez olduğu belirtilmiştir [32, 33].

2.3. Metabolik Sendrom Etiyolojisi

Son yıllarda metabolik sendromla ilgili çalışmalar artsa da hala etiyolojisi tam olarak anlaşılmamıştır. Ancak insülin direnci, yağ doku disfonksiyonu, kronik inflamasyon, oksidatif stres, genetik faktörler, diyet gibi birçok faktör ve mekanizmanın MetS gelişimine katkı sağladığı bildirilmiştir [34].

2.3.1. İnsülin direnci

İnsülin; amino asit alımı, protein sentezi, proteoliz, yağ dokuda lipoliz, lipoprotein lipaz aktivitesi, çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL-K) sekresyonu, kas ve yağ

doku glukoz alımı, kas ve karaciğer glikojen sentezi ve endojen glukoz üretimi üzerinde etkileri olan bir pleiotropik moleküldür [35]. Beslenme sonrası kan glukozundaki artış pankreas β hücrelerinden insülin salınımını uyarır. İnsülin, glukoz ile birlikte glikoliz için dolaşımdan hücrelere glukoz alınımını uyarır veya karaciğer, kas ya da yağ dokuda glikojen olarak depolanır. Bu hepatik glukoneogenezin baskılanmasıyla sonuçlanır. Tüm bu fizyolojik işlemler kan glukozunu normal bazal seviyeye indirmek için birlikte çalışır. GLUT4 başlıca kas ve yağ dokudan ekspre edilen en önemli glukoz taşıyıcılarından biridir. İnsülinin uyarılmasıyla birlikte GLUT4, glukozu hücre dışından içeriye taşımak için sitozolden hücre zarına hareket eder. Bu, glukoz alımında ve kas glikojen sentezinde hız sınırlayıcı adımdır [36, 37]. İnsülin sadece glukoz metabolizmasını düzenlemekle kalmaz aynı zamanda lipid metabolizmasını da düzenler. İnsülin artışı ile birlikte lipogenez artarken, lipoliz durur. İnsülin direncine bağlı olarak sirkülasyonda glukoz artışına neden olur, insülin sentezi azalır ve sonuçta hiperglisemi gelişir. Bu durumda pankreastan daha fazla insülin salgılanmasını sağlayarak hiperinsülinemi gelişmesine neden olur. İnsüline duyarlı dokular, insüline etkili bir şekilde yanıt veremezler. İnsülin aracılı glukoz alımı, glikoliz ve glikojen sentezi bozulur. Zamanla insülin direnci daha da kötüleşir, pankreas β hücreleri yavaş yavaş strese girer ve apoptozis gerçekleşir. Bu durum hücreler tamamen fonksiyonlarını kaybedene kadar devam eder [38, 39]. İnsülin olmasa da, hiperglisemi devam eder. Bu nedenle geç evre T2DM hastaları tip 1 diyabet (T1DM) hastalarına benzerlik göstererek kan glukozunu normal seviyeye düşürebilmek için dışarıdan insülin enjeksiyonuna ihtiyaç duyarlar. Hastalığın ileri dönemlerinde, şiddetli insülin direnci nedeniyle insülin enjeksiyonu bile kan şekeri kontrolüne yardımcı olmayabilir. İnsülin duyarlılığını veya β hücre fonksiyonunu iyileştirmek için diyet ve fiziksel aktivite gibi hayat tarzı değişikliği de gereklidir [34].

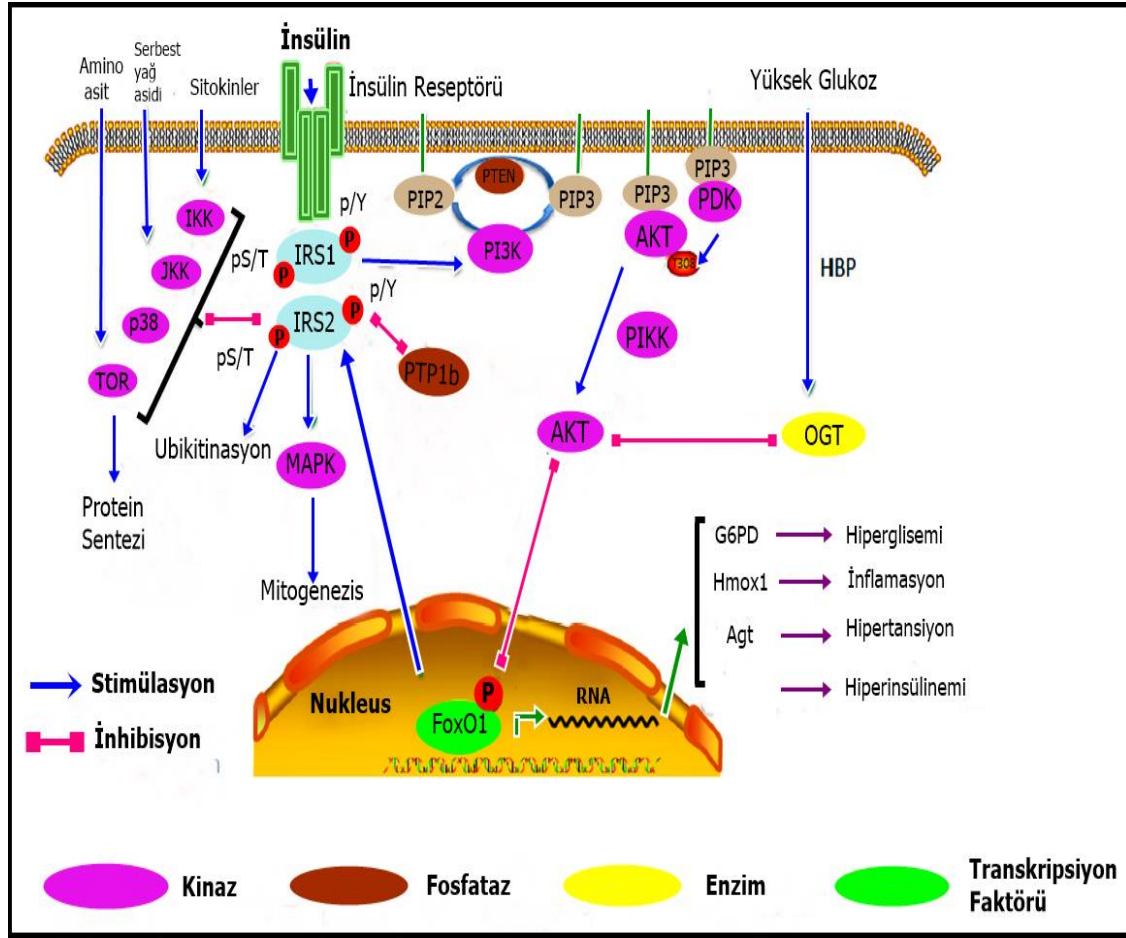
2.3.2. Pankreatik β hücre disfonksiyonu

Pankreatik β hücreleri metabolik sendromla yakından ilişkilidir. β hücre fonksiyonu cinsiyet, vücut yağ oranı, kan lipitleri, kan basıncı, insülin direnci ve glukoz metabolizmasından bağımsız olarak MetS'nin şiddeti ile yüksek oranda ilişkilidir [40]. Obez bireylerde vücuda alınan glukoz, yağ asitleri ve aminoasitler pankreatik β hücreleri uyarılarak insülin sekresyonu arttırılır ve hiperinsülinemiye neden olur

[41]. Bu nedenle pankreatik β hücrelerinin iyileştirilmesi MetS'nin tedavisinde önemlidir.

2.3.3. Protein kinaz ve fosfataz enzimlerinin neden olduğu hücresel fonksiyon bozukluğu

İnsülin hücre zarındaki insülin reseptörüne (IR) bağlandığında insülin reseptör tirozin kinazı aktive eder. Sonrasında, insülin reseptör substrat-1 (IRS1) ve insülin reseptör substrat-2 (IRS2) tirozinin fosfatlanmasıyla aktif hale gelir. Fosfatidilinozitol-3 kinaz (PI3K) ve guanintrifosfataz (RAS) insülin aracılığıyla aktive olan iki ana yolak enzimleridir. Aktif IRS1 ve IRS2 ile bu enzimlerde fosfatlanarak uyarılır. Fosforile PI3K, fosfatidilinozitol 4,5-difosfatın (PIP2) ve fosfatidilinozitol 3,4,5-trifosfatın (PIP3) dönüşümünü katalizler. Sonrasında ise fosfoinozitol bağımlı protein kinazı (PDK1/PDK2) aktifler [42, 43] ve böylelikle Akt de fosfatlanmış olur. Akt'nin fosfatlanması GLUT4 translokasyonunun yükselmesi, glikojen sentezi, protein sentezi, yağ asitlerinin sentezi ve bunun yanı sıra apoptozis ve hepatik glukoneogenezin inhibe olmasına aracılık eder. Akt fosforilasyonu ile gerçekleşen metabolik etkilerden biri de çatal baş şeklindeki kutu proteinleri 1'in (Forkhead box, FOXO1) fosforilasyonudur. Fosforile FOXO1, glukojenik ve lipojenik genlerin transkripsiyonu için gereklidir. Fosforile FOXO1 çekirdekten sitoplazmaya geçer ve karaciğerde glukoz üretimini durdurur [44]. Bu fosforilasyon olaylarının çoğu insülin duyarlılığının göstergesi olarak kullanılmaktadır [45]. RAS mitojenle aktive edilen protein kinaz (MAPK) sinyal yolu esas olarak insülinin mitogenez ve hücre büyümesi üzerindeki etkisine aracılık eder (Şekil 2.1).



Şekil 2.1. Kinazların insülin sinyal kaskatlarındaki rolü ve FOXO1 ile etkileşimi.

İnsülin direnci varlığında fosforilasyon sinyalleri bozulup GLUT4 ekspresyonunun azalmasına ya da translokasyonel bozulmalara neden olarak glukoz üretimi, glikojen depolanmasının baskılanması ve protein sentezinin durdurulmasına sebep olur. GLUT4 insülin tarafından aktive olur ve kandaki glukoz konsantrasyonunun azalması için gereklidir ve bu sürece p38 MAPK (p38 mitojen aktive protein kinaz) dahil olmaktadır [46]. İnsülin direnciyle FOXO1 nükleusa geri yönlendirilerek glukoneogenesis genlerini ve VLDL-K sekresyonunu artırmaktadır [38, 47]. İnsülin direnci mekanizması tamamen anlaşılamamasına rağmen birçok faktörün etkileşim halinde olduğu bilinmektedir. Örneğin hiperinsülinemi IRS'nin serin/treonin fosforilasyonu ve tirozin fosforilasyonunun engellenmesi ile sonuçlanır. Bu durum ise PI3K ve sonrasında Akt ve daha sonrasında FOXO1'in inaktif olmasına neden olmaktadır. Proinflamatuvar sitokinlerden tümör nekrozis faktör- α (TNF- α) ve bazı genetik defektler (Akt gibi) insülin direncini tetikleyen diğer ajanlardır [48].

İnsülin direnci yağ doku, karaciğer, kas, beyin, immün sistem ve bağırsak gibi insüline duyarlı olduğu dokularda sistemik insülin direncine karşı tek başına ya da birlikte çalışabilir. İnsülin direnci, santral sinir sisteminin iştahın düzenlenmesi ve besin alımı davranışına bağlı olarak obeziteye neden olan ana organ olduğu; yağ dokuda hiperlipidemi ve inflamasyona, karaciğerde hiperglisemiye, kalpte kalp ritim bozukluğuna, pankreasta hücre yenilenmesinin bozulduğuna, iskelet kasında kusurlara ve kemikte glukoz dengesinin bozulmasına neden olduğu belirtilmiştir [45].

İnsülin sinyalleri aynı zamanda fosfatazlar ile de yönetilir. Fosfatlanmış tirozin kalıntıları protein tirozin fosfat 1B (PTP1B) ve T hücreleri protein tirozin fosfataz (TCTP) tarafından IRS1 ve IRS2 defosforile olur ve bu şekilde insülin sinyalleri durur. Her iki enzimde tedavi için hedeflenmektedir [49]. Pankreasta FOXO1, β hücrelerinin farklılaşmasını sağlar ve insülin sekresyonunun artışı destekler [50], T2DM'de de hiperinsülinemiye neden olduğu düşünülmektedir. Fosforile FOXO1, protein fosfataz 2A (PP2A), MAPK fosfataz 3 (MKP3) veya nükleer fosfataz (SCP4) tarafından defosforile olabilir ve böylece karaciğerde glukoneogenez aktivasyonu ile sonuçlanır (Şekil 2.1.) [51].

2.3.4. IRS1 ve IRS2'nin gen ekspresyonu ve fonksiyonunun baskılanması

IRS1 ve IRS2'nin insülin sinyalleri kaskatlarında çok önemli rolü vardır. Fareler ile yapılan bir çalışmada IRS1 ve IRS2'nin sistemik delesyonu embriyonik ölümlere neden olmuştur [52]. IRS1 ve IRS2'de ki fonksiyon kayıpları birçok doku da hasara neden olmaktadır [45]. Örneğin, IRS1 ve IRS2 kayıplarının kalp yetmezliğine neden olduğu gösterilmiştir. Kronik hiperinsülineminin p38 MAPK'yi aktive ettiği ve bu aktif enzimin ubikitinasyona neden olarak IRS1 ve IRS2 proteinlerinin azalmasını sağladığı gösterilmiştir [53]. İnsülin direncine sahip insanlar ve kemirgenlerde, IRS1'in aracılık ettiği glukoz alımında bozulma gözlenirken, IRS2'nin aracılık ettiği böbrek proksimal tübüllerdeki tuz emiliminin korunduğu ifade edilmiştir. Bu durum, insülin direncinin tuz yüklemesine neden olarak hipertansiyon gelişimi için bir risk faktörü olduğunu göstermektedir [54]. IRS1 ve IRS2'nin insülin reseptörüne bağlanması insülin duyarlılığının gelişmesi için kritik bir role sahiptir. Araştırmalar APPL1 isimli bir adaptör proteinin fosforilasyonu

sonucunda IR'ye bağlandığını göstermiştir. Adiponektin bu fosfarilasyonu sağlamaktadır [55] ve bu durum obezite gelişimindeki risk fakörünü azaltmaktadır [56].

IRS1 ve IRS2'nin ekspresyon veya fosforilasyonunu engelleyen faktörler, insülin direncine neden olan durumlardır. Memeli PTEN'i (fosfataz ve tensin homoloğu) bir protein fosfatazıdır. Bunun dışında PIP3'den inozitol halkanın D3 konumundaki fosfat grubunu kopararak lipitler için de fosfataz işlevi görmektedir. PTP1b'ye benzer şekilde, PTEN enzimi aynı zamanda IRS1'in defosforilasyona uğramasına neden olur ve insülin sinyal kaskatları oluşumunu engeller. Öte yandan, NEDD4 (Nöral öncü hücre ile ifade edilen aşağı regüle protein 4) ubiquitin ligaz enzimi, PTEN'de ubiquitinasyona neden olarak aktivesini engelleyebilir [57]. İskelet kasındaki yüksek dozda statinler (örneğin Rosuvastatin) PTEN'i regüle ederek insülin direncine neden olabilmektedir. IRS ile ilişkili bazı proteinlerde insülin sinyalini düzenlemede rol oynayabilmektedir. Bu proteinler IRS'lerin tirozin fosfatlanması ve PI3K etkileşmesinde önemli rol oynamakta [58, 60] ve RNA metabolizması ile translasyonda görev almaktadır [61].

Hem IRS1 hem de IRS2 yokluğunun farelerde insülin direncine neden olduğu gösterilmiştir. Bu durum her ikisinin de birlikte olması gerektiğinin önemi belirtmektedir [62-64]. IRS1'in serin/treonin kısmının fosforile edilmesi tirozin fosforilasyonunu engelleyerek ileri insülin sinyalini aksatacaktır. Yüksek yağlı diyetle beslenen fare hipokampusünde IRS'in serin fosforilasyonuna neden olarak insülin direnci gösterdiği gözlenmiştir [65]. Bunun yanı sıra hepatit C virüsü de IRS1'in serin fosfarilasyonuna neden olarak insülin direncine ve FOXO1'in fosfarilasyonunu azaltarak glukoneogenezisin artışına neden olduğu gösterilmiştir [66].

Endotelyal hücrelerde artan IRS1 ekspresyonu, insülin direncine sahip diyabetik farelerde anjiyoplast farklılaşmasına ve yara iyileşmesine sebep olmuştur. Bu nedenle, endotelyal IRS1, obez ve diyabeti olan hastalarda anjiyogenezi ve yara iyileşmesini sağlamak için potansiyel bir hedef olabileceği ifade edilmiştir [67].

Son dönemde yapılan çalışmalarda microRNA'ların IRS1 üzerindeki etkisi belirtilmiştir [68, 69]. Örneğin MiR128a, TNF- α ekspresyonunu azaltarak IRS1 düzenlenmesi ve Akt sinyallemesini kolaylaştırdığı gözlenmiştir. miR-145'in karaciğer kanser hücre hatlarında IRS1'in ekspresyonu ve daha ileri safhada Akt sinyali ve ardından FOXO1 sinyalini artırarak kanser hücre büyümesini bastırdığı gözlenmiştir [70].

IRS2, pankreas β hücrelerinde ve hipotalamusta çok önemli bir role sahiptir. β hücreleri ve hipotalamustaki IRS2'den yoksun nakavt farelerinde leptin ve insülin direncinin artarak obezite gelişimini tetiklendiği gözlenmiştir [71]. Endotel hücresine özgü IRS2 nakavt farelerinde, pankreatik adacık kan akışının azaldığı ve glukozla bağlı insülin sekresyonunun bozulduğu gösterilmiştir. Bu durumda IRS2'nin β hücre fonksiyonu düzeltilmesinde ve metabolik sendromda glukoz intoleransı için iyileştirici etkide bulunabileceği ifade edilmiştir [72]. Anijotensin 2 ve protein kinaz C (PKC), IRS2'nin serin/treonin fosforilasyonunu sağlayarak insülin sinyallemesinde normal IRS2 tirozin fosforilasyonunu bozar (Şekil 2.1.) [73].

2.3.5. Obezite

Obezite; kardiyovasküler hastalıklar, T2DM, NAYKH ve kanser gibi çeşitli kronik hastalıklarla yakından ilişkilidir. Aşırı beslenme ve fiziksel hareketsizlik ile birlikte enerji alımı artarken tüketimi azalır. Böylelikle obez bireylerde daha fazla yağ depolanması gerçekleşir.

Esterleşmemiş yağ asitlerinin insülin direncine ve inflamasyona önemli derecede katkıda bulunduğu gösterilmiştir. Palmitat gibi doymuş yağ asitleri, IRS1 ve tirozin fosforilasyonunu azaltır, FOXO1 aktivitesini düzenler, PKC ve c-Jun N-terminal kinaz gibi hücre içi protein kinazların aktivasyonu ile serin/treonin fosforilasyonunu indükler [74].

Obezite gelişimi sırasında yağ dokusunun artmasıyla, sempatik sinir sistemini ve kan basıncını arttıran anjiyotensin II'nin ön belirteci olan anjiyotensinojen (Agt) aşırı eksprese edilir [75, 76]. Agt'ın karaciğerde bir FOXO1-hedef gen olduğu ileri

sürülmektedir [77]. Bu nedenle, insülinle baskılanmış FOXO1'in başarısız olması, SNS ve kan basıncını arttıran AngII üretimini teşvik edebilir.

Yağ dokusu adipokinleri salgılamaktadır ve bunlar beyin, immün sistem hücreleri vb. olmak üzere diğer farklı dokularla iletişim kurabilmektedir. Yağ doku adipokinleri çeşitli sinyal sitokinleri üreterek bir endokrin organ olarak işlev görür. Bazı adipokinlerin kronik düzensizliği, insülin sinyali üzerinde zararlı etkiler yaratabilir. Kronik sempatik aşırı aktivitenin merkezi obezitede de bulunduğu bilinmektedir ve son bulgular kalp, böbrekler ve kan damarları gibi organlara sempatik bir çıkışın sonucunu göstermektedir. Kronik sempatik sinir sistemi aşırı aktivitesi, insülin duyarlılığının daha da azalmasına neden olur ve metabolik sendrom gelişmesine katkı sağlar [78].

Tümör Nekrozis Faktör- α (TNF- α)

TNF- α , enfeksiyonlara karşı ilk yanıtta ve çeşitli kronik immün sistem aracılı hastalıkların patolojisinde önemli role sahip, monositler/makrofajlar tarafından üretilen ve birçok inflamatuvar hastalıkta rol oynayan proinflamatuvar bir sitokindir [79]. TNF- α ekspresyonu yağ dokuda gerçekleşir ve obez bireylerin serumunda artış göstermekteyken kilo kaybı ile birlikte düşmektedir [80, 81]. TNF- α insülin direnci ile de korelasyon göstermektedir [82]. Kas ve yağ dokuda insülin reseptörü ve IRS1'in fosforilasyonunu inhibe ederek insülin direnci gelişmesine katkı sağlar [83].

İnterlökin-6 (IL-6)

IL-6, homeostazı korumak için sentezlenen glikoprotein yapısında bir membran sitokinidir. Enfeksiyonlar veya doku yaralanmalarında hemen üretilir, akut faz ve immün cevap olarak vücudun savunma sistemine katkıda bulunur. Ancak, düzensiz aşırı sentezi akut sistemik inflamatuvar yanıt sendromu ve kronik bağışıklık aracılı hastalıklara neden olmaktadır [84]. Bu nedenle birçok hastalığın pataogenezisinde rol oynamaktadır [85].

IL-6, insülin sinyalinin potansiyel bir inhibitörü olan sitokin sinyal 3'ün ekspresyonunu indükleyerek IRS-1'in fosforilasyonunu bozduğu ve insülin direncine neden olduğu bildirilmiştir [86, 87].

Leptin

16 kDa ağırlığında bir protein olan Leptin, ilk kez 1994 yılında klonlanmıştır [88]. Yağ doku tarafından salgılanan bu hormonun gıda alımı ve enerji harcanmasını düzenlendiği, immun sistem ile endokrin sistem üzerinde etkisi olduğu belirtilmiştir [89-91]. Leptin, beyine tokluk hissi gönderilmesini sağlar. Yağ hücreleri genişledikçe, yemek yemenin sona erdirilmesi için daha fazla leptin salgılanır. Bununla birlikte, leptin direnci, insülin direncine benzer şekilde obez bireylerde ortaya çıkabilir. Bu kişilerde yüksek seviyelerde leptin bile tokluk oluşturmaz [92]. Leptin ayrıca glukoz homeostazisini, pankreas β hücrelerini ve insüline duyarlı dokuları da düzenleyebilir [93, 94]. Ob geni (ob/ob) olmayan farelerin genellikle obez oldukları gözlenmiştir. Normal ve ob/ob farelere leptin enjeksiyonu yapıldığında daha az gıda alımı, kilo kaybı, fiziksel aktivitede artış ve termojenez gözlenmiştir [88, 95]. Dolaşımdaki Leptin seviyesi yağlanma derecesini göstermektedir. Adipositlerden salınan Leptin ile beyine sinyal gitmesiyle gıda alımının baskılanması tetiklenir ve enerji harcanması artmaktadır [96, 97].

Leptin, insülinin çeşitli metabolik olaylarını doğrudan etkilemektedir. Bunlar glukoz taşınmasının uyarılması, glikojen sentaz, lipogenez, lipolizin inhibisyonu ve protein kinaz A aktivasyonu ve ayrıca insüline duyarlı hedef hücrelerde protein sentezinin uyarılması gibi [98].

Yağ asidi bağlayıcı protein (FABP)

FABP'ler, doymuş ve doymamış uzun zincirli yağ asitleri, eikosanoidler ve diğer lipidler gibi hidrofobik ligandlara yüksek afinite ile geri dönüşümlü olarak bağlanan küçük 14-15 kDa moleküler ağırlığa sahip sitoplazmik proteinlerdir [99]. En az 9 tane dokuya özgü sitoplazmik FABP tanımlanmıştır. Hepsinin genel gen yapısı 3 intron ile ayrılmış 4 ekzondan oluşur ve transkripsiyon bölgesinin üst kısmında

TATA kutusu bulunur [100]. Üç boyutlu protein yapısı, amino asit dizisindeki farklılıklara rağmen tüm FABP tiplerinde benzer özellikler gösterir [99].

Yağ dokuda iki tip FABP ekspre edilir: olgun adipositlerin sitosolik bir proteini olup, toplam hücrel proteinin % 6'sını oluşturan A-FABP (fare homologu aP2) [101] ve yağ hücrelerinde az miktarda bulunan izoformu E-FABP (fare homolog mal1).

A-FABP ekspresyonu adiposit farklılaşması sırasında artmaktadır [102] ve çoğunlukla transkripsiyonel düzeyde düzenlenmektedir [103]. Yapılan çalışmalar, A-FABP ekspresyonunun yağ asitleri ve insülin tarafından pozitif olarak düzenlendiğini göstermiştir [104, 105]. A-FABP, serbest yağ asitleri ve lipid hormonlarının taşınmasına katılabilir ve böylece sistemik insülin duyarlılığını ve enerji metabolizmasını düzenleyebilir [106].

İrisin

İrisin, fibronektin tip III domain protein 5'ten (FNDC5) proteolitik olarak üretilen, iskelet kasının kasılmasıyla salgılanan bir miyokindir [107]. İrisin, enerji harcamasına önemli derecede katkı sağlamakta ve farelerde obezite ile ilişkili insülin direncine karşı direnç oluşmasına neden olmaktadır [108]. Yapılan klinik çalışmalar, T2DM hastalarında dolaşımdaki irisin seviyesinin azaldığını [109] ve dolaşımdaki irisin ile insülin direncinin ilişkili olduğunu göstermiştir [110]. İrisin'in p38 MAPK'i fosforillelediği ve ERK MAPK'yi aktive ettiği böylece T2DM ve obeziteyi önlediği belirtilmiştir [111, 112].

Kemerin

Kemerin, karaciğer ve yağ dokusunda yüksek oranda eksprese edilen ve yağlanma, insülin direnci, MetS risk faktörleri, NAYKH ile ilişkili olduğu belirtilen bir adipokindir [113-116]. Kemerinin, yağ dokuda adipogenezi ve metabolik homeostazı düzenlediği düşünülmektedir [117]. Son çalışmalar kemerinin obezite ve T2DM'de birkaç inflamatuvar belirteçle ilişkili olduğunu göstermiştir [118,119]. Bu nedenle, kemerin, inflamasyonu obezite ile ilişkili hastalıklarla ilişkilendirmede bir aday olarak kabul edilir. Son çalışmalarda, 173 sağlıklı Koreli bireyde abdominal

viseral yağ birikimi, kan basıncı ve lipit profilleri serum kemerin düzeyleri ile anlamlı korelasyon göstermiş ve çeşitli popülasyonlarda kemerin ve MetS'in temel parametreleri arasında güçlü bir ilişki olduğu bildirilmiştir [114, 116, 120].

Fibroblast Büyüme Faktörü-21 (FGF-21)

FGF ailesi, hücre büyümesi, hücre farklılaşması ve embriyonik gelişim gibi çeşitli rolleri olan çok sayıda faktörü kapsar [121]. FGF'lerin molekül ağırlığı 17 ile 34 kDa arasındadır [122].

Fibroblast büyüme faktörü-21 (FGF-21) ilk olarak 2000 yılında FGF süper ailesinin yeni bir üyesi olarak keşfedilmiştir [123]. FGF-21 öncelikle karaciğer dokusundan izole edilmiştir ve hayvan modellerinde glukoz ile lipit metabolizması ve insülin duyarlılığı üzerinde yararlı etkilere sahip olduğu gösterilmiştir [124, 125]. Ayrıca FGF-21'in MetS ve T2DM patofizyolojisini de etkileyen bir biyobelirteç olabileceği bildirilmiştir [126, 127]. Diyabet ve obezite ile ilişkili diğer metabolik bozuklukları tedavi etmek için terapötik bir ajan olabilir [128].

Adiponektin

Adiponektin ACRP30, AdipoQ ve apM1 olarak da bilinen, yağ dokusundan sentezlenen 30 kDa molekül ağırlığına sahip bir adipokindir [129]. Adiponektin kanda yüksek seviyede (3-30 µg/ml) bulunur ve obez insanlarda düşüş göstermektedir [130]. Ayrıca plazma adiponektin seviyesi T2DM riski için bir belirteçtir. Adipositlerden adiponektin ekspresyonu, proinflamatuvar sitokinler ve hipoksi ve oksidatif stres tarafından inhibe edilir [131, 132, 133]. Adiponektin gen ekspresyonu, ve salgılanması, diyabet ve insülin direnci için kullanılan tiazolidindionlar (TZD) gibi peroksizom proliferatör aktive edici reseptör γ (PPARγ) agonistleri ile artırılır [134, 135]. Bu da TZD ile tedavi edilen hem insanlarda hemde kemirgenlerde insülin duyarlılığı gelişmeni sağlamaktadır [136, 137]. Leptin gibi, adiponektinin de AMPK aktivitesini ve yağ asidi oksidasyonunu uyardığı gösterilmiştir [138].

2.3.6. Hipertansiyon

Metabolik sendromlu hastalar için kan basıncı seviyesi $<140/80$ mmHg düzeyindedir [139]. Sistolik kan basıncının <120 mmHg'ye düşürülmesi kardiyovasküler hastalık riskini azaltabilmektedir [140]. Kalori kısıtlaması metabolik sendromlu hastalarda kan basıncını düşürecektir [141, 142]. Özellikle bariatrik cerrahi geçiren hastalar için kalori kısıtlaması önemlidir [143-145]. Diyetle doymuş yağ ve sodyumun azaltılması, potasyumun artırılması kan basıncının düşürülmesini kolaylaştırır.

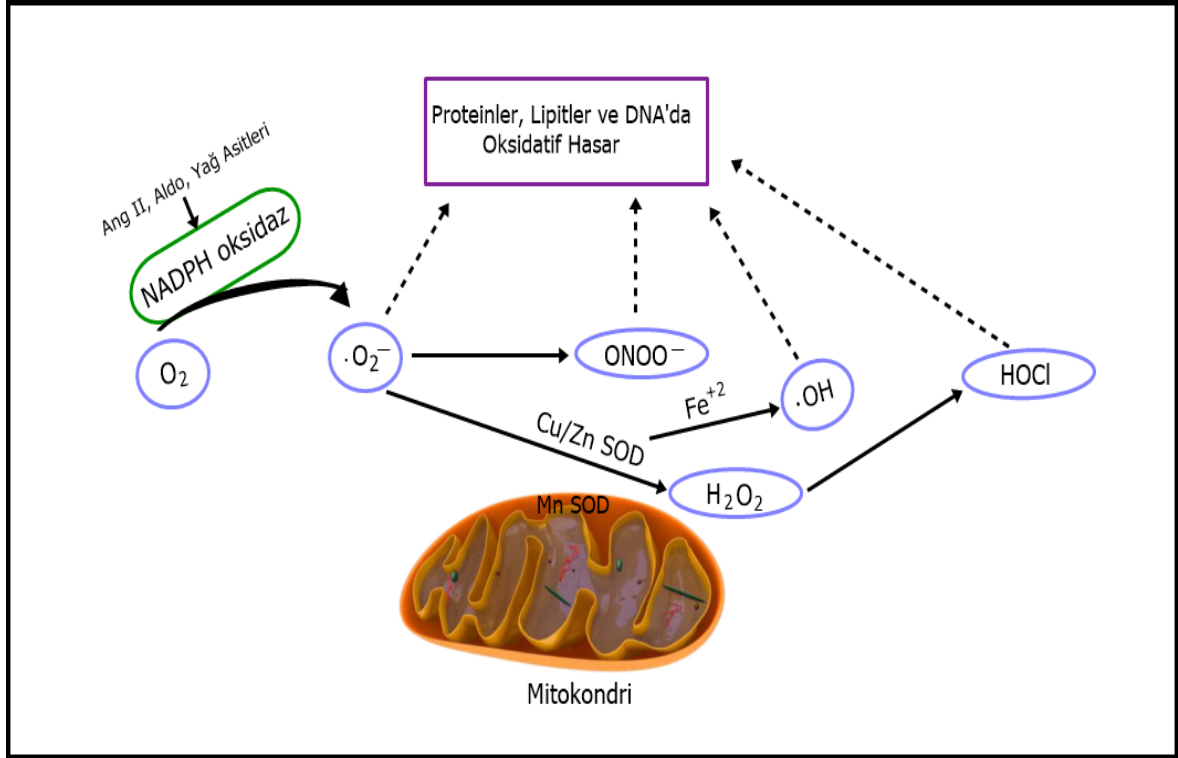
Yapılan çalışmalar metabolik sendrom görülen hastalarda ACE inhibitörlerinin veya anjiyotensin reseptör blokerlerinin kan basıncını düşüren ilaçlar olarak kullanılabileceğini belirtmektedir [146, 147].

2.3.7. Oksidatif stres

Canlı hücrelerin normal metabolik aktivesi gerçekleşirken elektron taşıma sisteminde oksijen elde edilir ve Haber-Weiss, Fenton gibi geçiş metal iyonları reaksiyonları, sitokrom P450 monooksijenaz enzim sistemi, ksantin oksidaz, NADPH oksidaz ve nötrofil miyeloperoksidaz gibi enzimler aktive olur. Bunun sonucunda süperoksit radikali ($O_2^{\cdot-}$), hidroksil radikali ($OH^{\cdot}$), hidrojen peroksit (H_2O_2), hipoklorik asit ($HOCl$), tekli oksijen (1O_2), perhidroksi radikali ($OOH^{\cdot}$), peroksil radikali ($ROO^{\cdot}$) ve peroksinitrit ($ONOO^-$) gibi reaktif oksijen türleri (ROT) oluşmaktadır. ROT, hücrelerin lipid, protein ve nükleik asit gibi biyomolekülleriyle etkileşime girerek bu moleküllerin doğal yapısını bozabilmektedir. Hücre normal metabolik aktivelerinde oluşan bu ROT'ları kendi antioksidan savunma sistemiyle süpürebilmektedir. Temel antioksidan savunma sistemi süperoksit dismutaz (SOD), katalaz ve glutatyon peroksidaz gibi enzimlerden oluşmaktadır. SOD, $O_2^{\cdot-}$ 'i H_2O_2 'e dönüştürür. Bu molekül katalaz ve glutatyon için substrattır ve H_2O_2 'i H_2O 'a dönüştürürler. Bunun dışında dışarıdan diyet ile alınan E ve C gibi vitaminler ve antioksidan enzimlerin katalitik aktiveleri için gerekli olan selenyum, bakır, manganez ve çinko gibi metallerde antioksidan moleküllerdir. ROT'un sürekli artışı ve antioksidan savunma sisteminin yetersizliği nedeniyle hücredeki dengenin bozulmasıyla "oksidatif stres" oluşur [148].

Oksidatif stres, MetS ile yakından ilişkilidir ve ayrıca karsinogenez, obezite, diyabet ve kardiyovasküler hastalıklara neden olur [149]. Artmış düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL-K) seviyesi ve azalmış HDL-K seviyeleri oksidatif strese sıklıkla gözlenir. Elektron taşıma sistemindeki (ETS) elektronlar enzimler üzerinden oksijene aktarılırken su oluşur ve proton pompası sistemi ile adenosin trifosfat (ATP) sentezlenir. Mitokondri içerisinde su oluşumunun %2'si süperoksit döneşebilir. Ve bu da normalde antioksidan sistem tarafından elimine edilmeye çalışılır [150].

Yüksek enerjili bir diyet, mitokondrinin metabolik yükünü artırabilir ve bu da yan ürün olarak aşırı ROT oluşturabilen aşırı aktif bir ETS ile sonuçlanabilir. ROT normal hücresel sinyalleri ve metabolik süreçleri etkileyen mitokondriyal hasara katkıda bulunur. TNF- α ve serbest yağ asitleri ayrıca oksidatif stres ve inflamasyon ile ilişkilendirilebilir. Hayvan modellerinde hem diyet kaynaklı hem de genetik olan obezitede, NADPH oksidaz aşırı ekspresyonu MetS'de artan oksidatif stres ile pozitif korelasyon göstermiştir. Bazı kanıtlar, anormal ROT üretiminin, adipositlerin çoğalması ve farklılaşması yoluyla adipogenezini indükleyebileceğini ve bu nedenle obezite ve MetS gelişimine katkıda bulunduğunu göstermiştir. Mevcut kanıtlar obezitenin NADPH oksidaz aktivasyonu, adipositlerde endoplazmik retikulum (ER) stresi ve yüksek yağlı-karbonhidratlı diyet ve baskılanmış anti-oksidatif sistemden sonra aşırı ROT üretimiyle sistemik oksidatif strese neden olabileceğini göstermektedir [151, 152]. Metabolik bozukluktaki oksidatif stres diyabet ve kardiyovasküler hastalıklara yol açar. Yüksek glukoz seviyesi, ROT üretiminde artış ve insülin direnci gibi mitokondriyal disfonksiyona neden olabilir. ROT ayrıca β hücre fonksiyon bozukluğunu, kusurlu proliferasyonu ve büyümeyi indükler (Şekil 2.2).



Şekil 2.2. Metabolik bozuklukta gerçekleşen oksidatif stres

Tiyobarbitürik Asit Reaktif Maddeler (TBARS)

Lipid peroksidasyonu, çoklu doymamış lipidlerin oksidatif bozulmasına yol açan serbest radikal kaynaklı bir durumdur. Hidroksil radikalının lipid peroksidasyonun oluşmasında en önemli radikal olduğu bilinmektedir. Yağ asidi zinciri hidrojen atomunun uzaklaşması ile radikal özellik kazanır. Daha sonra lipid radikalının oksidasyonu ile lipid peroksit radikali meydana gelir. Bu lipid peroksidasyonları biyolojik zarlarının akışkanlığını bozarak fonksiyon bozukluğuna neden olur [153].

TBARS lipid peroksidasyonunun bir yan ürünü olarak oluşmaktadır. Malondialdehit (MDA), lipid peroksidasyon ürünlerinin ayrışması sonucu oluşan birkaç son üründen biridir. TBARS çoklu doymamış yağ asitlerinin lipid peroksidasyonu ile üretilen, reaktif bir aldehit olan lipid peroksidasyon son ürünü malondialdehitin ölçülmesi için en eski ve en yaygın kullanılan testlerden biridir [154]. Plasma MDA ve TBARS artışı sıklıkla obezite ve T2DM ile ilişkilendirilmektedir [155].

Total oksidan seviyesi (TOS)

Reaktif oksijen türlerinin plazma içersinde lipit peroksidasyonu, protein oksidayonu ve diğer yöntemlerle ayrı ayrı ölçülmesidir. Total oksidan durum (TOS) plazma ya da serum içersinde toplam oksidan durumu ölçme metoduna dayanır. Bu şekilde daha pratik bir altertanif sağlayabilir ya da diğer yöntemlerle birlikte yorumlanabilir.

TOS yöntemi genel olarak, asidik ortamda bulunan ROT ferröz demirin (Fe^{+2})' ferrik demirine (Fe^{+3}) yükseltgenmesi ve Fe^{+3} 'ün ksilenol turuncuya dönüşmesinin ölçülmesi prensibine dayanır [156].

Total Antioksidan Kapasitesi (TAK)

Farklı antioksidanların serum veya plazma konsantrasyonları laboratuvarlarda ayrı ayrı ölçülebilir. Ancak ölçümler zaman alıcı, yoğun emek harcanan, masraflı ve karmaşık teknikler gerektirir. Farklı antioksidan moleküllerin ayrı ayrı ölçümü pratik olmadığından toplam antioksidan kapasitesi ölçülür ve buna total antioksidan kapasite (TAK) denir.

Genel olarak TAK yönteminde, örnekte üretilen radikale karşı antioksidan aktivitesi ölçülür. En yaygın kullanılan kolorimetrik yöntem ABTS (2,2V-azinobis 3- etilbenzotiazolin-6-sülfonat) bazlı yöntemdir. Bu yöntem, indirgenmiş ABTS'nin yükseltgenmiş mavi-yeşil ABTSS⁺'ya dönüşmesi prensibine dayanır. Renkli ABTSS⁺, oksitlenebilecek herhangi bir madde ile karıştırıldığında, tekrar orijinal renksiz ABTS formuna indirgenir, ancak reaksiyona giren madde oksitlenir. Bu özellik, kullanılan yöntemlerin temel prensibidir [157].

Oksidatif stres indeksi (OSI)

OSİ değeri TOS'un TAS'a oranının yüzdesinin almasıyla hesaplanır ve oksidatif stres derecesinin belirteci olarak kullanılan bir değerdir [156].

Metabolik senrom ile TAS, TOS ve OSI seviyelerinin artışı ilişkilendirilmektedir [158].

2.3.8. Kronik inflamasyon

Kronik düşük dereceli inflamasyon obezite, T2DM, kardiyovasküler hastalıklar ve MetS ile ilişkili diğer kronik hastalıklarda gözlenmektedir. Bu patogeneizde immün sistem hücrelerinin önemli bir rol oynadığı belirlenmiştir. Metabolik bozukluklar bağışıklık sistemini aktive ederek adipoz doku, karaciğer, pankreas ve vasküler sistemde bağışıklık hücrelerinin aktivasyonuna neden olur. Böylece TNF- α , IL-6, IL-1 β gibi plazma inflamasyon belirteçlerinde artış gözlenebilir. Son yıllarda yapılan çalışmalar immün sistem hücrelerinden olan makrofajların polarizasyonuna dikkat çekerek lokal ve sistemik kronik inflamasyonda önemli rol oynadığını göstermektedir [159-161]. Adipoz doku makrofajları son yıllarda giderek daha çok araştırılmış ve adipoz inflamasyon ile sistemik inflamasyonda önemli rol oynadığı gösterilmiştir. Adipoz doku sadece bir yağ deposu değil aynı zamanda güçlü bir otokrin ve endokrin organdır. Yağ birikimi gibi bazı koşullarda, yağ hücreleri sadece adipokinleri değil, aynı zamanda TNF- α ve MCP1 gibi sitokinleri de salgılar. Bu sinyaller dolaşımdaki monositleri çekerek onları lokal adipoz dokusuna alır. Monositler makrofajlara farklılaşarak adipoz dokuya girer ve çevredeki yağ hücreleri ile taç benzeri form alırlar. Farklı makrofaj altpopulasyonları bulunmakta ve bunlar proinflamatuvar ve antiinflamatuvar olmak üzere farklı özellikler göstermektedir. Bunlardan M1, IL-1 β ve TNF- α gibi proinflamatuvar sitokinleri artırırken M2 alternatif olarak aktifleşerek, genellikle IL-4 ve IL-10 gibi doku onarımına yardımcı olan antiinflamatuvar sitokinleri üretir. Makrofaj aktivasyonunun modülatörünü/ regülatörünü araştırmak amacıyla birçok çalışma yapılmıştır. Bunun hem M1 hemde M2 tarafından olduğu düşünülmektedir. M1'i M2'ye çevirerek, inflamasyon tersine çevrilebilir ve insülin direnci iyileştirilebilir [162].

Yapılan çalışmalar hem oksijenaz-1'in (Hmox-1 ya da HO-1) FOXO1'i hedef alarak karaciğerde mitokondriyal biyogenezi ve fonksiyonu bozduğu belirtilmiştir [163]. Hmox-1, oksidatif strese yanıt olarak hücrede yüksek oranda eksprese edilir. Hem'in bilirubin, karbonmonoksit ve demire indirgenmesini katalizler. Hem, mitokondriyal elektron taşıma zinciri için önemli bir bileşendir. Hmox-1 düzeyinin metabolik hastalıklar, insülin direnci ve metaflamasyonda pozitif prediktör olabileceği belirtilmiştir. Bununla ilgili hem farelerde hem de insanlarda yapılan

çalışmalar bulunmaktadır. Yüksek yağlı diyet ile indüklenen farelerde hepatositler veya makrofajlarda hmoX-1 delesyonunun ardından insülin direnci ve inflamasyon görülmemiştir. HmoX-1 delesyonu ile azalan metainflamasyon önemli derecede steatozis gibi metabolik hastalıklarının azalmasını da sağlamıştır [164].

2.3.9. Genetik ve epigenetik

Çevrenin gen yapısı ve fonksiyonu üzerine etkisi bulunmaktadır. Çevreyle etkileşim halinde olan genetik faktörlerin MetS gelişmine katkı sağladığı belirtilmiştir. Gen terapisi için hastalıkla ilgili spesifik genlerin saptanması veya çevre ile ilişkili olanların modüle edilmesi iki farklı yöntem olabilir. Gen sekanslama tekniği kullanımı bu yöntemin daha çok gelişip tercih edilerek genetik tanı ve tedavinin yapılmasını sağlamaktadır. Gen-diyet etkileşimi (nutrigenomik) ile kronik hastalıkları engelleyebilmek ve etkilerini azaltabilmek için kişiselleştirilmiş beslenme programları geliştirilmektedir. IRS1-rs2943641 TT genotipine sahip kadınlarda, dolaşımdaki D-25(OH) vitamininin daha yüksek olduğu durumlarda insülin direnci ve T2DM riskinin azaldığı gösterilmektedir. Majör alel (rs2943641 C) taşıyıcıları için ise dolaşımdaki yüksek 25 (OH) D vitamininin etkisi o kadar güçlü değildir. D vitamini takviye düzeylerinin insanların genotiplerine göre uygulanması önemli olabilmektedir ancak bu konuda daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır [165]. Daha önce belirtildiği gibi, IRS protein tirozin ve treonin/sereine fosforilasyonu insülin duyarlılığını belirleyebilir. Yapılan araştırmalar yüksek yağlı diyetin p300 gibi bir dizi proteinin asetilasyonunu artırabildiğini göstermektedir. Bu, FOXO1 aracılı gen ekspresyonunu [166] arttıran, IRS1, IRS2'yi asetile eden ve daha sonra insülin reseptörleriyle IRS etkileşimini bozan ve insülin direncine neden olan bir transkripsiyonel kofaktördür [167]. Bu sonuçlar diyetlerin ve besin maddelerinin proteinleri değiştirebileceğini, hücrelerde ve vücuttaki metabolizmanın kontrolündeki işlevlerini düzenleyebileceğini göstermektedir.

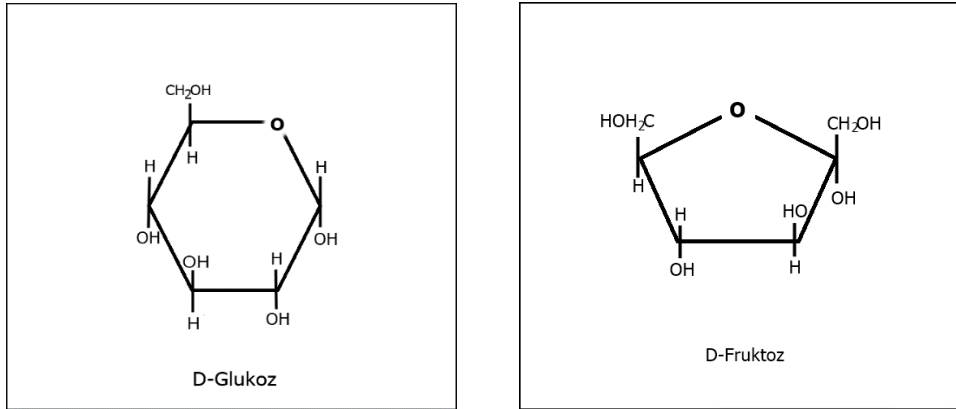
2.3.10. Diyet

Beslenme metabolik sendrom için önemli bir çevresel faktördür. Sağlıklı erkeklerde yapılan bir çalışma, aşırı beslenmenin ilk olarak oksidatif strese neden olabileceğini belirtmektedir [168]. Son zamanlarda yapılan bir çalışmada düşük

kalorili, düşük proteinli, düşük karbonhidratlı ancak yüksek yağ içerikli bir diyet oluşturan 4 günlük oruç taklit eden diyet kullanılmıştır. Oruç taklit eden diyet döngülerinin T1DM hastalarının yanı sıra tip 1 ve 2 diyabetik fare modellerinde β hücre rejenerasyonunu teşvik ettiği, insülin sekresyonunu ve glukoz homeostazını geri kazandığı belirtilmiştir. Altta yatan mekanizma muhtemelen oruç koşullarının PKA ve mTOR aktivitesini azaltması, Sox2 ve Ngn3 ekspresyonunu indüklemesi ve pankreatik adacıklarda insülin üretimini artırması ile ilgilidir [169]. Hu ve arkadaşları, %5'lik enerji alımını doymuş yağ asidi yerine poliansatüre yağ asidi, tekli doymamış yağ asitleri (MUFA) veya yüksek kaliteli karbonhidrattan (tam tahıllar, ancak önerilen nişastalar veya ilave şekerler değil) alınarak kardiyovasküler hastalık riskinin sırasıyla %25, %15 ve %9 azaltılabileceğini belirtmiştir [170]. Ayrıca, çoklu doymamış yağların insanlarda kardiyovasküler hastalıklar ve hipertansiyonda kardiyoproteksiyon etki gösterdiği belirtilmiştir [171]. Son zamanlarda yapılan bir araştırma, diyet MUFA'nın adipoz NLRP3 inflamazom aracılı IL-1 β salgısını engelleyebileceğini ve insülin direncini azaltacağını göstermiştir. Dallı zincirli amino asitlerinde obezite ve T2DM'nin iyileştirilmesi için yararlı olduğu bildirilmiştir. Bununla birlikte, dolaşımdaki artmış dalı zincirli aminoasit seviyesi, metabolik disfonksiyona bağlı insülin aktivitesinin eksikliğinin bir göstergesi olarak da işlev görebilir. Dolayısıyla dallı zincirli aminoasit düzeyleri güvenilir değerlendirme kaynağı değildir [172].

2.4. Fruktoz Metabolizması

Fruktoz, birçok meyve ve sebzede bulunan bir monosakkarittir. Günümüzde, genellikle yiyecekleri daha iştah açıcı ve cazip hale getirmek için bir tat artırıcı olarak kullanılmaktadır. Fruktoz, glukoz ile aynı kimyasal formüle ($C_6H_{12}O_6$) sahip olmasına rağmen, molekül yapısında farklılık gösterir. Fruktoz, ikinci karbona bağlı bir keton fonksiyonel grubuna sahip beş üyeli bir halkadır, buna karşılık glukoz, ilk karbonda bir aldehit grubuna sahip altı üyeli bir halkadır (Şekil 2.3).



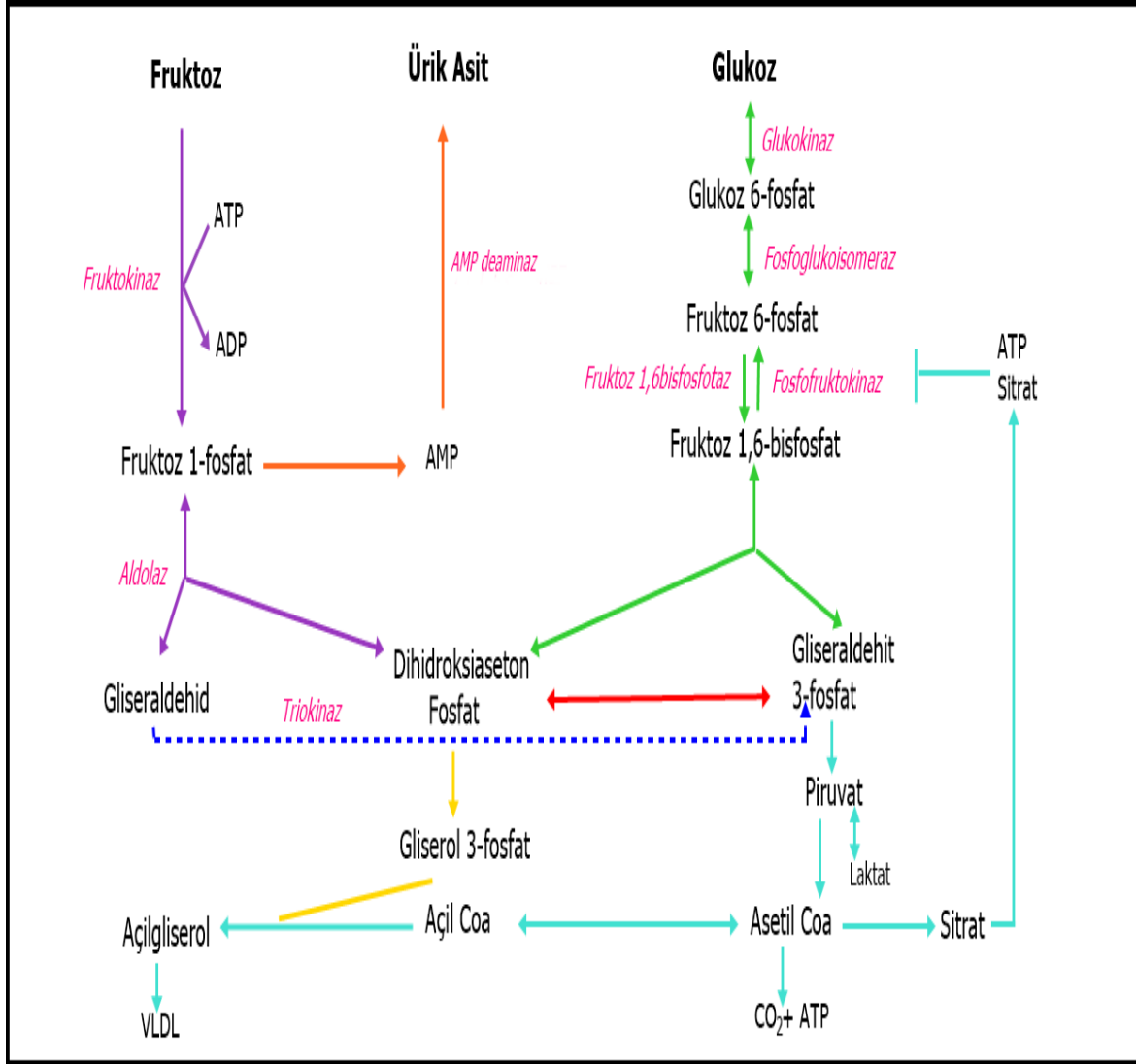
Şekil 2.3. Glukoz ve Fruktoz'un halkalı yapısı

Diyette fruktoza biyolojik olarak ihtiyaç yoktur, sadece glukoz metabolizmasında aracı bir moleküldür. Dolaşımdaki fruktoz konsantrasyonu (~ 0.01 mmol/L) glukoz (~ 5.5 mmol/L) kıyasla çok düşüktür [173]. Ancak, günümüzde yapay olarak tatlandırılmış içecek ve yiyeceklerin tüketimi nedeniyle fruktoz alımı aşırıdır [174].

Fruktoz metabolizması ve taşınması insülden bağımsız bir mekanizmayla gerçekleşir. Fruktoz mideye alındıktan sonra GLUT5 aracılığıyla bağırsaktan hızlıca emilir [175]. Karaciğerde fruktoz, yüksek oranda ekspre edilen fruktokinaz enzimi ile fruktoz 1 fosfata çevrilir. Fruktoz 1 fosfat daha sonra üç karbonlu fosfat ara maddeleri gliseraldehid, dihidroksiaseton fosfat ve gliseraldehid 3-fosfata dönüştürülür. İnsülin hakimiyetinde gliserealdehit 3-fosfat hızla pirüvik aside yıkılır ve mitokondriye ATP sentezi için yönlendirilir. Yeteri miktarda ATP sentezlendikten sonra krebs döngüsündeki sitrat sitoplazmaya yönlendirilerek uzun zincirli yağ asitleri ve kolesterol sentezi gerçekleşir. Bu nedenle, yüksek seviyelerde fruktoz tüketimi, trigliserit üretimi için düzensiz bir kaynak olarak işlev görür. Fruktoz metabolizmasında oluşan 3 karbonlu ara moleküllerin bir kısmı da glukoneojenik yola girip glukoz için metabolize edilebilmektedir [176].

Glukoz metabolizmasının hız sınırlayıcı adımı, fosfofruktokinaz-I tarafından katalize edilen fruktoz 6-fosfattan fruktoz 1,6-bisfosfatın oluştuğu reaksiyondur. Bu reaksiyon fosfofruktokinazı allosterik olarak inhibe eden sitrat ve ATP tarafından negatif olarak düzenlenir. Böylece karaciğere daha fazla glukoz alınımı önlenir [177]. Üç karbonlu fosfat ara maddelerinin oluştuğu yerde glukoz ve fruktozun hepatik metabolizması birleşir. Fruktoz, fosfofruktokinazın hız sınırlayıcı

reaksiyonunu atlayabildiğinden, fruktozdan türetilen ara maddeler glikolitik yola girer [176].



Şekil 2.4. Fruktoz metabolizması

2.4.1. Fruktoz ile indüklenen metabolik sendrom modelinde rat soyunun önemi

Hayvanlarda MetS'yi indükleyebilen çok sayıda diyet yaklaşımı bildirilmiştir. Bunlar; yüksek fruktoz, yüksek sukroz, yüksek yağ gibi tek bir diyet türü ya da yüksek fruktoz/yüksek yağ, yüksek sukroz/yüksek yağ gibi birkaç diyetin kombinasyonunu içerebilmektedir. Bu tür diyetler MetS'in araştırılmasında önem taşımaktadır. Çünkü diyet hormonlar, glukoz metabolizması ve lipid metabolizması üzerindeki etkileriyle tüm metabolizmayı ve regülasyonu etkiler. Diyetle indüklenen MetS modellerinde en sık kullanılan kemirgen cinsleri arasında Sprague-Dawley

ratları, Wistar ratları, C57BL/6J fareleri ve Suriye hamsterları yer almaktadır [178, 179].

Diyette yüksek miktarda fruktoz tüketimi, duyarlı bireylerde dislipidemi [180], obezite [181], insülin direnci ve kardiyovasküler hastalık riskini artırır [182].

Fruktoz ile beslenen ratlarda hipertansiyon ile birlikte metabolik sendromdaki diğer faktörlerde gözlenmiştir. Hwang ve arkadaşları yüksek fruktozlu diyetle beslenen ratlarda ilk önce insülin direnci, hiperinsülinemi, hipertrigliseridemi ve hipertansiyon gözlendiğini belirtmişlerdir [183].

Yapılan çalışmalarda glukoz veya nişasta ile beslenmenin MetS'i indüklemeye fruktoz kadar etkili olmadığını göstermiş ve fruktoz ile beslenen farelerde nişasta ile beslenenlere göre daha fazla ağırlık artışı gözlenmiştir [184, 185]. Laboratuvar hayvanlarında yüksek diyetel fruktoz alımı ile artan enerji alımı, vücut ağırlığı, yağlanma, hipertrigliseridemi, hiperlipidemi, hipertansiyon, glikoz intoleransı ve azalmış insülin duyarlılığı arasındaki korelasyon belirtilmiştir [184, 186].

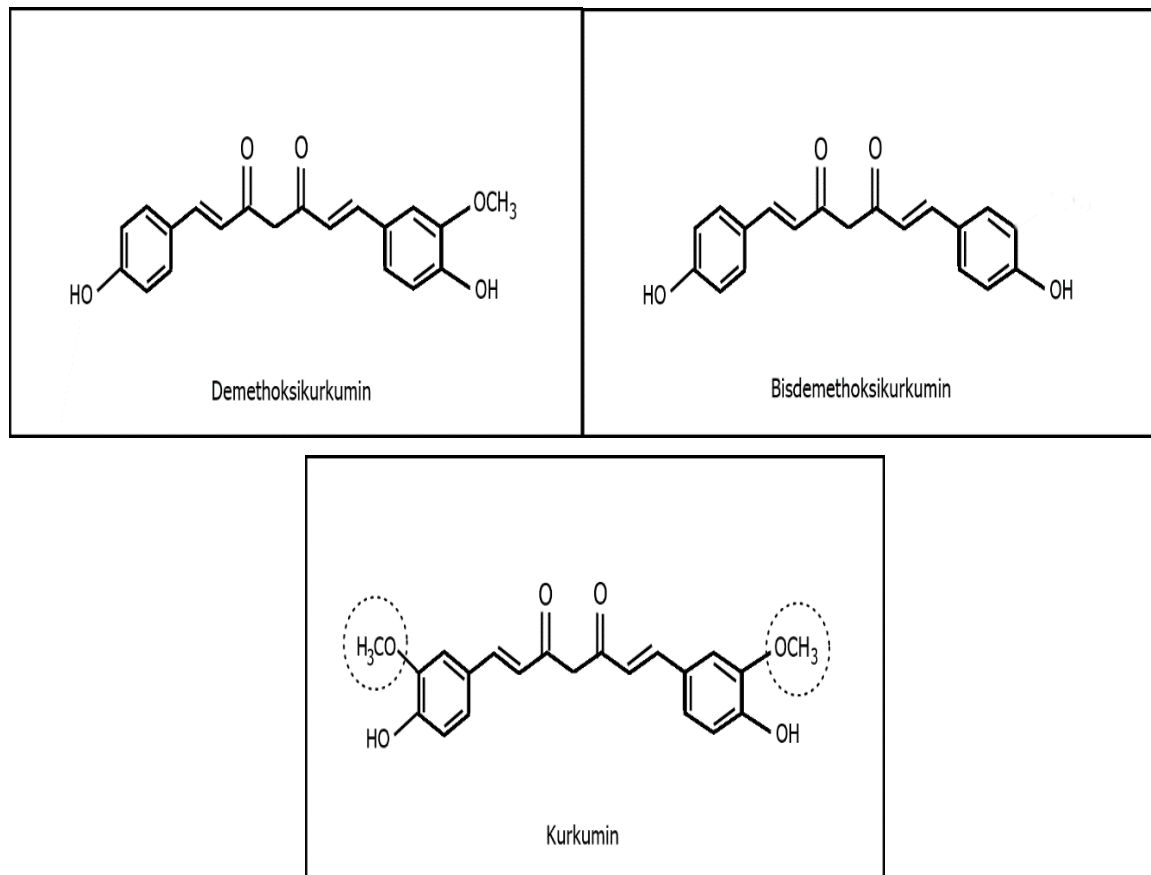
Thirunavukkarasu ve ark. 3 hafta %60'lık fruktoz ile diyetle beslenen ratlarda kan basıncı ve glukoz intoleransının arttığını ve insülin duyarlılığının azaldığını belirtmiştir [187]. Sanchez-Lozada ve ark. 8 hafta içme suyunda %10'luk fruktozun verildiği erkek Sprague-Dawley ratlarda hipertansiyon ve hiperlipidemi gözlemişlerdir [188]. Shahraki ve ark. 8 haftalık Wistar ratlarda yaptığı çalışmada hiperglisemi ve dislipidemi gösterilmiştir [189]. Mahmoud ve Elshazly 12 hafta içme suyunda %10'luk fruktozun verildiği erkek Wistar ratlarda obezite, dislipidemi, hipertansiyon, hiperglisemi gözlenmiştir [190]. Di Luccia ve ark. 8 hafta yüksek fruktoz ile diyetle beslenen Sprague Darley ratlarda obezite, dislipidemi, hiperglisemi gözlenmiştir [191].

2.5. Kurkumin

Curcuma longa antioksidan, antiinflamatuvar [192], antimutagenik, antimikrobiyal [193, 194] ve antikanser [195, 196] özellikleri nedeniyle Asya ülkelerinde tıbbi bir bitki olarak kullanılmaktadır. Kurkuminoid adı verilen aktif bileşenlerden

oluşmaktadır; bunlar kurkumin, demethoksikurkumin ve bisdemethoksikurkumin'dir. *Curcuma mangga*, *Curcuma zedoaria*, *Costus speciosus*, *Curcuma xanthorrhiza*, *Curcuma aromatica*, *Curcuma phaeocaulis*, *Etlingera elatior*, ve *Zingiber cassumunar* gibi türlerle karşılaştırıldığında *Curcuma longa*'nın daha çok kurkuminoid içerdiği belirtilmiştir [197].

Kurkuminoid miktarı rizomların toplam kuru ağırlığının %2-8'i kadardır. Demethoksikurkumin, kurkuminoidlerin %17'sini oluştururken bisdemethoksikurkumin %3'ünü oluşturmaktadır [198]. Kurkuminoidler arasında en bol bulunan Kurkumin'dir ve toplam ağırlığın %80'ini oluşturur [199].



Şekil 2.5. Kurkuminoidlerin kimyasal yapısı.

2.5.1. Kurkumin'in metabolik hastalıklardaki rolü

Son 50 yılda *Curcuma longa*'nın etkilerinin çoğunun esas olarak kurkumin kaynaklı olduğu, diyabet, alerji, artrit, Alzheimer [200, 201] ve diğer kronik hastalıklara karşı potansiyel etkileri olduğu kanıtlanmıştır [202, 203].

Kurkumin [1,7-bis (4-hidroksi-3-methoksifenil) -1,6-heptadien-3,5-dion], Curcuma türlerinin rizomlarında bulunan, parlak turuncu-sarı renkli doğal bir polifenoldür [204]. Kurkumin'in hücreseel seviyede aktivite gösterirken birden fazla sinyal molekülünü hedef aldığı gösterilmiştir. Böylelikle çok yönlü yarar sağlamaktadır [192]. İnflamatuar koşullar [205], MetS [206], ağrı [207], inflammatuar ve dejeneratif göz hastalıklarının tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir [208, 209]. Ayrıca Kurkumin'in çeşitli transkripsiyon faktörleri, büyüme faktörleri, inflammatuar sitokinler, protein kinaz ve diğer enzimlerin aktivitesini modüle edebildiği de gözlemlenmiştir [210-212]. Kurkumin'in bu aktiviteleri, serbest radikallerin üretiminin inhibisyonu, oksidatif stresin azaltılması ve oksidatif stres ve inflammatuar yanıtlarda yer alan genlerin transkripsiyonunun inhibisyonu dahil olmak üzere çeşitli biyolojik etkilere yol açabilmektedir [211, 213-215]. Son yıllarda yapılan kapsamlı çalışmalar ile farmakokinetiği, farmakolojik güvenliği ve bu nutrasötiğin çok sayıda hastalığa karşı etkinliğini ele alınmıştır [213, 214, 216, 217]. Nanopartiküller, lipozomal kapsülleme, emülsiyonlar, kapsüller, tabletler ve toz hali de dahil olmak üzere çeşitli Kurkumin formülasyonları sentezlenmiş ve incelenmiştir [218-221].

Mets obezite, insülin direnci, yaşam tarzı ve diyet ile ilişkili tüm risk faktörlerini içermektedir. Bu nedenle hiperglisemi, hipertrigliseridemi, hipertansiyon ve obezitenin ardından kardiyovasküler hastalıklar ve T2DM'ye sebep olabilmektedir [222].

Adipositlerden salgılanan proinflammatuar moleküllerin (TNF-, IL-6, MCP-1 ve IL-1) artışının, insülin direnci ve kronik inflamasyon ile ilişkili olduğu bilinmektedir [223, 224]. Yapılan bir çalışmada, Kurkumin'in diyabetik ratlarda sitokinleri, TNF- α , MCP-1, glukoz ve glikozile hemoglobini azalttığından dolayı obezite ve insülin direncinde imminomodülatör etkisi olduğu belirtilmiştir [225, 226].

C57BL/Ks-db/db diyabetik fareler kullanılan bir başka çalışmada, Kurkumin'in kan şekeri ve glikozile hemoglobin düzeylerini düşürdüğü, plazma insülin düzeylerini ve hepatik glukokinaz aktivitesini arttırdığını gösterilmiştir. Ayrıca Kurkumin, glukoz-6-fosfataz ve fosfoenolpiruvat karboksikinaz aktivitesini azaltarak glukoz seviyesinin düşmesi ve glukoz toleransı gelişimine sebep olmuştur [227]. Diğer

yandan Kurkumin plazma serbest yağ asidi, kolesterol ve trigliserit düzeylerini düşürdüğü ve hepatik glikojen ve iskelet kası lipoprotein lipazı (LPL) arttırdığı belirtilmiştir [227, 228]. Kaur ve arkadaşları Kurkumin, piperin ve kuersetin (her ikisi de oral Kurkumin'in biyoyararlanımını arttırmak için) ekstreleri kullanılarak yapılan bir çalışmada, yüksek yağlı diyetle beslenen diyabetik ratlarda plazma glukoz, trigliserit, total kolesterol ve LDL-K seviyelerinde düşüş ve beraberinde HDL-K seviyesinde artış gözlemiştir [229]. Obezite ile ilgili olarak, Kurkumin'in vücut ağırlığı artışını ve yağ dokusunda anjiyogenezi, farelerde olgun adipositlerde pre-adiposit farklılaşmasını ve lipid birikimini azalttığı belirtilmiştir [230].

Tüm bu sonuçlar, yüksek yağlı diyet, obezite ve T2DM ile ilişkili hiperlipidemi, insülin direnci ve glukoz toleransı varlığında Kurkumin'in güçlü azaltıcı etkisini desteklemektedir [229, 231]. Son olarak, hem Kurkumin hem de Kurkuminoidler kullanılarak metabolik sendromlu insanlarda bazı klinik çalışmalar gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmalarda kurkumin lipid profilini azalttığı ve kolesterolle ilişkili parametreleri değiştirdiği gözlenmiştir [10, 232]. Ayrıca yapılan bir çalışmada, diyet ve yaşam tarzı değişiklikleri ile birlikte Kurkumin'in vücut kitle indeksinde sebep olabileceğini belirtmiştir [233].

Kurkumin ve tetrahidrokurkumin ile tedavinin, N(gamma)-nitro-L-arjinin metil esterinin hipertansif etkilerini baskıladığı, vasküler direnci azalttığı, vasküler yanıt hızını arttırdığı ve endotelial nitrik oksit sentaz ekspresyonunu ve plazma nitrat/nitrit düzeylerini düzenlediği gözlenmiştir [234]. Kurkumin'in vasküler sistem üzerindeki koruyucu etkisinin reaktif oksijen türlerinin (ROT) atılmasını, nitrik oksidin (NO) biyoyararlanımının artırılmasını ve glutatyon savunma sisteminin güçlendirilmesini sağlayarak olduğu belirtilmiştir [235].

ROT üretimi, inflamatuvar yanıtta önemli bir rol oynayan nükleer faktör-kappa B (NF-kB) yolağı ve TNF- α ekspresyonunu modüle eder [236]. Kurkumin oksidatif stresi ve Nrf2 sinyal yolağındaki inflamasyonu down regüle edebilmektedir. İn vitro ve in vivo çalışmalar, Kurkumin'in TNF- α ile doğrudan birleşmesiyle TNF- α blokeri olarak işlev gördüğünü belirtmektedir [237, 238].

Obezitede yağ dokudan salgılanan sitokinler önemli metabolik değişimlere neden olmaları ve Kurkumin bileşenlerinin etkinliğinin bu sitokinler üzerinde olumlu değişimleri yapılan son çalışmalar ilgi çekici hala gelmektedir [239-241].

T2DM hastalarında kurkumin takviyesi plazma adiponektini arttırırken, leptin/adiponektin oranı ve leptin seviyeleri kilo değişiminden bağımsız olarak ve TNF- α seviyesinde azalma eğilimi göstermiştir [241].

Ancak çalışma için belirlediğimiz A-FABP, İrisin, FGF-21, Kemerin gibi adipokinlerin araştırılması ve TNF- α ile IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinlerle ilişkilerinin oksidan-antioksidan durum da göz önünde bulundurularak irdelenmesi gerekmektedir. Biz bu nedenle fruktoz ile metabolik sendrom yaptığımız rat modellerinde bahsettiğimiz sitokinleri ve TAS, TOS, OSI ve TBARS gibi parametreleri belirlemeyi amaçladık.

3. YÖNTEM

Bu proje, 16.11.2018 tarihinde Gazi Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu tarafından G.Ü.ET-18.082 kod numarası ile kabul edilmiş ve 01/2019-16 proje koduyla Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri tarafından desteklenmiştir.

Çalışmalar, Gazi Üniversitesi Laboratuvar Hayvanları Yetiştirme ve Deneysel Araştırmalar Merkezi (GÜDAM) ve Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Araştırma Laboratuvarı'nda yapılmıştır.

3.1. Deney Hayvanları

Bu çalışmada 24 adet erkek Wistar albino rat kullanılmıştır. Deney gruplarını oluşturan tüm ratlar GÜDAM'dan temin edilmiş olup, normal musluk suyu ve standart fare yemi ile serbest olarak beslenmiştir.

Ratlar, eşit sayıda (n=6), rastgele 4 gruba ayrılmıştır. Her kafeste 6 rat olacak şekilde yerleştirilmiştir. Deney boyunca hayvanlar, 12 saat aydınlık-12 saat karanlık periyoduna uyularak, 22 ± 2 °C sıcaklıktaki ortamda bulunmuşlardır. 8 hafta boyunca %88 kuru madde, %23 protein, %7 selüloz, %8 ham kül, %2 HCl'de çözünmeyen kül, %1.5 kalsiyum, %0.9 fosfor, %0.7 sodyum, %1 tuz, %0.3 metiyonin ve %1 lizin içeren standart rat yemi ve içme suyu ad libitum olarak verilmiştir.

3.2. Kullanılan Alet ve Cihazlar

- 1- Elisa Analizatör (BioTek)
- 2- Elisa Yıkayıcı (BioTek)
- 3- Spektrofotometre (Hitachi U-2900)
- 4- Otoanalizör (Beckmann AU480)
- 5- Hassas terazi (Adam AFA-210LC, Precisa BJ 2100D)
- 6- Vorteks (Velp Scientifica-ZX3)
- 7- Homojenizatör (Schütt, Homgen plus)

- 8- Santrifüj cihazı (Medifriger-BI)
- 9- Otomatik pipetler (Micropipette, HT Lab, Microlit)

3.3. Kullanılan Kimyasal Maddeler

Kurkumin (Sigma), Fruktoz (Sigma), Fosfat tamponlu tuz çözeltisi, Sodyum karbonat (Na_2CO_3), Sodyum hidroksit (NaOH), Bakır (II) Sülfat Pentahidrat (CuSO_4), Sodyum potasyum tartarat, Folin, Bovine serum albümin (BSA).

3.4. Metabolik Sendrom Modelinin Oluşturulması

3.4.1. Seçilen deney hayvanları ve grupların oluşturulması

Deney hayvanları her grupta 6 tane olacak şekilde 4 gruba ayrılmıştır. Grup 1 kontrol grubu, Grup 2 %20'lik Fruktoz, Grup 3 %20'lik Fruktoz + 100 mg/kg Kurkumin, Grup 4 %20'lik Fruktoz+ 200 mg/kg Kurkumin verilen gruptur.

Çizelge 3.1. Deney grupları ve yapılan işlemler

Deney Grupları	Yapılan işlemler
Grup 1 (Kontrol Grubu): (n=6)	Vücut ağırlıklarına uygun hacimde gavajla mısır yağı ve içmeleri için normal çeşme suyu verilmiştir.
Grup 2 (%20 Fruktoz): (n=6)	Vücut ağırlığına uygun hacimde gavajla mısır yağı ve içmeleri için çeşme suyu ile hazırlanmış %20'lik D-fruktoz çözeltisi verilmiştir.
Grup 3 (Kurkumin 100mg/kg): (n=6)	Mısır yağı içinde çözünen 100 mg/kg Kurkumin oral gavaj yoluyla verilirken, içmeleri için çeşme suyu ile hazırlanmış %20'lik D-fruktoz çözeltisi verilmiştir.
Grup 4 (Kurkumin 200mg/kg): (n=6)	Mısır yağı içinde çözünen 200 mg/kg Kurkumin oral gavaj yoluyla verilirken, içmeleri için çeşme suyu ile hazırlanmış %20'lik D-fruktoz çözeltisi verilmiştir.

3.4.2. Vücut ağırlık ve sistolik kan basıncı ölçümü

Grupları oluşturan ratların vücut ağırlıkları deneyin başlangıcında, her haftanın sonunda ve çalışmanın sonunda hayvanlar feda edilmeden önce ölçülüp kaydedilmiştir.



Resim 3.1. Vücut ağırlıklarının ölçümü

Sistolik kan basınçları deneyin başlangıcında, 4. haftada ve çalışmanın sonunda hayvanlar feda edilmeden önce tail-cuff yöntemiyle (Tail-Cuff, BIOPAC Systems) GÜDAM'da ölçülmüştür.

Ölçümün doğru bir şekilde yapılabilmesi için hayvanlar uygun boyuttaki tutucu silindire yerleştirilerek ısınma çemberine alınmıştır. 10-15 dakika boyunca sakinleşmeleri ve kuyruk sıcaklıklarının stabilize olması için beklenmiştir. Ardından ölçüm yapılmış ve tüm ölçümlerin ortalaması kullanılmıştır.



Resim 3.2. Sistolik kan basıncının ölçülmesi

3.4.3. Hayvanların feda edilmesi ve doku eldesi

Hayvanlar 8. hafta sonunda ketamin-ksilazin anestezisi altında feda edilerek kan ve karaciğer, yağ dokuları alınmıştır. Alınan kanlar serum tüplerine konmuş, santrifüj edilerek serumun ayrılması sağlanmış ve serumlar -80°C 'de saklanmıştır. Karaciğer yatay ve dikey olarak kesilerek 5 parçaya ayrılmış ve abdominal yağ doku da alınarak fizyolojik çözeltide yıkandıktan sonra sıvı azotta dondurulmuş ve çalışmaya kadar -80°C 'de saklanmıştır.

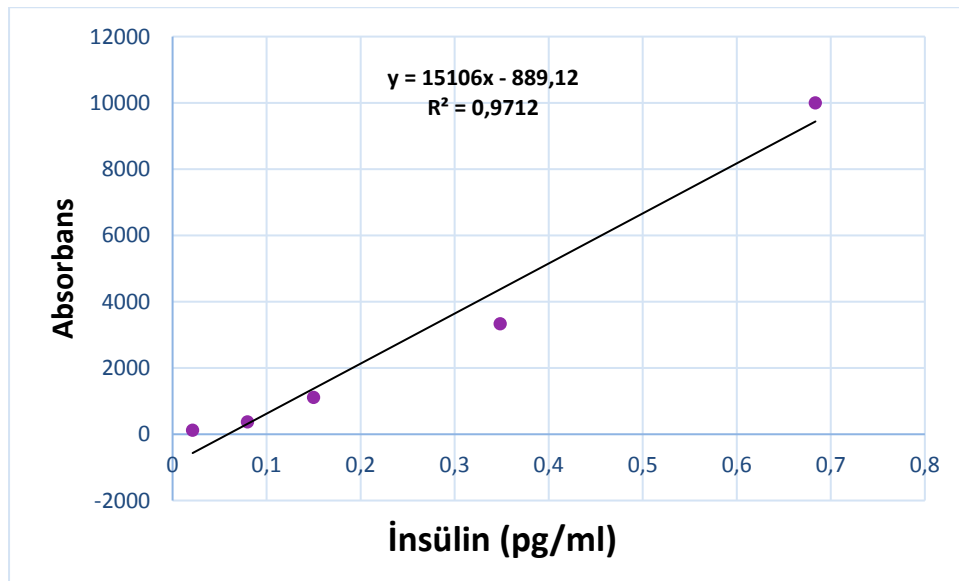


Resim 3.3. Kardiyak kan eldesi

3.5. Serum Parametreleri

Serum lipit profili (trigliserit, total kolesterol, HDL-K, VLDL-K) ve glukoz parametreleri G.Ü.T.F. Hastanesi Merkez Biyokimya Laboratuvarı'nda otoanalizör (Beckmann AU480) kullanılarak enzimatik olarak ölçülmüştür.

Serum insülin düzeyleri USCN marka (Katalog No: CEA448Ra) ELISA kit kullanılarak G.Ü.T.F. Tıbbi Biyokimya Araştırma Laboratuvarı'nda tayin edilmiştir.



Şekil 3.1. İnsülin standart eğri grafiği

İnsülin direnci, “homeostatic model assessment (HOMA-IR)” kullanılarak hesaplanmıştır. HOMA-IR: Açlık glukoz (mg/dl) x Açlık insülin (μU/ml)/405. 2.5 ve üstü değer çıkanlarda insülin direnci olduğu kabul edilmiştir [242].

3.6. Obezite İndeksi

Deneyin son haftasından sonra hayvanların Lee İndeksi aşağıdaki formüle göre hesaplanmıştır.

$$\text{Lee İndeks} = \frac{\sqrt[3]{\text{Vücut ağırlığı (g)}}}{\text{Burun-anüs mesafesi (mm)}} \times 10$$

0.3 referans değerinden küçük veya eşit olan ratlar normal olarak kabul edilirken, 0.3'den büyük değere sahip olanlar obez olarak sınıflandırılmıştır [243].



Resim 3.4. Burun-anüs arası mesafenin ölçümü

3.7. Seçilen Doku Örneklerinin Homojenize Edilmesi

Karaciğer doku örnekleri derin dondurucudan çıkartıldı, 1/10 oranında (100 mg karaciğer dokusu + 900 μ l) pH=7,4 PBS tamponda buz içerisinde homeojenize edildi. Süpernatantlar 3000 rpm'de 20 dakika santrifüj edildi ve -80°C'lik soğutucuda muhafaza edildi.

Yağ doku örnekleri derin dondurucudan çıkartıldı, 1/10 oranında (150 mg yağ dokusu + 1350 μ l) pH=7,4 PBS tamponda buz içerisinde homeojenize edildi. Süpernatantlar 3000 rpm'de 20 dakika santrifüj edildi ve -80°C'lik soğutucuda muhafaza edildi.

3.8. Metotların Uygulanması

3.8.1. Doku Homojenatlarında Protein Tayini

Doku örneklerindeki total protein tayini Lowry yöntemine göre yapılmıştır.

Kullanılan reaktifler

A reaktifi: %2'lik Na_2CO_3 içinde 0,1 N'lik NaOH, distile su ile hazırlandı.

B1 reaktifi: %2'lik Na-K tartarat distile su ile hazırlandı.

B2 reaktifi: %1'lik CuSO_4 distile su ile hazırlandı.

Folin ciocalteu's fenol

Standart: 1 mg/ml bovine serum albümin (BSA)

C solüsyonu: 1 ml B1 + 1 ml B2 + 33 ml A

Folin reaktifi: 1 hacim Folin ciocalteu's fenol + 1 hacim distile su

Deneyin Yapılışı

Çizelge 3.2. Karaciğer ve yağ doku süpernatant Lowry protein deneyi

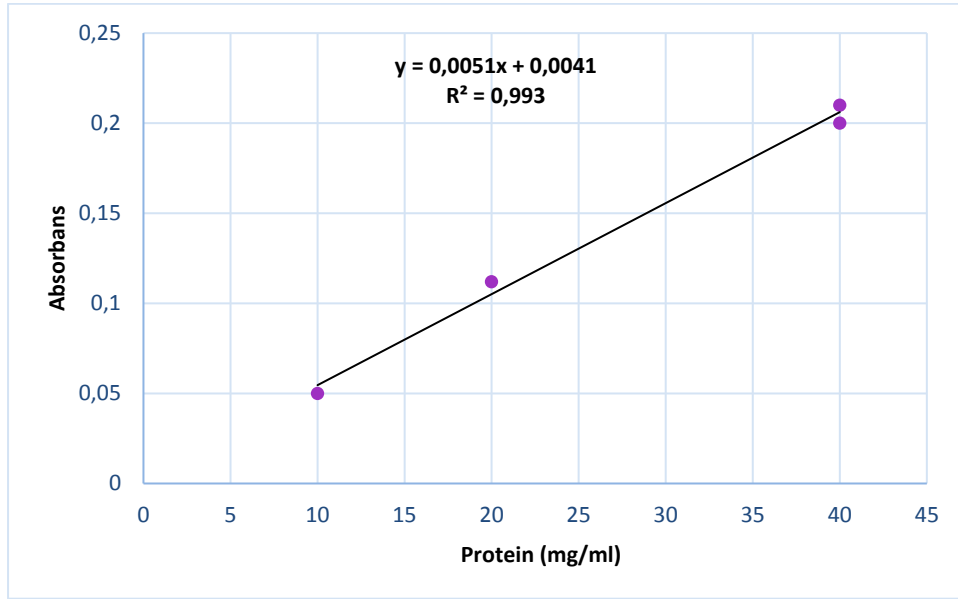
Tüpler	BSA	Numune	Distile su	C solüsyonu
Kör	-	-	100 μl	2 ml
Standart-1	10 μl	-	90 μl	2 ml
Standart-2	20 μl	-	80 μl	2 ml
Standart-3	40 μl	-	60 μl	2 ml
Numune	-	10 μl Karaciğer dokusu*	90 μl	2 ml
	-	20 μl Yağ dokusu	80 μl	2 ml

*Karaciğer dokusu protein miktarı daha fazla olduğu için daha düşük konsantrasyon kullanılmıştır.

Çizelge 3.2.'de gösterildiği üzere hazırlanan kör, standartlar ve numunelerin olduğu tüpler vortekslenip 20 dakika bekletilmiştir. Ardından deney tüplerine 200 μl Folin reaktifi eklenip tekrar vortekslendi, 1 saat boyunca karanlıkta inkübe edildi. Tüpler 750 nm'de köre karşı okundu.

Hesaplama

Doku protein standart absorbans ve protein miktarı ile Şekil 3.2.'de gösterildiği gibi standart eğri grafiği çizildi ve standart eğri denklemi hesaplandı. Denklemden numune konsantrasyonları “mg protein/ml” olarak hesaplandı [244].



Şekil 3.2. Doku süpernatant protein standart eğri grafiği

3.8.2. Serum ve karaciğer TOS analizi

Serum ve karaciğer doku süpernatant TOS düzeyi ölçümü RelAssay Diagnostics Kit (Katalog No: RL0024) ile yapıldı. Serumda bulunan oksidanlar, demir iyon-şelat kompleksi ile demir iyonla oksitlenerek oksidasyon reaksiyonu, reaksiyonun gerçekleştiği ortamda fazlaca bulunan arttırıcı moleküller tarafından uzaklaştırılması prensibine dayanır. Bu şekilde ferrik iyon, asidik ortamda kromojen ile renkli bir kompleks yapar ve spektrofotometrik olarak toplam oksidan molekül miktarı belirlenilir. Deney, hidrojen peroksit ile kalibre edilmektedir ve sonuçlar litre başına mikromolar hidrojen peroksit eşdeğeri cinsinden ifade edilmiştir ($\mu\text{mol H}_2\text{O}_2 \text{ Equiv./L}$).

Kit içeriği

Kit içeriği Çizelge 3.3.'de gösterilmiştir.

Çizelge 3.3. TOS RelAssay Diagnostics kit içeriği

İçerik		Konsantrasyon
Reaktif 1	Tampon Çözelti H ₂ SO ₄	25mM pH1.75
Reaktif 2	Substrat Solüsyonu H ₂ SO ₄ Ferröz iyon O-dianisidine	25mM pH1.75 5 mM 10nM
Standart	H ₂ O ₂	10 µmol/L
QC Level 1	H ₂ O ₂	5 µmol/L
QC Level 2	H ₂ O ₂	20 µmol/L

Hesaplama

$$\text{Serum TOS Sonucu (}\mu\text{mol / L)} = \frac{\text{Numune absorbens farkı (A2 – A1)}}{\text{Standart absorbens farkı (A2 – A1)}} \times 10^*$$

3.8.3. Serum ve karaciğer TAK analizi

Serum ve karaciğer doku süpernatant TAK düzeyi ölçümü RelAssayDiagnostics Kit (Katalog No: RL0017) ile yapıldı. Numunedeki antioksidanlar koyu mavi-yeşil renkli ABTS radikalini renksiz ABTS formuna indirger. 660 nm'de gözlenen absorbens değişikliği, numunenin toplam antioksidan seviyesi ile ilişkilidir. Deney, E vitamini analogu olup Trolox Eşdeğeri diye adlandırılan kararlı bir antioksidan standart çözeltisi ile kalibre edilir.

Kit İçeriği

Kit içeriği izelge 3.4.'de gösterilmiştir.

Çizelge 3. 4. TAK RelAssay Diagnostics kit içeriği

İçerik		Konsantrasyon
Reaktif 1	Tampon zelti Asetat Tamponu	0.4 mol/L pH 5.8
Reaktif 2	Prokromojen zeltisi ABTS	30 mmol/L
Standart	Trolox	1 mmol/L
QC Level 1	Trolox	0.5 mmol/L
QC Level 2	Trolox	2.0 mmol/L

Hesaplama

$$\text{Serum TAK Sonucu } (\mu\text{mol} / \text{L}) = \frac{\text{H}_2\text{O absorbans farkı} - \text{Numune absorbans farkı}}{\text{H}_2\text{O absorbans farkı} - \text{Standart absorbans farkı}}$$

3.8.4. Serum ve karaciğer oksidatif stres indeks (OSİ) değeri

TAK ve TOS birimleri μmol 'e çevrilmiştir ve OSİ değeri TOS/TAK oranının yüzdesinin alınmasıyla hesaplanmıştır.

3.8.5. Serum ve karaciğer TBARS analizi

Serum ve karaciğer doku süpernatant düzeyi Bioassay Technology Laboratory marka (Katalog No: E1369Ra) ELİSA kit ile çalışıldı. Bu kitte, TBARS'ın antikora bağlanarak oluşturduğu kompleks biyotin ile işaretlenir. Ardından inkübasyon ve yıkama basamağı gerçekleştirilir. Substrat solüsyonu eklenmesiyle birlikte TBARS miktarıyla orantılı olarak renk değişiminin mavi renkten hızlıca sarıya dönüştüğü gözlenir. Bu renk değişiminin spektrofotometrik olarak ölçümü yapılır.

Kit İçeriği

Standart solüsyonu (128 nmol/ml)

ELISA plate

Standart Dilüsyon

Streptavidin-HRP

Stop solüsyonu

Substrat solüsyonu A

Substrat solüsyonu B

Yıkama Tamponu

Biyotinle işaretlenmiş rat TBARS antikoru

Standartların Hazırlanışı

Çizelge 3.5. TBARS kit standartlarının hazırlanışı

Standard No.5	64 nmol/ml	120 µl Standart + 120 µl Standart dilüsyon
Standard No.4	32 nmol/ml	120 µl Standart No.5 + 120 µl Standart dilüsyon
Standard No.3	16 nmol/ml	120 µl Standart No.4 + 120 µl Standart dilüsyon
Standard No.2	8 nmol/ml	120 µl Standart No.3 + 120 µl Standart dilüsyon
Standard No.1	4 nmol/ml	120 µl Standart No.2 + 120 µl Standart dilüsyon

Yıkama Solüsyonu Hazırlanışı

Yıkama solüsyonu distile su ile (25X) seyreltildi.

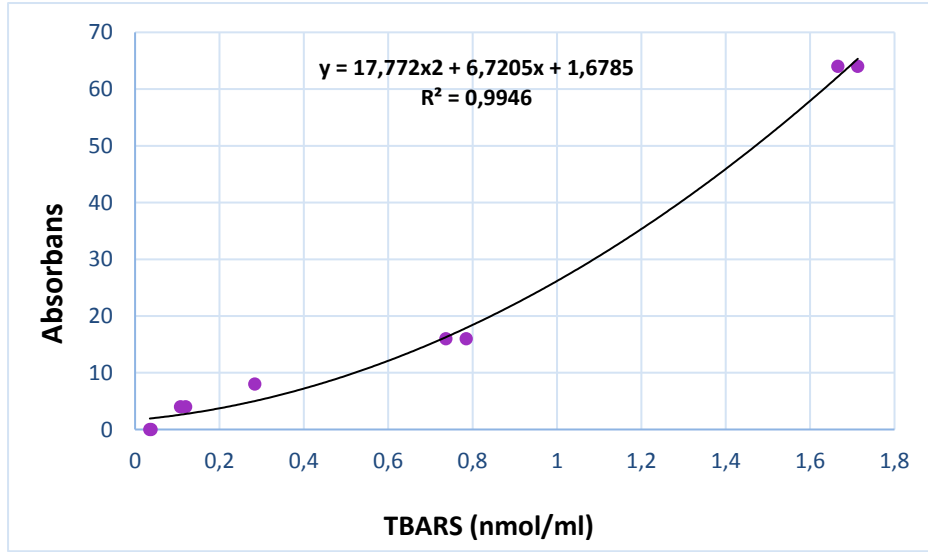
Deneyin Yapılışı

Çizelge 3.6. TBARS analizi

	<u>Numune</u>	<u>Standart</u>	<u>Blank</u>
<u>Standart</u>	-	50 µl	-
<u>Numune</u>	40 µl	-	-
<u>TBARS Antikoru</u>	10 µl	-	-
<u>Streptavidin-HRP</u>	50 µl	50 µl	-
Solüsyonlar eklendikten sonra plate üzerine membran kağıdı kapatılarak karıştırıldı. 60 dakika 37°C'de inkübe edildi. Membran kağıdı çıkarıldı ve her bir kuyucuk yıkama tamponu ile 5 kez yıkandı.			
<u>Substrat solüsyonu A</u>	50 µl	50 µl	50 µl
<u>Substrat solüsyonu B</u>	50 µl	50 µl	50 µl
Solüsyonlar eklendikten sonra plate üzerine membran kağıdı kapatılarak karanlıkta 10 dakika 37°C'de inkübe edildi.			
<u>Stop Solüsyonu</u>	50 µl	50 µl	50 µl
Stop solüsyonu eklendikten sonra mavi renk hızlıca sarıya dönüştüğü gözlenmiştir. Solüsyon eklendikten sonra 10 dakika içerisinde 450 nm dalga boyunda spektrofotometrik ölçüm yapılmıştır.			

Hesaplama

Deney Çizelge 3.6'da ki gibi gerçekleştirildi. Standart ve numunelerde okunan absorbans değerinden Blank'te okunan absorbans değeri çıkarıldı. Şekil 3.3'te gösterildiği gibi standart eğri grafiği ve denklemi hesaplanarak bu denklemden numunelerin konsantrasyonu "nmol/ml" olarak belirlendi.



Şekil 3.3. TBARS standart eğri grafiği

3.8.6. Serum ve karaciğer TNF-α analizi

Serum ve karaciğer doku süpernatant düzeyi Bioassay Technology Laboratory marka (Katalog No: E0764Ra) ELİSA kit ile çalışıldı. Bu kitte, TNF-α'ın antikora bağlanarak oluşturduğu kompleks biyotin ile işaretlenir. Ardından inkübasyon ve yıkama basamağı gerçekleştirilir. Substrat solüsyonu eklenmesiyle birlikte TNF-α miktarıyla orantılı olarak renk değişiminin mavi renkten hızlıca sarıya dönüştüğü gözlenir. Bu renk değişiminin spektrofotometrik olarak ölçümü yapılır.

Kit İçeriği

Standart solüsyonu (1280 ng/L)

ELISA plate

Standart Dilüsyon

Streptavidin-HRP

Stop solüsyonu

Substrat solüsyonu A

Substrat solüsyonu B

Yıkama Tamponu

Biyotinle işaretlenmiş rat TNF- α antikoru

Standartların Hazırlanışı

Çizelge 3.7. TNF- α kit standartlarının hazırlanışı

Standard No.5	640 ng/L	120 μ l Standart + 120 μ l Standart dilüsyon
Standard No.4	320 ng/L	120 μ l Standart No.5 + 120 μ l Standart dilüsyon
Standard No.3	160 ng/L	120 μ l Standart No.4 + 120 μ l Standart dilüsyon
Standard No.2	80 ng/L	120 μ l Standart No.3 + 120 μ l Standart dilüsyon
Standard No.1	40 ng/L	120 μ l Standart No.2 + 120 μ l Standart dilüsyon

Yıkama Solüsyonu Hazırlanışı

Yıkama solüsyonu distile su ile (25X) seyreltildi.

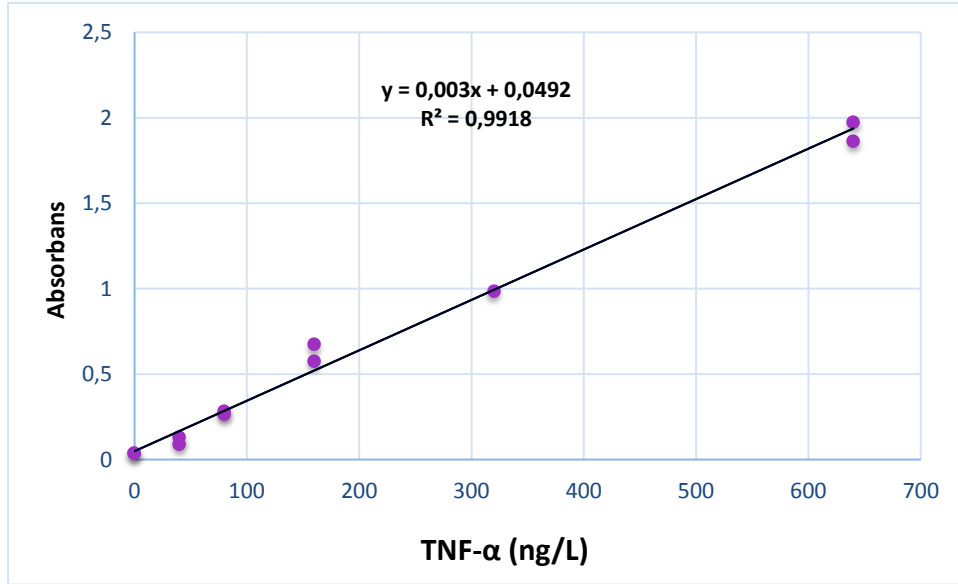
Deneyin Yapılışı

Çizelge 3.8. TNF- α analizi

	<u>Numune</u>	<u>Standart</u>	<u>Blank</u>
<u>Standart</u>	-	50 μ l	-
<u>Numune</u>	40 μ l	-	-
<u>TNF-α Antikoru</u>	10 μ l	-	-
<u>Streptavidin-HRP</u>	50 μ l	50 μ l	-
Solüsyonlar eklendikten sonra plate üzerine membran kağıdı kapatılarak karıştırıldı. 60 dakika 37°C'de inkübe edildi. Membran kağıdı çıkarıldı ve her bir kuyucuk yıkama tamponu ile 5 kez yıkandı.			
<u>Substrat solüsyonu A</u>	50 μ l	50 μ l	50 μ l
<u>Substrat solüsyonu B</u>	50 μ l	50 μ l	50 μ l
Solüsyonlar eklendikten sonra plate üzerine membran kağıdı kapatılarak karanlıkta 10 dakika 37°C'de inkübe edildi.			
<u>Stop Solüsyonu</u>	50 μ l	50 μ l	50 μ l
Stop solüsyonu eklendikten sonra mavi renk hızlıca sarıya dönüştüğü gözlenmiştir. Solüsyon eklendikten sonra 10 dakika içerisinde 450 nm dalga boyunda spektrofotometrik ölçüm yapılmıştır.			

Hesaplama

Deney çizelgedeki gibi gerçekleştirildi. Standart ve numunelerde okunan absorbans değerinden Blank'te okunan absorbans değeri çıkarıldı. Şekil 3.3'de gösterildiği gibi standart eğri grafiği ve denklemi hesaplanarak bu denklemden numunelerin konsantrasyonu “ng/L” olarak belirlendi.



Şekil 3.4. TNF-α standart eğri grafiği

3.8.7. Serum IL-6 analizi

Serum düzeyi YL Biont marka (Katalog No: YLA031RA) ELİSA kit ile çalışıldı. Bu kitte, IL-6'nın antikora bağlanarak oluşturduğu kompleks biyotin ile işaretlenir. Ardından inkübasyon ve yıkama basamağı gerçekleştirilir. Substrat solüsyonu eklenmesiyle birlikte IL-6 miktarıyla orantılı olarak renk değişiminin mavi renkten hızlıca sarıya dönüştüğü gözlenir. Bu renk değişiminin spektrofotometrik olarak ölçümü yapılır.

Kit İçeriği

Standart solüsyonu (48 ng/L)

ELISA plate

Standart Dilüsyon

Streptavidin-HRP

Stop solüsyonu

Substrat solüsyonu A

Substrat solüsyonu B

Yıkama Tamponu

Biyotinle işaretlenmiş rat IL-6 antikoru

Standartların Hazırlanışı

Çizelge 3.9. IL-6 kit standartlarının hazırlanışı

Standard No.5	24 ng/L	120 µl Standart + 120 µl Standart dilüsyon
Standard No.4	12 ng/L	120 µl Standart No.5 + 120 µl Standart dilüsyon
Standard No.3	6 ng/L	120 µl Standart No.4 + 120 µl Standart dilüsyon
Standard No.2	3 ng/L	120 µl Standart No.3 + 120 µl Standart dilüsyon
Standard No.1	1.5 ng/L	120 µl Standart No.2 + 120 µl Standart dilüsyon

Yıkama Solüsyonu Hazırlanışı

Yıkama solüsyonu distile su ile (30X) seyreltilmiştir.

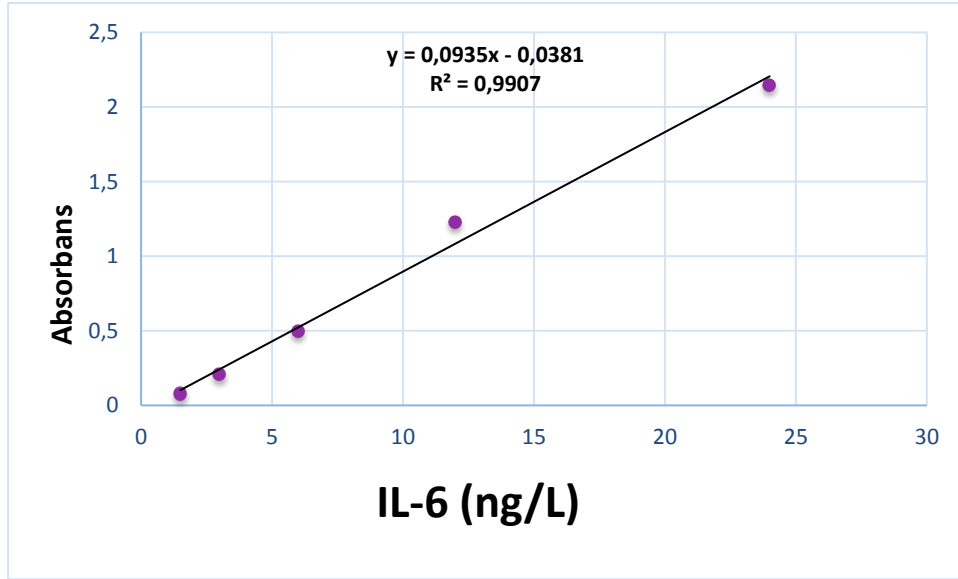
Deneyin Yapılışı

Çizelge 3.10. IL-6 analizi

	<u>Numune</u>	<u>Standart</u>	<u>Blank</u>
<u>Standart</u>	-	50 µl	-
<u>Numune</u>	40 µl	-	-
<u>TNF-α Antikoru</u>	10 µl	-	-
<u>Streptavidin-HRP</u>	50 µl	50 µl	-
Solüsyonlar eklendikten sonra plate üzerine membran kağıdı kapatılarak karıştırıldı. 60 dakika 37°C'de inkübe edildi. Membran kağıdı çıkarıldı ve her bir kuyucuk yıkama tamponu ile 5 kez yıkandı.			
<u>Substrat solüsyonu A</u>	50 µl	50 µl	50 µl
<u>Substrat solüsyonu B</u>	50 µl	50 µl	50 µl
Solüsyonlar eklendikten sonra plate üzerine membran kağıdı kapatılarak karanlıkta 10 dakika 37°C'de inkübe edildi.			
<u>Stop Solüsyonu</u>	50 µl	50 µl	50 µl
Stop solüsyonu eklendikten sonra mavi renk hızlıca sarıya dönüştüğü gözlenmiştir. Solüsyon eklendikten sonra 10 dakika içerisinde 450 nm dalga boyunda spektrofotometrik ölçüm yapılmıştır.			

Hesaplama

Deney çizelgedeki gibi gerçekleştirildi. Standart ve numunelerde okunan absorbans değerinden Blank'te okunan absorbans değeri çıkarıldı. Şekil 3.4.'te gösterildiği gibi standart eğri grafiği ve denklemi hesaplanarak bu denklemden numunelerin konsantrasyonu “ng/L” olarak belirlendi.



Şekil 3.5. IL-6 standart eğri grafiği

3.8.8 Serum, karaciğer ve yağ doku iris in analizi

Serum, karaciğer ve yağ doku süpernatant İrisin düzeyi Bioassay Technology Laboratory marka (Katalog No: E6281Ra) ELİSA kit ile çalışıldı. Bu kitte, İrisin'in antikora bağlanarak oluşturduğu kompleks biyotin ile işaretlenir. Ardından inkübasyon ve yıkama basamağı gerçekleştirilir. Substrat solüsyonu eklenmesiyle birlikte İrisin miktarıyla orantılı olarak renk değişiminin mavi renkten hızlıca sarıya dönüştüğü gözlenir. Bu renk değişiminin spektrofotometrik olarak ölçümü yapılır.

Kit İçeriği

Standart solüsyonu (32 ng/ml)

ELISA plate

Standart Dilüsyon

Streptavidin-HRP

Stop solüsyonu

Substrat solüsyonu A

Substrat solüsyonu B

Yıkama Tamponu

Biyotinle işaretlenmiş rat İrisin antikoru

Standartların Hazırlanışı

Çizelge 3.11. İrisin kit standartlarının hazırlanışı

Standard No.5	16 ng/ml	120 µl Standart + 120 µl Standart dilüsyon
Standard No.4	8 ng/ml	120 µl Standart No.5 + 120 µl Standart dilüsyon
Standard No.3	4 ng/ml	120 µl Standart No.4 + 120 µl Standart dilüsyon
Standard No.2	2 ng/ml	120 µl Standart No.3 + 120 µl Standart dilüsyon
Standard No.1	1 ng/ml	120 µl Standart No.2 + 120 µl Standart dilüsyon

Yıkama Solüsyonu Hazırlanışı

Yıkama solüsyonu distile su ile (25X) seyreltildi.

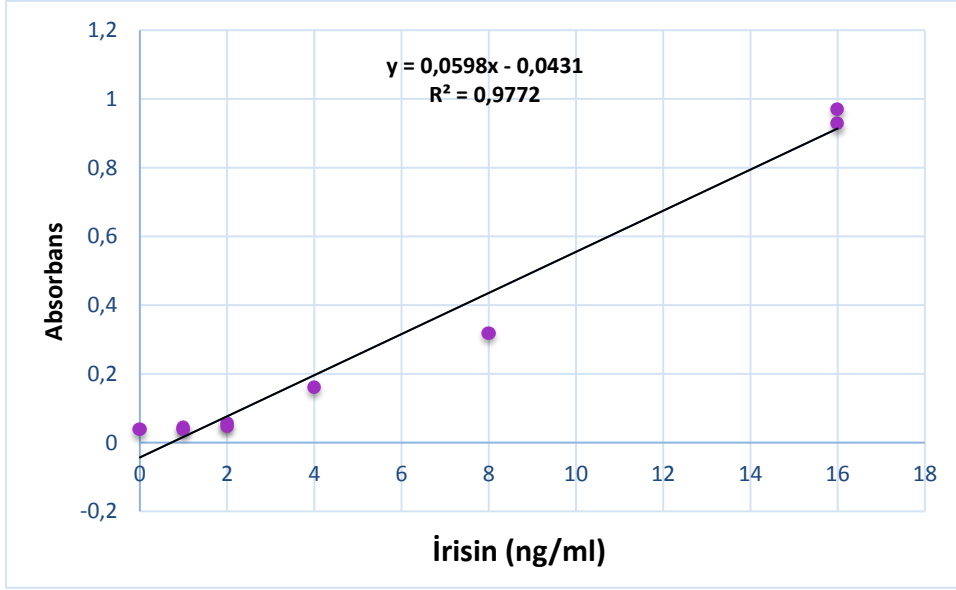
Deneyin Yapılışı

Çizelge 3.12. İrisin analizi

	<u>Numune</u>	<u>Standart</u>	<u>Blank</u>
<u>Standart</u>	-	50 µl	-
<u>Numune</u>	40 µl	-	-
<u>İrisin Antikoru</u>	10 µl	-	-
<u>Streptavidin-HRP</u>	50 µl	50 µl	-
Solüsyonlar eklendikten sonra plate üzerine membran kağıdı kapatılarak karıştırıldı. 60 dakika 37°C'de inkübe edildi. Membran kağıdı çıkarıldı ve her bir kuyucuk yıkama tamponu ile 5 kez yıkandı.			
<u>Substrat solüsyonu A</u>	50 µl	50 µl	50 µl
<u>Substrat solüsyonu B</u>	50 µl	50 µl	50 µl
Solüsyonlar eklendikten sonra plate üzerine membran kağıdı kapatılarak karanlıkta 10 dakika 37°C'de inkübe edildi.			
<u>Stop Solüsyonu</u>	50 µl	50 µl	50 µl
Stop solüsyonu eklendikten sonra mavi renk hızlıca sarıya dönüştüğü gözlenmiştir. Solüsyon eklendikten sonra 10 dakika içerisinde 450 nm dalga boyunda spektrofotometrik ölçüm yapılmıştır.			

Hesaplama

Deney çizelgedeki gibi gerçekleştirildi. Standart ve numunelerde okunan absorbans değerinden Blank'te okunan absorbans değeri çıkarıldı. Şekil 3.5.'de gösterildiği gibi standart eğri grafiği ve denklemi hesaplanarak bu denklemden numunelerin konsantrasyonu "ng/ml" olarak belirlendi.



Şekil 3.6. İrisin standart eğri grafiği

3.8.9. Serum ve karaciğer kemerin analizi

Serum ve karaciğer doku süpernatant Kemerin düzeyi Bioassay Technology Laboratory marka (Katalog No: E0864Ra) ELİSA kit ile çalışıldı. Bu kitte, Kemerin'in antikora bağlanarak oluşturduğu kompleks biyotin ile işaretlenir. Ardından inkübasyon ve yıkama basamağı gerçekleştirilir. Substrat solüsyonu eklenmesiyle birlikte Kemerin miktarıyla orantılı olarak renk değişiminin mavi renkten hızlıca sarıya dönüştüğü gözlenir. Bu renk değişiminin spektrofotometrik olarak ölçümü yapılır.

Kit İçeriği

Standart solüsyonu (320 ng/L)

ELISA plate

Standart Dilüsyon

Streptavidin-HRP

Stop solüsyonu

Substrat solüsyonu A

Substrat solüsyonu B

Yıkama Tamponu

Biyotinle işaretlenmiş rat Kemerin antikoru

Standartların Hazırlanışı

Çizelge 3.13. Kemerin kit standartlarının hazırlanması

Standard No.5	160 ng/L	120 µl Standart + 120 µl Standart dilüsyon
Standard No.4	80 ng/L	120 µl Standart No.5 + 120 µl Standart dilüsyon
Standard No.3	40 ng/L	120 µl Standart No.4 + 120 µl Standart dilüsyon
Standard No.2	20 ng/L	120 µl Standart No.3 + 120 µl Standart dilüsyon
Standard No.1	10 ng/L	120 µl Standart No.2 + 120 µl Standart dilüsyon

Yıkama Solüsyonu Hazırlanışı

Yıkama solüsyonu distile su ile (25X) seyreltildi.

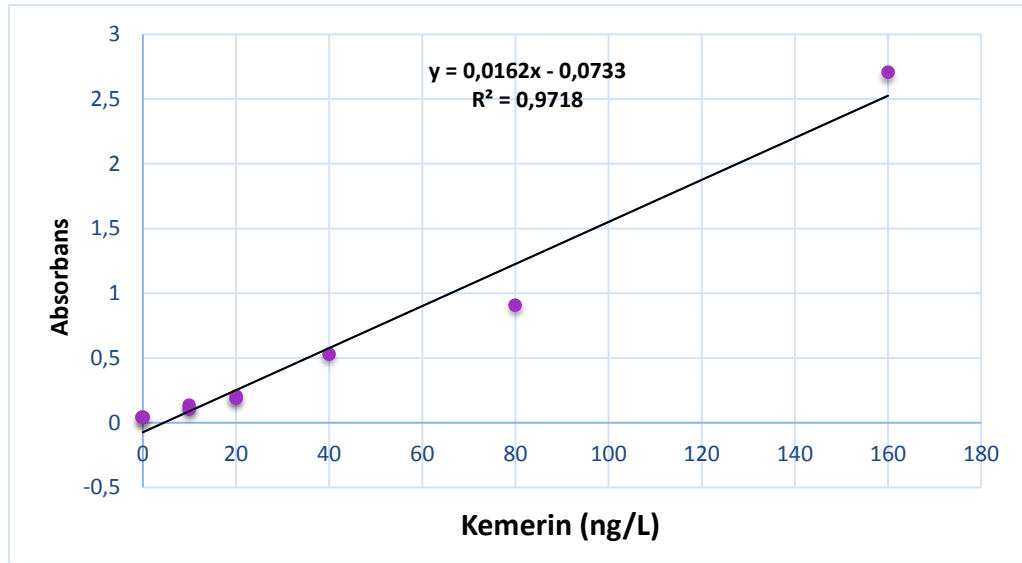
Deneyin Yapılışı

Çizelge 3.14. Kemerin analizi

	<u>Numune</u>	<u>Standart</u>	<u>Blank</u>
<u>Standart</u>	-	50 µl	-
<u>Numune</u>	40 µl	-	-
<u>Kemerin Antikoru</u>	10 µl	-	-
<u>Streptavidin-HRP</u>	50 µl	50 µl	-
Solüsyonlar eklendikten sonra plate üzerine membran kağıdı kapatılarak karıştırıldı. 60 dakika 37°C'de inkübe edildi.			
Membran kağıdı çıkarıldı ve her bir kuyucuk yıkama tamponu ile 5 kez yıkandı.			
<u>Substrat solüsyonu A</u>	50 µl	50 µl	50 µl
<u>Substrat solüsyonu B</u>	50 µl	50 µl	50 µl
Solüsyonlar eklendikten sonra plate üzerine membran kağıdı kapatılarak karanlıkta 10 dakika 37°C'de inkübe edildi.			
<u>Stop Solüsyonu</u>	50 µl	50 µl	50 µl
Stop solüsyonu eklendikten sonra mavi renk hızlıca sarıya dönüştüğü gözlenmiştir. Solüsyon eklendikten sonra 10 dakika içerisinde 450 nm dalga boyunda spektrofotometrik ölçüm yapılmıştır.			

Hesaplama

Deney çizelgedeki gibi gerçekleştirildi. Standart ve numunelerde okunan absorbans değerinden Blank'te okunan absorbans değeri çıkarıldı. Şekil 3.6.'da gösterildiği gibi standart eğri grafiği ve denklemi hesaplanarak bu denklemden numunelerin konsantrasyonu “ng/L” olarak belirlendi.



Şekil 3.7. Kemerin standart eğri grafiği

3.8.10. Serum, karaciğer, yağ doku fibroblast büyüme faktörü-21 (FGF-21) analizi

Serum, karaciğer, yağ doku süpernatant FGF-21 düzeyi Bioassay Technology Laboratory marka (Katalog No: E1362Ra) ELİSA kit ile çalışıldı. Bu kitte, FGF-21'in antikora bağlanarak oluşturduğu kompleks biyotin ile işaretlenir. Ardından inkübasyon ve yıkama basamağı gerçekleştirilir. Substrat solüsyonu eklenmesiyle birlikte FGF-21 miktarıyla orantılı olarak renk değişiminin mavi renkten hızlıca sarıya dönüştüğü gözlenir. Bu renk değişiminin spektrofotometrik olarak ölçümü yapılır.

Kit İçeriği

Standart solüsyonu (1280 ng/L)

ELISA plate

Standart Dilüsyon

Streptavidin-HRP

Stop solüsyonu

Substrat solüsyonu A

Substrat solüsyonu B

Yıkama Tamponu

Biyotinle işaretlenmiş rat FGF-21 antikoru

Standartların Hazırlanışı

Çizelge 3.15. FGF-21 kit standartlarının hazırlanması

Standard No.5	640 ng/L	120 µl Standart + 120 µl Standart dilüsyon
Standard No.4	320 ng/L	120 µl Standart No.5 + 120 µl Standart dilüsyon
Standard No.3	160 ng/L	120 µl Standart No.4 + 120 µl Standart dilüsyon
Standard No.2	80 ng/L	120 µl Standart No.3 + 120 µl Standart dilüsyon
Standard No.1	40 ng/L	120 µl Standart No.2 + 120 µl Standart dilüsyon

Yıkama Solüsyonu Hazırlanışı

Yıkama solüsyonu distile su ile (25X) seyreltildi.

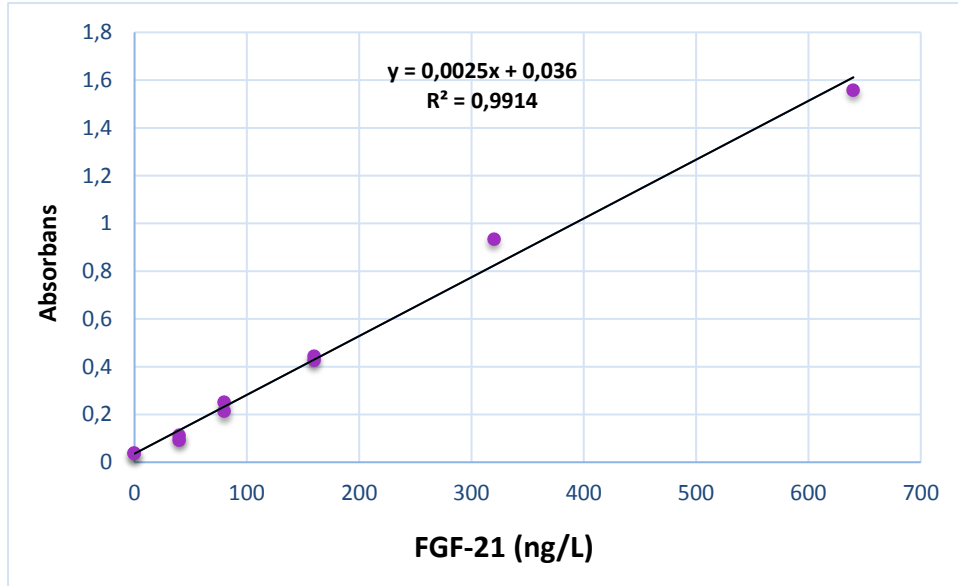
Deneyin Yapılışı

Çizelge 3.16. FGF-21 analizi

	<u>Numune</u>	<u>Standart</u>	<u>Blank</u>
<u>Standart</u>	-	50 µl	-
<u>Numune</u>	40 µl	-	-
<u>FGF-21 Antikoru</u>	10 µl	-	-
<u>Streptavidin-HRP</u>	50 µl	50 µl	-
Solüsyonlar eklendikten sonra plate üzerine membran kağıdı kapatılarak karıştırıldı. 60 dakika 37°C'de inkübe edildi. Membran kağıdı çıkarıldı ve her bir kuyucuk yıkama tamponu ile 5 kez yıkandı.			
<u>Substrat solüsyonu A</u>	50 µl	50 µl	50 µl
<u>Substrat solüsyonu B</u>	50 µl	50 µl	50 µl
Solüsyonlar eklendikten sonra plate üzerine membran kağıdı kapatılarak karanlıkta 10 dakika 37°C'de inkübe edildi.			
<u>Stop Solüsyonu</u>	50 µl	50 µl	50 µl
Stop solüsyonu eklendikten sonra mavi renk hızlıca sarıya dönüştüğü gözlenmiştir. Solüsyon eklendikten sonra 10 dakika içerisinde 450 nm dalga boyunda spektrofotometrik ölçüm yapılmıştır.			

Hesaplama

Deney çizelgedeki gibi gerçekleştirildi. Standart ve numunelerde okunan absorbans değerinden Blank'te okunan absorbans değeri çıkarıldı. Şekil 3.7.'de gösterildiği gibi standart eğri grafiği ve denklemi hesaplanarak bu denklemden numunelerin konsantrasyonu “ng/L” olarak belirlendi.



Şekil 3.8. FGF-21 standart eğri grafiği

3.8.11. Serum, karaciğer ve yağ doku adiposit yağ asidi bağlayıcı protein 4 (A-FABP4) analizi

Serum, karaciğer ve yağ doku süpernatant A-FABP4 düzeyi Bioassay Technology Laboratory marka (Katalog No: E1958Ra) ELİSA kit ile çalışıldı. Bu kitte, A-FABP4'ün antikora bağlanarak oluşturduğu kompleks biyotin ile işaretlenir. Ardından inkübasyon ve yıkama basamağı gerçekleştirilir. Substrat solüsyonu eklenmesiyle birlikte A-FABP4 miktarıyla orantılı olarak renk değişiminin mavi renkten hızlıca sarıya dönüştüğü gözlenir. Bu renk değişiminin spektrofotometrik olarak ölçümü yapılır.

Kit İçeriği

Standart solüsyonu (240 ng/ml)

ELISA plate

Standart Dilüsyon

Streptavidin-HRP

Stop solüsyonu

Substrat solüsyonu A

Substrat solüsyonu B

Yıkama Tamponu

Biyotinle işaretlenmiş rat A-FABP4 antikoru

Standartların Hazırlanışı

Çizelge 3.17. A-FABP4 kit standartlarının hazırlanması

Standard No.5	120 ng/ml	120 µl Standart + 120 µl Standart dilüsyon
Standard No.4	60 ng/ml	120 µl Standart No.5 + 120 µl Standart dilüsyon
Standard No.3	30 ng/ml	120 µl Standart No.4 + 120 µl Standart dilüsyon
Standard No.2	15 ng/ml	120 µl Standart No.3 + 120 µl Standart dilüsyon
Standard No.1	7.5 ng/ml	120 µl Standart No.2 + 120 µl Standart dilüsyon

Yıkama Solüsyonu Hazırlanışı

Yıkama solüsyonu distile su ile (25X) seyreltildi.

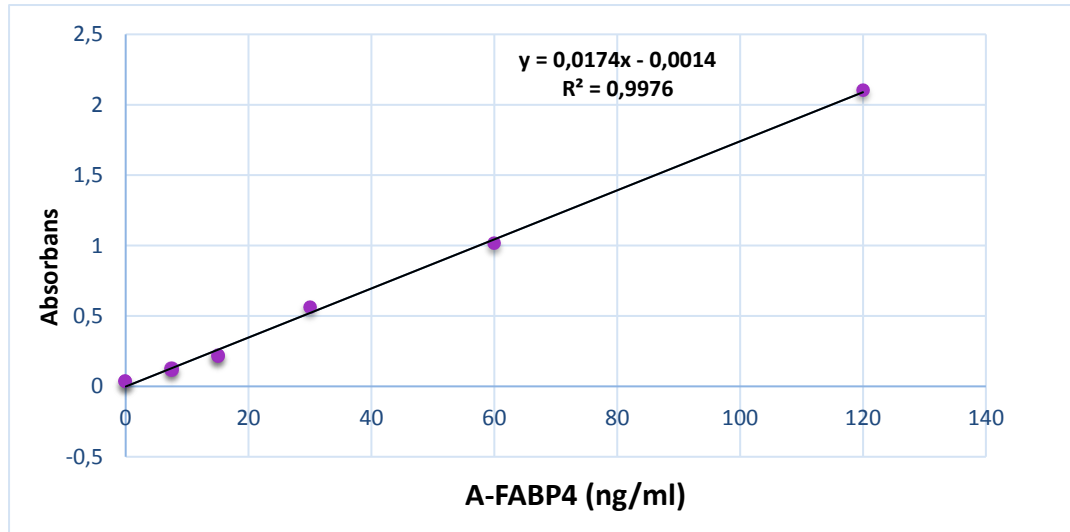
Deneyin Yapılışı

Çizelge 3.18. A-FABP4 analizi

	<u>Numune</u>	<u>Standart</u>	<u>Blank</u>
<u>Standart</u>	-	50 µl	-
<u>Numune</u>	40 µl	-	-
<u>A-FABP4 Antikoru</u>	10 µl	-	-
<u>Streptavidin-HRP</u>	50 µl	50 µl	-
Solüsyonlar eklendikten sonra plate üzerine membran kağıdı kapatılarak karıştırıldı. 60 dakika 37°C'de inkübe edildi. Membran kağıdı çıkarıldı ve her bir kuyucuk yıkama tamponu ile 5 kez yıkandı.			
<u>Substrat solüsyonu A</u>	50 µl	50 µl	50 µl
<u>Substrat solüsyonu B</u>	50 µl	50 µl	50 µl
Solüsyonlar eklendikten sonra plate üzerine membran kağıdı kapatılarak karanlıkta 10 dakika 37°C'de inkübe edildi.			
<u>Stop Solüsyonu</u>	50 µl	50 µl	50 µl
Stop solüsyonu eklendikten sonra mavi renk hızlıca sarıya dönüştüğü gözlenmiştir. Solüsyon eklendikten sonra 10 dakika içerisinde 450 nm dalga boyunda spektrofotometrik ölçüm yapılmıştır.			

Hesaplama

Deney çizelgedeki gibi gerçekleştirildi. Standart ve numunelerde okunan absorbands değerinden Blank'te okunan absorbands değeri çıkarıldı. Şekil 3.8.'de gösterildiği gibi standart eğri grafiği ve denklemi hesaplanarak bu denklemden numunelerin konsantrasyonu “ng/ml” olarak belirlendi.



Şekil 3.9. A-FABP4 standart eğri grafiği

3.9. Verilerin Analizi

Çalışmadan elde edilen verilerin değerlendirilmesi ve tabloların oluşturulması amacıyla SPSS (Statistical Package for Social Sciences) version 25 kullanıldı. Elde edilen verilerin sunumu için ortalama, median, standart hata, çeyrekler aralığı değerleri kullanıldı. Normal dağılım göstermeyenler için gruplar arasında farkın anlamlılık düzeyini belirlemek amacıyla Kruskal Wallis Testi kullanıldı. Anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ altında olan değerler için 2 grup arasındaki farkın anlamlılığını belirlemek amacıyla Mann-Whitney U testi kullanıldı ve Bonferroni düzeltmesi yapıldı. 4 grup için 6 karşılaştırma yapıldığından p değeri ($p < 0.05$) Bonferroni düzeltmesine göre 6'ya bölündü ($0.05/6=0,0083$). 2 grup arasındaki anlamlılık düzeyi için $p < 0.008$ altındaki değerler anlamlı kabul edildi. Parametreler arasındaki korelasyonu incelemek amacıyla normal dağılım göstermeyen gruplar arasında Spearman Korelasyon Analizi yapıldı.

4. BULGULAR

Çalışmada bulgular değerlendirilirken çalışma grubu 4'e ayrılmıştır.

Grup 1: Kontrol Grubu

Grup 2: 2 %20'lik Fruktoz

Grup 3: %20'lik Fruktoz + 100 mg/kg Kurkumin

Grup 4: %20'lik Fruktoz + 200 mg/kg Kurkumin

Tüm grupların vücut ağırlık ve sistolik kan basıncı ortalama±standart hata değerleri

Çizelge 4.1.'de verilmiştir.

Çizelge 4.1. Grupların vücut ağırlık ve sistolik kan basıncı ortalama±standart hata değerleri

Gruplar		Grup 1 (Kontrol Grubu) n=6	Grup 2 (%20 Fruktoz) n=6	Grup 3 (Kurkumin 100mg/kg) n=6	Grup 4 (Kurkumin 200mg/kg) n=6
Vücut Ağırlığı (g)	Başlangıç	207,16±19,85	209,5±16,20	204,16±7,8	204,33±9,28
	8. Hafta	276,16±17,52	325,33±12,62	305,16±24,47	310,66±20,66
Sistolik Kan Basıncı (mmHg)	Başlangıç	104,86±4,2	106,88±3,11	106,46±4,6	104,66±2,8
	4. Hafta	110,46±4,84	127,33±6,83	126,09±3,59	127,95±4,82
	8. Hafta	115,09±3,4	171,24±7,49	154,31±5,19	154,88±4,06
Lee İndeksi (mm)	8. Hafta	0,27±0,009	0,31±0,007	0,29±0,018	0,28±0,004

Tüm grupların 8. hafta sonrası serum lipit profilleri, glukoz, insülin, HOMA-IR ortalama±standart hata değerleri Çizelge 4.2.'de verilmiştir.

Çizelge 4.2. Grupların serum lipit profilleri, glukoz, insülin, HOMA-IR ortalama±standart hata değerleri

Gruplar	Grup 1 n=6	Grup 2 n=6	Grup 3 n=6	Grup 4 n=6
Trigliserit (mg/dl)	54,55±11,00	148,23±52,40	168,33±41,73	111,68±30,23
Total Kolesterol (mg/dl)	47,61±5,60	73,18±12,48	77,01±11,68	67,88±9,88
LDL-K (mg/dl)	13,53±2,06	16,93±1,13	15,16±2,81	17,08±2,96
HDL-K (mg/dl)	23,16±2,42	26,60±3,23	28,18±6,29	28,46±5,71
VLDL-K Kolesterol (mg/dl)	10,91±2,22	29,65±10,48	33,66±8,30	22,33±6,03
Glukoz (mg/dl)	142,66±5,62	218,22±48,82	245,77±29,04	173,88±42,37
İnsülin (mU/L)	6,39±0,60	8,41±0,89	5,43±0,43	4,21±1,21
HOMA-IR	2,24±0,16	4,47±0,78	3,28±0,32	1,72±0,37

Tüm grupların serum parametreleri ortalama±standart hata değerleri Çizelge 4.3.'de verilmiştir.

Çizelge 4.3. Grupların serum parametreleri ortalama±standart hata değerleri

Gruplar	Grup 1 (Kontrol Grubu)	Grup 2 (%20 Fruktöz)	Grup 3 (Kurkumin 100mg/kg)	Grup 4 (Kurkumin 200mg/kg)
TAK (µmol/L)	1,09±0,38	0,99±0,12	0,99±0,05	1,00±0,04
TOS (µmol/L)	7,97±1,16	14,31±3,69	6,56±1,78	7,88±1,56
OSİ	0,79±0,26	1,42±0,25	0,66±0,18	0,78±0,16
TBARS (mmol/ml)	21,30±4,24	31,28±3,90	18,86±8,91	16,75±3,91
TNF-α (ng/L)	281,87±210,03	218,04±177,56	213,40±168,70	405,50±385,97
IL-6 (ng/L)	3,84±2,49	10,04±3,16	4,44±1,99	2,37±1,02
FGF-21 (ng/L)	40,00±7,59	49,93±5,63	36,93±9,49	47,53±12,17
Kemerin (ng/L)	17,44±1,35	20,41±1,65	14,76±2,33	21,01±2,43
İrisin (ng/ml)	1,52±0,13	1,48±0,07	1,49±0,06	1,46±0,03
A-FABP4 (ng/ml)	7,75±2,07	6,97±2,37	6,80±1,79	6,32±1,78

Tüm grupların karaciğer doku parametreleri ortalama±standart hata değerleri Çizelge 4.4.'de verilmiştir.

Çizelge 4.4. Grupların karaciğer doku parametreleri ortalama±standart hata değerleri

Gruplar	Grup 1 (Kontrol Grubu)	Grup 2 (%20 Fruktoz)	Grup 3 (Kurkumin 100mg/kg)	Grup 4 (Kurkumin 200mg/kg)
TAK (μmol/L)	1,86±0,10	1,99±0,13	1,93±0,15	1,97±0,21
TOS (μmol/L)	21,91±1,68	28,30±2,11	21,73±1,40	22,02±2,96
OSİ	1,17±0,12	1,42±0,03	1,12±0,12	1,12±0,18
TBARS (mmol/ml)	110,84±37,61	80,07±48,99	102,22±44,87	128,41±112,13
TNF-α (pg/g pro.)	281,87±210,03	218,04±177,56	213,40±168,70	405,5±385,97
FGF-21 (pg/g pro.)	791,25±112,09	1054,75±690,99	1185,51±571,90	1332,18±510,87
Kemerin (pg/g pro.)	180,85±38,28	167,41±107,27	202,98±126,47	215,91±88,49
İrisin (ng/g pro.)	31,26±4,91	24,60±8,19	43,74±45,67	40,34±24,57
A-FABP4 (pg/g pro.)	113,34±42,48	90±40,77	184,82±167,05	144,38±81,69

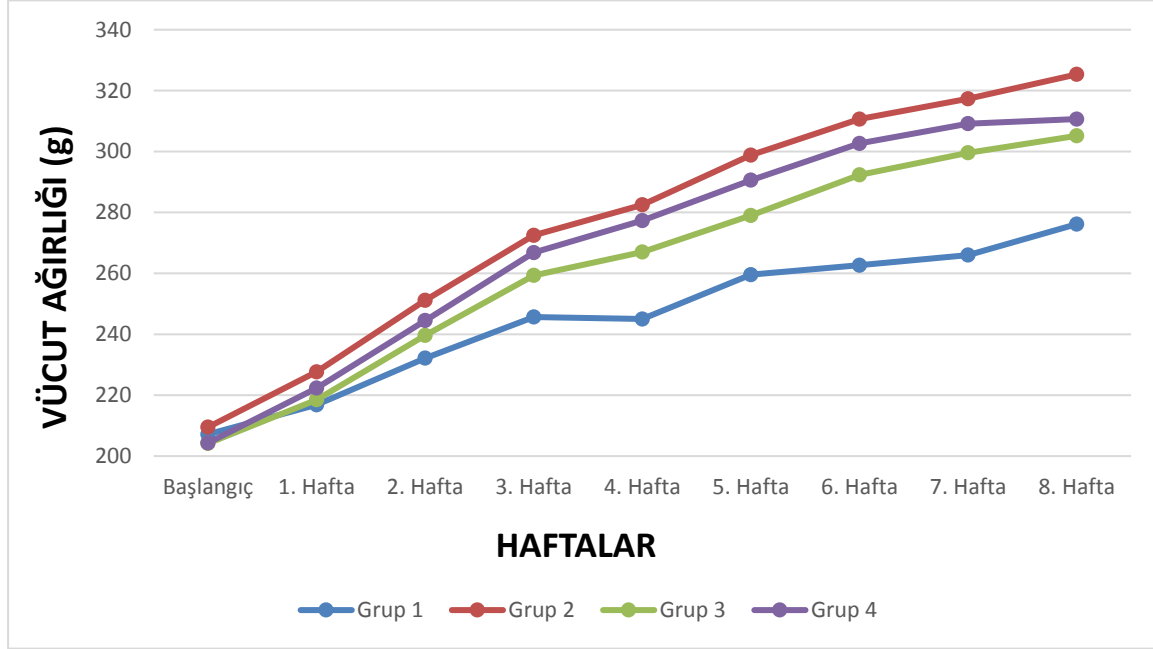
Tüm grupların yağ doku parametreleri ortalama±standart hata değerleri Çizelge 4.5.'de verilmiştir.

Çizelge 4.5. Grupların yağ doku parametreleri ortalama±standart hata değerleri

Gruplar	Grup 1 (Kontrol Grubu)	Grup 2 (%20 Fruktoz)	Grup 3 (Kurkumin 100mg/kg)	Grup 4 (Kurkumin 200mg/kg)
İrisin (ng/g pro.)	336,82±217,77	84,56±40,32	636,61±520,24	141,97±89,15
FGF-21 (pg/g pro.)	2843,77±1598,14	12885,97±3928,43	9037,13±2444,67	4314,80±1916,06
A-FABP4 (ng/g pro.)	315,33±168,05	1764,78±800,95	1074,32±218,50	542,03±206,79

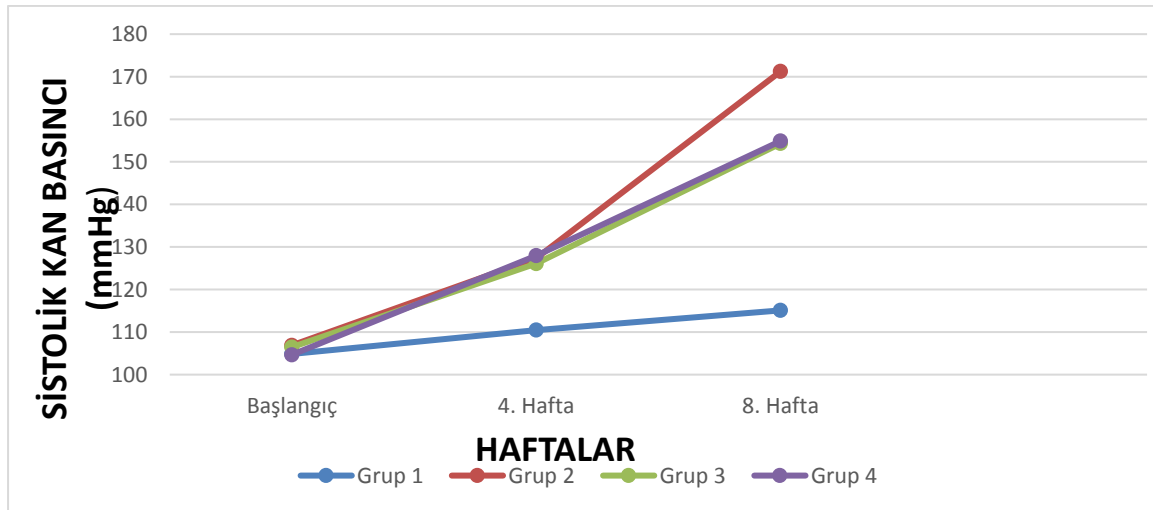
4.1. Vücut ağırlıkları ve Sistolik Kan Basıncı Bulguları

Tüm grupların vücut ağırlarının haftalık değişimleri Şekil 4.1’de verilmiştir.



Şekil 4.1. Grupların haftalık vücut ağırlık değişimi

Tüm grupların başlangıç, 4. hafta ve 8. haftadaki sistolik kan basıncı değişimleri Şekil 4.2’de verilmiştir.



Şekil 4.2. Grupların sistolik kan basınçlarındaki değişim

Tüm gruplara ait başlangıç ve 8. hafta sonundaki vücut ağırlıkları; başlangıç, 4. hafta ve 8. haftadaki sistolik kan basınçlarının medyan ve çeyrekler aralığı değerleri Çizelge 4.6.'de verilmiştir.

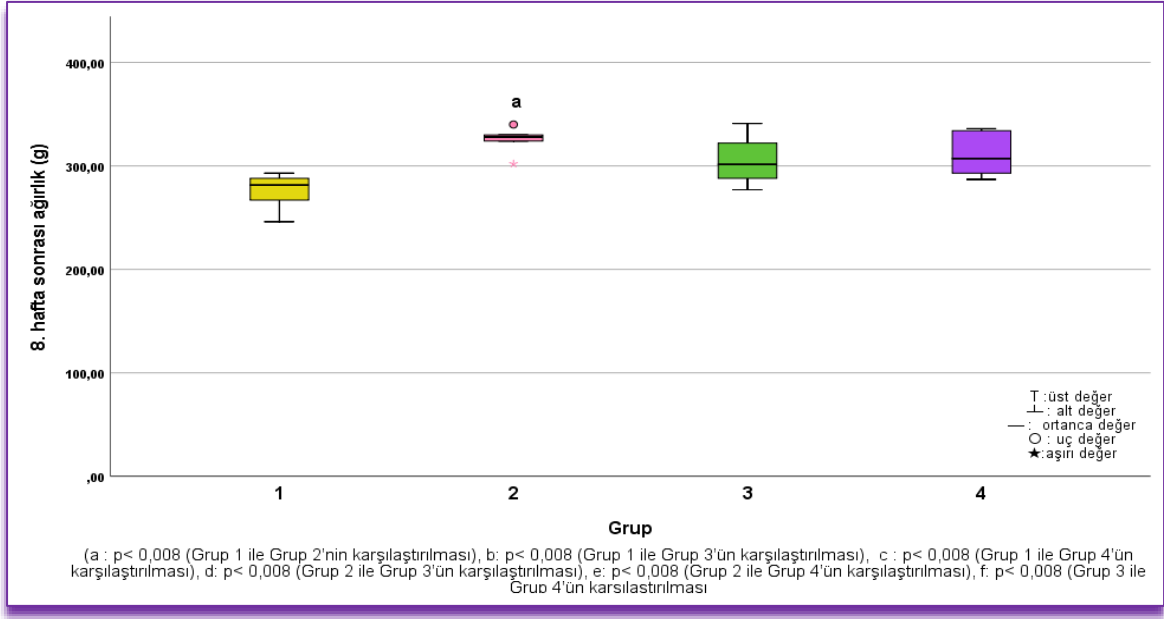
Çizelge 4.6. Grupların vücut ağırlıkları ve sistolik kan basıncı ölçümlerinin medyan ve çeyrekler aralığı

Gruplar	Vücut ağırlığı (g)		Sistolik Kan Basıncı (mmHg)		
	Başlangıç	8.hafta	Başlangıç	4.hafta	8.hafta
Grup 1 n=6	206,5 (189-228)	281,5 (261,8- 289,3)	103,42 (101,8- 109,3)	107,9 (107,1- 115,3)	114,17 (112,5- 117,9)
Grup 2 n=6	212,5 (193,3- 225,3)	328 ^a (318,5- 332,5)	107 (104,1- 109,8)	126,7 ^a (120,4- 133,5)	173,1 ^a (166-175,7)
Grup 3 n=6	203 (197-209,8)	301,5 (285,3- 326,8)	107 (101,6- 111)	125,7 ^b (122,9- 129,3)	154,7 ^{b,d} (149,3- 159,7)
Grup 4 n=6	202,5 (195,8-215)	307 (291,5- 334,5)	104,8 (102,3- 107,1)	130 ^c (125,6- 130,5)	153,5 ^{c,e} (151,8- 158,5)

(a : $p < 0,008$ (Grup 1 ile Grup 2'nin karşılaştırılması), b: $p < 0,008$ (Grup 1 ile Grup 3'ün karşılaştırılması), c : $p < 0,008$ (Grup 1 ile Grup 4'ün karşılaştırılması), d: $p < 0,008$ (Grup 2 ile Grup 3'ün karşılaştırılması), e: $p < 0,008$ (Grup 2 ile Grup 4'ün karşılaştırılması), f: $p < 0,008$ (Grup 3 ile Grup 4'ün karşılaştırılması))

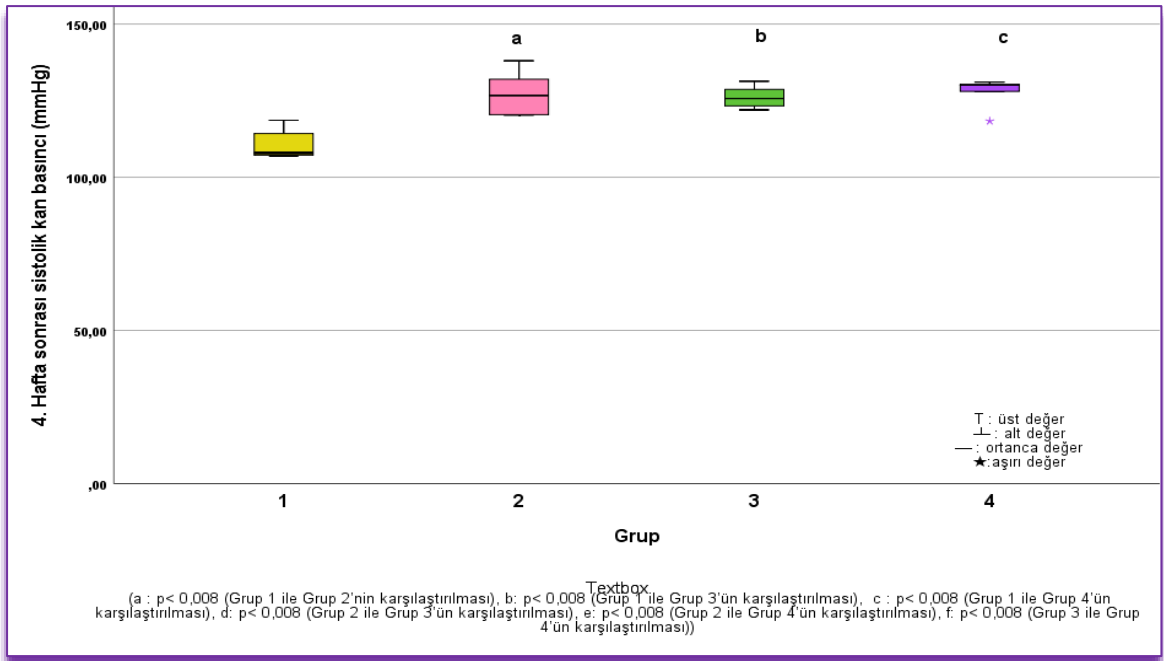
Başlangıç ağırlıkları ve sistolik kan basınçları 4 grup için karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır (Sırasıyla; $p=0,939$, $p=0,528$).

8. haftada ratların ağırlıkları 4 grup için karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı fark saptanmıştır ($p=0,01$). Grup 2'nin ağırlığı Grup 1'e göre karşılaştırıldığında anlamlı olarak arttığı saptanmıştır ($p=0,002$). Grup 3 ve Grup 4'ün ağırlığı; Grup1'e göre karşılaştırıldığında artış olmasına rağmen bu değer anlamlı değildir ($p>0,008$). Grup 2, Grup 3 ve Grup 4 ikişerli olarak karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanamamıştır ($p>0,008$) (Şekil 4.3.).



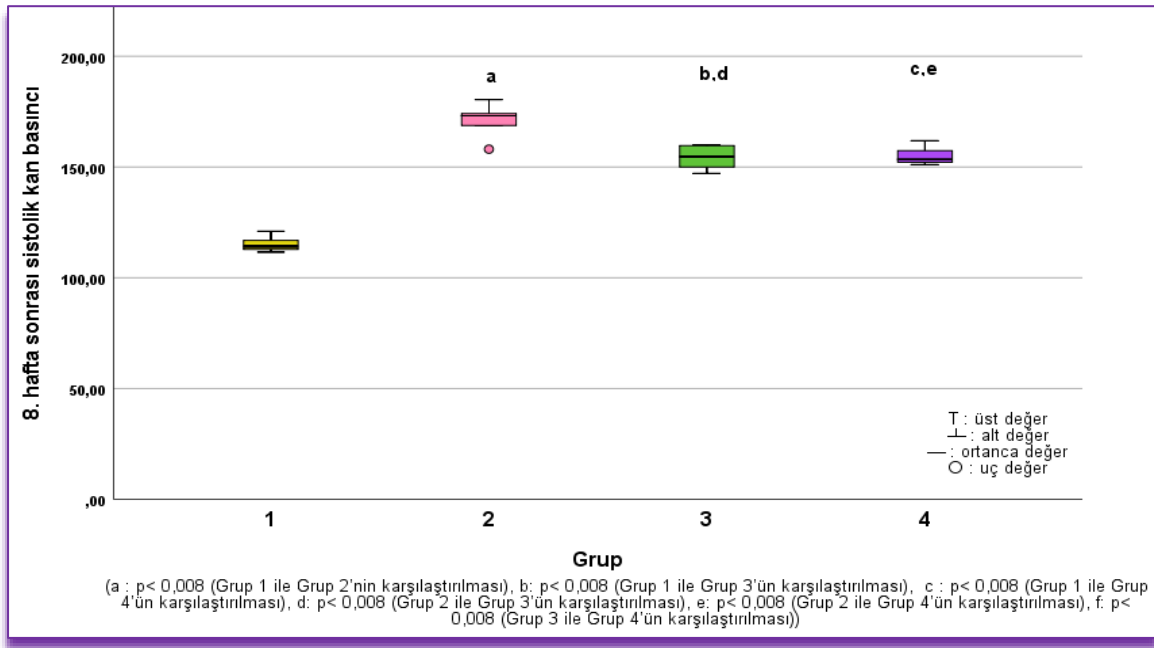
Şekil 4.3. Grupların 8. hafta sonrası ağırlıkları

4. hafta sistolik kan basıncı için anlamlılığın değerlendirildiğinde gruplar arasında anlamlı fark bulunmuştur ($p=0,005$). Buna göre Grup 2, Grup 3 ve Grup 4'ün sistolik kan basıncının Grup 1'e göre anlamlı olarak yükseldiği gözlenmiştir (Sırasıyla $p=0,002$, $p=0,002$, $p=0,002$). Ancak; Grup 2, Grup 3 ve Grup 4 ikişerli olarak karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanamamıştır ($p>0,008$) (Şekil 4.4.).



Şekil 4.4. 4. hafta sonrası sistolik kan basıncı değerleri

Bu benzer olarak 8. hafta sistolik kan basıncı değerlerinde gruplar arasında anlamlı fark bulunmuştur ($p=0,001$). Grup 2, Grup 3 ve Grup 4'ün sistolik kan basıncının Grup 1'e göre anlamlı olarak yükseldiği gözlenmiştir (Sırasıyla; $p=0,002$, $p=0,002$, $p=0,002$). Grup 3 ve Grup 4'ün sistolik kan basıncı değeri ise Grup 2'ye göre anlamlı olarak azalmıştır (Sırasıyla; $p=0,008$, $p=0,004$). Ancak Grup 3 ve Grup 4 arasında anlamlı bir fark saptanamamıştır ($p=0,937$) (Şekil 4.5).



Şekil 4.5. 8. hafta sonrası sistolik basıncı değerleri

4.2. Obezite İndeksi Bulguları

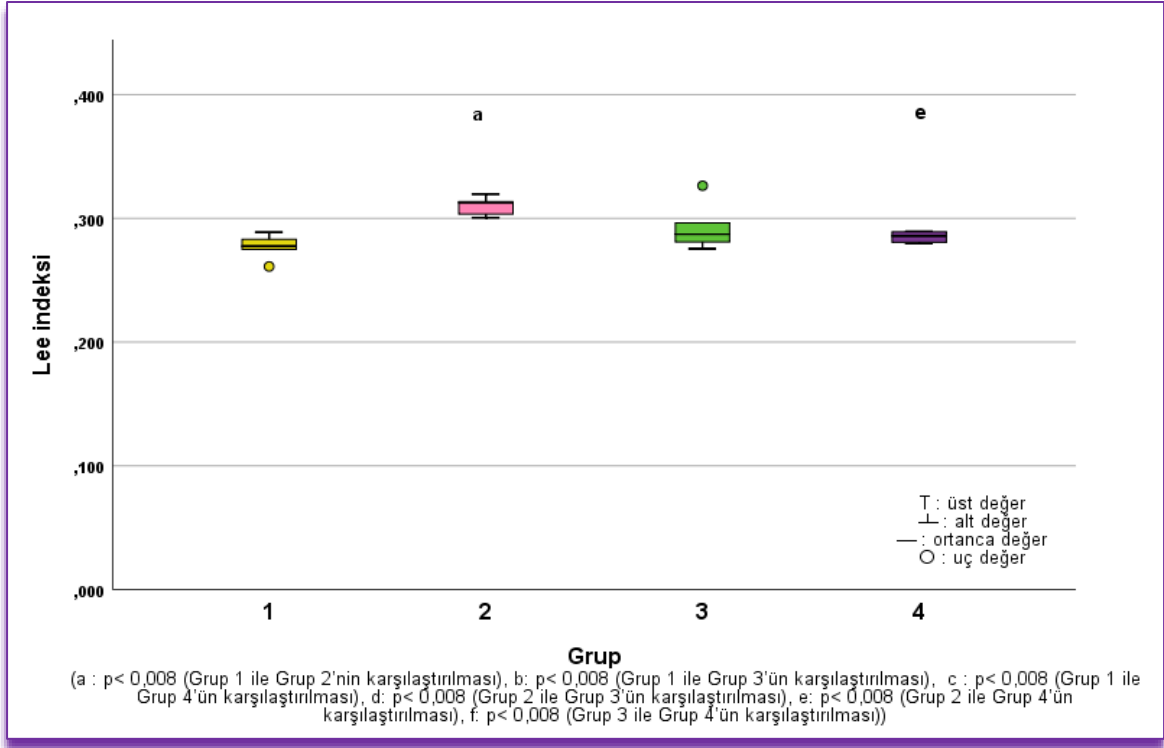
Çalışma sonucunda Lee indeks değerleri 0,3'e eşit ya da daha az olanlar normal olarak, 0,3'den yüksek değere sahip olanlar obez olarak sınıflandırılmıştır. Tüm grupların Lee indeksi medyan ve çeyrekler aralığı Çizelge 4.4'te verilmiştir.

Çizelge 4.7. Grupların Lee indeksi medyan ve çeyrekler aralığı

Gruplar	Lee indeksi
Grup 1 n=6	0,278 (0,271-0,285)
Grup 2 n=6	0,313(0,303-0,315) ^a
Grup 3 n=6	0,287(0,280-0,304)
Grup 4 n=6	0,286(0,280-0,289) ^e

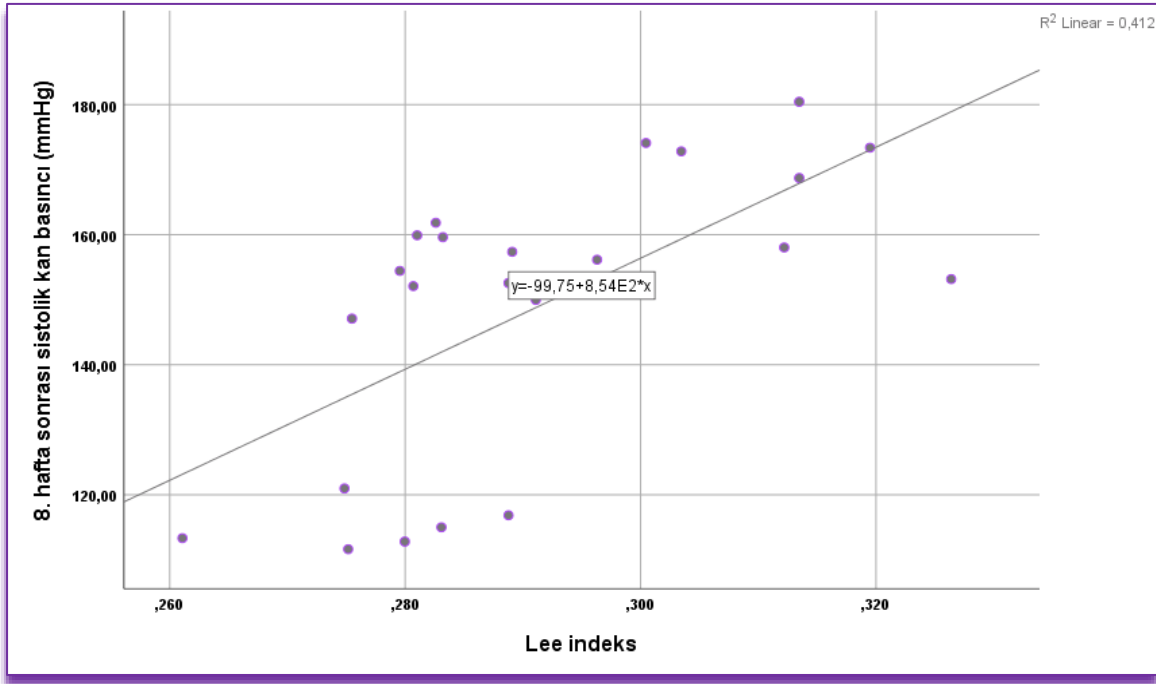
(a : $p < 0,008$ (Grup 1 ile Grup 2'nin karşılaştırılması), b: $p < 0,008$ (Grup 1 ile Grup 3'ün karşılaştırılması), c : $p < 0,008$ (Grup 1 ile Grup 4'ün karşılaştırılması), d: $p < 0,008$ (Grup 2 ile Grup 3'ün karşılaştırılması), e: $p < 0,008$ (Grup 2 ile Grup 4'ün karşılaştırılması), f: $p < 0,008$ (Grup 3 ile Grup 4'ün karşılaştırılması))

Gruplar kendi aralarında istatistiksel olarak karşılaştırıldığında farkın anlamlılığı saptanmıştır ($p=0,003$). Grup 2'nin Grup 1'e göre lee indeks değeri anlamlı olarak yükselmiştir. Grup 3'de, Grup 2'ye göre kısmi azalma gözlenmiştir ancak bu azalış istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,063$). Grup 4'ün ise lee indeks değerinin Grup 2'ye göre anlamlı olarak azaldığı gözlenmiştir ($p=0,002$) (Şekil 4.6).



Şekil 4.6. Lee indeksi değerleri

8. hafta sonrası sistolik kan basıncı ve lee indeks arasında pozitif korelasyon bulunmuştur. ($r = 0,669$, $p = 0,001$), (Şekil 4.7).



Şekil 4. 7. 8. hafta sonrası sistolik kan basıncı ve lee indeksi arasındaki korelasyon

4.3. Serum İnsülin, Glukoz, İnsülin Direnci Testi (HOMA-IR) bulguları

Tüm grupların 8. hafta sonunda serum insülin, glukoz, HOMA-IR medyan ve çeyrekler aralığı Çizelge 4.7’de gösterilmiştir.

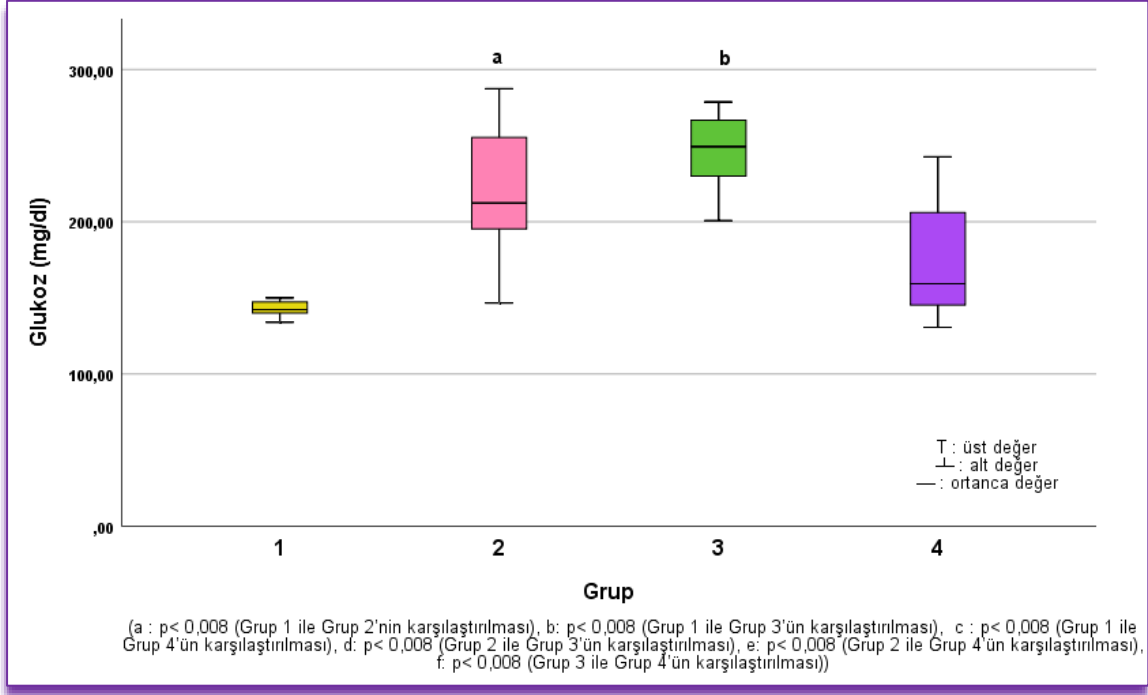
Çizelge 4.8. Serum Glukoz, insülin ve HOMA-IR medyan ve çeyrekler aralığı değerleri

Gruplar	Glukoz (mg/dl)	İnsülin (µU/ml)	HOMA-IR
Grup 1 n=6	142,3 (138,5-148)	6,6 (6,02-6,82)	2,3 (2,14-2,36)
Grup 2 n=6	212,3 (263,3-183,7) ^a	8,13 (7,9-8,94) ^a	4,23 (3,82-5,28) ^a
Grup 3 n=6	249,3 (222,7-269,7) ^b	5,49 (5,01-5,77) ^d	3,31 (3,04-3,54) ^{b,d}
Grup 4 n=6	159,3 (141,7-215,2)	4,5 (3,37-5,17) ^{c,e}	1,89 (1,27-2,0) ^{c,e,f}

(a : p< 0,008 (Grup 1 ile Grup 2’nin karşılaştırılması), b: p< 0,008 (Grup 1 ile Grup 3’ün karşılaştırılması), c : p< 0,008 (Grup 1 ile Grup 4’ün karşılaştırılması), d: p< 0,008 (Grup 2 ile Grup 3’ün karşılaştırılması), e: p< 0,008 (Grup 2 ile Grup 4’ün karşılaştırılması), f: p< 0,008 (Grup 3 ile Grup 4’ün karşılaştırılması))

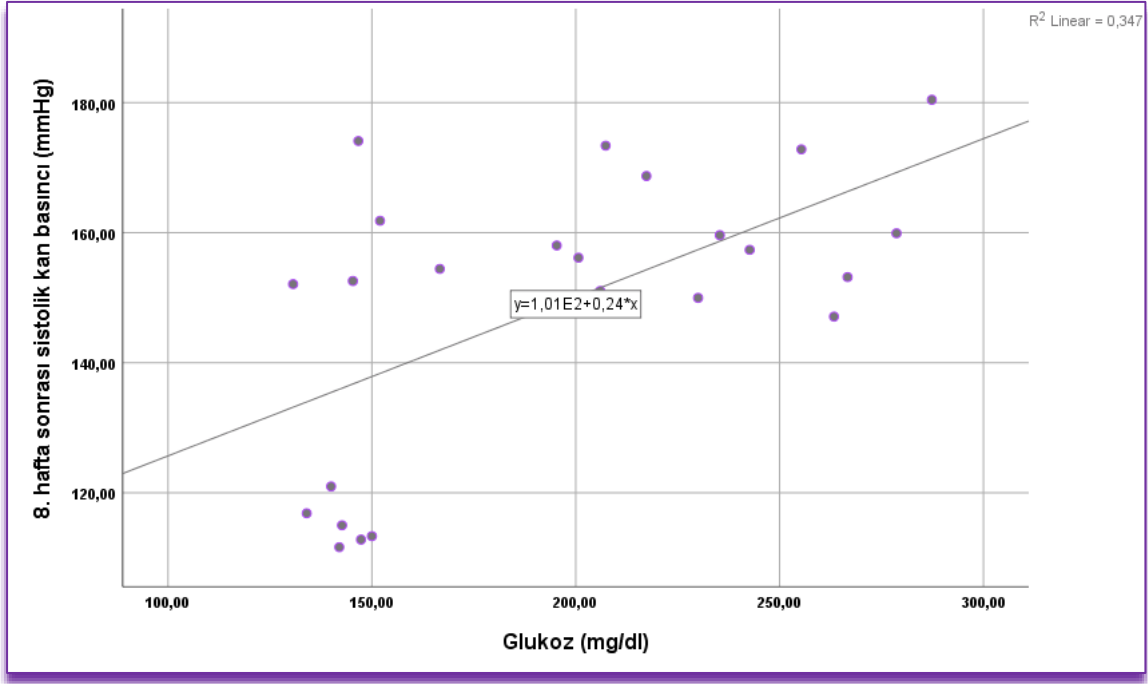
Serum glukoz, insülin ve HOMA-IR değerleri gruplar kendi aralarında istatistiksel olarak karşılaştırıldığı farkın anlamlılığı saptanmıştır (Sırasıyla; p=0,004, p=0,001, p=0,001).

Grup 2 ve Grup 3'ün glukoz düzeylerinin Grup 1'e göre anlamlı olarak yükseldiği gözlenmiştir (Sırasıyla; $p=0,004$, $p=0,004$). Grup 4'de Grup 2'ye göre kısmi bir azalma vardır ancak bu azalış istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,109$) (Şekil 4.8).



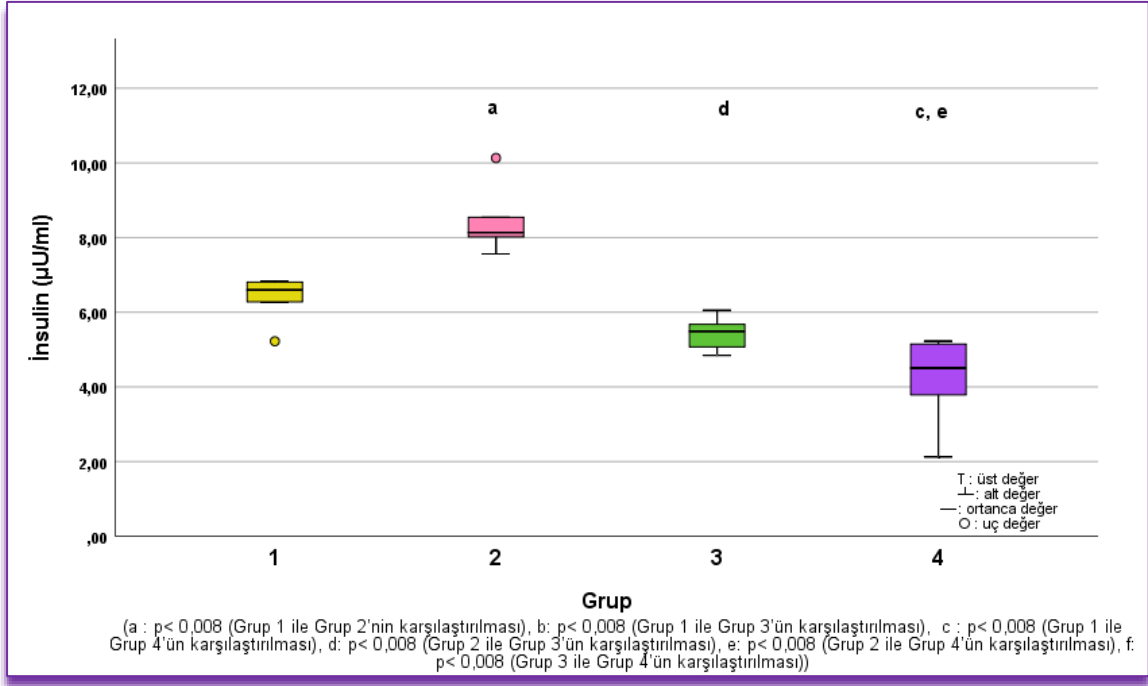
Şekil 4.8. Serum glukoz düzeyleri

8. hafta sonrası serum glukoz ve sistolik kan basıncı arasında pozitif korelasyon bulunmuştur. ($r = 0,641$, $p = 0,001$), (Şekil 4.9).



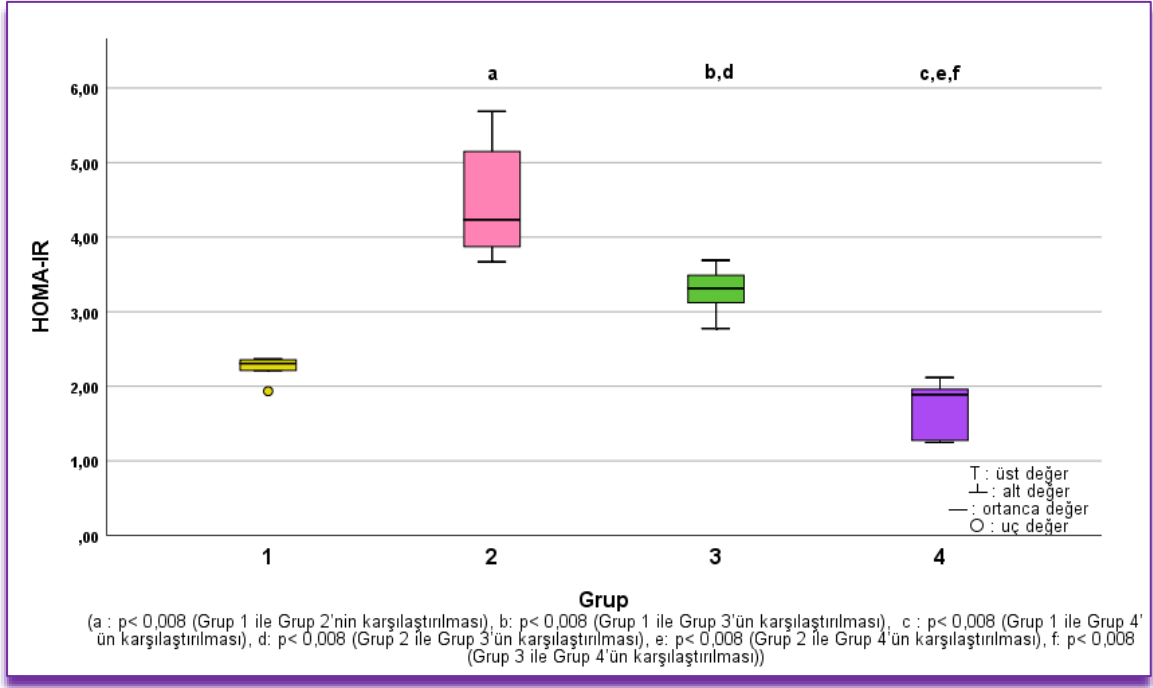
Şekil 4.9. 8. hafta sonrası sistolik kan basıncı ve glukoz arasındaki korelasyon

Grupların insülin düzeylerine bakıldığında, Grup 2'nin insülin seviyesi Grup 1'e göre anlamlı olarak artarken, Grup 4'ün insülin seviyesinin anlamlı olarak azaldığı gözlenmiştir (Sırasıyla; $p=0,004$, $p=0,005$). Grup 3'ün insülin seviyesinin de Grup 1'e göre azaldığı görünmektedir ancak bu azalış anlamlı değildir ($p=0,025$). Aynı zamanda Grup 3 ve Grup 4'ün insülin seviyesinin Grup 2'ye göre anlamlı olarak azaldığı gözlenmiştir (Sırasıyla $p=0,004$, $p=0,004$). Grup 3 ve Grup 4'ün insülin seviyeleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak farkın anlamlılığı bulunamamıştır ($p=0,054$) (Şekil 4.10) .



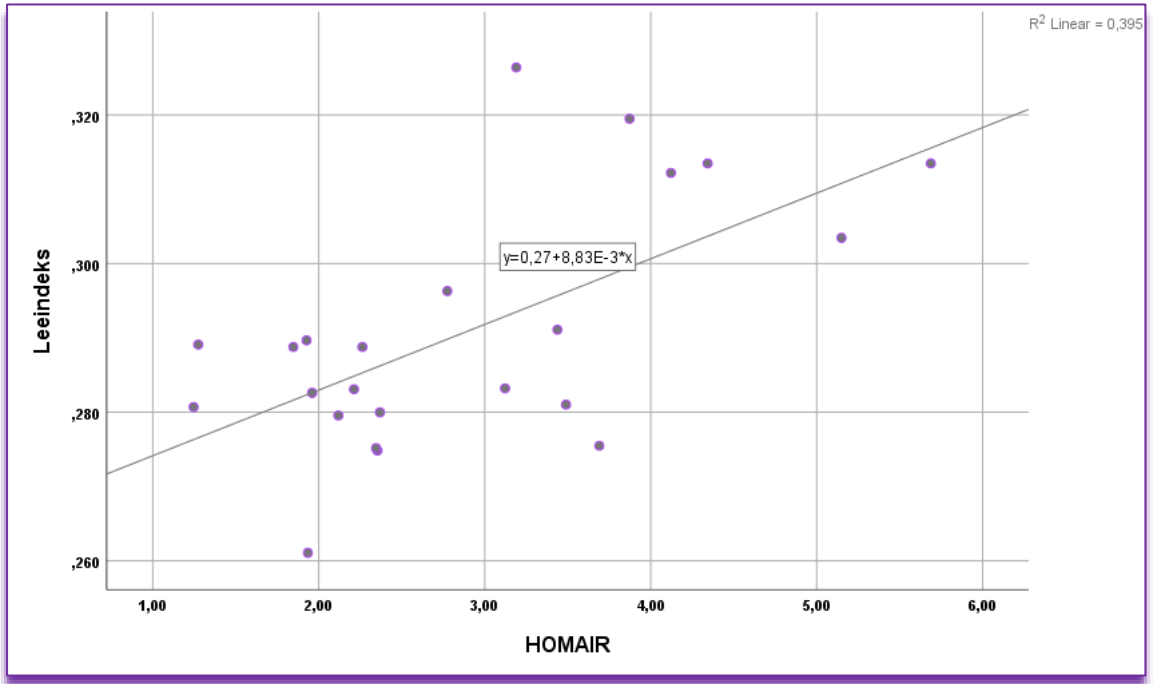
Şekil 4.10. Serum insülin düzeyleri

Grupların HOMA-IR değerine bakıldığında, bütün gruplar ikili karşılaştırıldığında farkın anlamlılığı gözlenmiştir. Buna göre Grup 2 ve Grup 3'ün HOMA-IR değeri Grup 1'e göre anlamlı olarak artarken (Sırasıyla; $p=0,004$, $p=0,004$), Grup 4'ün HOMA-IR değerlerinin Grup 1'e göre anlamlı olarak azaldığı gözlenmiştir ($p=0,008$). Aynı zamanda Grup 3 ve Grup 4'ün HOMA-IR değerlerinin Grup 2'ye göre anlamlı olarak azaldığı gözlenmiştir (Sırasıyla $p=0,006$, $p=0,004$). Bununla birlikte, Grup 4'ün HOMA-IR değerinin de Grup 3'e göre anlamlı olarak azaldığı gözlenmiştir ($p=0,004$) (Şekil 4.11.).



Şekil 4.11. Serum HOMA-IR düzeyleri

Serum lee indeks ve HOMA-IR arasında pozitif korelasyon bulunmuştur ($r = 0,545$ $p = 0,006$) (Şekil 4.12).



Şekil 4.12. Lee indeks ve HOMA-IR arasındaki korelasyon

4.4. Serum Lipit Profili Bulguları

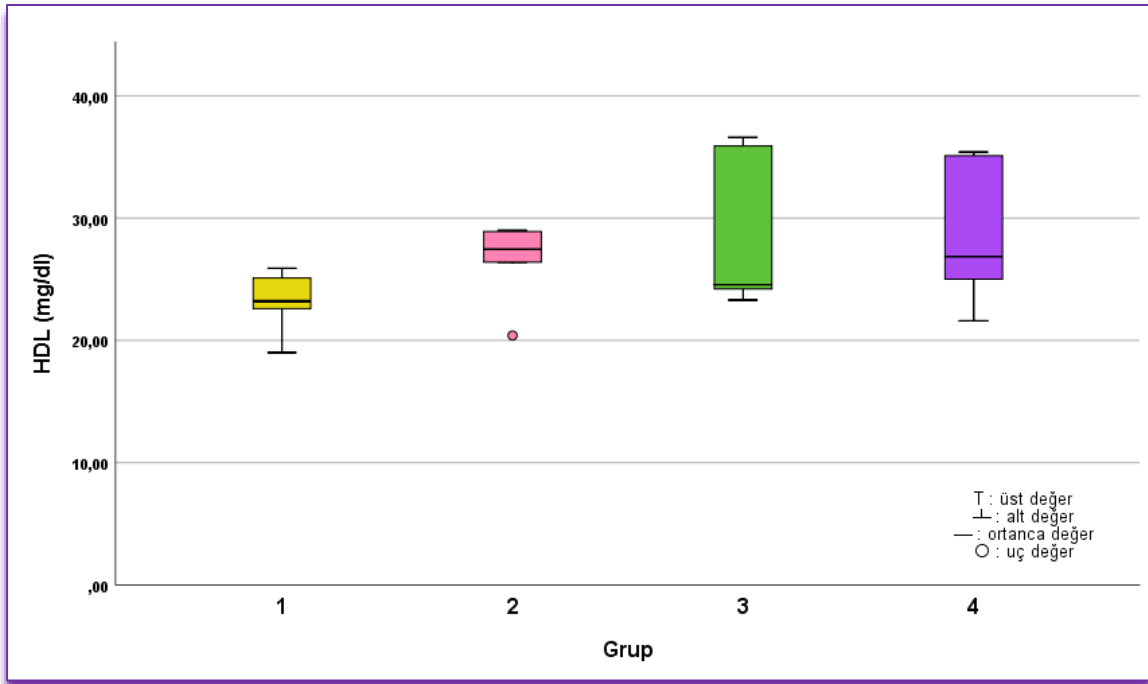
Tüm grupların 8. hafta sonu serum TK, VLDL-K, LDL-K, HDL-K ve TG medyan ve çeyrekler aralığı Çizelge 4.8’de gösterilmiştir.

Çizelge 4.9. Serum TK, VLDL-K, LDL-K ve HDL-K ve TG medyan- çeyrekler aralığı değerleri

Gruplar	Tot. Kolesterol (mg/dl)	VLDL-K (mg/dl)	LDL-K (mg/dl)	HDL-K (mg/dl)	Trigliserit (mg/dl)
Grup 1 n=6	48,50 (44,63-51,45)	11,6 (8,43-12,6)	13,6 (11,88-15,38)	23,2 (21,7-25,3)	57,95 (42,18-62,83)
Grup 2 n=6	72,25 ^a (62,65-84)	28,55 ^a (20,8-38,05)	16,7 ^a (16,13-17,78)	27,45 (24,9- 28,93)	142,75 ^a (104-190,2)
Grup 3 n=6	79,90 ^b (64,70-84,18)	35,15 ^b (24,6-41,28)	14,85 (12,78-17,4)	24,55 (23,98-36,08)	175,9 ^b (122,8-206,4)
Grup 4 n=6	68,80 ^c (57,13-77,40)	24,3 (20,5-25,6)	17,05 (15,4-19,78)	26,85 (24,15-35,18)	121,6 (102,6-128,2)

a : p< 0,008 (Grup 1 ile Grup 2’nin karşılaştırılması), b: p< 0,008 (Grup 1 ile Grup 3’ün karşılaştırılması), c : p< 0,008 (Grup 1 ile Grup 4’ün karşılaştırılması), d: p< 0,008 (Grup 2 ile Grup 3’ün karşılaştırılması), e: p< 0,008 (Grup 2 ile Grup 4’ün karşılaştırılması), f: p< 0,008 (Grup 3 ile Grup 4’ün karşılaştırılması))

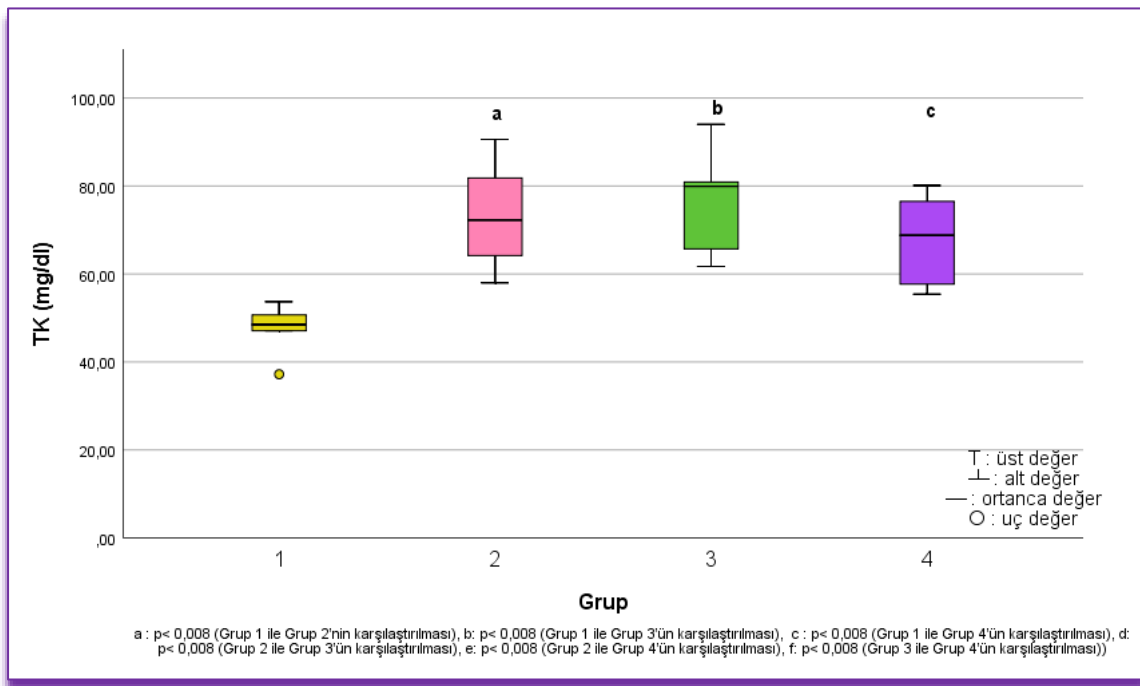
Serum HDL-K’de tüm gruplar arasında farkın anlamlılığı saptanmamıştır (p=0,219) (Şekil 4.13.).



Şekil 4.13. Serum HDL-K düzeyleri

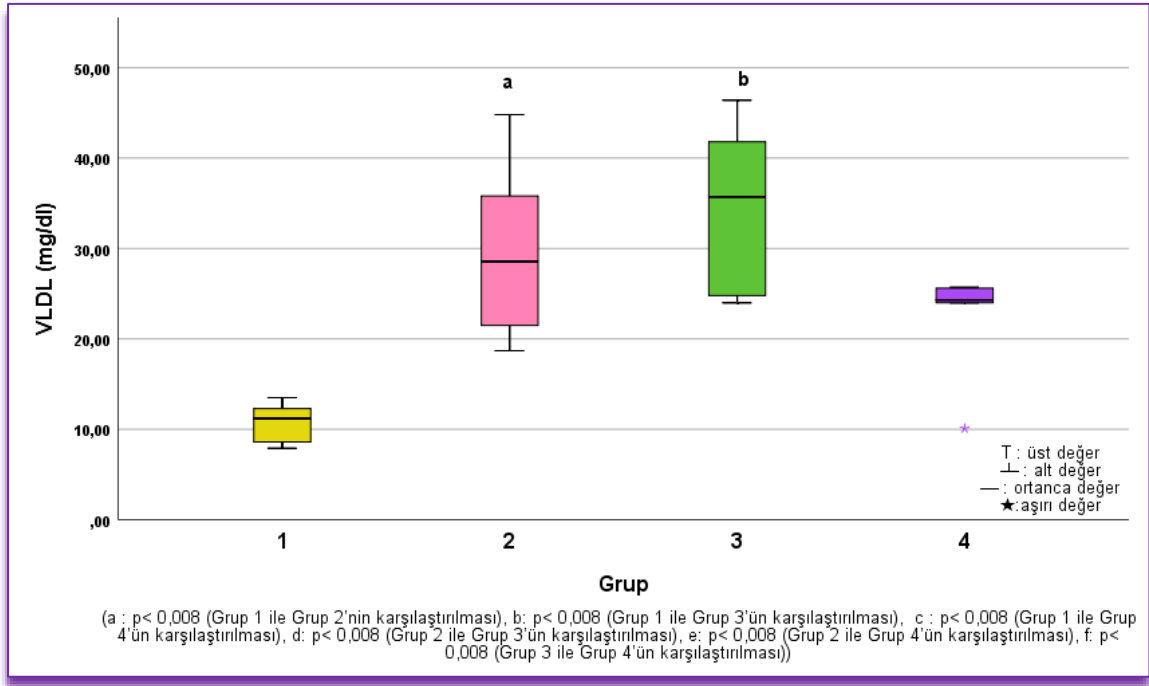
Buna karşın tüm gruplarda serum TK, VLDL-K, TG, LDL-K ve TG istatistiksel olarak farkın anlamlılığı saptanmıştır (Sırasıyla; $p=0,003$, $p=0,004$, $p=0,055$, $p=0,219$, $p=0,04$).

Grup 2, Grup 3 ve Grup 4'ün TK seviyesinin Grup 1'e göre anlamlı olarak yükseldiği gözlenmiştir (Sırasıyla; $p=0,002$, $p=0,002$, $p=0,002$). Grup 2, Grup 3 v3 Grup 4 kendi aralarında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p>0,008$) (Şekil 4.14).



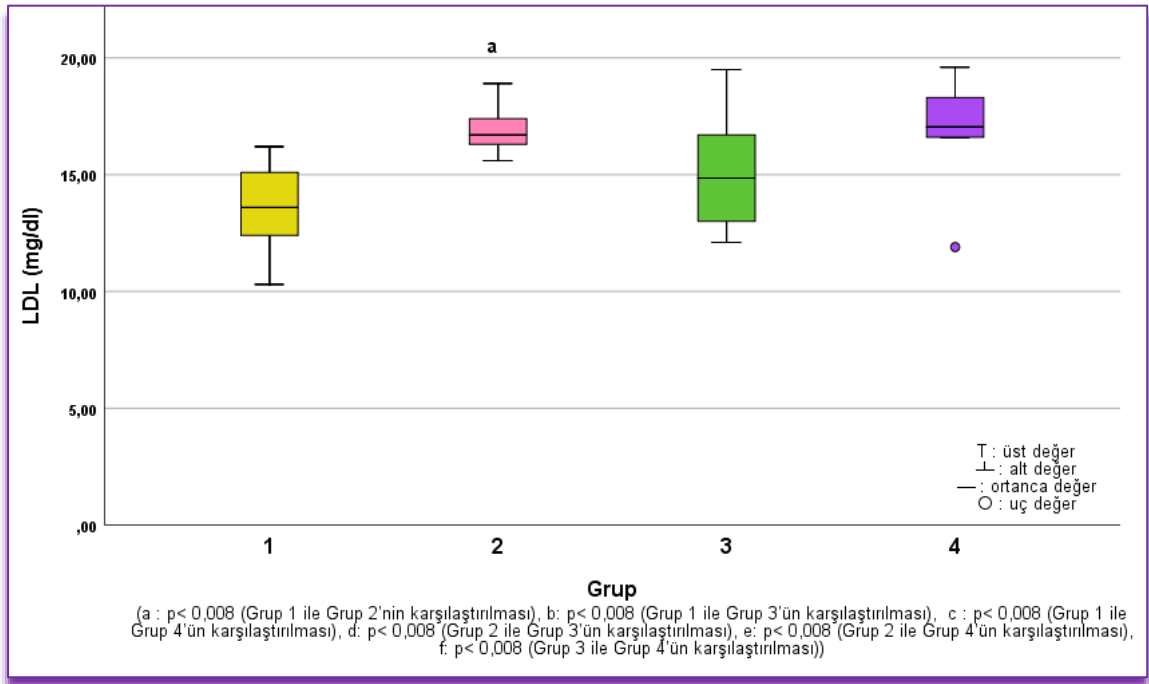
Şekil 4.14. Serum TK düzeyleri

Grup 2 ve Grup 3'ün VLDL-K düzeyinin Grup 1'e göre anlamlı olarak yükseldiği gözlenmiştir (Sırasıyla; $p=0,002$, $p=0,002$). Ancak, VLDL-K konsantrasyonu bakımından Grup 4'te Grup 2'ye göre anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p>0,008$) (Şekil 4.15.).



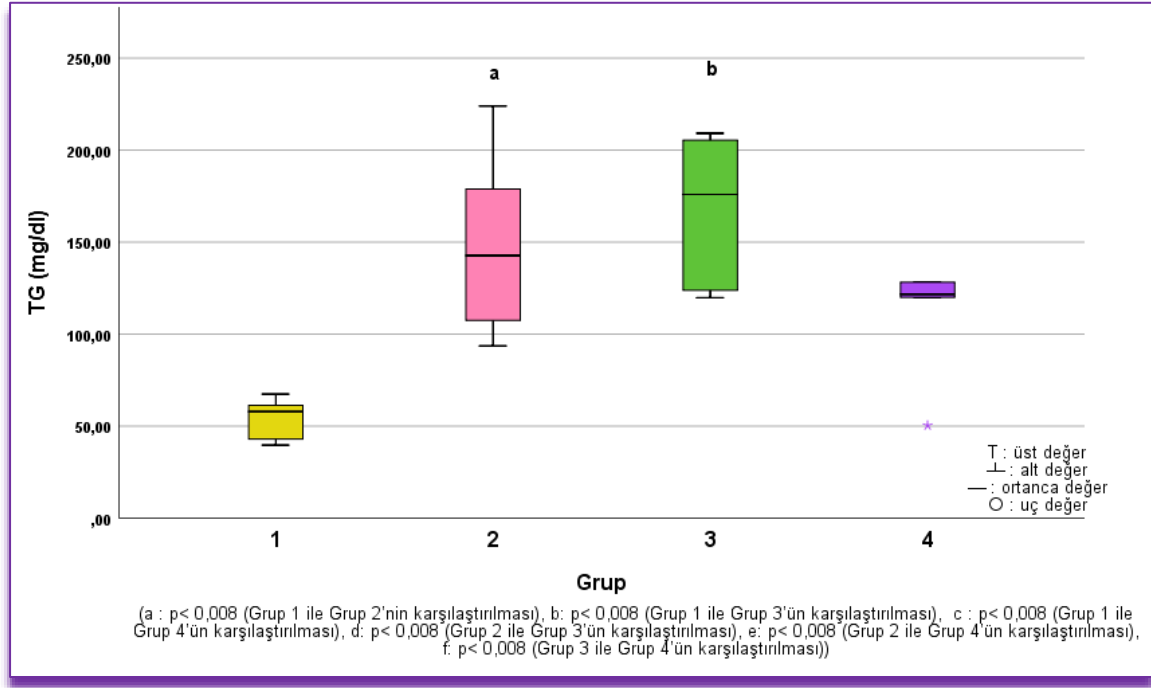
Şekil 4.15. Serum VLDL-K düzeyleri

Grup 2'nin LDL-K seviyesinin Grup 1'e göre anlamlı olarak yükseldiği gözlenmiştir ($p=0,006$). LDL-K seviyesinde Grup 3 ve Grup 4'te Grup 2'ye göre anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p>0,008$) (Şekil 4.16).



Şekil 4.16. Serum LDL-K düzeyleri

Grup 2 ve Grup 3'ün TG düzeyinin Grup 1'e göre anlamlı olarak yükseldiği gözlenmiştir (Sırasıyla; $p=0,004$, $p=0,004$). Grup 4'de Grup 2 ve Grup 3'e göre TG seviyesi kısmi bir azalma gözlenmiştir ancak istatistiksel olarak farkın anlamlılığı bulunamamıştır ($p>0,008$) (Şekil 4.17).



Şekil 4.17. Serum TG düzeyleri

4.5. Serum Oksidan ve Antioksidan Parametreleri Bulguları

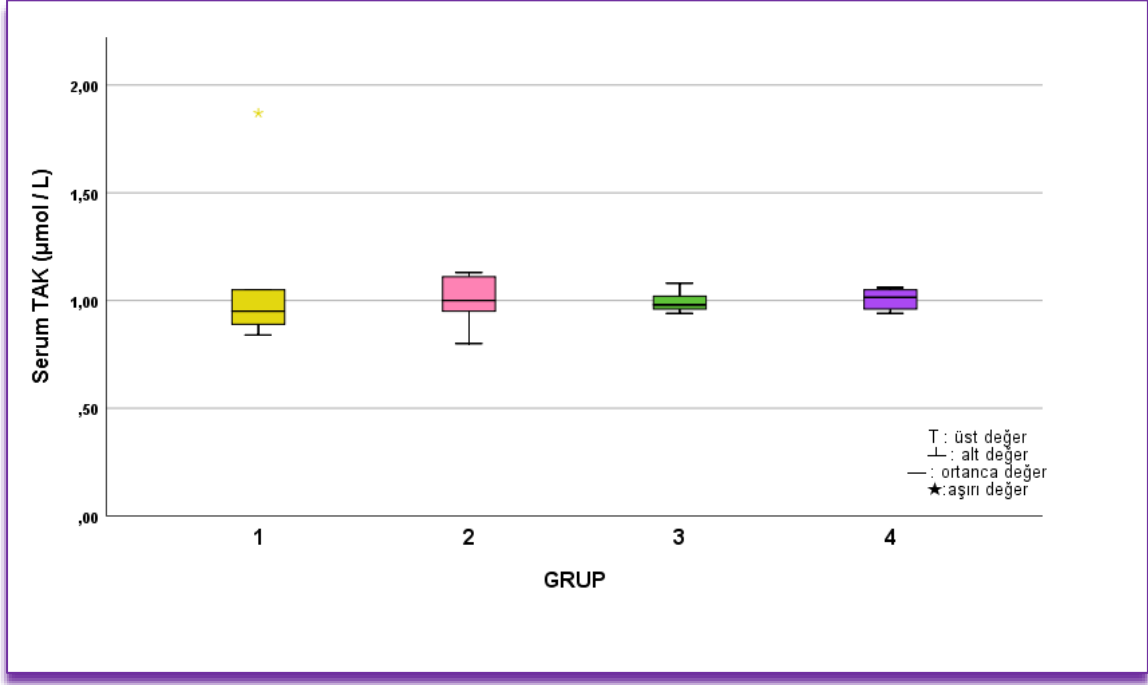
Tüm grupların 8. hafta sonu serum TAK, TOS, OSİ ve TBARS medyan ve çeyrekler aralığı Çizelge 4.9'de gösterilmiştir.

Çizelge 4.10. Serum TAK, TOS, OSİ ve TBARS medyan- çeyrekler aralığı değerleri

Gruplar	TAK ($\mu\text{mol} / \text{L}$)	TOS ($\mu\text{mol} / \text{L}$)	OSİ	TBARS (nmol/ml)
Grup 1 n=6	0,95 (0,9-1,3)	7,83 (6,9-8,9)	0,77 (0,6-1)	21,71 (17,7-24,1)
Grup 2 n=6	1 (0,9-1,1)	14,69 (10,2-18) ^a	1,41 (1,2-1,6) ^a	31,7 (27,8-35,1) ^a
Grup 3 n=6	0,98 (0,96-1,03)	6,06 (5,5-8,4) ^d	0,63 (0,5-0,9) ^d	20,3 (9,7-24,06) ^d
Grup 4 n=6	1,01 (0,96-1,05)	8,07 (6,8-9,1) ^e	0,78 (0,7-0,9) ^e	16,8 (14-20) ^e

a : $p<0,008$ (Grup 1 ile Grup 2'nin karşılaştırılması), b: $p<0,008$ (Grup 1 ile Grup 3'ün karşılaştırılması), c : $p<0,008$ (Grup 1 ile Grup 4'ün karşılaştırılması), d: $p<0,008$ (Grup 2 ile Grup 3'ün karşılaştırılması), e: $p<0,008$ (Grup 2 ile Grup 4'ün karşılaştırılması), f: $p<0,008$ (Grup 3 ile Grup 4'ün karşılaştırılması)

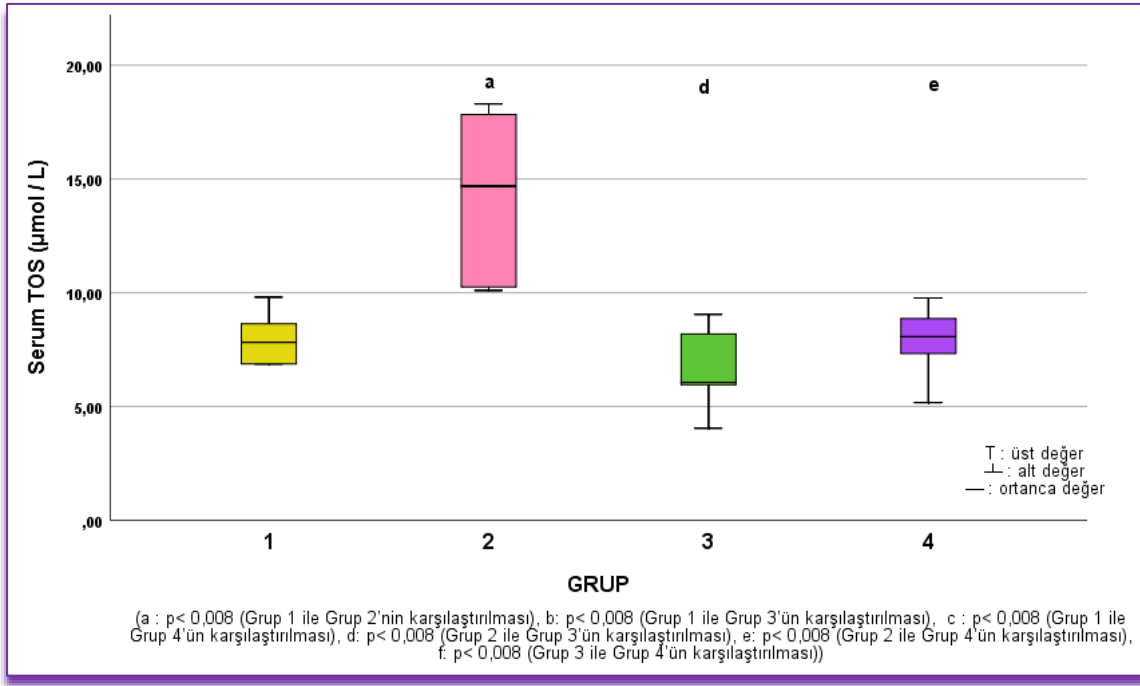
Serum TAK için tüm gruplar arasında farkın anlamlılığı saptanmamıştır ($p=0,867$) (Şekil 4.18).



Şekil 4.18. Serum TAK düzeyleri

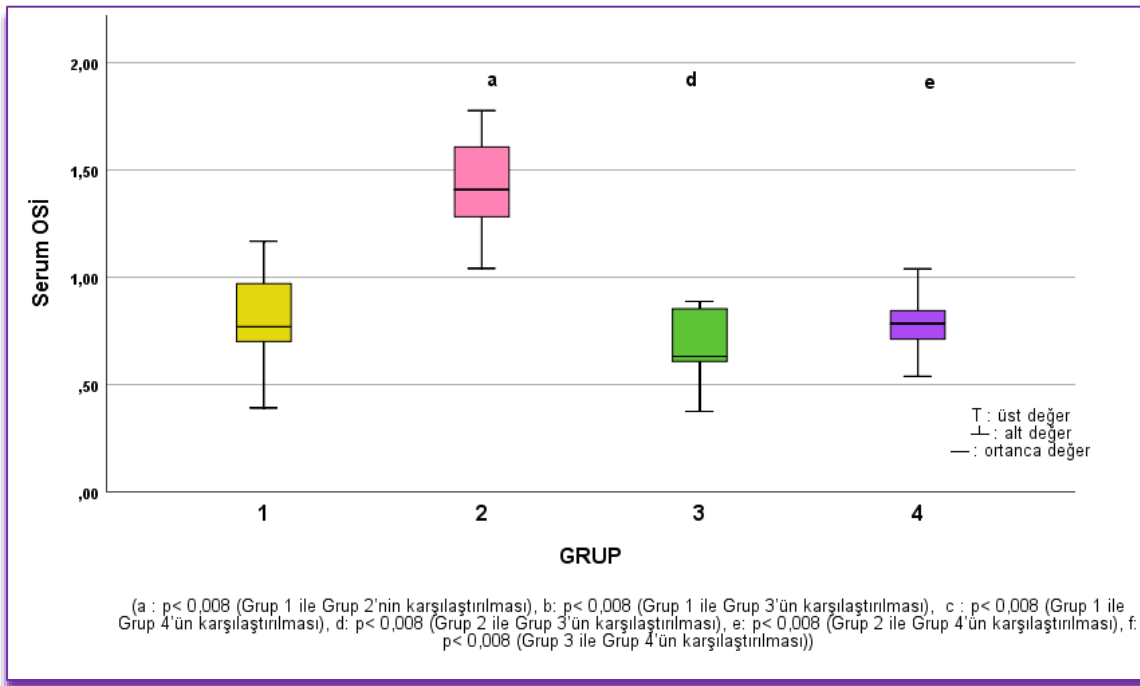
Buna karşın serum TOS, OSI ve TBARS tüm grupların istatistiksel olarak farkın anlamlılığı saptanmıştır (Sırasıyla; $p=0,003$, $p=0,004$, $p=0,006$).

Grup 2'nin TOS düzeyinin Grup 1'e göre anlamlı olarak yükseldiği gözlenmiştir ($p=0,004$). Grup 3 ve Grup 4'ün TOS düzeyinin Grup 2'ye göre anlamlı olarak azaldığı saptanmıştır (Sırasıyla; $p=0,004$, $p=0,004$) (Şekil 4.19).



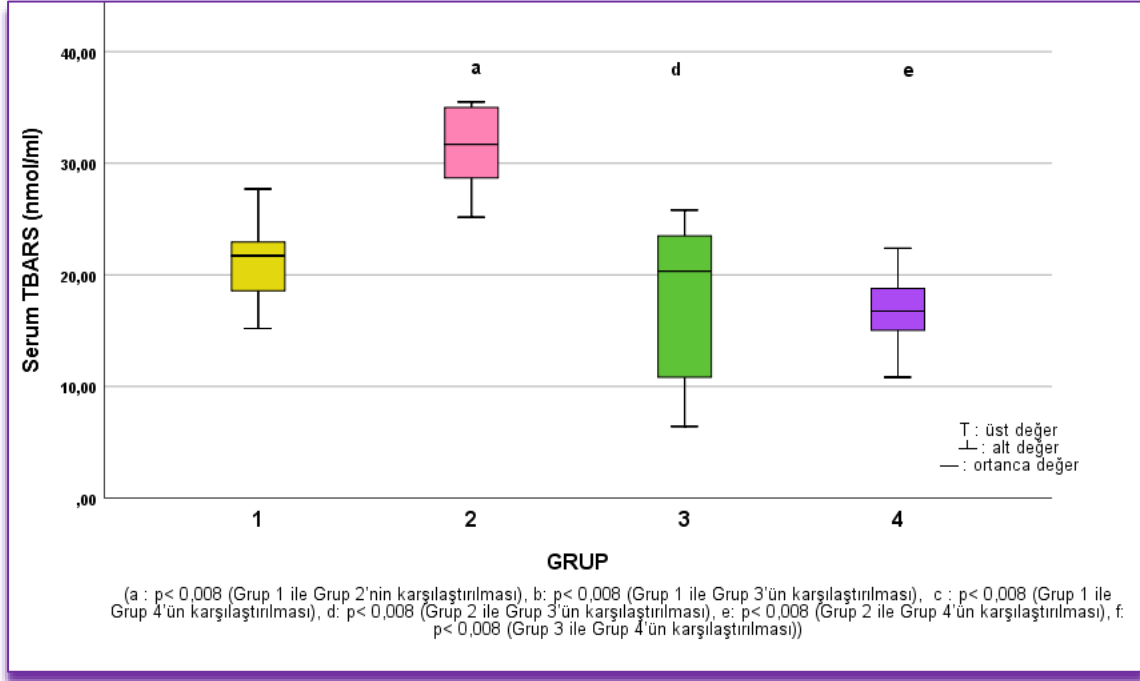
Şekil 4.19. Serum TOS düzeyleri

Grup 2'nin OSİ değerinin Grup 1'e göre anlamlı olarak yükseldiği gözlenmiştir ($p=0,006$). Grup 3 ve Grup 4'ün OSİ değerinin Grup 2'ye göre anlamlı olarak azaldığı saptanmıştır (Sırasıyla; $p=0,004$, $p=0,004$) (Şekil 4.20.).



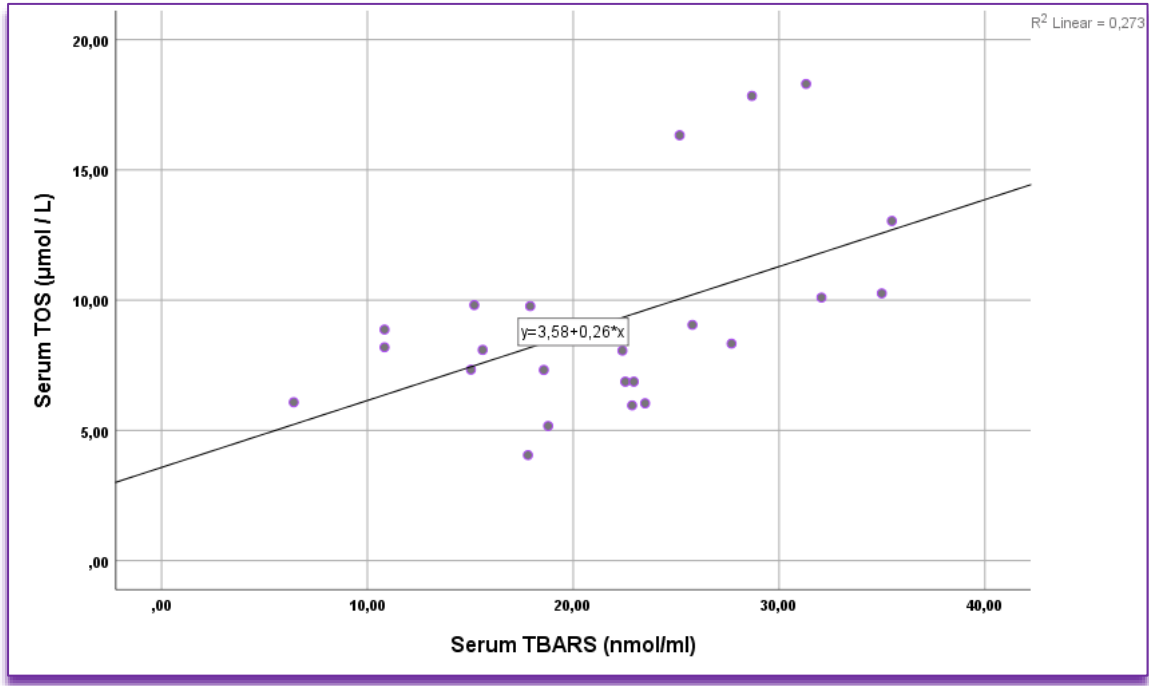
Şekil 4.20. Serum OSİ değerleri

Grup 2'nin TBARS düzeyinin Grup 1'e göre anlamlı olarak yükseldiği gözlenmiştir ($p=0,006$). Grup 3 ve Grup 4'ün TBARS düzeyinin Grup 2'ye göre anlamlı olarak azaldığı saptanmıştır (Sırasıyla; $p=0,006$, $p=0,004$) (Şekil 4.21.).



Şekil 4.21. Serum TBARS düzeyleri

Serum TOS ve TBARS aktivitesi arasında pozitif korelasyon bulunmuştur ($r= 0,493$, $p=0,014$), (Şekil 4.22).



Şekil 4.22. Serum TOS ve TBARS arasındaki korelasyon

4.6. Serum Sitokin Parametreleri Bulguları

Tüm grupların 8. hafta sonu serum TNF- α , IL-6 ve FGF-21 medyan ve çeyrekler aralığı Çizelge 4.10'da; kemerin, irisin ve A-FABP4 medyan ve çeyrekler aralığı Çizelge 4.11'de gösterilmiştir.

Çizelge 4.11. Serum TNF- α , IL-6 ve FGF-21 medyan- çeyrekler aralığı değerleri

Gruplar	TNF- α (ng/L)	IL-6(ng/L)	FGF-21 (ng/L)
Grup 1 n=6	43,6 (31,1-49,2)	4,04 (1,15 - 5,82)	42,2 (33,2-45,9)
Grup 2 n=6	61,4 (53,4-74,2) ^a	9,74 (7,34-11,9) ^a	50 (46,7-54,2) ^a
Grup 3 n=6	36,8 (29-43,4) ^d	4,94 (2,66-6,13) ^d	39,6 (33,6-42) ^d
Grup 4 n=6	32,44 (28,3-34,4) ^e	2,79 (1,17-3,15) ^e	46,2 (36,7-55,9)

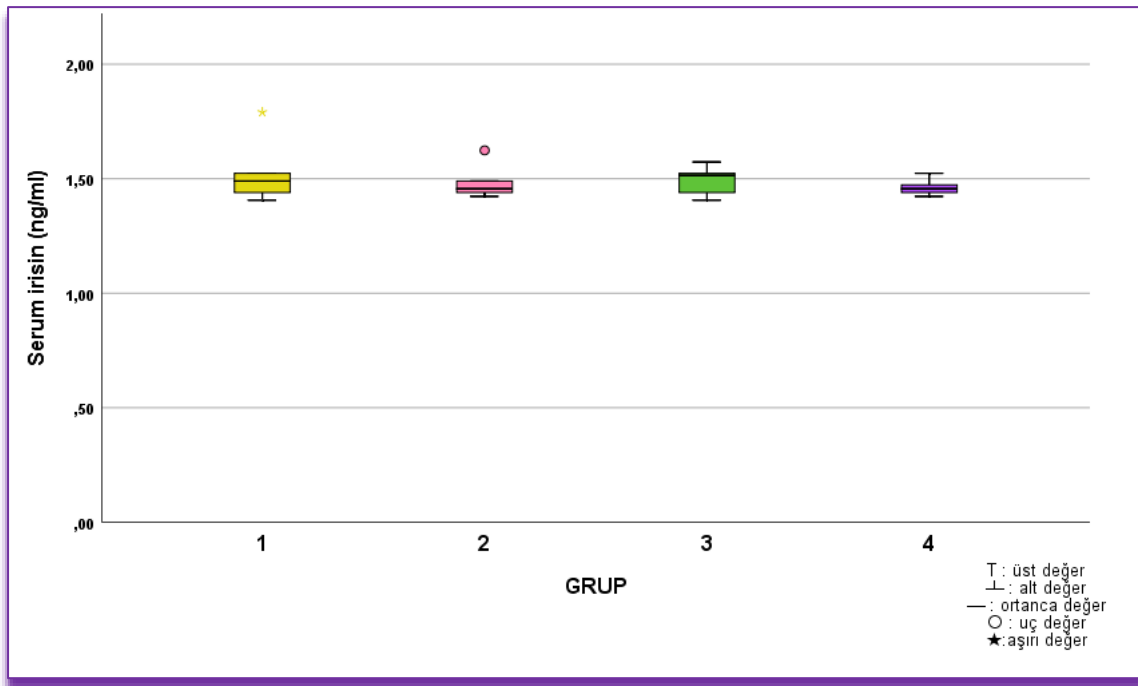
a : p< 0,008 (Grup 1 ile Grup 2'nin karşılaştırılması), b: p< 0,008 (Grup 1 ile Grup 3'ün karşılaştırılması), c : p< 0,008 (Grup 1 ile Grup 4'ün karşılaştırılması), d: p< 0,008 (Grup 2 ile Grup 3'ün karşılaştırılması), e: p< 0,008 (Grup 2 ile Grup 4'ün karşılaştırılması), f: p< 0,008 (Grup 3 ile Grup 4'ün karşılaştırılması)

Çizelge 4.12. Serum Kemerin, İrisin ve A-FABP4 medyan- çeyrekler aralığı değerleri

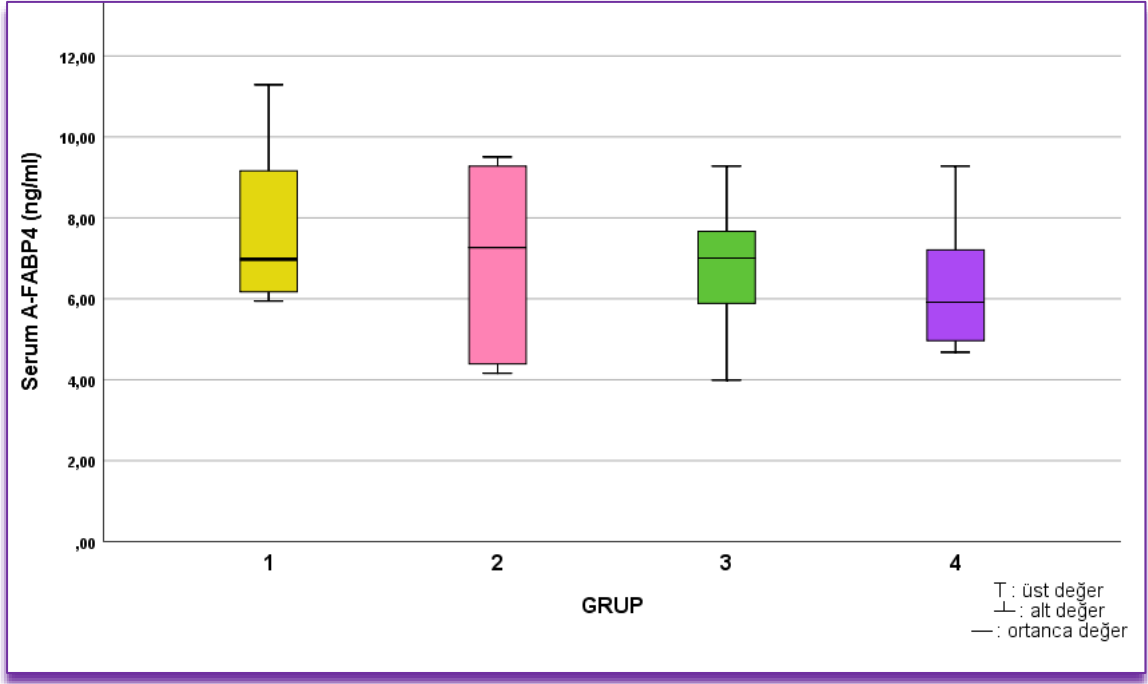
Gruplar	Kemerin (ng/L)	İrisin (ng/ml)	A-FABP4 (ng/ml)
Grup 1 n=6	17,27 (16,26-18,87)	1,49 (1,43-1,59)	6,98 (6,11-9,69)
Grup 2 n=6	20,64 (19,03-21,7) ^a	1,45 (1,44-1,52)	7,26 (4,33-9,33)
Grup 3 n=6	14,65 (12,7-16,7) ^d	1,52 (1,43-1,54)	7 (5,42-8,07)
Grup 4 n=6	21,07 (18,7-23,29)	1,45 (1,44-1,49)	5,91 (4,89-7,72)

a : $p < 0,008$ (Grup 1 ile Grup 2'nin karşılaştırılması), b: $p < 0,008$ (Grup 1 ile Grup 3'ün karşılaştırılması), c : $p < 0,008$ (Grup 1 ile Grup 4'ün karşılaştırılması), d: $p < 0,008$ (Grup 2 ile Grup 3'ün karşılaştırılması), e: $p < 0,008$ (Grup 2 ile Grup 4'ün karşılaştırılması), f: $p < 0,008$ (Grup 3 ile Grup 4'ün karşılaştırılması)

Serum irisin (Şekil 4.23) ve A-FABP4 (Şekil 4.24) için tüm gruplar arasında farkın anlamlılığı saptanamamıştır (Sırasıyla; $p=0,746$, $p=0,823$).



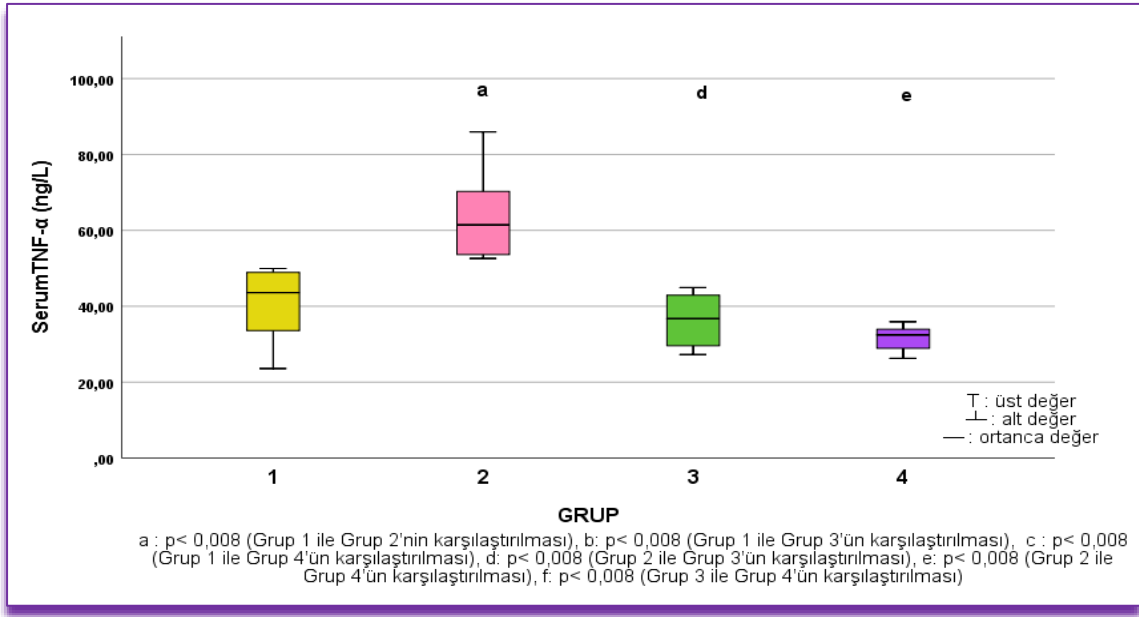
Şekil 4.23. Serum irisin düzeyleri



Şekil 4.24. Serum A-FABP4 düzeyleri

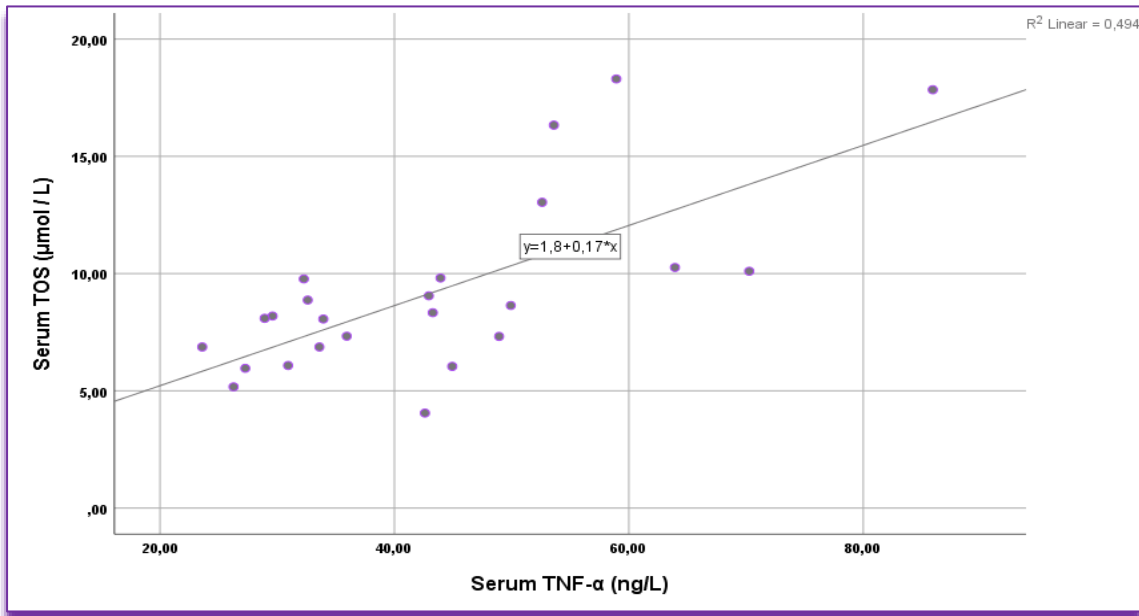
Serum TNF- α , IL-6, FGF-21 ve kemerin parametreleri tüm gruplar arasında istatistiksel olarak farkın anlamlılığı saptanmıştır (Sırasıyla; $p=0,002$, $p=0,002$, $p=0,001$, $p=0,043$).

Grup 2'nin serum TNF- α düzeyi Grup 1'e göre anlamlı olarak yükseldiği gözlenmiştir ($p=0,002$). Grup 3 ve Grup 4'ün serum TNF- α düzeyi Grup 2'ye göre anlamlı olarak azaldığı saptanmıştır (Sırasıyla; $p=0,002$, $p=0,002$) (Şekil 4.25).



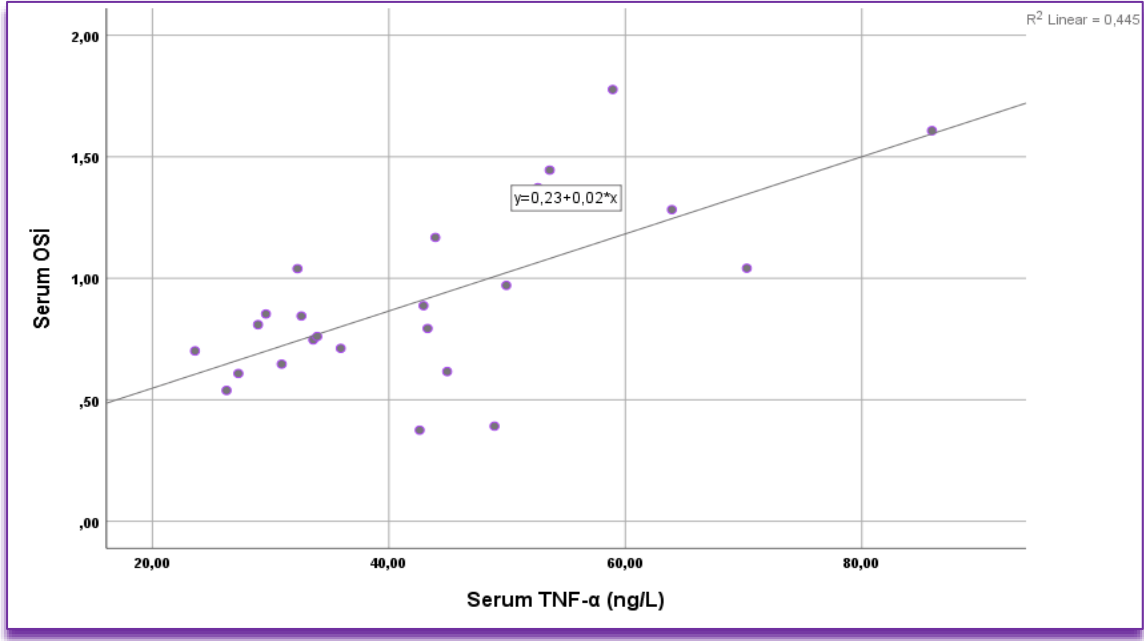
Şekil 4.25. Serum TNF-α düzeyleri

Serum TOS ve TNF-α düzeyleri arasında pozitif korelasyon bulunmuştur. ($r = 0,692$, $p = 0,001$), (Şekil 4.26).



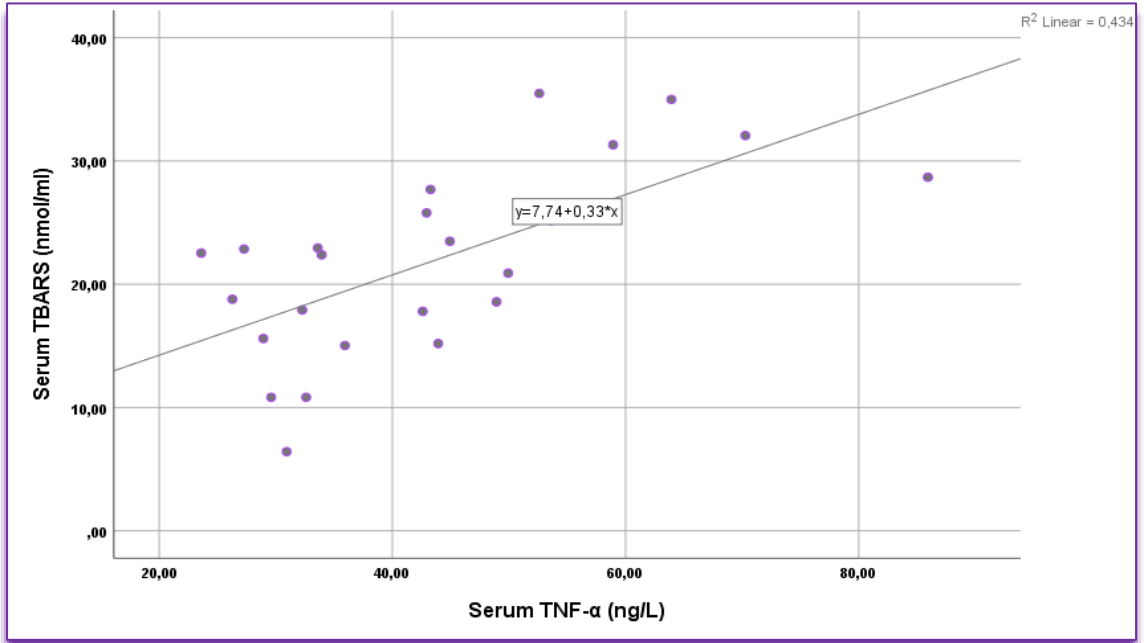
Şekil 4.26. TOS ve TNF-α arasındaki korelasyon

Serum OSİ ve TNF-α düzeyleri arasında pozitif korelasyon bulunmuştur. ($r = 0,624$, $p = 0,001$), (Şekil 4.27).



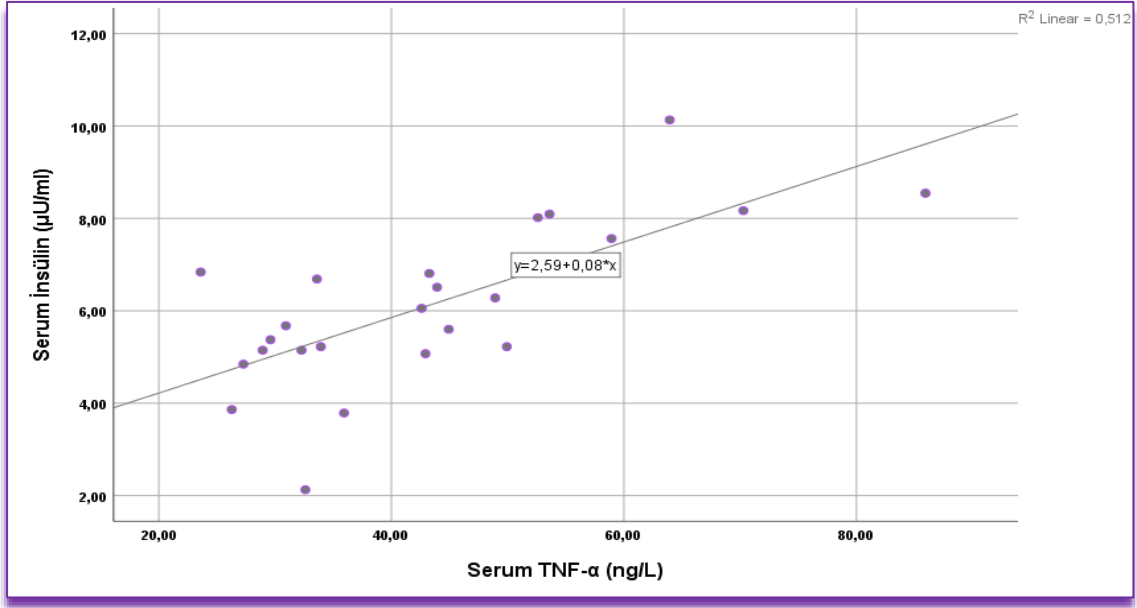
Şekil 4.27. OSİ ve TNF-α arasındaki korelasyon

Serum TBARS ve TNF-α düzeyleri arasında pozitif korelasyon bulunmuştur. ($r = 0,641$, $p = 0,001$), (Şekil 4.28).



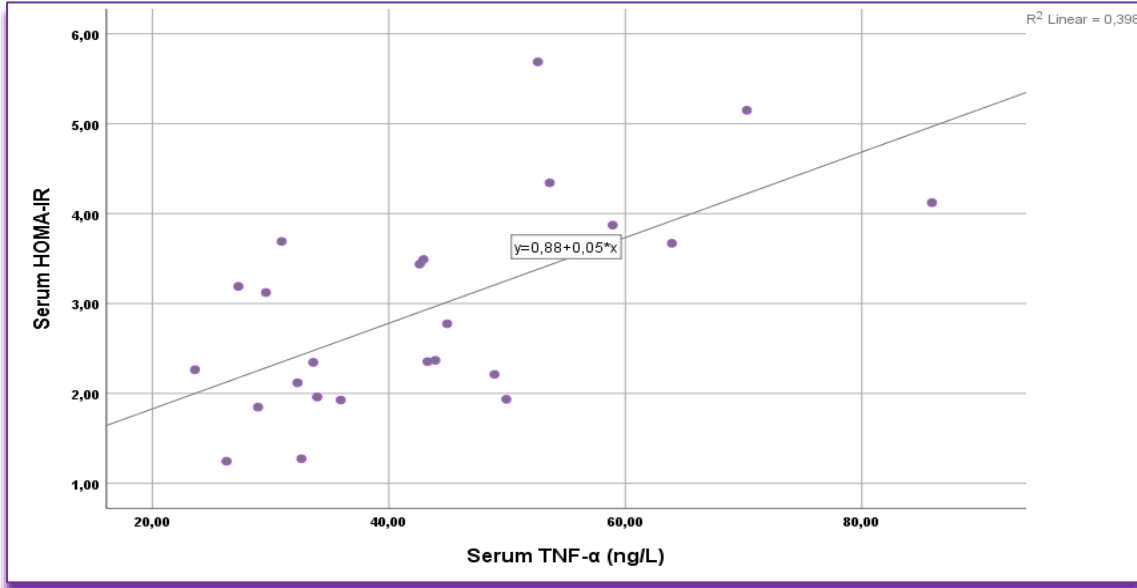
Şekil 4.28. Serum TBARS ve TNF-α korelasyon

Serum insülin ve TNF-α düzeyleri arasında pozitif korelasyon bulunmuştur. ($r = 0,674$, $p = 0,001$), (Şekil 4.29).



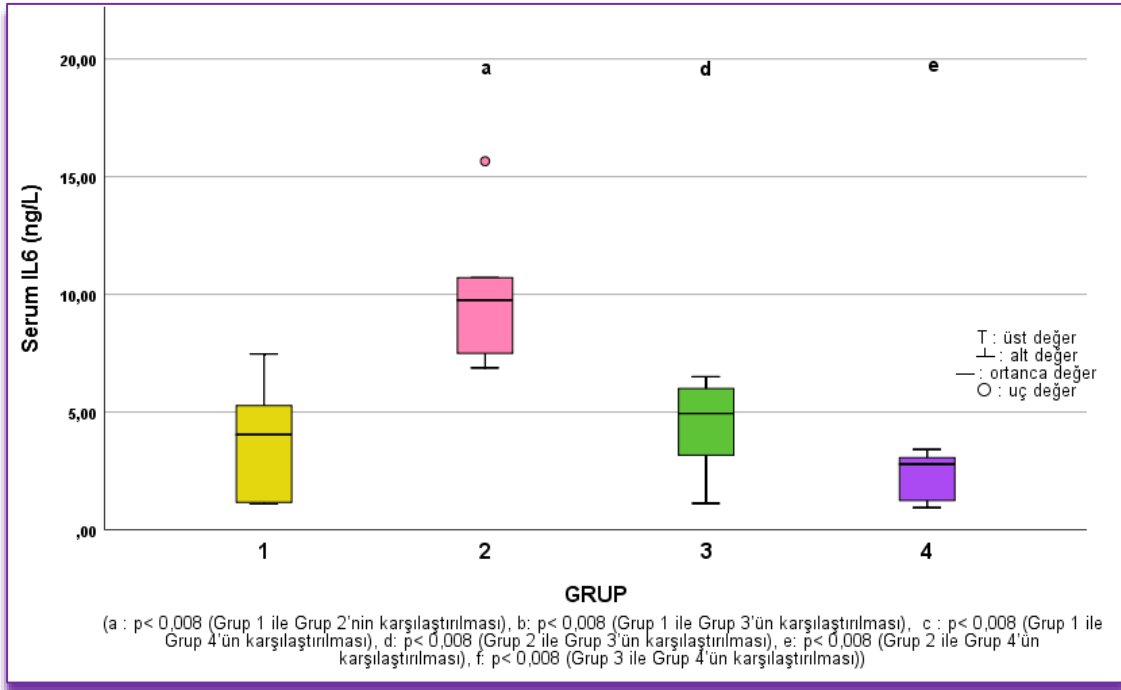
Şekil 4.29. İnsülin ve TNF-α arasındaki korelasyon

Serum HOMA-IR ve TNF-α düzeyleri arasında pozitif korelasyon bulunmuştur. ($r = 0,597$, $p = 0,002$), (Şekil 4.30).



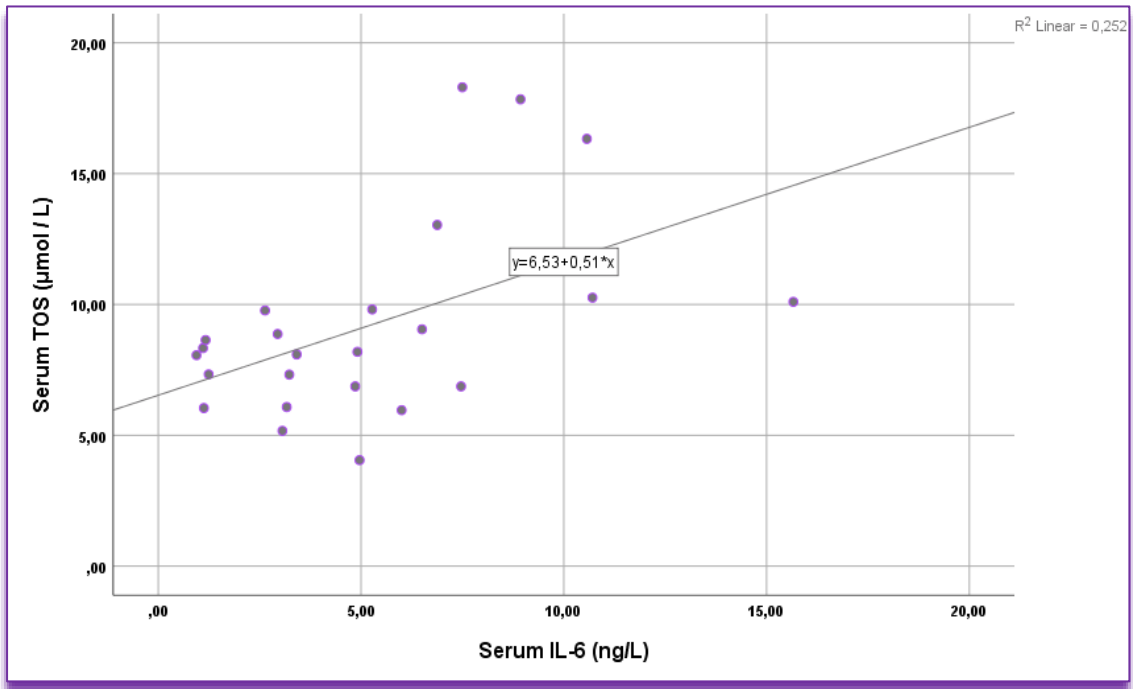
Şekil 4.30. HOMA-IR ve TNF-α arasındaki korelasyon

Grup 2'nin serum IL-6 düzeyinin Grup 1'e göre anlamlı olarak yükseldiği gözlenmiştir ($p=0,006$). Grup 3 ve Grup 4'ün serum IL-6 düzeyinin Grup 2'ye göre anlamlı olarak azaldığı saptanmıştır (Sırasıyla; $p=0,004$, $p=0,004$) (Şekil 4.31).



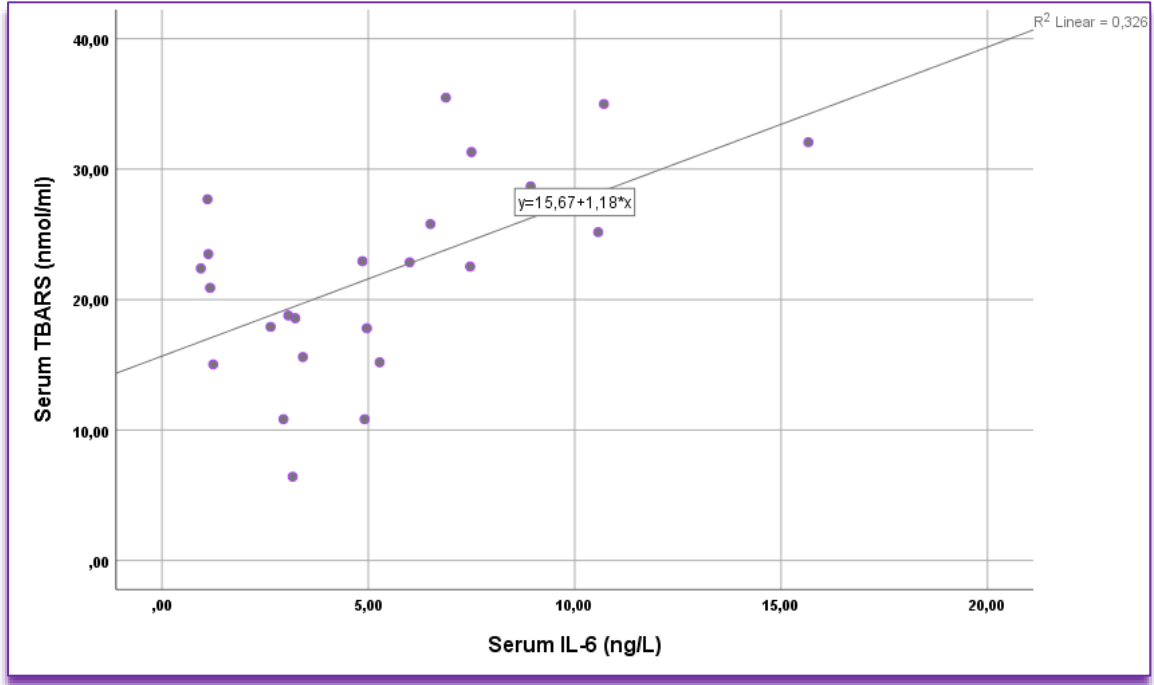
Şekil 4.31. Serum IL-6 düzeyleri

Serum TOS ve IL-6 düzeyleri arasında pozitif korelasyon bulunmuştur. ($r = 0,496$, $p = 0,014$), (Şekil 4.32).



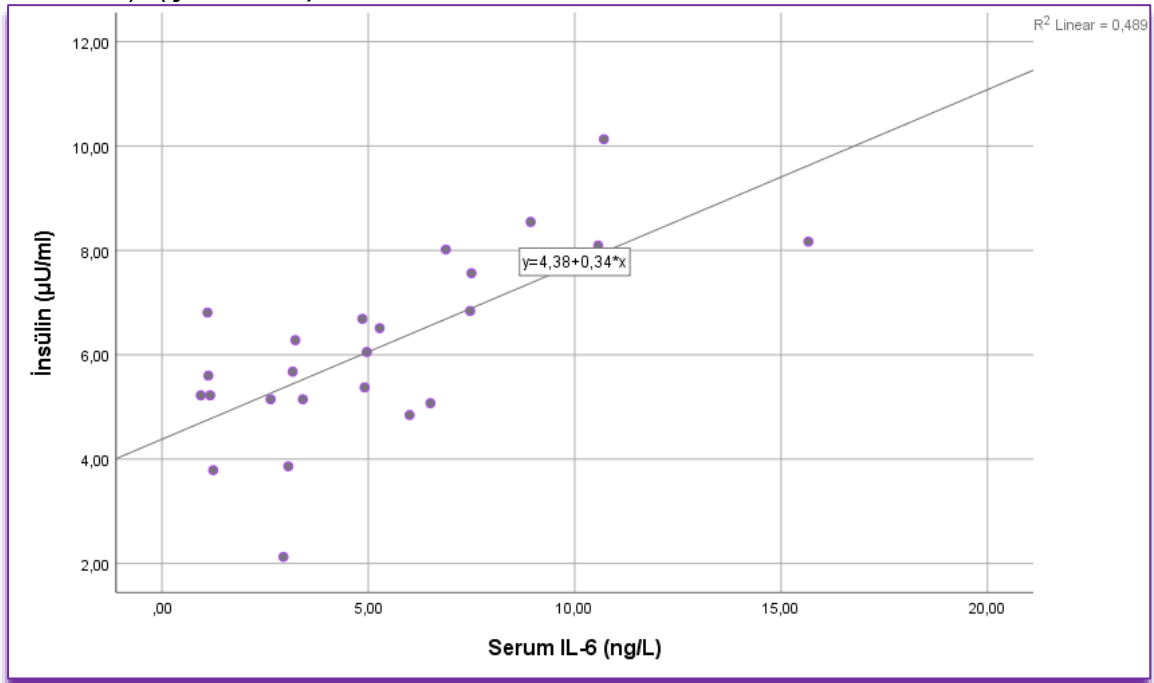
Şekil 4.32. TOS ve IL-6 arasındaki korelasyon

Serum TBARS ve IL-6 düzeyleri arasında pozitif korelasyon bulunmuştur. ($r = 0,506$, $p = 0,012$), (Şekil 4.33).



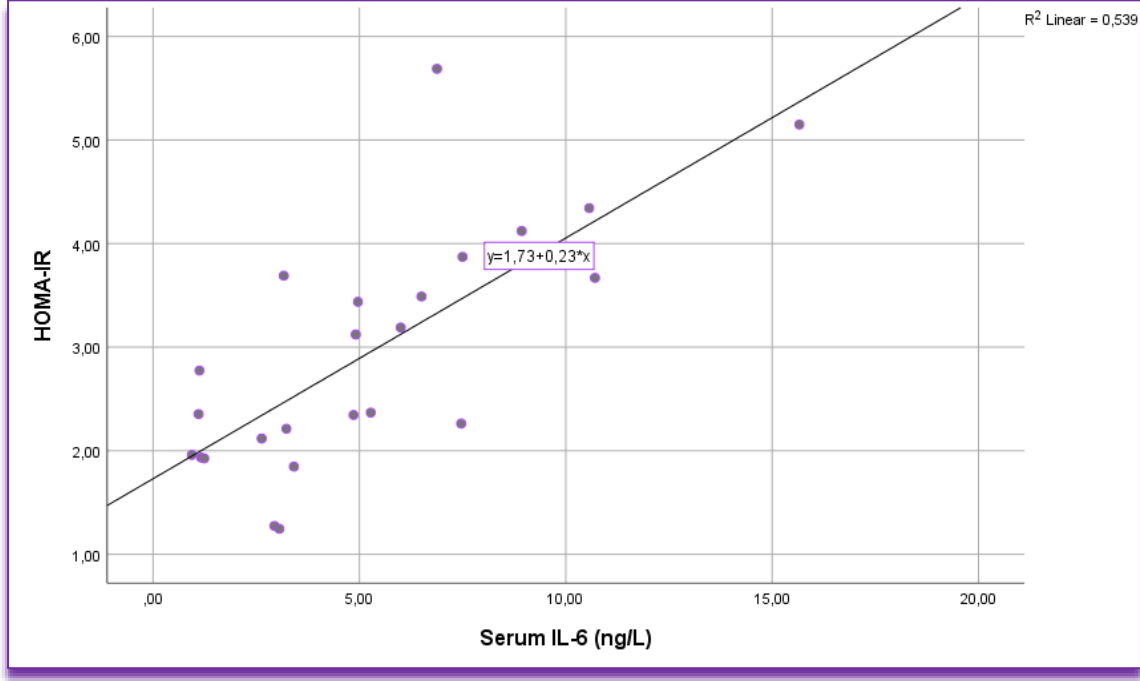
Şekil 4.33. TBARS ve IL-6 arasındaki korelasyon

Serum İnsülin ve IL-6 aktivitesi arasında pozitif korelasyon bulunmuştur ($r = 0,647$, $p = 0,001$), (Şekil 4.34).



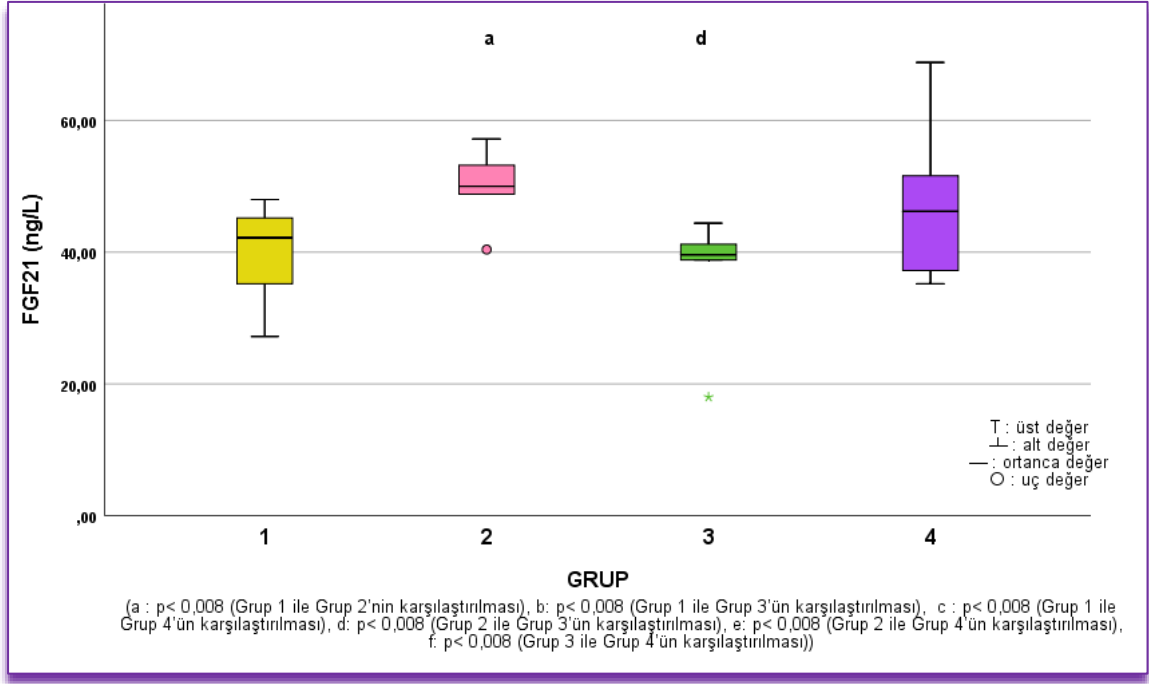
Şekil 4.34. İnsülin ve IL-6 arasındaki korelasyon

Serum HOMA-IR ve IL-6 aktivitesi arasında pozitif korelasyon bulunmuştur ($r = 0,725$, $p = 0,001$), (Şekil 4.35).



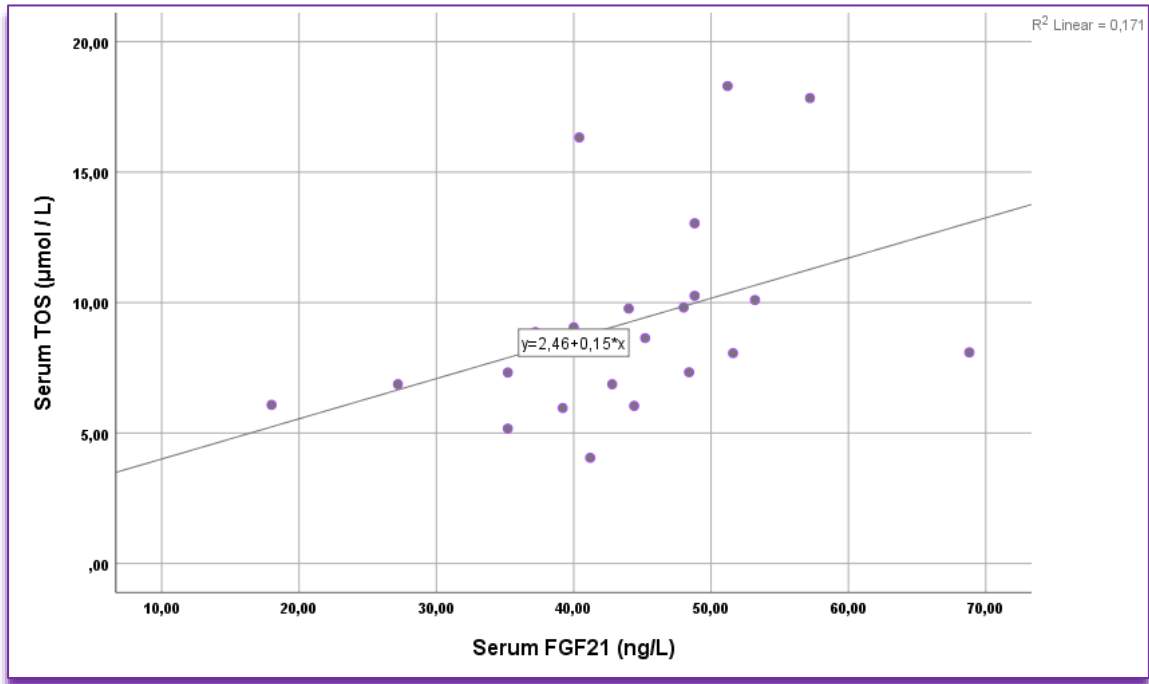
Şekil 4.35. HOMA-IR ve IL-6 arasındaki korelasyon

Grup 2'nin serum FGF-21 düzeyinin Grup 1'e göre anlamlı olarak yükseldiği gözlenmiştir ($p=0,008$). Grup 3'ün serum FGF-21 düzeyinin Grup 2'ye göre anlamlı olarak azaldığı saptanmıştır ($p=0,008$). Ancak; Grup 2 ve Grup 4 serum FGF-21 düzeyleri kıyaslandığında farkın anlamlılığı saptanmamıştır ($p=0,394$) (Şekil 4.36.).



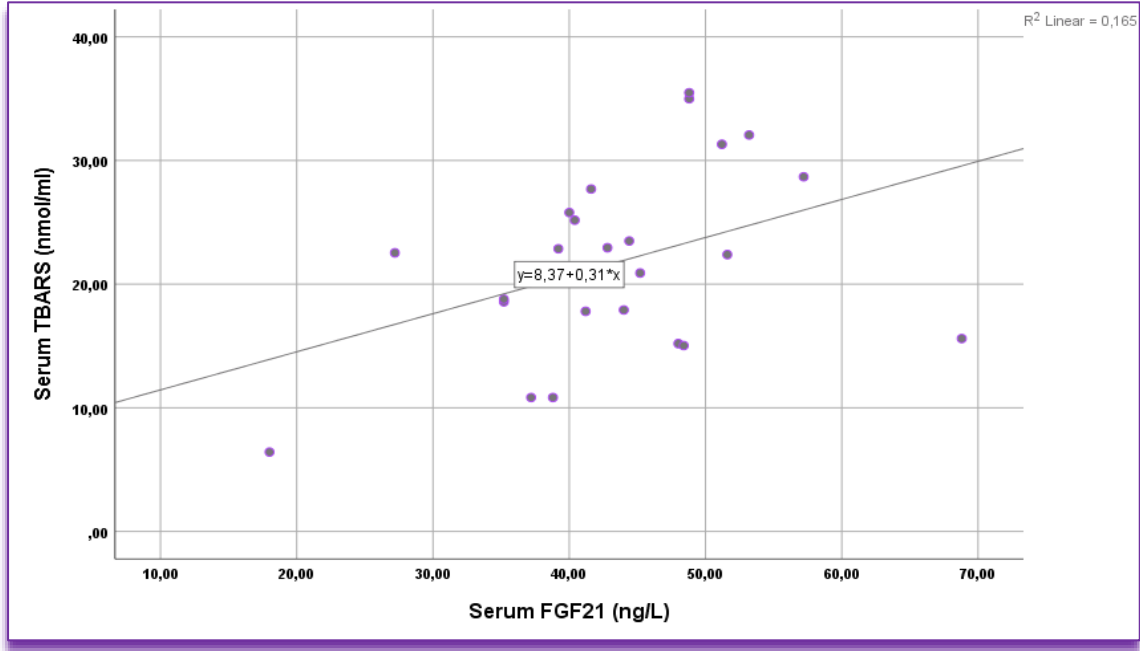
Şekil 4.36. Serum FGF-21 düzeyleri

Serum TOS ve FGF-21 düzeyleri arasında pozitif korelasyon bulunmuştur. ($r=0,536$, $p = 0,007$), (Şekil 4.37).



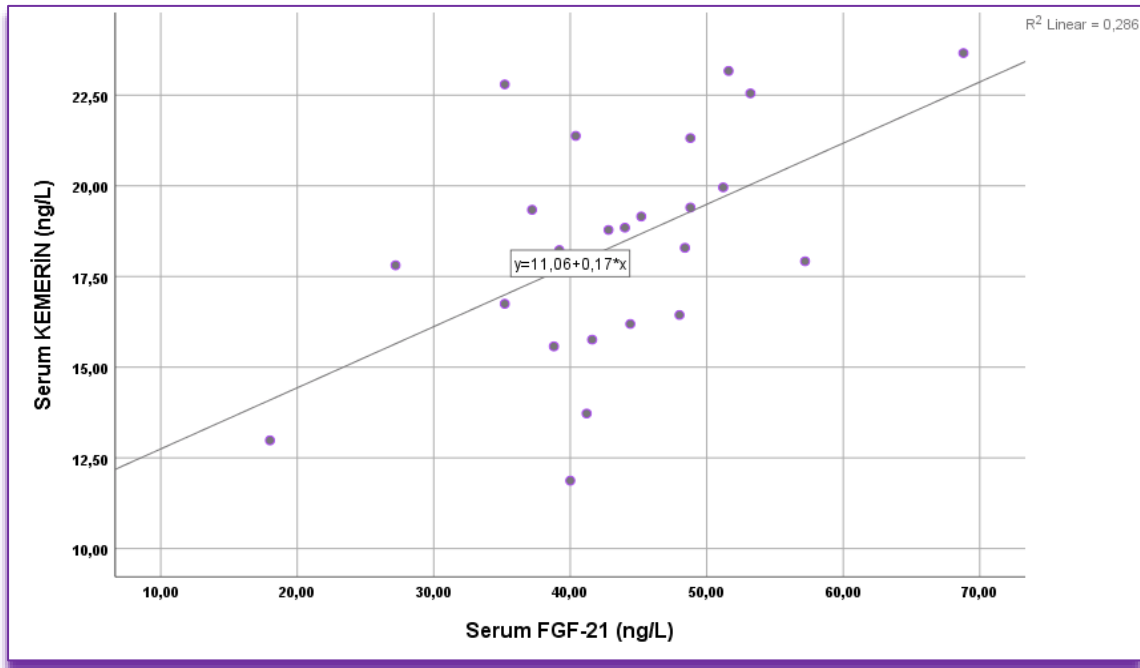
Şekil 4.37. Serum TOS ve FGF-21 arasındaki korelasyon

Serum TBARS ve FGF-21 düzeyleri arasında pozitif korelasyon bulunmuştur. ($r = 0,431$, $p = 0,035$), (Şekil 4.38.).



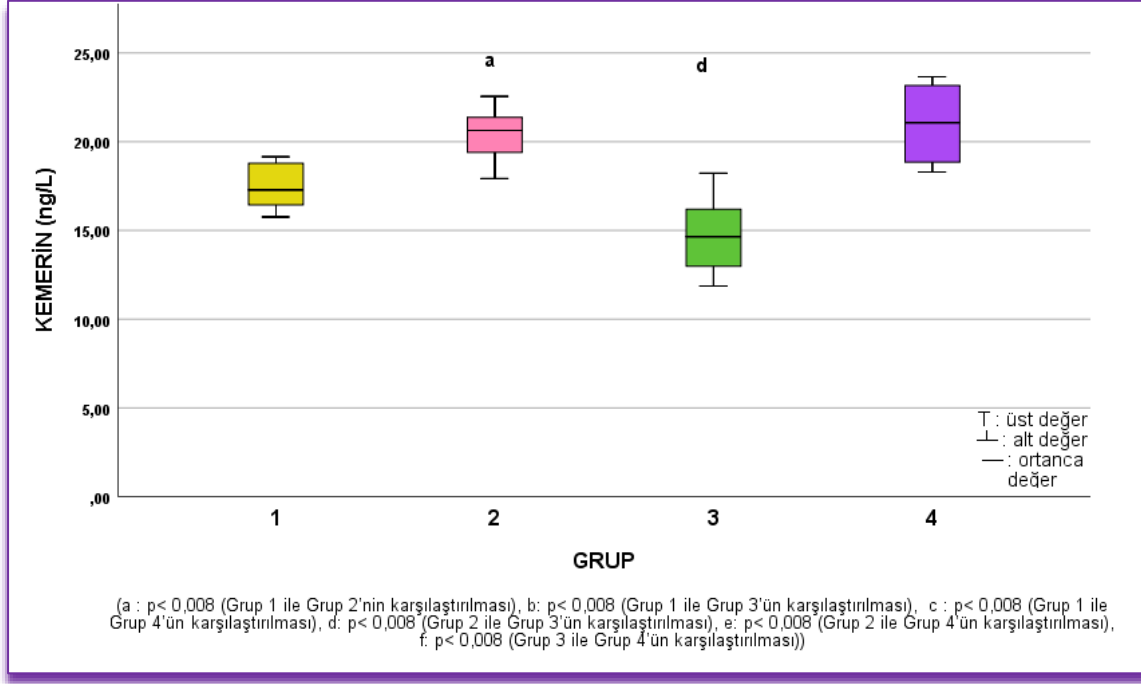
Şekil 4.38. Serum TBARS ve FGF-21 arasındaki korelasyon

Serum kemerin ve FGF-21 düzeyleri arasında pozitif korelasyon bulunmuştur. ($r = 0,495$, $p = 0,014$), (Şekil 4.39).



Şekil 4.39. Serum kemerin ve FGF-21 arasındaki korelasyon

Grup 2'nin serum kemerin düzeyinin Grup 1'e göre anlamlı olarak yükseldiği gözlenmiştir ($p=0,008$). Grup 3 serum kemerin düzeyinin Grup 2'ye göre anlamlı olarak azaldığı saptanmıştır ($p=0,008$). Ancak; Grup 2 ve Grup 4 serum kemerin düzeyleri kıyaslandığında farkın anlamlılığı saptanmamıştır ($p=0,394$) (Şekil 4.40.).



Şekil 4.40. Serum kemerin düzeyleri

4.7. Yağ Dokusu Sitokin Parametreleri Bulguları

Tüm grupların 8. hafta sonu yağ dokusu İrisin, FGF-21 ve A-FABP4 medyan ve çeyrekler aralığı Çizelge 4.12'de gösterilmiştir.

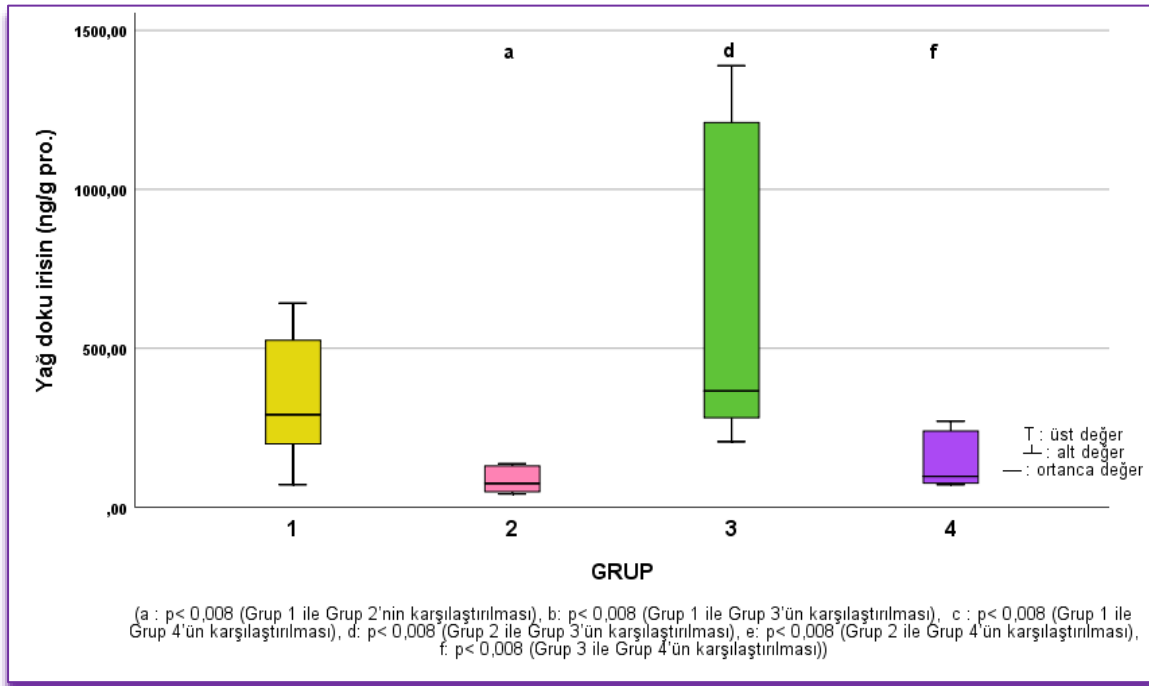
Çizelge 4.13. Yağ doku İrisin, FGF-21 ve AFABP4 medyan- çeyrekler aralığı değerleri

Gruplar	İrisin (ng/g pro.)	FGF-21 (pg/g pro.)	A-FABP4 (ng/g pro.)
Grup 1 n=6	291,4(167,6-554,5)	2499(1703-3758)	252,4(196,8-484)
Grup 2 n=6	74,8(47,2-131,7) ^a	12445(9465-16305) ^a	1560(1067-2493) ^a
Grup 3 n=6	366,2(262,9-1254,9) ^d	10097 (6106-10686) ^b	1054(945-1273) ^b
Grup 4 n=6	97 (74,7-247,7) ^f	3613 (2692-6574) ^{e,f}	525,5(345,2-736,9) ^{e,f}

a : p< 0,008 (Grup 1 ile Grup 2'nin karşılaştırılması), b: p< 0,008 (Grup 1 ile Grup 3'ün karşılaştırılması), c : p< 0,008 (Grup 1 ile Grup 4'ün karşılaştırılması), d: p< 0,008 (Grup 2 ile Grup 3'ün karşılaştırılması), e: p< 0,008 (Grup 2 ile Grup 4'ün karşılaştırılması), f: p< 0,008 (Grup 3 ile Grup 4'ün karşılaştırılması)

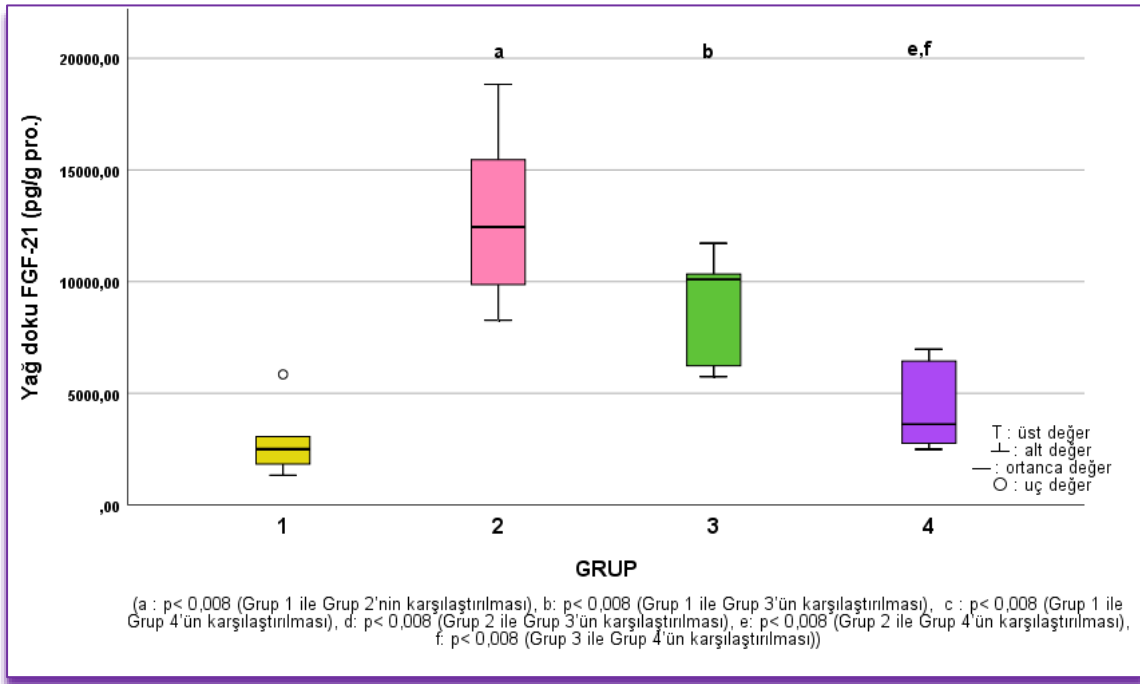
Yağ dokusu İrisin, FGF-21 ve AFABP4 için tüm gruplar arasında farkın anlamlılığı saptanmıştır (Sırasıyla; p=0,004, p=0,001, p=0,001).

Grup 2'nin yağ doku irisin düzeyinin Grup 1'e göre anlamlı olarak azaldığı gözlenmiştir (p=0,008). Grup 3'ün yağ dokusu irisin düzeyinin Grup 2'ye göre anlamlı olarak arttığı saptanmıştır (p=0,004). Ancak, Grup 2 ve Grup 4 yağ dokusu irisin düzeyleri kıyaslandığında farkın anlamlılığı saptanmamıştır (p=0,240). Bununla beraber, Grup 4'ün yağ dokusu irisin düzeyinin Grup 3'e göre anlamlı olarak azaldığı saptanmıştır (p=0,008) (Şekil 4.41.).



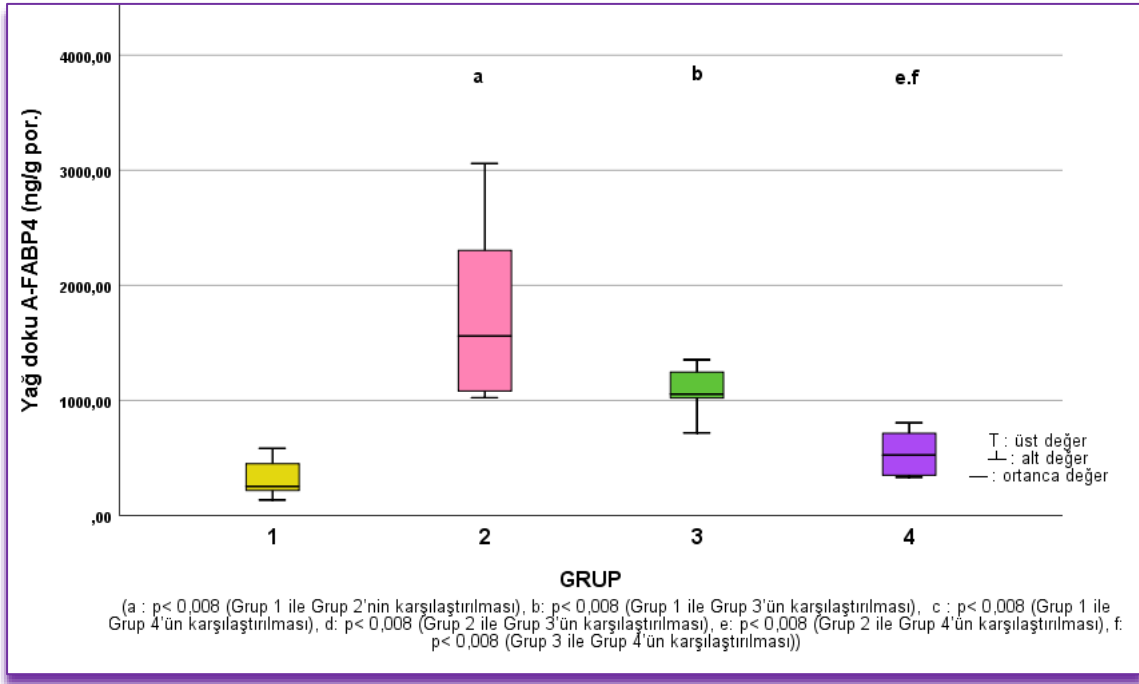
Şekil 4.41. Yağ doku irisin düzeyleri

Grup 2 ve Grup 3'ün yağ dokusu FGF-21 düzeyinin Grup 1'e göre anlamlı olarak arttığı gözlenmiştir (Sırasıyla; $p=0,004$, $p=0,004$). Grup 3'ün yağ dokusu FGF-21 düzeyleri Grup 2 ile kıyaslandığında farkın anlamlılığı saptanamamıştır (Sırasıyla; $p=0,240$). Ancak, Grup 4'ün yağ dokusu FGF-21 düzeyinin Grup 2'ye göre anlamlı olarak azaldığı saptanmıştır ($p=0,006$). Bununla beraber, Grup 4'ün yağ dokusu FGF-21 düzeyi Grup 3'e göre anlamlı olarak azaldığı saptanmıştır ($p=0,008$) (Şekil 4.42.).



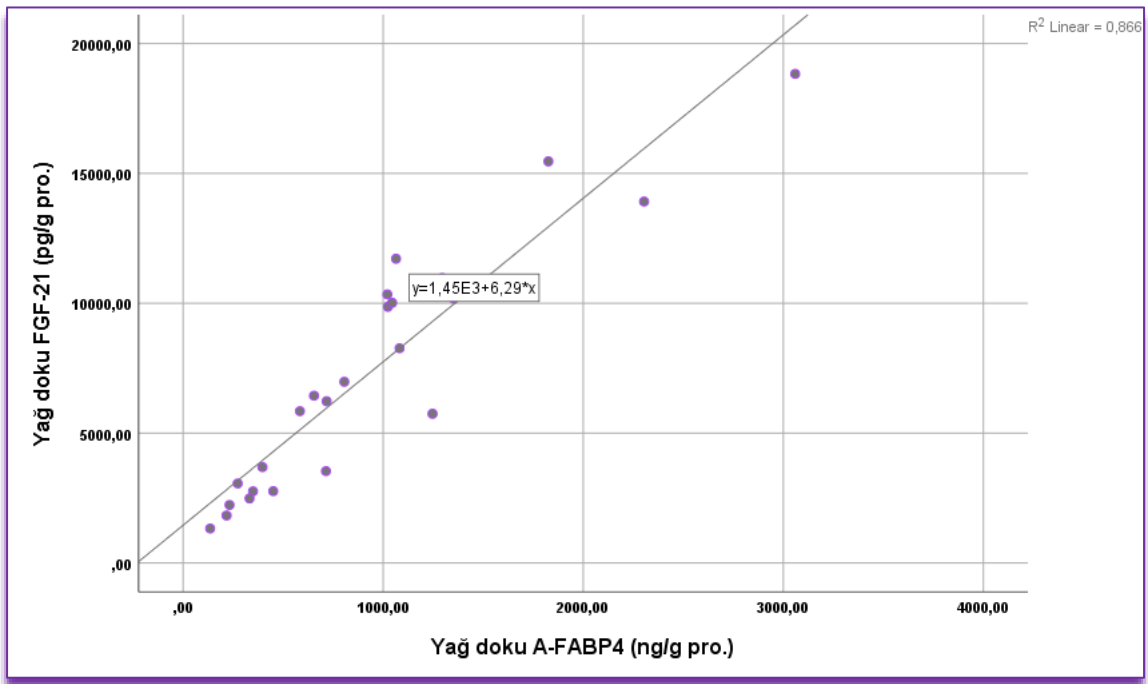
Şekil 4.42. Yağ doku FGF-21 düzeyleri

Grup 2 ve Grup 3'ün yağ dokusu A-FABP4 düzeyinin Grup 1'e göre anlamlı olarak arttığı gözlenmiştir (Sırasıyla; $p=0,004$, $p=0,004$). Grup 3'ün yağ dokusu A-FABP4 düzeyi Grup 2'ye kıyaslandığında farkın anlamlılığı saptanamamıştır ($p=0,093$). Ancak, Grup 4'ün yağ dokusu AFAB4 düzeyi Grup 2'ye anlamlı olarak azaldığı saptanmıştır ($p=0,004$). Bununla beraber, Grup 4'ün yağ dokusu A-FABP4 düzeyi Grup 3'e göre anlamlı olarak azaldığı saptanmıştır ($p=0,006$) (Şekil 4.43.).



Şekil 4.43. Yağ doku A-FABP4 düzeyleri

Yağ doku FGF-21 ve A-FABP4 düzeyleri arasında pozitif korelasyon bulunmuştur. ($r = 0,919$, $p = 0,001$), (Şekil 4.44).



Şekil 4.44. Yağ doku FGF-21 ve A-FABP4 arasındaki korelasyon

4.8. Karaciğer Dokusu Oksidan-Antioksidan Parametreleri Bulguları

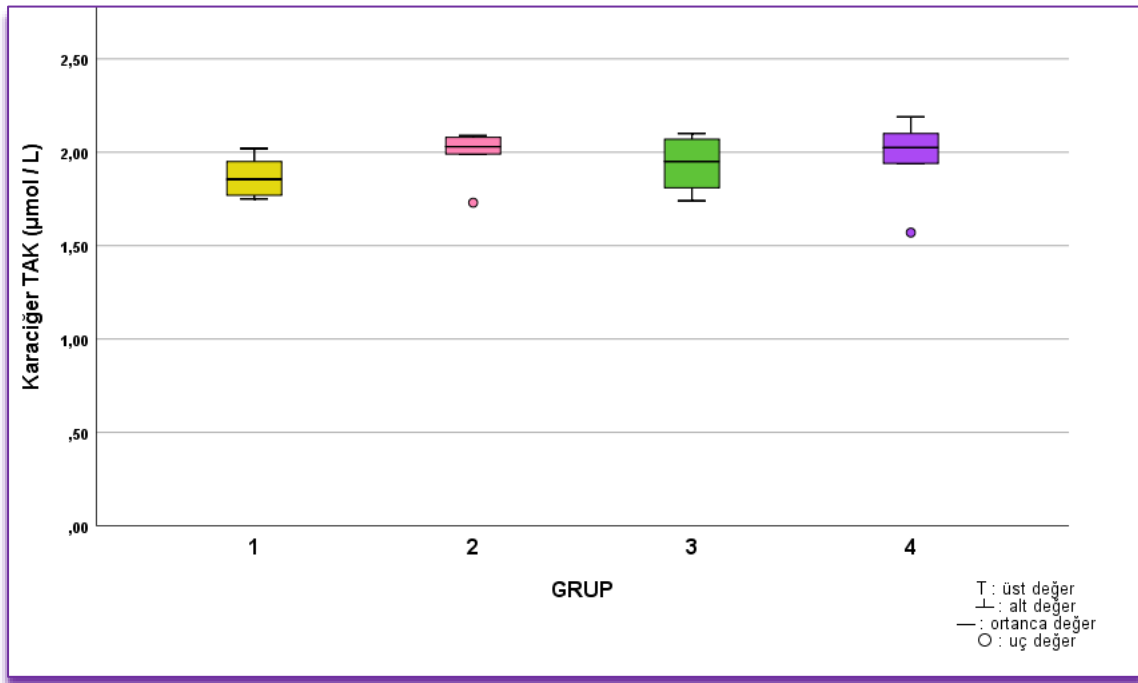
Tüm grupların 8. hafta sonu yağ dokusu İrisin, FGF-21 ve AFABP4 medyan ve çeyrekler aralığı Çizelge 4.13'te gösterilmiştir.

Çizelge 4.14. Karaciğer doku TAK, TOS, OSİ ve TBARS medyan- çeyrekler aralığı değerleri

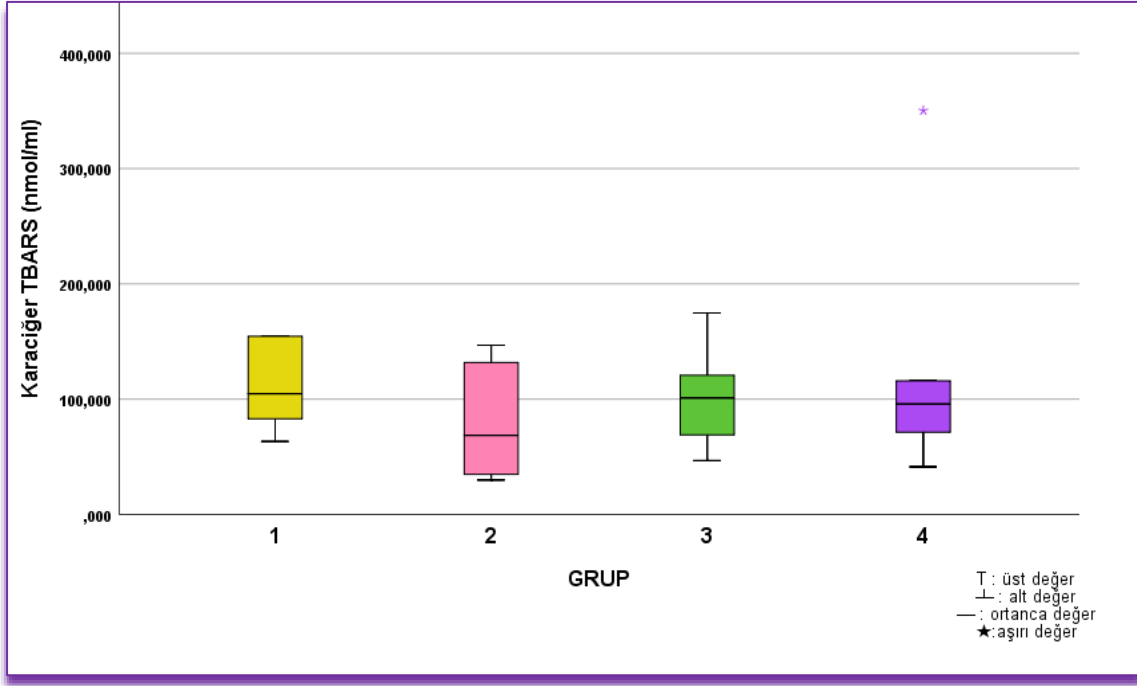
Gruplar	TAK ($\mu\text{mol} / \text{L}$)	TOS ($\mu\text{mol} / \text{L}$)	OSİ	TBARS (nmol/ml)
Grup 1 n=6	1,86(1,8-2)	22(20,4-23,5)	1,19(1,1-1,26)	105(78-155)
Grup 2 n=6	2,03(1,9-2,08)	28,6(27-29,6) ^a	1,41(1,4-1,44) ^a	68,6(33,6-136)
Grup 3 n=6	1,95(1,8-2,1)	21,7(20,8-23) ^d	1,08(1,04-1,3) ^d	101(63-134)
Grup 4 n=6	2,02(1,8-2,1)	22,3(20,2-25) ^e	1,15(1,05-1,2) ^e	96(64-175)

a : $p < 0,008$ (Grup 1 ile Grup 2'nin karşılaştırılması), b: $p < 0,008$ (Grup 1 ile Grup 3'ün karşılaştırılması), c : $p < 0,008$ (Grup 1 ile Grup 4'ün karşılaştırılması), d: $p < 0,008$ (Grup 2 ile Grup 3'ün karşılaştırılması), e: $p < 0,008$ (Grup 2 ile Grup 4'ün karşılaştırılması), f: $p < 0,008$ (Grup 3 ile Grup 4'ün karşılaştırılması)

Karaciğer dokusu TAK ve TBARS tüm gruplar arasında farkın anlamlılığı saptanamamıştır (Sırasıyla; $p=0,384$, $p=0,649$) (Şekil 4.45) (Şekil 4.46).



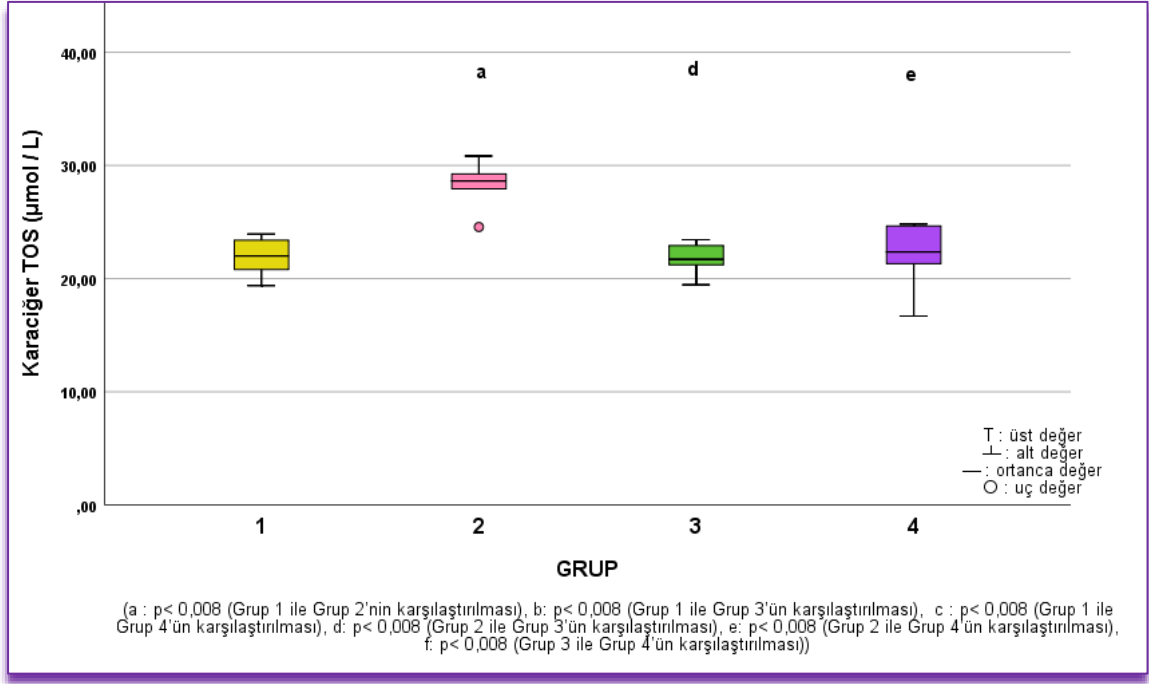
Şekil 4.45. Karaciğer TAK düzeyleri



Şekil 4.46. Karaciğer TBARS düzeyleri

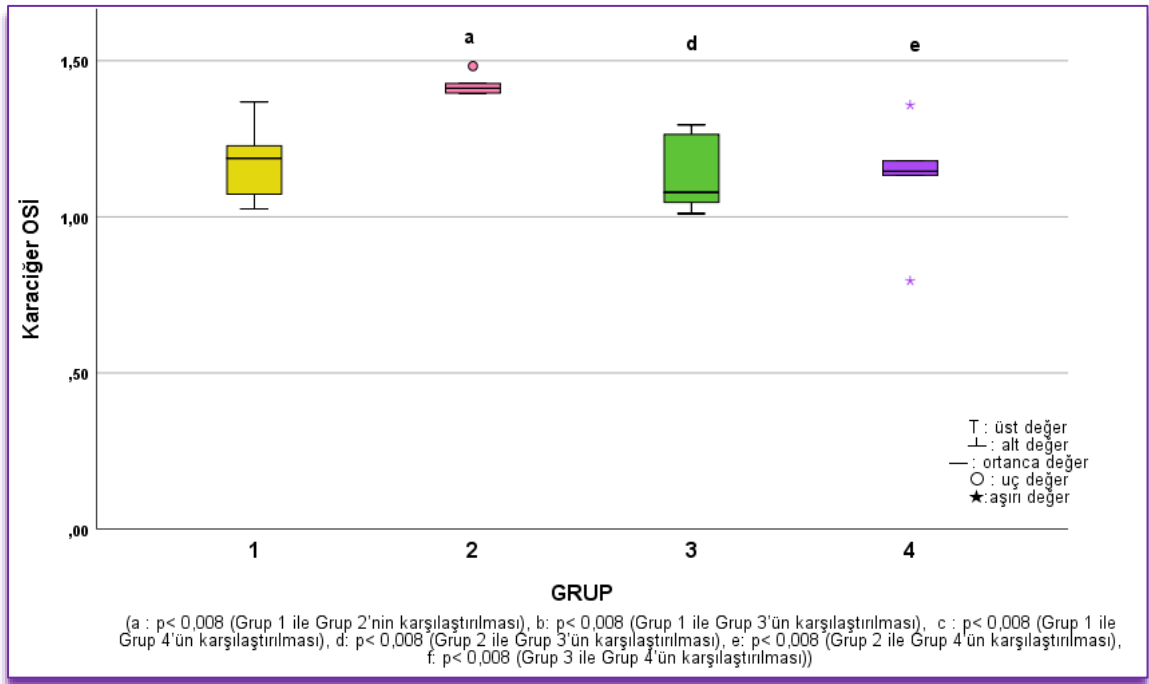
Ancak karaciğer dokusu TOS ve OSİ için tüm gruplar arasında farkın anlamlılığı belirlenmiştir (Sırasıyla; $p=0,004$, $p=0,004$).

Grup 2'nin karaciğer dokusu TOS düzeyinin Grup 1'e göre anlamlı olarak arttığı gözlenmiştir ($p=0,002$). Grup 3 ve Grup 4'ün karaciğer dokusu TOS düzeyi Grup 2'ye göre anlamlı olarak azaldığı saptanmıştır (Sırasıyla; $p=0,004$, $p=0,008$) (Şekil 4.47).



Şekil 4.47. Karaciğer TOS düzeyleri

Grup 2'nin karaciğer dokusu OSİ düzeyinin Grup 1'e göre anlamlı olarak arttığı gözlenmiştir ($p=0,004$). Grup 3 ve Grup 4'ün karaciğer dokusu TOS düzeyinin Grup 2'ye göre anlamlı olarak azaldığı saptanmıştır (Sırasıyla; $p=0,004$, $p=0,004$) (Şekil 4.48.).



Şekil 4.48. Karaciğer OSİ düzeyleri

4.9. Karaciğer Dokusu Sitokin Parametreleri Bulguları Parametreleri Bulguları

Tüm grupların 8. hafta sonu karaciğer dokusu TNF- α , FGF-21 ve A-FABP4 medyan ve çeyrekler aralığı Çizelge 4.14'te, kemerin ve irisin medyan ve çeyrekler aralığı Çizelge 4.15'te gösterilmiştir.

Çizelge 4.15. Karaciğer doku TNF- α , FGF 21 ve A-FABP4 medyan- çeyrekler aralığı değerleri

Gruplar	TNF- α (pg/g pro.)	FGF 21 (pg/g pro.)	AFABP4(pg/g pro.)
Grup 1 n=6	203 (118-541)	789 (694-882)	104 (84-138)
Grup 2 n=6	176 (67-368)	646 (594-681) ^a	90 (51-118)
Grup 3 n=6	150 (112-306)	1081 (770-1536) ^d	114 (86-290)
Grup 4 n=6	191 (149-807)	1412 (890-1843) ^{c,e}	137 (69-205)

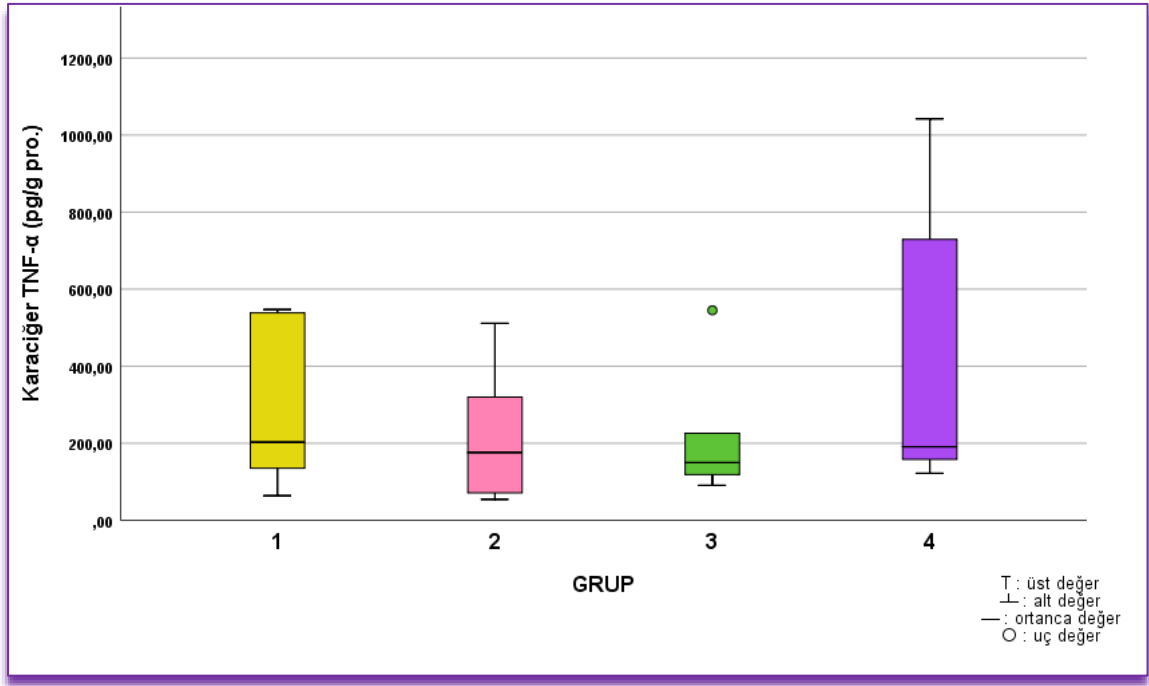
a : p< 0,008 (Grup 1 ile Grup 2'nin karşılaştırılması), b: p< 0,008 (Grup 1 ile Grup 3'ün karşılaştırılması), c : p< 0,008 (Grup 1 ile Grup 4'ün karşılaştırılması), d: p< 0,008 (Grup 2 ile Grup 3'ün karşılaştırılması), e: p< 0,008 (Grup 2 ile Grup 4'ün karşılaştırılması), f: p< 0,008 (Grup 3 ile Grup 4'ün karşılaştırılması)

Çizelge 4.16. Karaciğer doku kemerin ve irisin medyan- çeyrekler aralığı değerleri

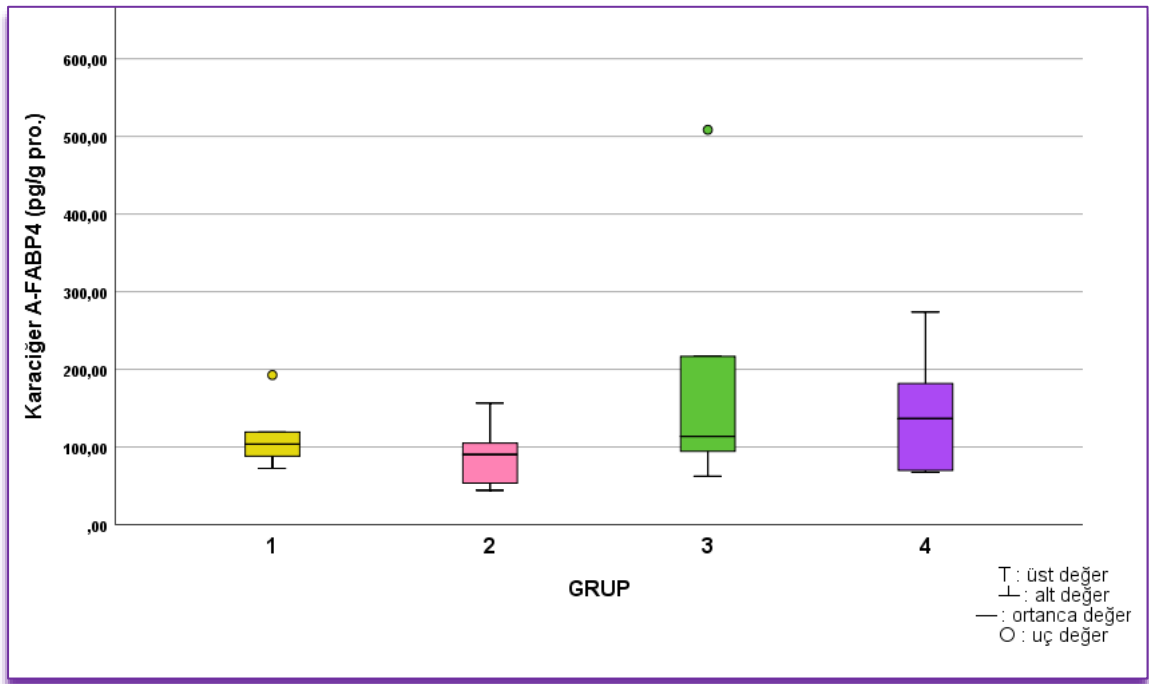
Gruplar	Kemerin (pg/g pro.)	İrisin (ng/g pro.)
Grup 1 n=6	186 (138-218)	32 (27-35)
Grup 2 n=6	113 (88-302)	26 (19-31)
Grup 3 n=6	178 (117-259)	25,6 (21,4-58,4)
Grup 4 n=6	218 (119-311)	28,3 (24,7-60,4)

Karaciğer dokusu TNF- α , AFAB4, kemerin ve irisin arasında tüm gruplar arasında farkın anlamlılığı saptanamamıştır (Sırasıyla; p=0,602, p=0,551, p=0,564, p=0,551) (Şekil 4.49) (Şekil 4.50) (Şekil 4.51) (Şekil 4.52).

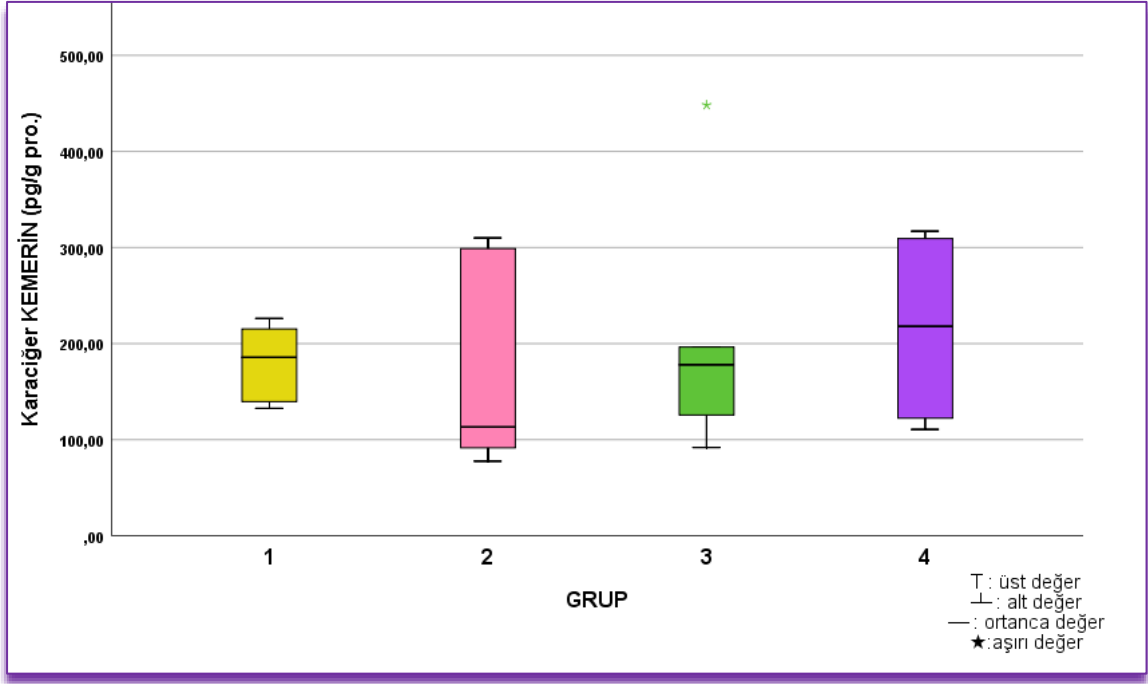
Buna karşın; karaciğer dokusu FGF-21 gruplar arasında farkın anlamlılığı saptanmıştır (p=0,01). Buna göre Grup 2'nin FGF-21 seviyesi Grup 1'e göre anlamlı olarak azalırken (p=0,008), Grup 4'ün FGF-21 seviyesi Grup 1'e göre anlamlı olarak arttığı gözlemiştir (p=0,008). Aynı zamanda Grup 3 ve Grup 4'ün FGF-21 seviyesi Grup 2'ye göre anlamlı olarak arttığı gözlenmiştir (Sırasıyla p=0,002, p=0,002) (Şekil 4.53).



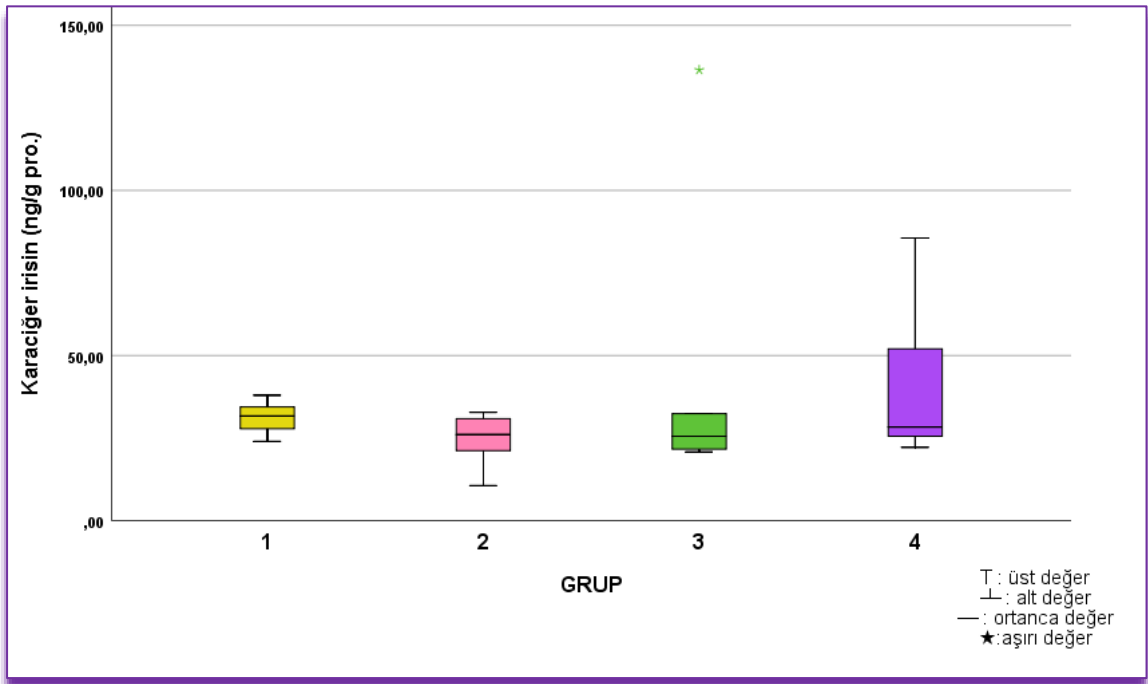
Şekil 4.49. Karaciğer TNF- α düzeyleri



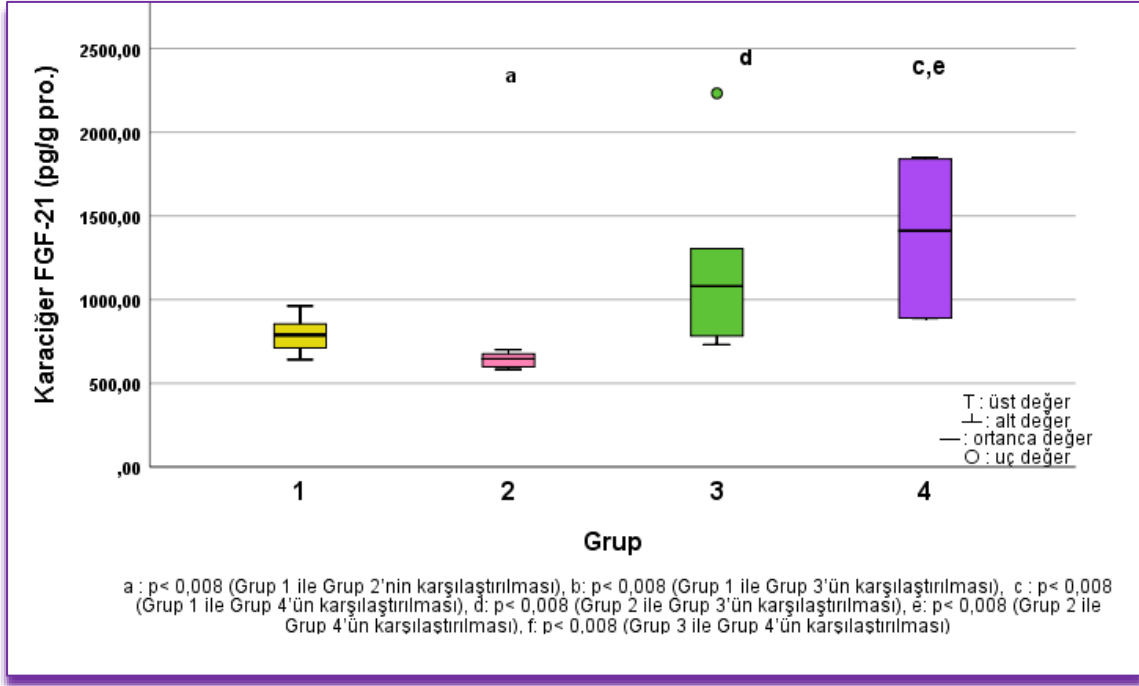
Şekil 4.50. Karaciğer A-FABP4 düzeyleri



Şekil 4.51. Karaciğer kemerin düzeyleri

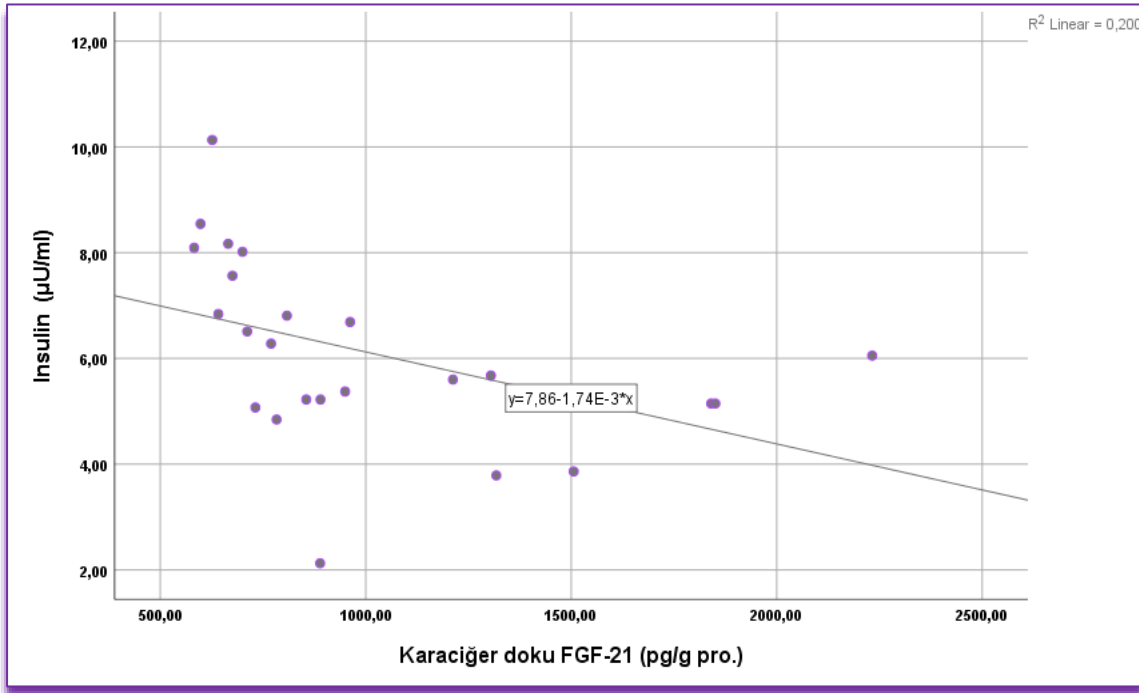


Şekil 4.52. Karaciğer irisin düzeyleri



Şekil 4.53. Karaciğer FGF-21 düzeyleri

Serum insülin seviyesi ve karaciğer doku FGF-21 arasında negatif korelasyon bulunmuştur ($r = -0,700$, $p = 0,002$) (Şekil 4.54.)



Şekil 4.54. İnsülin ve karaciğer doku FGF-21 arasında korelasyon

5. TARTIŞMA

Metabolik sendrom (MetS), ilk olarak 1988 yılında Reaven tarafından insülin direnci, hiper insülinemi, hiperglisemi, hipertansiyon, dislipidemi ile karakterize olarak tanımlanmıştır [245]. Daha sonra, viseral obeziteye odaklanılmıştır [246]. Bununla birlikte artan inflamasyon metabolik sendrom için yeni bir bakış sağlamıştır [247].

Epidemiyolojik kanıtlar fruktoz tüketimi ile birlikte obezitenin Amerika'da hızla arttığını göstermiştir [248]. 10 hafta boyunca fruktozlu içecek tüketen insanlarda açlık kan glukozunun ve insülin direncinin yükseldiği insülin duyarlılığının azaldığı ve lipit metabolizmasının bozulduğu gösterilirken glukozlu içecek tüketen insanlarda bu metabolik dağınıklık gösterilmemiştir [249]. Morgan ve arkadaşları, yüksek fruktozlu mısır şurubu tüketen çocuklarda kardiyovasküler hastalıklar, diyabet ve obezite risklerinin olduğunu bildirilmiştir [250]. Nakawaga ve arkadaşları, deney hayvanları modellerinde de glukoz ile beslenenlere göre fruktoz ile beslenenlerin metabolik sendrom geliştirdiklerini göstermiştir [251]. Son zamanlarda yapılan çalışmalar, rat modellerinde 8 hafta boyunca %20 D-fruktoz uygulaması sonucunda hipertansiyon, hiperinsülinemi, insülin direnci ve yüksek TAG göstererek metabolik sendrom geliştirdiğini ortaya koymuştur [252-254].

Kohli ve arkadaşları kurkuminin deney hayvanları modellerinde LD50 dozunun 2000 mg/kg olduğunu belirtmiştir [255]. Deney hayvan modeli ile yapılan birçok çalışmada 100 mg/kg ve 200 mg/kg aralığında kurkumin uygulamasının lipit profili üzerinde iyileştirici etkisinin olduğunu, antiinflamatuvar yanıt gösterdiğini ve oksidatif strese karşı koruyucu olduğunu göstermiştir [256-260]. Sadece iki çalışmada kurkuminin 1000 mg/kg dozunda aynı etkilerin olduğunu göstermiştir [261-262]. Kelany ve arkadaşları 8 hafta boyunca yüksek fruktozlu diyet ile besledikleri rat modellerinde metabolik sendrom oluşturmuşlar ve 200 mg/kg kurkumin tedavisiyle birlikte plazma glukoz, insülin ve insülin direncinin düştüğünü, oksidatif strese yanıt oluşturduğunu ve antiinflamatuvar yanıt gösterdiğini gözlemlemişlerdir [5].

Bizde çalışmamızı daha önce yapılan rat modelleri tasarımına göre kurguladık. Buna göre kontrol grubu (fruktoz ve kurkumin tedavisi almayan) (Grup 1), metabolik sendrom grubu (8 hafta %20'lik fruktoz) (Grup 2), 100 mg/kg kurkumin ile tedavi grubu (8 hafta %20'lik fruktoz+ 100 mg/kg kurkumin) (Grup 3), 200 mg/kg kurkumin tedavi grubu (8 hafta %20'lik fruktoz+ 200 mg/kg kurkumin) (Grup 4) şeklinde tasarladık. Tek başına kurkumin doz grubu oluşturmamızın sebebi birçok çalışmada 100 mg/kg ve 200 mg/kg kurkuminin glukoz, lipit profili, oksidatif stres ve inflamasyon üzerinde iyileştirici etki göstermesidir. 1000 mg/kg doz tedavi ile birlikte de bu etkileri gösterdiği çalışmalar bulunmaktadır.

Çalışmamızın sonuçlarına göre Grup 2'de hipertansiyon, obezite, insülin direnci, yüksek kolesterol, VLDL-K, LDL-K ve TG göstermiş ve metabolik sendrom başarı ile oluşturulmuştur. Grup 3'te ise insülin seviyesi düşmesine rağmen plazma kan glukozu yüksek olduğu için insülin direnci göstermiş, lipit profilinde iyileştirici etki gözlenememiştir. Buna rağmen lee indeksine göre obezite durumu gözlenmemiştir. Bununla birlikte sistolik kan basıncı, oksidatif stres parametreleri ve proinflamatuvar parametrelerinin düştüğü gözlenmiştir. Grup 4'te iyileştirici etkiler daha belirgin olarak ortaya çıkmıştır. Kan glukozu belirgin olarak düşmüştür, insülin seviyesi ve insülin direnci düşmüştür. Bu sonuçlar insülin duyarlılığı geliştirdiğini göstermektedir. Ancak lipit profili üzerinde etkisi tam olarak gösterilememiştir. Bu sonuçlar kurkumin her iki doz tedavisi için metabolik sendromda iyileştirici etkisinin olduğunu ancak 200 mg/kg dozunun daha etkin olduğu göstermektedir.

Çalışmamızın istatistik sonuçlarına göre sistolik kan basıncının 4. hafta sonunda metabolik sendromun, Grup 2, Grup 3 ve Grup 4'te kontrol grubu olan Grup 1'de göre anlamlı olarak yükseldiği gözlenmiştir ($p<0,008$). Ancak 8. hafta sonunda Grup 2'de Grup 1'e göre anlamlı olarak yükseldiği gözlenirken Grup 3 ve Grup 4'te Grup 2'ye göre anlamlı olarak düşmüştür ($p<0,008$).

Vücut ağırlığı sonuçlarına göre 8. hafta sonunda Grup 2'de ağırlık Grup 1'e göre anlamlı olarak yükselmiştir ($p<0,008$), ancak Grup 3 ve Grup 4'te Grup 2'ye göre kısmi düşüş görünmesine rağmen bu sonuçlar anlamlı değildir ($p>0,008$). Obezitenin belirlendiği lee indeksi sonuçlarına göre ise Grup 2'de lee indeksi

değerleri Grup 1'e göre yükselmiştir ($p<0,008$). Grup 3'te Grup 2'ye göre düşüş gözlenirken bu düşüş anlamlı değildir ($p>0,008$). Grup 4'te ise Grup 2'ye göre anlamlı olarak düşmüştür ($p<0,008$).

Serum açlık glukozu sonuçlarına göre glukoz, Grup 2'de ve Grup 3'te Grup 1'e göre anlamlı olarak yükselmiştir ($p<0,008$). Buna karşın Grup 4'te bu gruptakilere göre kan glukozu düşmüştür ancak bu düşüş anlamlı değildir ($p>0,008$). 8. hafta sistolik kan basıncı ile serum glukozu güçlü anlamlı korelasyon gözlenmiştir ($p<0,01$).

Plazma insülin seviyesine ve insülin direnci sonuçlarına göre plazma insülin seviyesi ve HOMA-IR değeri Grup 2'de Grup 1'e göre anlamlı olarak yükselmiştir ($p<0,008$). Grup 3 ve Grup 4'te Grup 2'ye göre anlamlı olarak düşmüştür ($p<0,008$). Bununla birlikte Grup 4'te hem insülin seviyesi hem de HOMA-IR değeri Grup 1'e göre düşmüştür ($p<0,008$). Çalışmamızın korelasyon sonuçlarına göre leee indeksi ve HOMA-IR değeri arasında güçlü anlamlı pozitif korelasyon gözlenmiştir ($p<0,019$). Çalışmamızın bu sonucu yüksek fruktoz diyeti ile insülin direnci geliştiğini ve bunun obeziteye neden olduğunu, kurkumin tedavisinin ise insülin duyarlılığı geliştirerek obeziteyi azalttığını göstermiştir.

Karaciğerde glukozu nazaran fruktoz allosterik enzim basamaklarını atlayıp fruktoz kinaz ile yıkılarak sitoplazmada asetil koenzim A'nın artışına neden olur. Asetil KoA üzerinden yağ asidi sentezi ve kolesterol sentezi artar. Yüksek fruktoz ile beslenme sonucunda TAG ve VLDL-K içeriği artarken HDL-K azalmaktadır [263]. Zaman içerisinde artan yağ dokusu leptin sekresyonunu artırır. Leptin artması yağ asidi yıkımını artırırken yağ sentezini azaltır ancak leptin direncinin gelişmesi bu etkiyi azaltır ve plazma içerisinde TAG ve VLDL-K içeriği artarken HDL-K azalır [264].

Maithilikarpagaselvi ve arkadaşları yüksek fruktoz ile beslenen ratlarda 10 hafta boyunca 200 mg/kg kurkumin uygulaması ile ALT enzim aktivitesini düşürerek TG içeriğini düşürdüğünü göstermişlerdir. Bununla birlikte VLDL-K'yi düşürerek HDL-K içeriğini yükselmiştir [265]. Benzer şekilde Shamsi-Goushki ve arkadaşları diyabetik rat modellerinde 28 gün boyunca 100 mg/kg ve 200 mg/kg kurkumin

tedavisiyle TK, TG, LDL-K ve VLDL-K kolesterolün anlamlı olarak azaldığını ve HDL-K kolesterolün arttığını gözlemiştir [266]. Kelany ve arkadaşları da metabolik sendromlu rat modellerinde 8 hafta boyunca 200 mg/kg kurkumin tedavisi ile TK ve TAG içeriğinin azaldığını göstermiştir [5].

Çalışmamızda TK, TG, LDL-K ve VLDL-K kolesterol Grup 2'de Grup 1'e göre yükselmiştir ($p<0,008$) ancak Grup 3 ve 4'te Grup 2'ye göre azalmamıştır. Üstelik Grup 3'te TK, TG ve VLDL-K Grup 1'e göre anlamlı olarak artmıştır. HDL-K seviyesinde ise gruplar arasında anlamlılık saptanamamıştır. Bizim çalışmamızda 8 haftalık kurkumin uygulamasını lipoproteinler ve TG'nin düşmesinde direnç gösterdiği anlaşılmaktadır. Daha uzun tedavi süresi ile kurkuminin lipoproteinler ve TG seviyesinin düşürecek etkisi gözlenebileceğini düşünmekteyiz.

5'adenozin monofosfat aktive olmuş protein kinazın (AMPK), hücre metabolizmasının sürdürülmesinde çok önemli görevleri bulunmaktadır. AMPK glikojen sentezi, kolesterol sentezi ve yağ asidi protein sentezini inhibe ederek insülin direncinin iyileşmesinde ve GLUT 4'ün membran translokasyonunu sağlamaktadır. Bununla birlikte mitokondrial biyosentezinin sürdürülmesinde önemli rol oynar ve süper oksit oluşumunu azalmaktadır [267]. Hem oksijenazın nükleer faktör eritroid 2 ilişkili faktör 2 (Nrf2)'yi düzenleyerek oksidatif stresi baskılayabildiği gösterilmiştir [268]. Uzun süreli yüksek fruktozlu diyetin, iskelet kasları ve adipositler dahil olmak üzere çeşitli dokularda AMPK aktivitesini azalttığı gösterilmiştir [269-270]. Sonuç olarak ROT artacak ve antioksidan kapasite azaltacaktır. Böylece membran lipid, protein ve DNA yapısı bozulacaktır [271].

Wu ve arkadaşları, kurkuminin Akt/Nrf2 yolağı aracılığıyla oksidatif stresi baskılayıp beyin hasarını önleyerek nöroprotektif etki gösterdiğini belirtmiştir [272]. Li ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kurkuminin AMPK aktivitesinin düzenlenmesi aracılığıyla endoplazmik retikulum stresi ile ilişkili reaktif oksijen türlerini (ROT) azalttığı gözlenmiştir [273]. Fu ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada da, kurkuminin PC12 hücrelerini H_2O_2 ile indüklenen nörotoksisiteden koruyacağını gözlenmiştir. Yapılan bu çalışmalar kurkuminin mitojenle aktive edilen protein kinazı (MAPK) ve AKT yollarını düzensizleştirdiğini ve ROT birikiminin inhibisyonuyla apoptotik hücreleri azalttığını açıklamışlardır [274].

Maithili Karpaga Selvi ve arkadaşları yüksek fruktoz ile besledikleri ratlarda 10 hafta kurkumin tedavisi sonucunda plazma ve karaciğer MDA, TOS ve OSİ seviyesinin düştüğünü buna karşın TAS seviyesinin yükseldiğini gözlemlemişlerdir [258].

Çalışmamızın sonuçlarına göre serum TOS, OSİ ve TBARS değerinin Grup 2'de Grup 1'e göre anlamlı olarak arttığı gözlenmiştir ($p < 0,008$). Buna karşın Grup 3 ve Grup 4'te Grup 2'ye göre bu değerlerin azaldığı gözlenmiştir ($p < 0,008$). Serum TOS ve TBARS arasında da pozitif korelasyon göstermiştir ($p < 0,05$). Bu sonuç, lipid peroksidasyonun total oksidan duruma önemli katkı sağladığını göstermektedir. Buna rağmen TAS seviyesinde gruplar arasında anlamlı fark bulunamamıştır. Çalışmamızın bu sonuçları antioksidan sistem totalinde iyileştirici etki sağlamadığını göstermektedir. Karaciğer TOS ve OSİ seviyesinde de benzer sonuçlar gözlenmiştir. Bu parametreler Grup 2'de Grup 1'e göre anlamlı olarak artarken Grup 3 ve Grup 4'te Grup 2'ye göre azalmıştır ($p < 0,008$). Ancak TBARS ve TAK değerlerinde gruplar arasında anlamlı fark bulunamamıştır. TAK seviyesinin hem serum hem karaciğerde anlamlılığı saptanamamıştır ($p > 0,05$). Antioksidan etkinliğinin anlaşılabilmesi için antioksidan enzimlerin ayrı ayrı çalışılmasıyla ölçülebileceğini düşünmekteyiz.

Son 20 yıllık çalışmalar adipokinlerin yağ dokunun enerji depolanmasının yanı sıra otokrin ve parakrin etkilerini kapsayan hormonal etkiye sahip olduğunu göstermektedir. Yağ dokusunda artan inflamasyon, obezitede normal bir süreçtir. Obezitede yağ doku sitokinleri ve alternatif kompleman sisteminin proteinleri aşırı olarak salgılanır. Bu inflamatuvar ajanlardan TNF- α , IL-6, MCP-1, resistin, adipsin insülin direnci ile ilişkilendirilmektedir [275]. Bu çoğunlukla IKK β /NF- κ B yolağının inhibisyonu ile insülin duyarsızlığının gelişmesiyle gerçekleşir [79]. Obezite ve diyabet rat modellerinde yağ dokusunda TNF- α ekspresyonunu artarak IRS-1'in serin fosforilasyonu ile insülin direncini indükler [276]. TNF- α 'yı nötralize eden ajanlar, obez ratlarda periferel dokuda insülin duyarlılığını artırarak glukoz alımını artırmaktadır [277-278]. Xu ve arkadaşları, obez farelerde artan IL-6 ile birlikte insülin direncinin geliştiğini göstermiştir [279]. Rehman ve arkadaşları, IL-6'nın, insülin reseptörü ve IRS-1'in fosforilasyonunu bozarak insülin direncine neden olduğunu belirtmiştir [87]. Li ve arkadaşları, metabolik sendromlu kadın ve erkek

hastalarda hiperleptinemi gözlemiş [280], Chiu ve arkadaşları metabolik sendrom skoru ile leptin konsantrasyonunun ilişkili olduğunu bildirmişlerdir [281]. Obezite ile birlikte plazmada artan leptin seviyesi makrofaj aktivasyonunu artırarak TNF- α ve ROT üretimini, MCP-1 konsantrasyonunu artırarak endotel hücre büyümesini teşvik etmektedir. Bu durumda metabolik sendromda hiperlipideminin önemli bir risk faktörü olduğunu ortaya koymaktadır [282]. Buna karşın adiponektin ise yağ asitleri oksidasyonunu azaltmaktadır [283] ve NF-KB yolağını azaltarak TNF- α gibi proinflamatuvar ajanların baskılandığı bildirilmiştir [284]. Artan adiponektin seviyesi ise insülin duyarlılığını geliştirmektedir [285]. Bobbert ve arkadaşları, FGF-21'in metabolik sendrom ve glisemik indeks için bir belirteç olduğunu belirtilmiştir [126]. Deneysel rat diyabet modellerinde FGF-21 ve irisinin arttığı belirtilmiştir [286]. Bununla birlikte metabolik sendrom ile pozitif bir korelasyon gösterdiği gözlenmiş ve kronik inflamasyon, obezite, T2DM ve kardiyovasküler hastalıklarla ilişkilendirilmiştir [287]. Ernst ve arkadaşları, obezite ve diyabet fare modellerinde glukoz tolerans bozukluğunu şiddetlendirdiğini göstermişlerdir [288].

Ahn ve arkadaşları, yağ hücre kültüründe MAPK fosforilasyonunun adipogenesisi baskıladığı göstermişlerdir [289]. Sharma ve arkadaşları monosit hücre kültüründe NF- κ B aktivesini baskılayarak IL-6, TNF- α ve MCP-1 proinflamatuvar sitokinlerin salınımının azaldığını göstermişlerdir [290]. Panahi ve arkadaşları, T2DM hastalarında kurkumin tedavisi sonrasında adiponektinin yükseldiğini buna karşın leptin, TNF- α , leptin/adiponektin oranının azaldığını gözlemlemişlerdir [241]. Jain ve arkadaşları diyabetik rat modellerinde 100 mg/kg 7 haftalık kurkumin uygulamasında TNF- α , IL-6, IL-8 ve MCP-1 sekresyonunun azaldığını göstermişlerdir [291]. Metabolik sendrom yapılmış rat modellerinde benzer sonuçlar gösterilmiştir. Kelany ve arkadaşları, metabolik sendromda kurkuminin 8 hafta 200 mg/kg doz ile glukoz ve yağ metabolizmasında olumlu sonuçlar gözlemişler ve karaciğer NF- κ B aktivesini baskılayarak TNF- α konsantrasyonunun azaldığını göstermiştir [5]. Jang ve arkadaşları yüksek diyet ile beslenen hamsterlarda kurkumin uyguladıklarında plazma leptin seviyesinin düşürerek insülin direncini azalttığını gösterilmiştir [231]. Chuengsamarn ve arkadaşları, T2DM ve prediyabet hastalarında 9 ay kurkumin tedavisi sonucunda insülin direncinin azaldığını ve T2DM gelişimini azalttığını göstermişlerdir ve bu durumu artan adiponektin konsantrasyonu ile ilişkilendirmişler [292]. Benzer çalışmalar

deney hayvanları modellerinde de gösterilmiştir. Bai ve arkadaşları, 250 mg/kg doz ile 11 haftalık kurkumin tedavi sonucunda artan adiponektinin insülin duyarlılığı geliştirdiğini gözlemlemişlerdir [293]. Kurkuminin adipokinler üzerine etkilerini araştıran çalışmalarda bulunmaktadır. Örneğin; Ismail ve arkadaşları obez çocuklarda kurkumin tedavisi sonucunda rezistin konsantrasyonunun azalarak insülin direnci geliştirdiğini gözlemişlerdir [294]. Yun Chen ve arkadaşları visfatin protein ekspresyonunu azaltarak diyabette iyileştirici etkileri olduğunu gözlemişlerdir [295].

Bunların dışında yağ doku ve diğer dokulardan sirkülasyona salınan FGF-21, kemerin, irisin, AFABP4 metabolik sendromda dikkat çekici parametrelerdir ve bazı metabolik etkileri bilinmemektedir. Örneğin; özellikle kasa dokudan egzersiz ile sirkülasyona salınan irisin, iskelet kasları tarafından glukoz alımını kolaylaştırmakta, hepatik glukoz ve lipid metabolizmasını iyileştirmekte, obezite ve metabolik sendromun neden olduğu hiperlipidemi ve hiperglisemi üzerinde olumlu bir etkiye sahip olmaktadır [296]. Dolaşımdaki FGF-21 seviyesinin, METS'nin bileşenleri olan abdominal obezite, tip 2 diyabet, hepatik steatoz ve hipertrigliseridemi gibi insüline dirençli durumlarda yükseldiği bildirilmiştir [297]. Zhang ve arkadaşları kana verilen rekombinant irisinin ağırlığı azalttığını ve glukoz metabolizmasını geliştirdiğini söylemiştir [112]. Nakamura ve arkadaşları, T2DM hastalarında artan AFABP4 konsantrasyonunu insülin direnci ile ilişkilendirmiştir [298]. Benzer şekilde Ba ve arkadaşları metabolik sendromlu çocuklar ve yetişkinlerde serum kemerin düzeyinin arttığını belirlemiştir [299].

Zeng ve arkadaşları yüksek yağlı diyetle beslenen farelerde kurkuminin karaciğer FGF-21 ekspresyonunun arttırdığını gözlemişlerdir [300]. Tian ve arkadaşları, deksametazon ile tedavi edilen farelerde kurkumin tedavisiyle karaciğerde glukoneogenez ve FGF-21 ekspresyonunu arttırdığını ve insülin sinyalini duyarlı hale getirildiğini göstermiştir [301].

Saraf-Bank ve arkadaşları ergen obez kızlarda kurkumin tedavisiyle oksidatif stres ve inflamasyon üzerinde olumlu etkiler görmesine rağmen kemerin konsantrasyonunda anlamlı değişim bulamamıştır [302]. Masoomah ve arkadaşları menopoz dönemindeki obez ratlarda kurkumin tedavisiyle kemerin konsantrasyonunun düştüğünü gözlemiştir

[303]. Na ve arkadaşları, T2DM hastalarında kurkumin türevleri ile tedavisiyle serum A-FABP4'ün düştüğünü gözlemişlerdir [304]. Buna karşın kurkumin tedavisiyle irisin konsantrasyonunu araştıran bir makaleye literatürde rastlanmamıştır.

Çalışmamızda karaciğer TNF- α düzeyinde gruplar arasında anlamlı fark saptanamamıştır ($p>0,05$). Buna karşın serum TNF- α ve IL-6 seviyesi Grup 2'de Grup 1'e göre anlamlı olarak artmıştır ($p<0,008$). Kurkumin gruplarından Grup 3 ve Grup 4'ün serum TNF- α ve IL-6 düzeyinin Grup 2'ye göre anlamlı olarak azaldığı saptanmıştır ($p<0,008$). Çalışmamızın sonuçları oksidatif stres parametreleri (serum TOS ve TBARS) ile proinflamatuvar sitokinler (serum TNF- α ve IL-6) arasında pozitif korelasyon göstermektedir ($p<0,05$). Bunun yanı sıra serum TBARS ve TNF- α arasında güçlü anlamlı pozitif korelasyon bulunmuştur ($p<0,01$). Bununla birlikte serum insülin seviyesi ve HOMA-IR değerinin bu sitokinlerle (serum TNF- α ve IL-6) arasında güçlü anlamlı pozitif korelasyon olduğunu göstermektedir ($p<0,01$). Çalışmamızın sonuçları proinflamatuvar sitokinler ile insülin direncinin ilişkili olduğunu ve kurkumin tedavisinin serum TNF- α ve IL-6 seviyesini azaltarak insülin duyarlılığının gelişiminde katkı gösterdiği gözlenmiştir.

Çalışmamızın FGF-21 bulguları dokular arasında farklılık göstermektedir. Başlıca karaciğerde sentezlendiği söylenen FGF-21'in Grup 1'e göre Grup 2'de arttığı gözlenmişken ($p<0,008$), Grup 3'te ve Grup 4'te azaldığı gözlenmiştir ($p<0,008$). Elde ettiğimiz bu sonuçlar Zeng ve arkadaşları ile Tian ve arkadaşları yaptığı çalışmayla uyum göstermektedir. Ancak yağ doku FGF-21 seviyesi karaciğerdeki durumun tam tersi olduğu göstermektedir. FGF-21 seviyesi Grup 2, Grup 3 ve Grup 4'te Grup 1'e göre artmıştır ($p<0,008$). Bunla birlikte Grup 4'ün FGF-21 seviyesi Grup 2'ye göre anlamlı olarak azalmıştır ($p<0,008$). Yağ ve karaciğerde gözlenen bu ters durum serum FGF-21 sonuçlarında da dengesizliğe sebep olmuştur. Grup 2'nin FGF-21 seviyesi Grup 1'e göre anlamlı olarak artarken, Grup 3'ün FGF-21 seviyesi anlamlı olarak azalmıştır ($p<0,008$). Bulduğumuz bu sonuçlar ile yapılan diğer çalışmalarda değerlendirildiğinde karaciğer FGF-21'i önemsememiz gerektiğini düşünmekteyiz. Korelasyon analizi sonuçlarımız da bu durumu desteklemektedir. Serum insülin seviyesi ve HOMA-IR değeri ile karaciğer FGF-21 arasında negatif korelasyon göstermektedir ($p<0,005$). Sonuçlarımız metabolik sendromlu ratlarda kurkumin

tedavisi ile karaciğer FGF-21 seviyesini artırarak insülin duyarlılığı gelişiminde ilişkili olduğunu göstermektedir.

Karaciğer kemerin seviyesinde gruplar arasında anlamlı değişim gözlenmezken ($p>0,05$), serum kemerin seviyesinde gözlenmiştir ($p<0,05$). Buna göre Grup 2'de Grup 1'e göre artmıştır ($p<0,008$). Buna karşın Grup 3'te serum kemerin düzeyi Grup 2'ye göre azalmıştır ($p<0,05$) ancak bu değişim Grup 4'te gözlenmemiştir. Korelasyon sonuçlarına göre ise serum kemerin seviyesi ile insülin direnci arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır ($p>0,05$). Çalışmamızın sonuçları metabolik sendromlu ratlarda (Grup 2) kemerin düzeyinin arttığını ve kurkumin 100 mg/kg dozu grubunda (Grup 3) düştüğünü ancak serum kemerin seviyesinin insülin direnci ile ilişkili olmadığını göstermektedir.

Serum ve karaciğer irisin düzeyinde gruplar arasında anlamlı fark saptanamamıştır ($p>0,05$). Buna karşın yağ dokuda irisin düzeyi Grup 2'de Grup 1'e göre azalırken Grup 3'te Grup 2'ye göre artmıştır ($p<0,008$). Ancak bu değişim Grup 4'te gözlenmemiştir.

Serum ve karaciğer AFABP-4 düzeyinde gruplar arasında anlamlı fark saptanamamıştır ($p>0,05$). Buna karşın yağ dokuda gruplar arasında AFABP-4 düzeyi için farkın anlamlılığı saptanmıştır ($p<0,05$). Buna göre Grup 2'de Grup 1'e göre artmıştır ($p<0,008$). Grup 3'te AFABP-4 seviyesi değişmezken ($p>0,008$), Grup 4'te AFABP-4 seviyesi Grup 2'ye göre anlamlı olarak azalmıştır. Çalışmamızın sonucunda serum seviyesinde değişim göstermezken yağ doku kaynaklı AFABP-4 değişimi belirgin olarak gözlenmektedir. Çalışmamız AFABP-4 seviyesinin yağ dokuda değişiminin önemini ortaya koymuştur.

Çalışmamızın sonuçlarına göre kurkumin tedavisinin metabolik sendromlu ratlarda iyileştirici birçok etkisi olduğu gözlenmiştir. Ancak bu etkilerin tam kanıtlanması için daha geniş çalışmaların yapılması gerekmektedir. Elde ettiğimiz bu sonuçlar gelecekte ki araştırmaların yorumlanmasında destekleyici olacaktır. Bununla birlikte çalışmamızın sonuçları Dünya ve Türkiye'de giderek artan metabolik sendrom hastalığında, kurkuminin iyileştirici etkilerini ortaya çıkarmıştır. Bu sonuçların kurkumin ile yapılacak olan farmakolojik araştırmalarda yön göstereceği kanaatindeyiz.

6. SONUÇ

Çalışmamızda %20'lik fruktoz uygulamasıyla (Grup 2) vücut ağırlığı, sistolik kan basıncı, lee indeksi, serum glukoz, insülin ve lipoproteinler; serum ve karaciğer total antioksidan, total oksidan durumu, oksidatif stres indeksi ve lipit peroksidasyonu; serum, karaciğer ve yağ doku proinflamatuvar parametreler, FGF-21, kemerin, irisin ve AFAB-4 gibi sitokinler üzerinde muhtemel olumsuz etkiler ve 100 mg/kg (Grup 3) ve 200 mg/kg (Grup 4) kurkuminin bunlar üzerindeki iyileştirici etkileri gösterilmiştir. 8. hafta sonunda %20'lik fruktoz uygulaması ile metabolik sendrom başarıyla oluşturulmuştur.

Kurkumin 100 mg/kg uygulaması ile sistolik kan basıncı azalmış, lee indeksi düşerek obezite üzerinde olumlu etki göstermiş, oksidatif stres ve proinflamatur parametreler düşmüştür. Plazma insülin seviyesi azalmasına rağmen kan glukozu düşmediği için insülin direnci üzerinde etkisini gösterememiştir. 200 mg/kg kurkumin uygulamasında ise iyileştirici etkiler daha belirgin olarak ortaya çıkmıştır. Sitolik kan basıncı, lee indeksi, kan glukozu, insülin seviyesi ve insülin direnci düşerek insülin duyarlılığını geliştirmiştir. Buna rağmen kurkuminin total antioksidan durum, lipoproteinler ve TG üzerinde iyileştirici etkisi gözlenememiştir.

Plazma TNF- α ve IL-6 düzeyi belirgin olarak düşerek insülin duyarlılığının gelişiminde katkı sağladığını göstermiştir. Kurkuminin her iki doz uygulamasında karaciğer FGF-21 seviyesini artırarak insülin duyarlılığı gelişiminde ilişkili olduğunu göstermiştir. 100 mg/kg kurkumin ile serum kemerin düzeyi düşmüştür ancak insülin direnci ile korelasyon gözlenememiştir. Yağ dokuda irisinin metabolik sendromlu grupta azaldığı gözlenirken, kurkumin 100 mg/kg dozunda artmıştır ancak serum irisin seviyesinde değişiklik gözlenememiştir. A-FABP4 için karaciğer ve serumda anlamlı değişim gözlenememiştir ancak yağ doku da anlamlı bulunmuştur. Metabolik sendromlu grupta artan yağ doku AFABP-4 seviyesi 200 mg/kg kurkumin ile belirgin olarak azalmıştır.

Metabolik sendrom Türkiye ve Dünya üzerinde giderek artan ciddi komplikasyonları olan bir hastalıktır. Çalışmamızın sonuçlarına göre; rat deney hayvan modelinde kurkuminin metabolik sendroma karşı iyileştirici etki gösterdiği

belirgin olarak ortaya çıkarmıştır. Bu hastalığa karşı toplum sağlığının korunmasında kurkuminin olumlu etkileri olacağı ve gelecekteki farmakolojik araştırmalar için yön göstereceği kanaatindeyiz.

KAYNAKÇA

1. Grundy, S. M. (2016). Metabolic syndrome update. *Trends in Cardiovascular Medicine*, 26(4), 364-373.
2. Basciano, H., Federico, L., and Adeli, K. (2005). Fructose, insulin resistance, and metabolic dyslipidemia. *Nutrition & Metabolism*, 2(1), 1-14.
3. Maithilikarpagaselvi, N., Sridhar, M. G., Swaminathan, R. P., and Zachariah, B. (2016). Curcumin prevents inflammatory response, oxidative stress and insulin resistance in high fructose fed male Wistar rats: Potential role of serine kinases. *Chemico-Biological Interactions*, 244, 187-194.
4. Roberts, C. K., Sindhu, K. K. (2009). Oxidative stress and metabolic syndrome. *Life Sciences*, 84(21-22), 705-712.
5. Kelany, M. E., Hakami, T. M., and Omar, A. H. (2017). Curcumin improves the metabolic syndrome in high-fructose-diet-fed rats: role of TNF- α , NF- κ B, and oxidative stress. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*, 95(2), 140-150.
6. Lihn, A. S., Pedersen, S. B., and Richelsen, B. (2005). Adiponectin: action, regulation and association to insulin sensitivity. *Obesity Reviews*, 6(1), 13-21.
7. Patel, S. B., Reams, G. P., Spear, R. M., Freeman, R. H., and Villarreal, D. (2008). Leptin: linking obesity, the metabolic syndrome, and cardiovascular disease. *Current Hypertension Reports*, 10(2), 131-137.
8. Esmaily, H., Sahebkar, A., Iranshahi, M., Ganjali, S., Mohammadi, A., Ferns, G., and Ghayour-Mobarhan, M. (2015). An investigation of the effects of curcumin on anxiety and depression in obese individuals: A randomized controlled trial. *Chinese Journal of Integrative Medicine*, 21(5), 332-338.
9. Panahi, Y., Alishiri, G. H., Parvin, S., and Sahebkar, A. (2016). Mitigation of systemic oxidative stress by curcuminoids in osteoarthritis: results of a randomized controlled trial. *Journal of Dietary Supplements*, 13(2), 209-220.
10. Panahi, Y., Khalili, N., Hosseini, M. S., Abbasinazari, M., and Sahebkar, A. (2014). Lipid-modifying effects of adjunctive therapy with curcuminoids–piperine combination in patients with metabolic syndrome: results of a randomized controlled trial. *Complementary Therapies in Medicine*, 22(5), 851-857.
11. Mohammadi, A., Sahebkar, A., Iranshahi, M., Amini, M., Khojasteh, R., Ghayour-Mobarhan, M., and Ferns, G. A. (2013). Effects of supplementation with curcuminoids on dyslipidemia in obese patients: a randomized crossover trial. *Phytotherapy Research*, 27(3), 374-379.
12. Sahebkar, A. (2015). Dual effect of curcumin in preventing atherosclerosis: the potential role of pro-oxidant–antioxidant mechanisms. *Natural Product Research*, 29(6), 491-492.

13. Alberti, K.G., and Zimmet, P. Z. (1998). 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*, 15(7), 539-553.
14. Balkau, B. (1999). Comment on the provisional report from the WHO consultation. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *Diabetic Medicine*, 16, 442-443.
15. Expert Panel on Detection, E. (2001). Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *The Journal of the American Medical Association*, 285(19), 2486.
16. Alberti, K. G. M., Zimmet, P., and Shaw, J. (2005). The metabolic syndrome—a new worldwide definition. *The Lancet*, 366(9491), 1059-1062.
17. Einhorn, MD, FACP, FACE, D. (2003). American College of Endocrinology position statement on the insulin resistance syndrome. *Endocrine practice*, 9(Supplement 2), 5-21.
18. Grundy, S. M., Brewer Jr, H. B., Cleeman, J. I., Smith Jr, S. C., and Lenfant, C. (2004). Definition of metabolic syndrome: report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Circulation*, 109(3), 433-438.
19. Alberti, K. G., Eckel, R. H., Grundy, S. M., Zimmet, P. Z., Cleeman, J. I., Donato, K. A., and Smith Jr, S.C. (2009). International Diabetes Federation Task Force on E, Prevention, National Heart L, Blood I, American Heart A, World Heart F, International Atherosclerosis S, International Association for the Study of O. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the international diabetes federation task force on epidemiology and prevention; national heart, lung, and blood institute; American heart association; world heart federation; international atherosclerosis society; and international. *Circulation*, 120(16), 1640-1645.
20. Ford, E. S., Giles, W. H., and Dietz, W. H. (2002). Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *The Journal of the American Medical Association*, 287(3), 356-359.
21. Perez-Martinez, P., Garcia-Rios, A., Delgado-Lista, J., Perez-Jimenez, F., and Lopez-Miranda, J. (2012). Metabolic syndrome: evidences for a personalized nutrition. *Molecular nutrition & Food Research*, 56(1), 67-76.
22. Pothiwala, P., Jain, S. K., and Yaturu, S. (2009). Metabolic syndrome and cancer. *Metabolic Syndrome and Related Disorders*, 7, 279–288.
23. Malik, S., Wong, N. D., Franklin, S. S., Kamath, T. V., L'Italien, G. J., Pio, J. R., and Williams, G. R. (2004). Impact of the metabolic syndrome on

mortality from coronary heart disease, cardiovascular disease, and all causes in United States adults. *Circulation*, 110(10), 1245-1250.

24. Isomaa, B. O., Almgren, P., Tuomi, T., Forsén, B., Lahti, K., Nissen, M., and Groop, L. (2001). Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes care*, 24(4), 683-689.
25. Lakka, H. M., Laaksonen, D. E., Lakka, T. A., Niskanen, L. K., Kumpusalo, E., Tuomilehto, J., and Salonen, J. T. (2002). The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *The Journal of the American Medical Association*, 288(21), 2709-2716.
26. Nduhirabandi, F., du Toit, E. F., and Lochner, A. (2012). Melatonin and the metabolic syndrome: a tool for effective therapy in obesity-associated abnormalities?. *Acta physiologica*, 205(2), 209-223.
27. Saklayen, M.G. (2018). The global epidemic of the metabolic syndrome. *Current hypertension reports*, 20(2), 2-12
28. Wildman, R. P., Muntner, P., Reynolds, K., McGinn, A. P., Rajpathak, S., Wylie-Rosett, J., and Sowers, M. R. (2008). The obese without cardiometabolic risk factor clustering and the normal weight with cardiometabolic risk factor clustering: prevalence and correlates of 2 phenotypes among the US population (NHANES 1999-2004). *Archives of internal medicine*, 168(15), 1617-1624.
29. National Diabetes Statistics Report 2017 CDC publication.
30. National Center for Health Statistics, *Division of Health Interview Statistics. Crude and age-adjusted percentage of civilian, noninstitutionalized adults with diagnosed diabetes, United States, 1980– 2010*. National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Ed. Atlanta, GA, Centers for Disease Control and Prevention, Division of Diabetes Translation, 2012.
31. Obesity Collaborators, G. B. D., Afshin, A., and Forouzanfar, M. H. (2017). Health Effects of Overweight and Obesity in 195 countries over 25 Years. *The New England Journal of Medicine*, 377(1), 13-27.
32. Şendur, M., Güven, G.S. (2011). Metabolik sendroma güncel bakış. *İç Hastalıkları Dergisi*; 18, 125-131.
33. Oguz, A., Altuntas, Y., Karsidag, K., Gulec, S., Temizhan, A., Akalin, A., and Calik, B. (2010). The prevalence of metabolic syndrome in Turkey: No: 44 Ref. No: 88. *Obesity Reviews*, 11(6).486.
34. Xu, H., Li, X., Adams, H., Kubena, K., and Guo, S. (2019). Etiology of metabolic syndrome and dietary intervention. *International journal of molecular sciences*, 20(1), 128.
35. Pacini, G. (2006). The hyperbolic equilibrium between insulin sensitivity and secretion. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 16, S22-S27.

36. Karnieli, E., Armoni, M. (2008). Transcriptional regulation of the insulin-responsive glucose transporter GLUT4 gene: from physiology to pathology. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 295(1), E38-E45.
37. Armoni, M., Harel, C., and Karnieli, E. (2007). Transcriptional regulation of the GLUT4 gene: from PPAR- γ and FOXO1 to FFA and inflammation. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 18(3), 100-107.
38. LeRoith, D. (2002). β -cell dysfunction and insulin resistance in type 2 diabetes: role of metabolic and genetic abnormalities. *The American Journal of Medicine*, 113(6), 3-11.
39. Weir, G. C., Laybutt, D. R., Kaneto, H., Bonner-Weir, S., and Sharma, A. (2001). Beta-cell adaptation and decompensation during the progression of diabetes. *Diabetes*, 50(suppl 1), S154.
40. Malin, S. K., Finnegan, S., Fealy, C. E., Filion, J., Rocco, M. B., and Kirwan, J. P. (2014). β -Cell dysfunction is associated with metabolic syndrome severity in adults. *Metabolic Syndrome and Related Disorders*, 12(2), 79-85.
41. Dobbins, R. L., Chester, M. W., Daniels, M. B., McGarry, J. D., and Stein, D. T. (1998). Circulating fatty acids are essential for efficient glucose-stimulated insulin secretion after prolonged fasting in humans. *Diabetes*, 47(10), 1613-1618.
42. Kim, B., Feldman, E. L. (2012). Insulin resistance in the nervous system. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 23(3), 133-141.
43. Fayard, E., Xue, G., Parcellier, A., Bozulic, L., and Hemmings, B. A. (2010). Protein kinase B (PKB/Akt), a key mediator of the PI3K signaling pathway. In *Phosphoinositide 3-kinase in Health and Disease* (pp. 31-56). Springer, Berlin, Heidelberg.
44. Guo, C. A., Guo, S. (2017). Insulin receptor substrate signaling controls cardiac energy metabolism and heart failure. *The Journal of Endocrinology*, 233(3), R131-R143.
45. Guo, S. (2014). Insulin signaling, resistance, and the metabolic syndrome: insights from mouse models to disease mechanisms. *The Journal of Endocrinology*, 220(2), T1.
46. Furtado, L. M., Somwar, R., Sweeney, G., Niu, W., and Klip, A. (2002). Activation of the glucose transporter GLUT4 by insulin. *Biochemistry and Cell Biology*, 80(5), 569-578.
47. Houde, V. P., Brûlé, S., Festuccia, W. T., Blanchard, P. G., Bellmann, K., Deshaies, Y., & Marette, A. (2010). Chronic rapamycin treatment causes glucose intolerance and hyperlipidemia by upregulating hepatic gluconeogenesis and impairing lipid deposition in adipose tissue. *Diabetes*, 59(6), 1338-1348.

48. Xu, H., Li, X., Adams, H., Kubena, K., and Guo, S. (2019). Etiology of metabolic syndrome and dietary intervention. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(1), 128.
49. Zhang, Z. Y., Dodd, G. T., & Tiganis, T. (2015). Protein tyrosine phosphatases in hypothalamic insulin and leptin signaling. *Trends in Pharmacological Sciences*, 36(10), 661-674.
50. Talchai, C., Xuan, S., Lin, H. V., Sussel, L., and Accili, D. (2012). Pancreatic β cell dedifferentiation as a mechanism of diabetic β cell failure. *Cell*, 150(6), 1223-1234.
51. Cao, J., Yu, Y., Zhang, Z., Chen, X., Hu, Z., Tong, Q., and Lin, X. (2018). SCP4 promotes gluconeogenesis through FoxO1/3a dephosphorylation. *Diabetes*, 67(1), 46-57.
52. Withers, D. J., Burks, D. J., Towery, H. H., Altamuro, S. L., Flint, C. L., and White, M. F. (1999). Irs-2 coordinates Igf-1 receptor-mediated β -cell development and peripheral insulin signalling. *Nature genetics*, 23(1), 32-40.
53. Everard, A., Lazarevic, V., Derrien, M., Girard, M., Muccioli, G. G., Neyrinck, A. M., and Delzenne, N. M. (2011). Responses of gut microbiota and glucose and lipid metabolism to prebiotics in genetic obese and diet-induced leptin-resistant mice. *diabetes*, 60(11), 2775-2786.
54. Soleimani, M. (2015). Insulin resistance and hypertension: new insights. *Kidney International*, 87(3), 497-499.
55. Ryu, J., Galan, A. K., Xin, X., Dong, F., Abdul-Ghani, M. A., Zhou, L., and Austad, S. N. (2014). APPL1 potentiates insulin sensitivity by facilitating the binding of IRS1/2 to the insulin receptor. *Cell Reports*, 7(4), 1227-1238.
56. Minuzzi, L. G., Kuga, G. K., Breda, L., Gaspar, R. C., Muñoz, V. R., Pereira, R. M., and Ropelle, E. R. (2020). Short-term resistance training increases APPL1 content in the liver and the insulin sensitivity of mice fed a long-term high-fat diet. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes*, 128(01), 30-37.
57. Shi, Y., Wang, J., Chandarlapaty, S., Cross, J., Thompson, C., Rosen, N., and Jiang, X. (2014). PTEN is a protein tyrosine phosphatase for IRS1. *Nature Structural & Molecular Biology*, 21(6), 522.
58. Sorokin, A. V., Chen, J. (2013). MEMO1, a new IRS1-interacting protein, induces epithelial–mesenchymal transition in mammary epithelial cells. *Oncogene*, 32(26), 3130-3138.
59. Fukushima, T., Okajima, H., Yamanaka, D., Ariga, M., Nagata, S., Ito, A., and Takahashi, S. I. (2011). HSP90 interacting with IRS-2 is involved in cAMP-dependent potentiation of IGF-I signals in FRTL-5 cells. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 344(1-2), 81-89.

60. Fukushima, T., Yoshihara, H., Furuta, H., Kamei, H., Hakuno, F., Luan, J., and Natsume, T. (2015). Nedd4-induced monoubiquitination of IRS-2 enhances IGF signalling and mitogenic activity. *Nature Communications*, 6(1), 1-14.
61. Hakuno, F., Fukushima, T., Yoneyama, Y., Kamei, H., Ozoe, A., Yoshihara, H., and Chida, K. (2015). The novel functions of high-molecular-mass complexes containing insulin receptor substrates in mediation and modulation of insulin-like activities: emerging concept of diverse functions by IRS-associated proteins. *Frontiers in Endocrinology*, 6, 73-75.
62. Kubota, N., Tobe, K., Terauchi, Y., Eto, K., Yamauchi, T., Suzuki, R., and Satoh, S. (2000). Disruption of insulin receptor substrate 2 causes type 2 diabetes because of liver insulin resistance and lack of compensatory beta-cell hyperplasia. *Diabetes*, 49(11), 1880-1889.
63. Withers, D. J., Gutierrez, J. S., Towery, H., Burks, D. J., Ren, J. M., Previs, S., and Bonner-Weir, S. (1998). Disruption of IRS-2 causes type 2 diabetes in mice. *Nature*, 391(6670), 900-904.
64. Araki, E., Lipes, M. A., Patti, M. E., Brüning, J. C., Haag III, B., Johnson, R. S., and Kahn, C. R. (1994). Alternative pathway of insulin signalling in mice with targeted disruption of the IRS-1 gene. *Nature*, 372(6502), 186-190.
65. Arnold, S. E., Lucki, I., Brookshire, B. R., Carlson, G. C., Browne, C. A., Kazi, H., and Kim, S. F. (2014). High fat diet produces brain insulin resistance, synaptodendritic abnormalities and altered behavior in mice. *Neurobiology of Disease*, 67, 79-87.
66. Parvaiz, F., Manzoor, S., Iqbal, J., Sarkar-Dutta, M., Imran, M., and Waris, G. (2015). Hepatitis C virus NS5A promotes insulin resistance through IRS-1 serine phosphorylation and increased gluconeogenesis. *World Journal of Gastroenterology*, 21(43), 12361.
67. Katagiri, S., Park, K., Maeda, Y., Rao, T. N., Khamaisi, M., Li, Q., and Orgill, D. P. (2016). Overexpressing IRS1 in endothelial cells enhances angioblast differentiation and wound healing in diabetes and insulin resistance. *Diabetes*, 65(9), 2760-2771.
68. Motohashi, N., Alexander, M. S., Shimizu-Motohashi, Y., Myers, J. A., Kawahara, G., and Kunkel, L. M. (2013). Regulation of IRS1/Akt insulin signaling by microRNA-128a during myogenesis. *Journal of Cell Science*, 126(12), 2678-2691.
69. Wang, Y., Hu, C., Cheng, J., Chen, B., Ke, Q., Lv, Z., and Zhou, Y. (2014). MicroRNA-145 suppresses hepatocellular carcinoma by targeting IRS1 and its downstream Akt signaling. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 446(4), 1255-1260.
70. Fernandez-Twinn, D. S., Alfaradhi, M. Z., Martin-Gronert, M. S., Duque-Guimaraes, D. E., Piekarz, A., Ferland-McCollough, D., and Ozanne, S. E. (2014). Downregulation of IRS-1 in adipose tissue of offspring of obese mice

- is programmed cell-autonomously through post-transcriptional mechanisms. *Molecular Metabolism*, 3(3), 325-333.
71. Kubota, N., Terauchi, Y., Tobe, K., Yano, W., Suzuki, R., Ueki, K., and Moroi, M. (2004). Insulin receptor substrate 2 plays a crucial role in β cells and the hypothalamus. *The Journal of Clinical Investigation*, 114(7), 917-927.
 72. Hashimoto, S., Kubota, N., Sato, H., Sasaki, M., Takamoto, I., Kubota, T., and Kadowaki, T. (2015). Insulin receptor substrate-2 (Irs2) in endothelial cells plays a crucial role in insulin secretion. *Diabetes*, 64(3), 876-886.
 73. Park, K., Li, Q., Rask-Madsen, C., Mima, A., Mizutani, K., Winnay, J., and King, G. L. (2013). Serine phosphorylation sites on IRS2 activated by angiotensin II and protein kinase C to induce selective insulin resistance in endothelial cells. *Molecular and Cellular Biology*, 33(16), 3227-3241.
 74. Guo, S. (2013). Molecular basis of insulin resistance: the role of IRS and Foxo1 in the control of diabetes mellitus and its complications. *Drug Discovery Today: Disease Mechanisms*, 10(1-2), e27-e33.
 75. Yiannikouris, F., Karounos, M., Charnigo, R., English, V. L., Rateri, D. L., Daugherty, A., and Cassis, L. A. (2012). Adipocyte-specific deficiency of angiotensinogen decreases plasma angiotensinogen concentration and systolic blood pressure in mice. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 302(2), R244-R251.
 76. Su, W., Guo, Z., Randall, D. C., Cassis, L., Brown, D. R., and Gong, M. C. (2008). Hypertension and disrupted blood pressure circadian rhythm in type 2 diabetic db/db mice. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 295(4), H1634-H1641.
 77. Qi, Y., Zhang, K., Wu, Y., Xu, Z., Yong, Q. C., Kumar, R., and Guo, S. (2014). Novel Mechanism of Blood Pressure Regulation By Forkhead Box Class O1-Mediated Transcriptional Control of Hepatic Angiotensinogen. *Hypertension*, 64(5), 1131-1140.
 78. Smith, M.M., Minson, C.T. (2012). Obesity and adipokines: effects on sympathetic overactivity. *The Journal of Physiology*, 590(8), 1787-801.
 79. Hotamisligil, G. S., Shargill, N. S., and Spiegelman, B. M. (1993). Adipose expression of tumor necrosis factor- α : direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science*, 259(5091), 87-91.
 80. Kern, P. A., Saghizadeh, M., Ong, J. M., Bosch, R. J., and Deem, R. (1995). SimsoloRB. The expression of tumor necrosis factor in human adipose tissue. Regulation by obesity, weight loss, and relationship to lipoprotein lipase. *Journal of Clinical Investigation*, 95, 2111-2119.
 81. Ziccardi, P., Nappo, F., Giugliano, G., Esposito, K., Marfella, R., Cioffi, M., and Giugliano, D. (2002). Reduction of inflammatory cytokine concentrations and improvement of endothelial functions in obese women after weight loss over one year. *Circulation*, 105(7), 804-809.

82. Hivert, M. F., Sullivan, L. M., Fox, C. S., Nathan, D. M., D'Agostino Sr, R. B., Wilson, P. W., and Meigs, J. B. (2008). Associations of adiponectin, resistin, and tumor necrosis factor- α with insulin resistance. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 93(8), 3165-3172.
83. Hotamisligil, G. S., Budavari, A., Murray, D., and Spiegelman, B. M. (1994). Reduced tyrosine kinase activity of the insulin receptor in obesity-diabetes. Central role of tumor necrosis factor-alpha. *The Journal of Clinical Investigation*, 94(4), 1543-1549.
84. Tanaka, T., Narazaki, M., and Kishimoto, T. (2018). Interleukin (IL-6) immunotherapy. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 10(8), a028456.
85. Tanaka, T., Narazaki, M., and Kishimoto, T. (2014). IL-6 in inflammation, immunity, and disease. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 6(10), a016295.
86. Bastard, J. P., Maachi, M., Lagathu, C., Kim, M. J., Caron, M., Vidal, H., and Feve, B. (2006). Recent advances in the relationship between obesity, inflammation, and insulin resistance. *European Cytokine Network*, 17(1), 4-12.
87. Rehman, K., Akash, M. S. H., Liaqat, A., Kamal, S., Qadir, M. I., and Rasul, A. (2017). Role of interleukin-6 in development of insulin resistance and type 2 diabetes mellitus. *Critical Reviews™ in Eukaryotic Gene Expression*, 27(3), 229-236.
88. Zhang, Y., Proenca, R., Maffei, M., and Barone, M. (1994). LeopoLDL-K, and Friedman JM: Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature*, 372, 425-432.
89. Fernández-Riejos, P., Najib, S., Santos-Alvarez, J., Martín-Romero, C., Pérez-Pérez, A., González-Yanes, C., and Sánchez-Margalet, V. (2010). Role of leptin in the activation of immune cells. *Mediators of Inflammation*, 2010. 568343.
90. Houseknecht, K. L., Baile, C. A., Matteri, R.L., and Spurlock, M. E. (1998). The biology of leptin: a review. *Journal of Animal Science*, 76(5), 1405-1420.
91. Moschos, S., Chan, J. L., and Mantzoros, C. S. (2002). Leptin and reproduction: a review. *Fertility and Sterility*, 77(3), 433-444.
92. Kamohara, S., Burcelin, R., Halaas, J. L., Friedman, J. M., and Charron, M. J. (1997). Acute stimulation of glucose metabolism in mice by leptin treatment. *Nature*, 389(6649), 374-377.
93. Petersen, K. F., Oral, E. A., Dufour, S., Befroy, D., Ariyan, C., Yu, C., and Shulman, G. I. (2002). Leptin reverses insulin resistance and hepatic steatosis in patients with severe lipodystrophy. *The Journal of Clinical Investigation*, 109(10), 1345-1350.

94. Morton, G. J., Gelling, R. W., Niswender, K. D., Morrison, C. D., Rhodes, C. J., and Schwartz, M. W. (2005). Leptin regulates insulin sensitivity via phosphatidylinositol-3-OH kinase signaling in mediobasal hypothalamic neurons. *Cell Metabolism*, 2(6), 411-420.
95. Halaas, J. L., Gajiwala, K. S., Maffei, M., Cohen, S. L., Chait, B. T., Rabinowitz, D., and Friedman, J. M. (1995). Weight-reducing effects of the plasma protein encoded by the obese gene. *Science*, 269(5223), 543-546.
96. Rosen, E. D., Spiegelman, B. M. (2006). Adipocytes as regulators of energy balance and glucose homeostasis. *Nature*, 444(7121), 847-853.
97. Bjorbaek, C., Kahn, B. B. (2004). Leptin signaling in the central nervous system and the periphery. *Recent Progress in Hormone Research*, 59, 305-332.
98. Pasarica, M., Rood, J., Ravussin, E., Schwarz, J. M., Smith, S. R., and Redman, L. M. (2010). Reduced oxygenation in human obese adipose tissue is associated with impaired insulin suppression of lipolysis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 95(8), 4052-4055.
99. Zimmerman, A. W., and Veerkamp, J. H. (2002). New insights into the structure and function of fatty acid-binding proteins. *Cellular and Molecular Life Sciences CMLS*, 59(7), 1096-1116.
100. Coe, N. R., & Bernlohr, D. A. (1998). Physiological properties and functions of intracellular fatty acid-binding proteins. *Biochimica et Biophysica Acta= International Journal of Biochemistry and Biophysics*, 1, 287-306
101. Coe, N. R., Simpson, M. A., and Bernlohr, D. A. (1999). Targeted disruption of the adipocyte lipid-binding protein (aP2 protein) gene impairs fat cell lipolysis and increases cellular fatty acid levels. *Journal of Lipid Research*, 40(5), 967-972.
102. Boord, J. B., Fazio, S., and Linton, M. F. (2002). Cytoplasmic fatty acid-binding proteins: emerging roles in metabolism and atherosclerosis. *Current Opinion in Lipidology*, 13(2), 141-147.
103. Chmurzyńska, A. (2006). The multigene family of fatty acid-binding proteins (FABPs): function, structure and polymorphism. *Journal of Applied Genetics*, 47(1), 39-48.
104. Distel, R. J., Robinson, G. S., and Spiegelman, B. M. (1992). Fatty acid regulation of gene expression. Transcriptional and post-transcriptional mechanisms. *Journal of Biological Chemistry*, 267(9), 5937-5941.
105. Melki, S. A., Abumrad, N. A. (1993). Expression of the adipocyte fatty acid-binding protein in streptozotocin-diabetes: effects of insulin deficiency and supplementation. *Journal of Lipid Research*, 34(9), 1527-1534.

106. Xu, A., Tso, A. W., Cheung, B. M., Wang, Y., Wat, N. M., Fong, C. H., and Lam, K. S. (2007). Circulating adipocyte-fatty acid binding protein levels predict the development of the metabolic syndrome. *Circulation*, 115(12), 1537-1543.
107. Boström, P., Wu, J., Jedrychowski, M. P., Korde, A., Ye, L., Lo, J. C., and Kajimura, S. (2012). A PGC1- α -dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. *Nature*, 481(7382), 463-468.
108. Kurdiova, T., Balaz, M., Vician, M., Maderova, D., Vlcek, M., Valkovic, L., and Jelok, I. (2014). Effects of obesity, diabetes and exercise on Fndc5 gene expression and irisin release in human skeletal muscle and adipose tissue: in vivo and in vitro studies. *The Journal of Physiology*, 592(5), 1091-1107.
109. Alis, R., Sanchis-Gomar, F., Pareja-Galeano, H., Hernández-Mijares, A., Romagnoli, M., Víctor, V. M., and Rocha, M. (2014). Association between irisin and homocysteine in euglycemic and diabetic subjects. *Clinical Biochemistry*, 47(18), 333-335.
110. Crujeiras, A. B., Zulet, M. A., Lopez-Legarrea, P., de la Iglesia, R., Pardo, M., Carreira, M. C., and Casanueva, F. F. (2014). Association between circulating irisin levels and the promotion of insulin resistance during the weight maintenance period after a dietary weight-lowering program in obese patients. *Metabolism*, 63(4), 520-531.
111. Song, H., Wu, F., Zhang, Y., Zhang, Y., Wang, F., Jiang, M., and Wang, X. L. (2014). Irisin promotes human umbilical vein endothelial cell proliferation through the ERK signaling pathway and partly suppresses high glucose-induced apoptosis. *PloS one*, 9(10), e110273.
112. Zhang, Y., Li, R., Meng, Y., Li, S., Donelan, W., Zhao, Y., and Yang, L. J. (2014). Irisin stimulates browning of white adipocytes through mitogen-activated protein kinase p38 MAP kinase and ERK MAP kinase signaling. *Diabetes*, 63(2), 514-525.
113. Kutzleb, C., Busmann, A., Wendland, M., & Maronde, E. (2005). Discovery of novel regulatory peptides by reverse pharmacology: spotlight on chemerin and the RF-amide peptides metastin and QRFP. *Current Protein and Peptide Science*, 6(3), 265-278.
114. Bozaoglu, K., Bolton, K., McMillan, J., Zimmet, P., Jowett, J., Collier, G., and Segal, D. (2007). Chemerin is a novel adipokine associated with obesity and metabolic syndrome. *Endocrinology*, 148(10), 4687-4694.
115. Yilmaz, Y., Yonal, O., Kurt, R., Alahdab, Y. O., Eren, F., Ozdogan, O., and Avsar, E. (2011). Serum levels of omentin, chemerin and adipsin in patients with biopsy-proven nonalcoholic fatty liver disease. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 46(1), 91-97.

116. Bozaoglu, K., Segal, D., Shields, K. A., Cummings, N., Curran, J. E., Comuzzie, A. G., and Collier, G. (2009). Chemerin is associated with metabolic syndrome phenotypes in a Mexican-American population. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 94(8), 3085-3088.
117. Goralski, K. B., McCarthy, T. C., Hanniman, E. A., Zabel, B. A., Butcher, E. C., Parlee, S. D., and Sinal, C. J. (2007). Chemerin, a novel adipokine that regulates adipogenesis and adipocyte metabolism. *Journal of Biological Chemistry*, 282(38), 28175-28188.
118. Weigert, J., Neumeier, M., Wanninger, J., Filarsky, M., Bauer, S., Wiest, R., . and Schölmerich, J. (2010). Systemic chemerin is related to inflammation rather than obesity in type 2 diabetes. *Clinical Endocrinology*, 72(3), 342-348.
119. Ress, C., Tschoner, A., Engl, J., Klaus, A., Tilg, H., Ebenbichler, C. F., and Kaser, S. (2010). Effect of bariatric surgery on circulating chemerin levels. *European Journal of Clinical Investigation*, 40(3), 277-280.
120. Stejskal, D., Karpisek, M., Hanulova, Z., and Svestak, M. (2008). Chemerin is an independent marker of the metabolic syndrome in a caucasian population- a pilot study. *Biomedical Papers of the Medical Faculty of Palacky University in Olomouc*, 152(2).
121. Oulion, S., Bertrand, S., and Escriva, H. (2012). Evolution of the FGF gene family. *International Journal of Evolutionary Biology*, 2012.
122. Itoh, N., Ornitz, D.M. (2008). Functional evolutionary history of the mouse Fgf gene family. *Developmental dynamics: an official publication of the American Association of Anatomists*, 237(1), 18-27.
123. Nishimura, T., Nakatake, Y., Konishi, M., and Itoh, N. (2000). Identification of a novel FGF, FGF-21, preferentially expressed in the liver. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Gene Structure and Expression*, 1492(1), 203-206.
124. Zhang, X., Yeung, D. C., Karpisek, M., Stejskal, D., Zhou, Z. G., Liu, F., ... & Xu, A. (2008). Serum FGF21 levels are increased in obesity and are independently associated with the metabolic syndrome in humans. *Diabetes*, 57(5), 1246-1253.
125. Kharitonov, A., Shiyanova, T. L., Koester, A., Ford, A. M., Micanovic, R., Galbreath, E. J., and Gromada, J. (2005). FGF-21 as a novel metabolic regulator. *The Journal of clinical Investigation*, 115(6), 1627-1635.
126. Bobbert, T., Schwarz, F., Fischer-Rosinsky, A., Pfeiffer, A. F., Möhlig, M., Mai, K., and Spranger, J. (2013). Fibroblast growth factor 21 predicts the metabolic syndrome and type 2 diabetes in Caucasians. *Diabetes Care*, 36(1), 145-149.
127. Bagheri, L., Hami, M., Mojahedi, M. J., Sabbagh, M. G., and Ayatollahi, H. (2016). Association of metabolic syndrome with serum fibroblast growth factor 21 in kidney transplanted patients. *Journal of Renal Injury Prevention*, 5(2), 79-84.

128. Domouzoglou, E. M., Naka, K. K., Vlahos, A. P., Papafaklis, M. I., Michalis, L. K., Tsatsoulis, A., & Maratos-Flier, E. (2015). Fibroblast growth factors in cardiovascular disease: The emerging role of FGF21. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 309(6), H1029-H1038.
129. Hotta, K., Funahashi, T., Arita, Y., Takahashi, M., Matsuda, M., Okamoto, Y., and Nishida, M. (2000). Plasma concentrations of a novel, adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 20(6), 1595-1599.
130. Ouchi, N., Kihara, S., Funahashi, T., Nakamura, T., Nishida, M., Kumada, M., and Nishizawa, H. (2003). Reciprocal association of C-reactive protein with adiponectin in blood stream and adipose tissue. *Circulation*, 107(5), 671-674.
131. Ouchi, N., Kihara, S., Funahashi, T., Matsuzawa, Y., and Walsh, K. (2003). Obesity, adiponectin and vascular inflammatory disease. *Current Opinion in Lipidology*, 14(6), 561-566.
132. Arita, Y., Kihara, S., Ouchi, N., Takahashi, M., Maeda, K., Miyagawa, J. I., and Kuriyama, H. (1999). Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 257(1), 79-83.
133. Li, S., Shin, H. J., Ding, E. L., and van Dam, R. M. (2009). Adiponectin levels and risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *The Journal of the American Medical Association*, 302(2), 179-188.
134. Combs, T. P., Wagner, J. A., Berger, J., Doebber, T., Wang, W. J., Zhang, B. B., and Chatterjee, K. (2002). Induction of adipocyte complement-related protein of 30 kilodaltons by PPAR γ agonists: a potential mechanism of insulin sensitization. *Endocrinology*, 143(3), 998-1007.
135. Astapova, O., Leff, T. (2012). Adiponectin and PPAR γ : cooperative and interdependent actions of two key regulators of metabolism. In *Vitamins & Hormones* (Vol. 90, pp. 143-162). Academic Press.
136. Yamauchi, T., Kadowaki, T. (2008). Physiological and pathophysiological roles of adiponectin and adiponectin receptors in the integrated regulation of metabolic and cardiovascular diseases. *International Journal of Obesity*, 32(7), S13-S18.
137. Nawrocki, A. R., Rajala, M. W., Tomas, E., Pajvani, U. B., Saha, A. K., Trumbauer, M. E., and Rossetti, L. (2006). Mice lacking adiponectin show decreased hepatic insulin sensitivity and reduced responsiveness to peroxisome proliferator-activated receptor γ agonists. *Journal of Biological Chemistry*, 281(5), 2654-2660.
138. Yamauchi, T., Kamon, J., Minokoshi, Y. A., Ito, Y., Waki, H., Uchida, S., ... & Eto, K. (2002). Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. *Nature medicine*, 8(11), 1288-1295.

139. James, P. A., Oparil, S., Carter, B. L., Cushman, W. C., Dennison-Himmelfarb, C., Handler, J., and Smith, S. C. (2014). 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *The Journal of the American Medical Association*, 311(5), 507-520.
140. SPRINT Research Group, Wright, J.T. Jr, Williamson, J.D., Whelton, P.K., Snyder, J.K., Sink, K.M., Rocco, M.V., Reboussin, D.M., Rahman, M, Oparil, S., Lewis, C.E., Kimmel, P.L., Johnson, K.C., Goff, D.C. Jr, Fine, L.J., Cutler, J.A., Cushman, W.C., Cheung, A.K., and Ambrosius, W.T. (2015). A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *New England Journal of Medicine*, 373(22), 2103-2116.
141. Reisin, E., Abel, R., Modan, M., Silverberg, D. S., Eliahou, H. E., and Modan, B. (1978). Effect of weight loss without salt restriction on the reduction of blood pressure in overweight hypertensive patients. *New England Journal of Medicine*, 298(1), 1-6.
142. Tuck, M. L., Sowers, J., Dornfeld, L., Kledzik, G., and Maxwell, M. (1981). The effect of weight reduction on blood pressure, plasma renin activity, and plasma aldosterone levels in obese patients. *New England Journal of Medicine*, 304(16), 930-933.
143. Flores, L., Vidal, J., Canivell, S., Delgado, S., Lacy, A., and Esmatjes, E. (2014). Hypertension remission 1 year after bariatric surgery: predictive factors. *Surgery for Obesity and Related Diseases*, 10(4), 661-665.
144. Ricci, C., Gaeta, M., Rausa, E., Macchitella, Y., and Bonavina, L. (2014). Early impact of bariatric surgery on type II diabetes, hypertension, and hyperlipidemia: a systematic review, meta-analysis and meta-regression on 6,587 patients. *Obesity Surgery*, 24(4), 522-528.
145. Wilhelm, S. M., Young, J., and Kale-Pradhan, P. B. (2014). Effect of bariatric surgery on hypertension: A meta-analysis. *Annals of Pharmacotherapy*, 48(6), 674-682.
146. Hikmat, F., & Appel, L. J. (2014). Effects of the DASH diet on blood pressure in patients with and without metabolic syndrome: results from the DASH trial. *Journal of Human Hypertension*, 28(3), 170-175.
147. Kamide, K. (2013). Role of renin-angiotensin-aldosterone system in metabolic syndrome and obesity-related hypertension. *Current Hypertension Reviews*, 9(4), 238-245.
148. Rogrigo, R. (2009). *Oxidative stress and antioxidants: their role in human disease*. New York: Nova Science Publishers, 2-18.
149. Rani, V., Deep, G., Singh, R. K., Palle, K., and Yadav, U. C. (2016). Oxidative stress and metabolic disorders: Pathogenesis and therapeutic strategies. *Life Sciences*, 148, 183-193.

150. Murphy, M. P. (2009). How mitochondria produce reactive oxygen species. *Biochemical Journal*, 417(1), 1-13.
151. Yecies, J. L., Zhang, H. H., Menon, S., Liu, S., Yecies, D., Lipovsky, A. I., and Manning, B. D. (2011). Akt stimulates hepatic SREBP1c and lipogenesis through parallel mTORC1-dependent and independent pathways. *Cell Metabolism*, 14(1), 21-32.
152. Jiang, F., Lim, H. K., Morris, M. J., Prior, L., Velkoska, E., Wu, X., & Dusting, G. J. (2011). Systemic upregulation of NADPH oxidase in diet-induced obesity in rats. *Redox Report*, 16(6), 223-229.
153. Puntel, R. L., Roos, D. H., Paixão, M. W., Braga, A. L., Zeni, G., Nogueira, C. W., and Rocha, J. B. T. (2007). Oxalate modulates thiobarbituric acid reactive species (TBARS) production in supernatants of homogenates from rat brain, liver and kidney: effect of diphenyl diselenide and diphenyl ditelluride. *Chemico-Biological Interactions*, 165(2), 87-98.
154. Catalán, V., Frühbeck, G., and Gómez-Ambrosi, J. (2018). Inflammatory and oxidative stress markers in skeletal muscle of obese subjects. In *Obesity* (pp. 163-189). Academic Press.
155. Ruiz-Ojeda, F. J., Olza, J., Gil, Á., and Aguilera, C. M. (2018). Oxidative Stress and Inflammation in Obesity and Metabolic Syndrome. In *Obesity* (pp. 1-15). Academic Press.
156. Erel, O. (2005). A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *Clinical Biochemistry*, 38(12), 1103-1111.
157. Erel, O. (2004). A novel automated direct measurement method for total antioxidant capacity using a new generation, more stable ABTS radical cation. *Clinical Biochemistry*, 37(4), 277-285.
158. Eren, E., Abuhandan, M., Solmaz, A., and Taşkın, A. (2014). Serum paraoxonase/arylesterase activity and oxidative stress status in children with metabolic syndrome. *Journal of Clinical Research in pediatric Endocrinology*, 6(3), 163.
159. Guilherme, A., Virbasius, J. V., Puri, V., and Czech, M. P. (2008). Adipocyte dysfunctions linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Nature reviews Molecular cell biology*, 9(5), 367-377.
160. Winer, S., Chan, Y., Paltser, G., Truong, D., Tsui, H., Bahrami, J., and Maezawa, Y. (2009). Normalization of obesity-associated insulin resistance through immunotherapy. *Nature Medicine*, 15(8), 921-929.
161. Bremer, A. A., Devaraj, S., Afify, A., & Jialal, I. (2011). Adipose tissue dysregulation in patients with metabolic syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 96(11), E1782-E1788.
162. Xu, H., Li, H., Woo, S. L., Kim, S. M., Shende, V. R., Neuendorff, N., and Zhao, Y. (2014). Myeloid cell-specific disruption of Period1 and Period2

- exacerbates diet-induced inflammation and insulin resistance. *Journal of Biological Chemistry*, 289(23), 16374-16388.
163. Cheng, Z., Guo, S., Copps, K., Dong, X., Kollipara, R., Rodgers, J. T., and White, M. F. (2009). Foxo1 integrates insulin signaling with mitochondrial function in the liver. *Nature Medicine*, 15(11), 1307-1311.
 164. Jais, A., Einwallner, E., Sharif, O., Gossens, K., Lu, T. T. H., Soyal, S. M., and Duvigneau, J. C. (2014). Heme oxygenase-1 drives metaflammation and insulin resistance in mouse and man. *Cell*, 158(1), 25-40.
 165. Zheng, J. S., Parnell, L. D., Smith, C. E., Lee, Y. C., Jamal-Allial, A., Ma, Y., and Lai, C. Q. (2014). Circulating 25-hydroxyvitamin D, IRS1 variant rs2943641, and insulin resistance: replication of a gene–nutrient interaction in 4 populations of different ancestries. *Clinical Chemistry*, 60(1), 186-196.
 166. Guo, S., Cichy, S. B., He, X., Yang, Q., Ragland, M., Ghosh, A. K., and Unterman, T. G. (2001). Insulin Suppresses Transactivation by CAAT/Enhancer-binding Proteins β (C/EBP β) signaling to p300/creb-binding protein by protein kinase b disrupts interaction with the major activation domain of C/EBP β . *Journal of Biological Chemistry*, 276(11), 8516-8523.
 167. Cao, J., Peng, J., An, H., He, Q., Boronina, T., Guo, S., and He, L. (2017). Endotoxemia-mediated activation of acetyltransferase P300 impairs insulin signaling in obesity. *Nature Communications*, 8(1), 1-12.
 168. Boden, G., Homko, C., Barrero, C. A., Stein, T. P., Chen, X., Cheung, P., and Merali, S. (2015). Excessive caloric intake acutely causes oxidative stress, GLUT4 carbonylation, and insulin resistance in healthy men. *Science Translational Medicine*, 7(304), 304re7-304re7.
 169. Cheng, C. W., Villani, V., Buono, R., Wei, M., Kumar, S., Yilmaz, O. H., and Longo, V. D. (2017). Fasting-mimicking diet promotes Ngn3-driven β -cell regeneration to reverse diabetes. *Cell*, 168(5), 775-788.
 170. Li, Y., Hruby, A., Bernstein, A. M., Ley, S. H., Wang, D. D., Chiuve, S. E., and Hu, F. B. (2015). Saturated fats compared with unsaturated fats and sources of carbohydrates in relation to risk of coronary heart disease: a prospective cohort study. *Journal of the American College of Cardiology*, 66(14), 1538-1548.
 171. Sacks, F. M., Lichtenstein, A. H., Wu, J. H., Appel, L. J., Creager, M. A., Kris-Etherton, P. M., and Stone, N. J. (2017). Dietary fats and cardiovascular disease: a presidential advisory from the American Heart Association. *Circulation*, 136(3), e1-e23.
 172. Lynch, C. J., Adams, S. H. (2014). Branched-chain amino acids in metabolic signalling and insulin resistance. *Nature Reviews Endocrinology*, 10(12), 723-736.
 173. Bray, G. A. (2007). How bad is fructose?. *The American Journal Of Clinical Nutrition*, 86(4), 895-896.

174. Wong, S. K., Chin, K. Y., Suhaimi, F. H., Fairus, A., and Ima-Nirwana, S. (2016). Animal models of metabolic syndrome: A review. *Nutrition & Metabolism*, 13(1), 65.
175. Rutledge, A. C., Adeli, K. (2007). Fructose and the metabolic syndrome: pathophysiology and molecular mechanisms. *Nutrition Reviews*, 65(suppl_1), S13-S23.
176. Kobayashi, R., Nagano, M., Nakamura, F., Higaki, J., Fujioka, Y., Ikegami, H., and Ogihara, T. (1993). Role of angiotensin II in high fructose-induced left ventricular hypertrophy in rats. *Hypertension*, 21(6_pt_2), 1051-1055.
177. Cosenzi, A., Bernobich, E., Plazzotta, N., Seculin, P., and Bellini, G. (1999). Bosentan reduces blood pressure and the target-organ damage induced by a high-fructose diet in rats. *Journal of Hypertension*, 17(12), 1843-1848.
178. Kasim-Karakas, S. E., Vriend, H., Almario, R., Chow, L. C., and Goodman, M. N. (1996). Effects of dietary carbohydrates on glucose and lipid metabolism in golden Syrian hamsters. *Journal of Laboratory and Clinical Medicine*, 128(2), 208-213.
179. Fujita, Y., Maki, K. (2015). High-fat diet-induced obesity triggers alveolar bone loss and spontaneous periodontal disease in growing mice. *BMC obesity*, 3(1), 1-9.
180. Swanson, J. E., Laine, D. C., Thomas, W., and Bantle, J. P. (1992). Metabolic effects of dietary fructose in healthy subjects. *The American Journal Of Clinical Nutrition*, 55(4), 851-856.
181. Elliott, S. S., Keim, N. L., Stern, J. S., Teff, K., and Havel, P. J. (2002). Fructose, weight gain, and the insulin resistance syndrome. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 76(5), 911-922.
182. Vasdev, S., Longerich, L., and Gill, V. (2004). Prevention of fructose-induced hypertension by dietary vitamins. *Clinical Biochemistry*, 37(1), 1-9.
183. Hwang, I. S., Ho, H., Hoffman, B. B., and Reaven, G. M. (1987). Fructose-induced insulin resistance and hypertension in rats. *Hypertension*, 10(5), 512-516.
184. Johnson, R. J., Segal, M. S., Sautin, Y., Nakagawa, T., Feig, D. I., Kang, D. H., and Sánchez-Lozada, L. G. (2007). Potential role of sugar (fructose) in the epidemic of hypertension, obesity and the metabolic syndrome, diabetes, kidney disease, and cardiovascular disease. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 86(4), 899-906.
185. Jürgens, H., Haass, W., Castaneda, T. R., Schürmann, A., Koebnick, C., Dombrowski, F., and Ristow, M. (2005). Consuming fructose-sweetened beverages increases body adiposity in mice. *Obesity Research*, 13(7), 1146-1156.

186. Schulze, M. B., Manson, J. E., Ludwig, D. S., Colditz, G. A., Stampfer, M. J., Willett, W. C., and Hu, F. B. (2004). Sugar-sweetened beverages, weight gain, and incidence of type 2 diabetes in young and middle-aged women. *The Journal of the American Medical Association*, 292(8), 927-934.
187. Thirunavukkarasu, V., Nandhini, A. A., & Anuradha, C. V. (2004). Lipoic acid attenuates hypertension and improves insulin sensitivity, kallikrein activity and nitrite levels in high fructose-fed rats. *Journal of Comparative Physiology B*, 174(8), 587-592.
188. Sánchez-Lozada, L. G., Tapia, E., Jiménez, A., Bautista, P., Cristóbal, M., Nepomuceno, T., and Herrera-Acosta, J. (2007). Fructose-induced metabolic syndrome is associated with glomerular hypertension and renal microvascular damage in rats. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, 292(1), F423-F429.
189. Shahraki, M. R., Harati, M., and Shahraki, A. R. (2011). Prevention of high fructose-induced metabolic syndrome in male wistar rats by aqueous extract of *Tamarindus indica* seed. *Acta Medica Iranica*, 277-283.
190. Mahmoud, A. A., & Elshazly, S. M. (2014). Ursodeoxycholic acid ameliorates fructose-induced metabolic syndrome in rats. *PLoS One*, 9(9), e106993.
191. Di Luccia, B., Crescenzo, R., Mazzoli, A., Cigliano, L., Venditti, P., Walser, J. C., ... & Iossa, S. (2015). Rescue of fructose-induced metabolic syndrome by antibiotics or faecal transplantation in a rat model of obesity. *PLoS One*, 10(8), e0134893.
192. Lestari, M. L., Indrayanto, G. (2014). Curcumin. *Profiles Drug Subst Excip Relat Methodol* 39, 113-204.
193. Mahady, G. B., Pendland, S. L., Yun, G., & Lu, Z. Z. (2002). Turmeric (*Curcuma longa*) and curcumin inhibit the growth of *Helicobacter pylori*, a group 1 carcinogen. *Anticancer Research*, 22(6C), 4179-4181.
194. Reddy, R. C., Vatsala, P. G., Keshamouni, V. G., Padmanaban, G., and Rangarajan, P. N. (2005). Curcumin for malaria therapy. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 326(2), 472-474.
195. Vera-Ramirez, L., Pérez-Lopez, P., Varela-Lopez, A., Ramirez-Tortosa, M., Battino, M., & Quiles, J. L. (2013). Curcumin and liver disease. *Biofactors*, 39(1), 88-100.
196. E Wright, L., B Frye, J., Gorti, B., N Timmermann, B., and L Funk, J. (2013). Bioactivity of turmeric-derived curcuminoids and related metabolites in breast cancer. *Current Pharmaceutical Design*, 19(34), 6218-6225.
197. Wang, Y. J., Pan, M. H., Cheng, A. L., Lin, L. I., Ho, Y. S., Hsieh, C. Y., and Lin, J. K. (1997). Stability of curcumin in buffer solutions and characterization of its degradation products. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 15(12), 1867-1876.

198. Roth, G. N., Chandra, A., and Nair, M. G. (1998). Novel bioactivities of *Curcuma longa* constituents. *Journal of Natural Products*, 61(4), 542-545.
199. Naksuriya, O., Okonogi, S., Schiffelers, R. M., and Hennink, W. E. (2014). Curcumin nanoformulations: a review of pharmaceutical properties and preclinical studies and clinical data related to cancer treatment. *Biomaterials*, 35(10), 3365-3383.
200. Brondino, N., Re, S., Boldrini, A., Cuccomarino, A., Lanati, N., Barale, F., and Politi, P. (2014). Curcumin as a therapeutic agent in dementia: a mini systematic review of human studies. *The Scientific World Journal*, 2014.
201. Chin, D., Huebbe, P., Pallauf, K., and Rimbach, G. (2013). Neuroprotective properties of curcumin in Alzheimer's disease-merits and limitations. *Current medicinal Chemistry*, 20(32), 3955-3985.
202. Manolova, Y., Deneva, V., Antonov, L., Drakalska, E., Momekova, D., and Lambov, N. (2014). The effect of the water on the curcumin tautomerism: A quantitative approach. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 132, 815-820.
203. Aggarwal, B. B., Surh, Y. J., and Shishodia, S. (Eds.). (2007). *The molecular targets and therapeutic uses of curcumin in health and disease* (Vol. 595). New York: Springer Science & Business Media.
204. Aggarwal, B. B., Kumar, A., and Bharti, A. C. (2003). Anticancer potential of curcumin: preclinical and clinical studies. *Anticancer Research*, 23(1/A), 363-398.
205. Aggarwal, B. B., Harikumar, K. B. (2009). Potential therapeutic effects of curcumin, the anti-inflammatory agent, against neurodegenerative, cardiovascular, pulmonary, metabolic, autoimmune and neoplastic diseases. *The international journal of biochemistry & cell biology*, 41(1), 40-59.
206. Panahi, Y., Hosseini, M. S., Khalili, N., Naimi, E., Simental-Mendía, L. E., Majeed, M., and Sahebkar, A. (2016). Effects of curcumin on serum cytokine concentrations in subjects with metabolic syndrome: A post-hoc analysis of a randomized controlled trial. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 82, 578-582.
207. Kuptniratsaikul, V., Dajpratham, P., Taechaarpornkul, W., Buntragulpoontawee, M., Lukkanapichonchut, P., Chootip, C., and Laongpech, S. (2014). Efficacy and safety of *Curcuma domestica* extracts compared with ibuprofen in patients with knee osteoarthritis: a multicenter study. *Clinical Interventions in aging*, 9, 451.
208. Mazzolani, F., Togni, S. (2013). Oral administration of a curcumin-phospholipid delivery system for the treatment of central serous chorioretinopathy: a 12-month follow-up study. *Clinical Ophthalmology (Auckland, NZ)*, 7, 939-945.

209. Allegri, P., Mastromarino, A., and Neri, P. (2010). Management of chronic anterior uveitis relapses: efficacy of oral phospholipidic curcumin treatment. Long-term follow-up. *Clinical Ophthalmology (Auckland, NZ)*, 4, 1201–1206.
210. Milani, A., Basirnejad, M., Shahbazi, S., & Bolhassani, A. (2017). Carotenoids: Biochemistry, pharmacology and treatment. *British Journal of Pharmacology*, 174(11), 1290–1324.
211. Perrone, D., Ardito, F., Giannatempo, G., Dioguardi, M., Troiano, G., Lo Russo, L., ... Lo Muzio, L. (2015). Biological and therapeutic activities, and anticancer properties of curcumin. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 10(5), 1615–1623.
212. Stanic, Z. (2012). Electrochemical investigation of some biological important compounds correlated to curcumin. In *Curcumin: biosynthesis, medicinal uses and health benefits* (pp. 39–79). New York: Nova Science Publisher.
213. Darvesh, A. S., Aggarwal, B. B., & Bishayee, A. (2012). Curcumin and liver cancer: A review. *Current Pharmaceutical Biotechnology*, 13(1), 218–228.
214. de Oliveira, M. R., Jardim, F. R., Setzer, W. N., Nabavi, S. M., and Nabavi, S. F. (2016). Curcumin, mitochondrial biogenesis, and mitophagy: Exploring recent data and indicating future needs. *Biotechnology Advances*, 34(5), 813–826.
215. Nabavi, S. F., Daglia, M., Moghaddam, A. H., Habtemariam, S., and Nabavi, S. M. (2014). Curcumin and liver disease: From chemistry to medicine. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*, 13(1), 62–77.
216. Gota, V. S., Maru, G. B., Soni, T. G., Gandhi, T. R., Kochar, N., & Agarwal, M.G. (2010). Safety and pharmacokinetics of a solid lipid curcumin particle formulation in osteosarcoma patients and healthy volunteers. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 58(4), 2095–2099.
217. Gupta, S. C., Patchva, S., and Aggarwal, B. B. (2013). Therapeutic roles of curcumin: Lessons learned from clinical trials. *The AAPS Journal*, 15(1), 195–218.
218. Douglass, B. J., Clouatre, D. L. (2015). Beyond yellow curry: Assessing commercial curcumin absorption technologies. *Journal of the American College of Nutrition*, 34(4), 347–358.
219. Feng, T., Wei, Y., Lee, R. J., & Zhao, L. (2017). Liposomal curcumin and its application in cancer. *International Journal of Nanomedicine*, 12, 6027–6044.
220. Jager, R., Lowery, R. P., Calvanese, A. V., Joy, J. M., Purpura, M., and Wilson, J. M. (2014). Comparative absorption of curcumin formulations. *Nutrition Journal*, 13, 11.

221. Schiborr, C., Kocher, A., Behnam, D., Jandasek, J., Toelstede, S., and Frank, J. (2014). The oral bioavailability of curcumin from micronized powder and liquid micelles is significantly increased in healthy humans and differs between sexes. *Molecular Nutrition & Food Research*, 58(3), 516–527.
222. Alberti, K. (2005). IDF Epidemiology Task Force Consensus Group: The metabolic syndrome: a new worldwide definition. *Lancet*, 366, 1059-1062.
223. Berg, A. H., Scherer, P. E. (2005). Adipose tissue, inflammation, and cardiovascular disease. *Circulation Research*, 96(9), 939-949.
224. Lastra, G., & Manrique, C. (2015). Perivascular adipose tissue, inflammation and insulin resistance: link to vascular dysfunction and cardiovascular disease. *Hormone Molecular Biology and Clinical Investigation*, 22(1), 19-26.
225. Aggarwal, B. B. (2010). Targeting inflammation-induced obesity and metabolic diseases by curcumin and other nutraceuticals. *Annual Review of Nutrition*, 30, 173-199.
226. Talpur, N., Echard, B., Ingram, C., Bagchi, D., and Preuss, H. (2005). Effects of a novel formulation of essential oils on glucose–insulin metabolism in diabetic and hypertensive rats: a pilot study. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 7(2), 193-199.
227. Seo, K. I., Choi, M. S., Jung, U. J., Kim, H. J., Yeo, J., Jeon, S. M., & Lee, M. K. (2008). Effect of curcumin supplementation on blood glucose, plasma insulin, and glucose homeostasis related enzyme activities in diabetic db/db mice. *Molecular Nutrition & Food Research*, 52(9), 995-1004.
228. Shin, S. K., Ha, T. Y., McGregor, R. A., and Choi, M. S. (2011). Long-term curcumin administration protects against atherosclerosis via hepatic regulation of lipoprotein cholesterol metabolism. *Molecular Nutrition & Food Research*, 55(12), 1829-1840.
229. Kaur, G. (2012). Amelioration of obesity, glucose intolerance, and oxidative stress in high-fat diet and low-dose streptozotocin-induced diabetic rats by combination consisting of “curcumin with piperine and quercetin”. *ISRN Pharmacology*, 2012.
230. Ejaz, A., Wu, D., Kwan, P., & Meydani, M. (2009). Curcumin inhibits adipogenesis in 3T3-L1 adipocytes and angiogenesis and obesity in C57/BL mice. *The Journal of Nutrition*, 139(5), 919-925.
231. Jang, E. M., Choi, M. S., Jung, U. J., Kim, M. J., Kim, H. J., Jeon, S. M., ... & Lee, M. K. (2008). Beneficial effects of curcumin on hyperlipidemia and insulin resistance in high-fat–fed hamsters. *Metabolism*, 57(11), 1576-1583.
232. Yang, Y. S., Su, Y. F., Yang, H. W., Lee, Y. H., Chou, J. I., & Ueng, K. C. (2014). Lipid-lowering effects of curcumin in patients with metabolic syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Phytotherapy Research*, 28(12), 1770-1777.

233. Di Pierro, F., Bressan, A., Ranaldi, D., Rapacioli, G., Giacomelli, L., and Bertuccioli, A. (2015). Potential role of bioavailable curcumin in weight loss and omental adipose tissue decrease: preliminary data of a randomized, controlled trial in overweight people with metabolic syndrome. Preliminary study. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 19(21), 4195-4202.
234. Nakmareong, S., Kukongviriyapan, U., Pakdeechote, P., Donpunha, W., Kukongviriyapan, V., Kongyingyoes, B., and Phisalaphong, C. (2011). Antioxidant and vascular protective effects of curcumin and tetrahydrocurcumin in rats with L-NAME-induced hypertension. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, 383(5), 519–529.
235. Strimpakos, A. S., and Sharma, R. A. (2008). Curcumin: preventive and therapeutic properties in laboratory studies and clinical trials. *Antioxidants & Redox Signaling*, 10(3), 511-546.
236. Sethi, G., Sung, B., and Aggarwal, B. B. (2008). Nuclear factor-kappaB activation: from bench to bedside. *Experimental Biology and Medicine*, 233, 21-31.
237. Anthwal, A., Thakur, B. K., Rawat, M. S. M., Rawat, D. S., Tyagi, A. K., and Aggarwal, B. B. (2014). Synthesis, characterization and in vitro anticancer activity of C-5 curcumin analogues with potential to inhibit TNF- α -induced NF- κ B activation. *BioMed Research International*, 2014.
238. Gupta, S. C., Tyagi, A. K., Deshmukh-Taskar, P., Hinojosa, M., Prasad, S., and Aggarwal, B. B. (2014). Downregulation of tumor necrosis factor and other proinflammatory biomarkers by polyphenols. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 559, 91-99.
239. Mirhafez, S. R., Farimani, A. R., Dehhabe, M., Bidkhori, M., Hariri, M., Ghouchani, B. F. N. M., and Abdollahi, F. (2019). Effect of Phytosomal Curcumin on Circulating Levels of Adiponectin and Leptin in Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial. *Journal of Gastrointestinal & Liver Diseases*, 28(2), 183-189.
240. Campbell, M. S., Ouyang, A., Krishnakumar, I. M., Charnigo, R. J., Westgate, P. M., & Fleenor, B. S. (2019). Influence of enhanced bioavailable curcumin on obesity-associated cardiovascular disease risk factors and arterial function: A double-blinded, randomized, controlled trial. *Nutrition*, 62, 135-139.
241. Panahi, Y., Khalili, N., Sahebi, E., Namazi, S., Atkin, S. L., Majeed, M., and Sahebkar, A. (2017). Curcuminoids plus piperine modulate adipokines in type 2 diabetes mellitus. *Current Clinical Pharmacology*, 12(4), 253-258.

242. Xydakis, A. M., Case, C. C., Jones, P. H., Hoogeveen, R. C., Liu, M. Y., Smith, E. O. B., and Ballantyne, C. M. (2004). Adiponectin, inflammation, and the expression of the metabolic syndrome in obese individuals: the impact of rapid weight loss through caloric restriction. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 89(6), 2697-2703.
243. Bernardis, L. L., Patterson, B. D. (1968). Correlation between 'Lee index' and carcass fat content in weanling and adult female rats with hypothalamic lesions. *Journal of Endocrinology*, 40(4), 527-528.
244. Lowry, O. H., Rosebrough, N. J., Farr, A.L. and Randall, R.J. (1951). Protein measurements with the folin phenol reagent. *The Journal of Biological Chemistry*, 193, 265-275.
245. Lecture, R. G. B. (1988). Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*, 37(12), 1595-1607.
246. Bosello, O., & Zamboni, M. (2000). Visceral obesity and metabolic syndrome. *Obesity Reviews*, 1(1), 47-56.
247. Hotamisligil, G. S. (2006). Inflammation and metabolic disorders. *Nature*, 444(7121), 860-867.
248. Bray, G. A., Nielsen, S. J., and Popkin, B. M. (2004). Consumption of high-fructose corn syrup in beverages may play a role in the epidemic of obesity. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 79(4), 537-543.
249. Stanhope, K. L., Schwarz, J. M., Keim, N. L., Griffen, S. C., Bremer, A. A., Graham, J. L., and McGahan, J. P. (2009). Consuming fructose-sweetened, not glucose-sweetened, beverages increases visceral adiposity and lipids and decreases insulin sensitivity in overweight/obese humans. *The Journal of clinical investigation*, 119(5), 1322-1334. doi: 10.1172/JCI37385. Epub 2009 Apr 20. PMID: 19381015; PMCID: PMC2673878.
250. Morgan, R. E. (2013). Does consumption of high-fructose corn syrup beverages cause obesity in children?. *Pediatric Obesity*, 8(4), 249-254. doi: 10.1111/j.2047-6310.2013.00173.x. Epub 2013 Apr 29. PMID: 23630060.
251. Nakagawa, T., Hu, H., Zharikov, S., Tuttle, K. R., Short, R. A., Glushakova, O., and Patel, J. M. (2006). A causal role for uric acid in fructose-induced metabolic syndrome. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, 290(3), F625-F631. doi: 10.1152/ajprenal.00140.2005. Epub 2005 Oct 18. PMID: 16234313.
252. Kantar, Ş., Türközkan, N., Bircan, F. S., & Paşaoğlu, Ö. T. (2015). Beneficial effects of melatonin on serum nitric oxide, homocysteine, and ADMA levels in fructose-fed rats. *Pharmaceutical Biology*, 53(7), 1035-1041. doi: 10.3109/13880209.2014.957782. Epub 2015 Jan 22. PMID: 25609150.

253. Yilmaz, C. D., Bircan, F. S., Pasaoglu, O. T., and Turkozkan, N. (2018). The effects of resveratrol on hepatic oxidative stress in metabolic syndrome model induced by high fructose diet. *Bratislavske Lekarske Listy*, 119(1), 36-40. doi: 10.4149/BLL_2018_008. PMID: 29405729.
254. Pasaoglu, O. T., Bircan, F. S., Topal, T., and Turkozkan, N. (2020). Positive Effects of Melatonin on Renal Nitric Oxide-Asymmetric Dimethylarginine Metabolism in Fructose-Fed Rats. *Metabolic Syndrome and Related Disorders*. doi: 10.1089/met.2020.0084. Epub ahead of print. PMID: 33090894.
255. Kohli, K., Ali, J., Ansari, M. J., & Raheman, Z. (2005). Curcumin: a natural antiinflammatory agent. *Indian Journal of Pharmacology*, 37(3), 141.
256. Farhangkhoei, H., Khan, Z. A., Chen, S., & Chakrabarti, S. (2006). Differential effects of curcumin on vasoactive factors in the diabetic rat heart. *Nutrition & Metabolism*, 3(1), 27. doi: 10.1186/1743-7075-3-27. PMID: 16848894; PMCID: PMC1543622.
257. Maiti, K., Mukherjee, K., Gantait, A., Saha, B. P., and Mukherjee, P. K. (2007). Curcumin–phospholipid complex: preparation, therapeutic evaluation and pharmacokinetic study in rats. *International Journal of Pharmaceutics*, 330(1-2), 155-163. doi: 10.1016/j.ijpharm.2006.09.025. Epub 2006 Sep 23. PMID: 17112692.
258. Maithili Karpaga Selvi, N., Sridhar, M. G., Swaminathan, R. P., and Sripradha, R. (2015). Curcumin attenuates oxidative stress and activation of redox-sensitive kinases in high fructose-and high-fat-fed male Wistar rats. *Scientia Pharmaceutica*, 83(1), 159-175.
259. Naik, S. R., Thakare, V. N., and Patil, S. R. (2011). Protective effect of curcumin on experimentally induced inflammation, hepatotoxicity and cardiotoxicity in rats: evidence of its antioxidant property. *Experimental and Toxicologic Pathology*, 63(5), 419-431.
260. Hismiogullari, A. A., Hismiogullari, S. E., Karaca, O., Sunay, F. B., Paksoy, S., Can, M., and Yavuz, O. (2015). The protective effect of curcumin administration on carbon tetrachloride (CCl₄)-induced nephrotoxicity in rats. *Pharmacological Reports*, 67(3), 410-416.
261. Gupta, S. K., Kumar, B., Nag, T. C., Agrawal, S. S., Agrawal, R., Agrawal, P., and Srivastava, S. (2011). Curcumin prevents experimental diabetic retinopathy in rats through its hypoglycemic, antioxidant, and anti-inflammatory mechanisms. *Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics*, 27(2), 123-130.
262. Bulboacă, A., Bolboacă, S. D., and Suci, S. (2016). Protective effect of curcumin in fructose-induced metabolic syndrome and in streptozotocin-induced diabetes in rats. *Iranian Journal of Basic Medical Sciences*, 19(6), 585-593.

263. Nandhini, A. A., Balakrishnan, S. D., and Anuradha, C. V. (2002). Taurine improves lipid profile in rats fed a high fructose-diet. *Nutrition Research*, 22(3), 343-354.
264. Shapiro, A., Mu, W., Roncal, C., Cheng, K. Y., Johnson, R. J., and Scarpace, P. J. (2008). Fructose-induced leptin resistance exacerbates weight gain in response to subsequent high-fat feeding. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 295(5), R1370-R1375.
265. Maithilikarpagaselvi, N., Sridhar, M. G., Swaminathan, R. P., Sripradha, R., and Badhe, B. (2016). Curcumin inhibits hyperlipidemia and hepatic fat accumulation in high-fructose-fed male Wistar rats. *Pharmaceutical Biology*, 54(12), 2857-2863. doi: 10.1080/13880209.2016.1187179. Epub 2016 May 30. PMID: 27241764.
266. Shamsi-Goushki, A., Mortazavi, Z., Mirshekar, M. A., Mohammadi, M., Moradi-Kor, N., Jafari-Maskouni, S., and Shahraki, M. (2020). Comparative Effects of Curcumin versus Nano-Curcumin on Insulin Resistance, Serum Levels of Apelin and Lipid Profile in Type 2 Diabetic Rats. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*, 13, 2337. doi:10.2147/DMSO.S247351.
267. de Pablos, R. M., Espinosa-Oliva, A. M., Hornedo-Ortega, R., Cano, M., and Arguelles, S. (2019). Hydroxytyrosol protects from aging process via AMPK and autophagy; a review of its effects on cancer, metabolic syndrome, osteoporosis, immune-mediated and neurodegenerative diseases. *Pharmacological Research*, 143, 58-72. doi: 10.1016/j.phrs.2019.03.005. Epub 2019 Mar 7. PMID: 30853597.
268. Mo, C., Wang, L., Zhang, J., Numazawa, S., Tang, H., Tang, X., and Wei, D. (2014). The crosstalk between Nrf2 and AMPK signal pathways is important for the anti-inflammatory effect of berberine in LPS-stimulated macrophages and endotoxin-shocked mice. *Antioxidants & Redox Signaling*, 20(4), 574-588. doi: 10.1089/ars.2012.5116. Epub 2013 Sep 17. PMID: 23875776; PMCID: PMC3901384.
269. Bonnard, C., Durand, A., Vidal, H., and Rieusset, J. (2008). Changes in adiponectin, its receptors and AMPK activity in tissues of diet-induced diabetic mice. *Diabetes & Metabolism*, 34(1), 52-61. doi: 10.1016/j.diabet.2007.09.006. Epub 2008 Jan 25. PMID: 18222103.
270. Kosuru, R., Kandula, V., Rai, U., Prakash, S., Xia, Z., and Singh, S. (2018). Pterostilbene decreases cardiac oxidative stress and inflammation via activation of AMPK/Nrf2/HO-1 pathway in fructose-fed diabetic rats. *Cardiovascular Drugs and Therapy*, 32(2), 147-163. doi: 10.1007/s10557-018-6780-3. PMID: 29556862.

271. Zhou, X., He, L., Zuo, S., Zhang, Y., Wan, D., Long, C., and Yin, Y. (2018). Serine prevented high-fat diet-induced oxidative stress by activating AMPK and epigenetically modulating the expression of glutathione synthesis-related genes. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*, 1864(2), 488-498. doi: 10.1016/j.bbadis.2017.11.009. Epub 2017 Nov 17. PMID: 29158183.
272. Wu, J., Li, Q., Wang, X., Yu, S., Li, L., Wu, X., and Zhao, Y. (2013). Neuroprotection by curcumin in ischemic brain injury involves the Akt/Nrf2 pathway. *PloS one*, 8(3), e59843.
273. Li, Y., Li, J., Li, S., Li, Y., Wang, X., Liu, B., and Ma, S. (2015). Curcumin attenuates glutamate neurotoxicity in the hippocampus by suppression of ER stress-associated TXNIP/NLRP3 inflammasome activation in a manner dependent on AMPK. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 286(1), 53-63.
274. Fu, X. Y., Yang, M. F., Cao, M. Z., Li, D. W., Yang, X. Y., Sun, J. Y., and Zhang, F. (2016). Strategy to suppress oxidative damage-induced neurotoxicity in PC12 cells by curcumin: the role of ROS-mediated DNA damage and the MAPK and AKT pathways. *Molecular Neurobiology*, 53(1), 369-378.
275. Kahn, C. R., Wang, G., and Lee, K. Y. (2019). Altered adipose tissue and adipocyte function in the pathogenesis of metabolic syndrome. *Journal of Clinical Investigation*, 129(10), 3990-4000. doi:10.1172/JCI129187.
276. Feinstein, R., Kanety, H., Papa, M. Z., Lunenfeld, B., and Karasik, A. (1993). Tumor necrosis factor- α suppresses insulin-induced tyrosine phosphorylation of insulin receptor and its substrates. *Journal of Biological Chemistry*, 268(35), 26055-26058.
277. Tran, L. T., MacLeod, K. M., and McNeill, J. H. (2009). Chronic etanercept treatment prevents the development of hypertension in fructose-fed rats. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 330(1-2), 219. doi: 10.1007/s11010-009-0136-z. Epub 2009 May 7. PMID: 19440659.
278. Liu, H. C., Chang, C. J., Yang, T. H., and Chiang, M. T. (2017). Long-term feeding of red algae (*Gelidium amansii*) ameliorates glucose and lipid metabolism in a high fructose diet-impaired glucose tolerance rat model. *Journal of Food and Drug Analysis*, 25(3), 543-549. doi: 10.1016/j.jfda.2016.06.005. Epub 2016 Aug 12. PMID: 28911640.,
279. Xu, E., Pereira, M. M., Karakasilioti, I., Theurich, S., Al-Maarri, M., Rappl, G., and Br uning, J. C. (2017). Temporal and tissue-specific requirements for T-lymphocyte IL-6 signalling in obesity-associated inflammation and insulin resistance. *Nature Communications*, 8(1), 1-16. doi: 10.1038/ncomms14803. PMID: 28466852; PMCID: PMC5418621.

280. Li, W. C., Hsiao, K. Y., Chen, I. C., Chang, Y. C., Wang, S. H., and Wu, K. H. (2011). Serum leptin is associated with cardiometabolic risk and predicts metabolic syndrome in Taiwanese adults. *Cardiovascular Diabetology*, 10(1), 36. doi:10.1186/1475-2840-10-36
281. Chiu, F. H., Chuang, C. H., Li, W. C., Weng, Y. M., Fann, W. C., Lo, H. Y., and Wang, S. H. (2012). The association of leptin and C-reactive protein with the cardiovascular risk factors and metabolic syndrome score in Taiwanese adults. *Cardiovascular Diabetology*, 11(1), 40. doi:10.1186/1475-2840-11-40
282. Procaccini, C., La Rocca, C., Carbone, F., De Rosa, V., Galgani, M., and Matarese, G. (2017). Leptin as immune mediator: Interaction between neuroendocrine and immune system. *Developmental & Comparative Immunology*, 66, 120-129. doi: 10.1016/j.dci.2016.06.006. Epub 2016 Jun 8. PMID: 27288847.
283. Polyzos, S. A., Kountouras, J., Zavos, C., and Tsiaousi, E. (2010). The role of adiponectin in the pathogenesis and treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 12(5), 365-383.
284. Chen, Y., Zheng, Y., Liu, L., Lin, C., Liao, C., Xin, L., and Zhang, L. (2017). Adiponectin inhibits TNF- α -activated PAI-1 expression via the cAMP-PKA-AMPK-NF- κ B axis in human umbilical vein endothelial cells. *Cellular Physiology and Biochemistry*, 42(6), 2342-2352. doi: 10.1159/000480006. Epub 2017 Aug 18. PMID: 28848135.
285. Pandey, G. K., Vadivel, S., Raghavan, S., Mohan, V., Balasubramanyam, M., and Gokulakrishnan, K. (2019). High molecular weight adiponectin reduces glucolipotoxicity-induced inflammation and improves lipid metabolism and insulin sensitivity via APPL1-AMPK-GLUT4 regulation in 3T3-L1 adipocytes. *Atherosclerosis*, 288, 67-75.
286. Kim, H. J., and Song, W. (2017). Resistance training increases fibroblast growth factor-21 and irisin levels in the skeletal muscle of Zucker diabetic fatty rats. *Journal of Exercise Nutrition & Biochemistry*, 21(3), 50. doi:10.20463/jenb.2017.0008.
287. Ernst, M. C., Sinal, C. J. (2010). Chemerin: at the crossroads of inflammation and obesity. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 21(11), 660-667. doi: 10.1016/j.tem.2010.08.001. PMID: 20817486.
288. Ernst, M. C., Issa, M., Goralski, K. B., and Sinal, C. J. (2010). Chemerin exacerbates glucose intolerance in mouse models of obesity and diabetes. *Endocrinology*, 151(5), 1998-2007. doi: 10.1210/en.2009-1098. Epub 2010 Mar 12. PMID: 20228173.
289. Ahn, J., Lee, H., Kim, S., and Ha, T. (2010). Curcumin-induced suppression of adipogenic differentiation is accompanied by activation of Wnt/ β -catenin signaling. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*, 298(6), C1510-C1516. doi: 10.1152/ajpcell.00369.2009. Epub 2010 Mar 31. PMID: 20357182.

290. Sharma, S., Chopra, K., Kulkarni, S. K., and Agrewala, J. N. (2007). Resveratrol and curcumin suppress immune response through CD28/CTLA-4 and CD80 co-stimulatory pathway. *Clinical & Experimental Immunology*, 147(1), 155-163. doi:10.1111/j.1365-2249.2006.03257.x
291. Jain, S. K., Rains, J., Croad, J., Larson, B., and Jones, K. (2009). Curcumin supplementation lowers TNF- α , IL-6, IL-8, and MCP-1 secretion in high glucose-treated cultured monocytes and blood levels of TNF- α , IL-6, MCP-1, glucose, and glycosylated hemoglobin in diabetic rats. *Antioxidants & Redox Signaling*, 11(2), 241-249.
292. Chuengsamarn, S., Rattanamongkolgul, S., Luechapudiporn, R., Phisalaphong, C., & Jirawatnotai, S. (2012). Curcumin extract for prevention of type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 35(11), 2121-2127.
293. Bai, Y. N., Zheng, J., Song Zf, D. Y., and Wen, Y. (2013). Effect of curcumin on expression of adiponectin in mice with insulin resistance [J]. *Journal of Shanghai Jiaotong University (Medical Science)*, 2(003).
294. Ismail, N. A., Ragab, S., Abd El Baky, A. N. E., Hamed, M., and Ibrahim, A. S. A. (2014). Effect of oral curcumin administration on insulin resistance, serum resistin and fetuin-A in obese children: randomized placebo-controlled study. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*, 5, 887-896.
295. Yun Chen, J. HL., Chang-Ping L., Xiao-Lin Z., and Min K. (2015). Effect of curcumin on Visfatin and Zinc- α 2-glycoprotein expression in NAFLD in rats. *Acta Cirurgica Brasileira*, 23, 4005-4014.
296. Arhire, L. I., Mihalache, L., and Covasa, M. (2019). Irisin: A hope in understanding and managing obesity and metabolic syndrome. *Frontiers in Endocrinology*, 10, 523-524. doi:10.3389/fendo.2019.00524.
297. Angelin, B., Larsson, T. E., & Rudling, M. (2012). Circulating fibroblast growth factors as metabolic regulators—a critical appraisal. *Cell Metabolism*, 16(6), 693-705.
298. Nakamura, R., Okura, T., Fujioka, Y., Sumi, K., Matsuzawa, K., Izawa, S., and Yamamoto, K. (2017). Serum fatty acid-binding protein 4 (FABP4) concentration is associated with insulin resistance in peripheral tissues, A clinical study. *PLoS one*, 12(6), e0179737.
299. Ba, H. J., Xu, L. L., Qin, Y. Z., and Chen, H. S. (2019). Serum chemerin levels correlate with determinants of metabolic syndrome in obese children and adolescents. *Clinical Medicine Insights: Pediatrics*, 13, 1179556519853780.
300. Zeng, K., Tian, L., Patel, R., Shao, W., Song, Z., Liu, L., and Weng, J. (2017). Diet polyphenol curcumin stimulates hepatic Fgf21 production and restores its sensitivity in high-fat-diet-fed male mice. *Endocrinology*, 158(2), 277-292.

301. Tian, L., Zeng, K., Shao, W., Yang, B. B., Fantus, I. G., Weng, J., and Jin, T. (2015). Short-term curcumin gavage sensitizes insulin signaling in dexamethasone-treated C57BL/6 mice. *The Journal of Nutrition*, 145(10), 2300-2307.
302. Saraf-Bank, S., Ahmadi, A., Paknahad, Z., Maracy, M., and Nourian, M. (2019). Effects of curcumin supplementation on markers of inflammation and oxidative stress among healthy overweight and obese girl adolescents: A randomized placebo-controlled clinical trial. *Phytotherapy Research*, 33(8), 2015-2022.
303. Masoomah H., Malayeri S.R., and Eftekhar B. (2017). Effect of interval training with curcumin consumption on some adipokines in menopausal obese rats. *Journal of Rafsanjan University of Medical Sciences*, 16(6), 505-516.
304. Na, L. X., Yan, B. L., Jiang, S., Cui, H. L., Li, Y., and Sun, C. H. (2014). Curcuminoids target decreasing serum adipocyte-fatty acid binding protein levels in their glucose-lowering effect in patients with type 2 diabetes. *Biomed Environ Sciences*, 27(11), 902-906.

EKLER

EK-1. Yerel Etik Kurul Onayı

Evrak Tarih ve Sayısı: 22/11/2018-E.155458



T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Başkanlığı



Sayı : 66332047-604.01.02-
Konu : Değerlendirme ve Onay

Sayın Prof. Dr. Hatice PAŞAOĞLU
Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Başkanlığı - Öğretim Üyesi

Araştırmacı grubu Hatice PAŞAOĞLU, Suzan MURATOĞLU SEVERCAN ve Özge Tuğçe PAŞAOĞLU'dan oluşan G.Ü.ET-18.082 kod numaralı ve "*Fruktoz ile Beslenen Ratlarda Kurkumin'in Oksidan-Antioksidan Sistem ve Sitokinler Üzerine Etkisinin İncelenmesi*" başlıklı araştırma öneriniz incelenmiş ve Gazi Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Yönergesindeki ilkelere uygun olduğu saptanarak onaylanmasına oybirliği ile karar verilmiştir.

Bilgilerinizi rica ederim.

It is unanimously approved that the research project numbered G.Ü.ET-18.082 and entitled "*The Investigation of Curcumin's Effect on Oxidant and Antioxidant System and Cytokines in the Fructose Induced Experimental Model*" is in compliance with Gazi University Animal Experiments Local Ethics Committee regulations.

With my best regards.

e-imzalıdır
Prof. Dr. Abdulkadir BEDİRLİ
Kurul Başkanı

Hayvan Türü : Rat Wistar Albino
Hayvan Sayısı :24

Ek:1 Liste



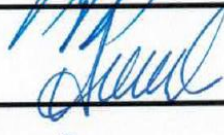
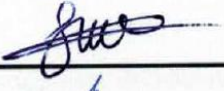
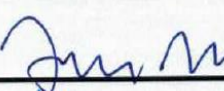
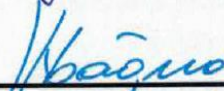
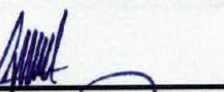
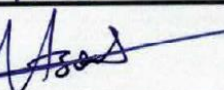
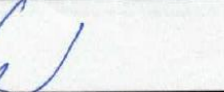
Ankara
Tel:0 (312) 202 20 57 - 0 (312) 2... Faks:0 (312) 202 38 76
e-Posta :hadyak@gazi.edu.tr İnternet Adresi :http://hadyak.gazi.edu.tr/

Bilgi için :Esemşil BOŞNAK
Genel Evrak Sorumlusu
Telefon No:03122022666

Bu belge 5070 sayılı Elektronik İmza Kanununun 5. Maddesi gereğince güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

EK-1. (Devam) Yerel Etik Kurul Onayı

GAZİ ÜNİVERSİTESİ
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU TOPLANTI KATILIM
LİSTESİ

TOPLANTI TARİHİ :16/11/2018		TOPLANTI SAYISI : 10	
ADI-SOYADI		İMZA	
Prof.Dr.Abdulkadir BEDİRLİ (Başkan)			
Doç.Dr.Mürşide Ayşe DEMİREL (Başkan Yrd.)			
Prof.Dr.Suna ÖMEROĞLU			
Prof.Dr.Tuncay PEKER			
Prof.Dr.Fatma AKAR			
Prof.Dr.Emin Ümit BAĞRIAÇIK			
Prof.Dr.Mecit Orhan ULUDAĞ			
Doç.Dr.Süleyman YEŞİL		KATILAMADI	
Doç.Dr.Emre BARİŞ			
Doç.Dr.İpek SÜNTAR			
Doç.Dr.Neşet Volkan ASAR			
Vet.Hek.Burcu AVCI		KATILAMADI	
Osman İÇ			

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Soyadı, adı : MURATOĞLU SEVERCAN, Suzan
 Uyuğu : T.C.
 Doğum tarihi ve yeri : 18.04.1989 Konak



Eğitim derecesi	Okul Program	Mezuniyet Yılı
Doktora Yüksek	Gazi Üniversitesi/Tıbbi Biyokimya	Devam ediyor
Lisans Lisans	Gazi Üniversitesi/Tıbbi Biyokimya	2014
	Celal Bayar Üniversitesi/Biyoloji	2011

Yabancı Dili

İngilizce

Yayınlar

1. Muratoglu Severcan, S., Bilgihan, A., Erkan, G., Ercin, U., and Severcan, C. (2019). Oxidative stress markers are increased in non-alcoholic fatty liver disease patients with high serum alanine aminotransferase levels.. *Medical Studies/Studia Medyczne*, 35 (4), 283-287.
2. Severcan, C., Ekremoglu, M., Sen, B., Pasaoglu, O.T., Akyurek, N., Muratoglu Severcan, S., and Pasaoglu, H. (2019). Acute effects of different doses of malathion on the rat liver. *Clinical and Experimental Hepatology*, 5, 3: 237-243.
3. Erkan, G., Muratoglu, S., Ercin, U., and Bilgihan, A. (2016). Angiopietin-like protein 2 and angiopietin-like protein 6 levels in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Archives of Medical Science*, 14, 4: 781-787.

4. Timm, T., Grabitzki, J., Severcan, C., Muratoglu, S., Ewald, L., Yilmaz, Y., and Lochnit, G. (2016). The PCome of *Ascaris suum* as a model system for intestinal nematodes: identification of phosphorylcholine-substituted proteins and first characterization of the PC-epitope structures. *Parasitology Research*, 115(3), 1263-1274.

Kongre ve Sempozyum

1. Muratoglu, S., Sepici-Dincel, A., Oksuz, N., Yuksel, S., Gunendi, Z., Meray, J., Bilgihan, A. (2016). The effect of exercises on serum Bmp-6 levels of knee osteoarthritis. *The Febs Journal*, 283(1), 353-354.
2. Muratoglu, S., Bilgihan, A., Degertekin, B., Erkan, G., Ercin, U., Caliskan, A. (2015). Conventional Inflammation and Oxidative Stress Markers of the Nonalcoholic Fatty Liver Disease Diagnosed Patients. *The Febs Journal*, 282(1), 147.
3. EBİLTET 2. Kök Hücre Sempozyumu. (2010). Ege Üniversitesi, İzmir.
4. Ege Bölgesi Biyoçeşitliliği Arazi Çalıştayı. (2009). Ege Üniversitesi-Celal Bayar Üniversitesi.

Akademik deneyim

Tarih	Program	Staj Yapılan Üniversite	Proje Konusu
Mayıs- Ağustos, 2013	Gazi Üniversitesi Erasmus Staj Hareketliliği Programı	Justus-Liebig Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyokimya ABD, Giessen/Almanya	Identification of PC- substituted proteins of the pig parasitic nematode <i>Ascaris suum</i> .
Ağustos- Eylül, 2010	Gönüllü Staj	Patoloji Anabilim Dalı, Tıp Fakültesi, Ege Üniversitesi, İzmir	Sitolojik testler

Hobiler

Yoga, Tango, Fotoğrafçılık, Kitap okuma, El sanatları



GAZİLİ OLMAK AYRICALIKTIR..

