



T.C.
BURDUR MEHMET AKİF ERSOY ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**ÇİNKO İLAVESİNİN OBEZ RATLARDA ADİPOZ DOKUDAN
SALINAN BAZI ADİPOKİNLER, DİSLİPİDEMİ VE İNSÜLİN
DİRENCİNE OLAN ETKİSİ**

Cennet GÜN

YÜKSEK LİSANS TEZİ

VETERİNER FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI

Danışman
Prof.Dr. Şule DEMİRCİ

BURDUR-2020

T.C.
MEHMET AKİF ERSOY ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**ÇİNKO İLAVESİNİN OBEZ RATLARDA ADİPOZ DOKUDAN
SALINAN BAZI ADİPOKİNLER, DİSLİPİDEMİ VE İNSÜLİN
DİRENCİNE OLAN ETKİSİ**

Cennet GÜN

YÜKSEK LİSANS TEZİ

VETERİNER FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI

Danışman

Prof. Dr. Şule DEMİRCİ

Bu Araştırma Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri
Koordinatörlüğü tarafından 0418-YL-17 proje numarası ile desteklenmiştir.

BURDUR-2020

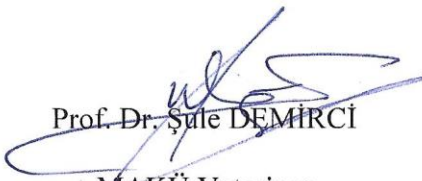
KABUL ve ONAY

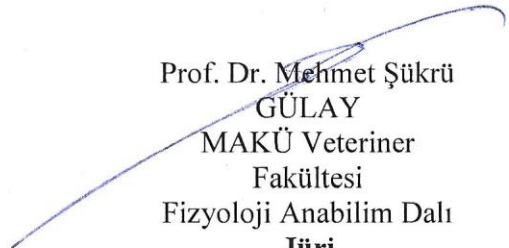
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜ MÜDÜRLÜĞÜNE

Cennet Gün tarafından **Prof. Dr. Şule DEMİRCİ** yönetiminde hazırlanan “**Çinko İlavesinin Obez Ratlarda Adipoz Dokudan Salınan Bazı Adipokinler, Dislipidemi ve İnsülin Direncine Olan Etkisi**” başlıklı tez çalışması jüri üyeleri olarak tarafımızdan okunmuş; kapsamı ve niteliği açısından Fizyoloji Anabilim Dalında **Yüksek Lisans Tezi** olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi 24/01/2020



Prof. Dr. Mukaddes ÖZCAN
İstanbul Üniversitesi
Cerrahpaşa
Veteriner Fakültesi
Fizyoloji Anabilim Dalı
Jüri Başkanı


Prof. Dr. Şule DEMİRCİ
MAKÜ Veteriner
Fakültesi
Fizyoloji Anabilim Dalı
Jüri


Prof. Dr. Mehmet Şükrü
GÜLAY
MAKÜ Veteriner
Fakültesi
Fizyoloji Anabilim Dalı
Jüri

ONAY

Bu tez, Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Lisans Üstü Eğitim-Öğretim Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve Enstitü Yönetim Kurulu 29/01/2020 Tarih ve 09... sayılı kararı ile kabul edilmiştir.


Prof. Dr. Mustafa Doğa
TEMİZSOYLU
Müdür
Sağlık Bilimleri Enstitüsü

TEŞEKKÜR

Bu araştırmanın konusu, deneysel çalışmaların yönlendirilmesi, sonuçların değerlendirilmesi ve yazımı aşamasında yapmış olduğu büyük katkılar ve kullandığı her kelimenin hayatıma kattığı önemini asla unutmayacağım saygıdeğer danışman hocam Prof. Dr. şule DEMİRCİ başta olmak üzere, Veteriner Fizyoloji Anabilim Dalındaki hocalarım Prof.Dr. Mehmet şükrü GÜLAY, Doç.Dr. Özlem YILDIZ GÜLAY, Dr. Öğretim yesi Ahu DEMİRTAŐ' a teőekkürlerimi sunarım. Çalışma süresince ve hayatımın her anında tüm zorlukları benimle göğüsleyen, bana destek olan, ayrıca proje yapım aşamasında maddi-manevi yardımlarını her zaman hissettiğim annem Hatice GÜN, babam Süleyman GÜN ve abim mer Ali GÜN' e herşey için teşekkür ederim.



ETİK BEYAN

“Çinko İlavesinin Obez Ratlarda Adipoz Dokudan Salınan Bazı Adipokinler, Dislipidemi ve İnsülin Direncine Olan Etkisi” başlıklı tez çalışmamdaki bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu, kullandığım verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı, yararlandığım kaynaklara bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu, tezimin kaynak gösterilen durumlar dışında özgün olduğunu, Prof. DR. Şule DEMİRCİ danışmanlığında Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kılavuzuna göre yazıldığını beyan ederim.

CENNET GÜN

24.01.2020

İmza:



İÇİNDEKİLER

İÇ KAPAK SAYFASI	<i>i</i>
KABUL VE ONAY SAYFASI	<i>ii</i>
TEŞEKKÜR	<i>iii</i>
BEYAN SAYFASI	<i>iv</i>
İÇİNDEKİLER	<i>v</i>
ŞEKİLLER	<i>vii</i>
TABLolar	<i>viii</i>
SİMGELER ve KISALTMALAR	<i>ix</i>
TÜRKÇE ÖZET	<i>x</i>
İNGİLİZCE ÖZET (ABSTRACT)	<i>xi</i>
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. ADİPOZ DOKU	2
2.1.1. Adipoz Doku Gelişimi ve Çeşitleri	2
2.1.1.1. Beyaz Adipoz Doku	3
2.1.1.2. Kahverengi Adipoz Doku	4
2.1.1.3. Bej Adipoz Doku	5
2.1.2. Beyaz adipoz doku depoları ve metabolik risk	5
2.1.3. Adipokinler	8
2.2. OBEZİTE	10
2.2.1. Obezite ve Metabolik Sendrom	10
2.2.2. Obezite ve Hipotalamus İnflamasyonu	11
2.3. ÇİNKO (Zn)	15
2.3.1. Zn Metabolizması ve Fonksiyonları	15
2.3.2. Zn ve İnsulin İlişkisi	17
2.3.3. Zn, Obezite ve İnsulin Direnci	18
2.3.4. Zn ve Lipid Metabolizması	21
2.4. ENERJİ DENGESİNDE ETKİLİ PROTEİNLER	22
2.4.1. Leptin	22
2.4.2. Nesfatin-1	26
2.4.2.1. Nesfatin-1'in Glikoz Dengesi Üzerine Etkisi	30
2.4.3. Nöropeptid Y (NPY)	31
3. GEREÇ ve YÖNTEM	37
3.1. Hayvan Materyali	37
3.2. Yem Materyali	37
3.3. Obez Ratların Gruplara Ayrılması	39
3.4. Zn Uygulama Yöntemi	39
3.5. Kan Örneklerinin Alınması	40
3.6. Denemedeki Analizlerin Yapıldığı Cihazlar	40
3.7. İstatistiksel Analiz	41
4. BULGULAR	42
4.1. Yem Tüketimi	42
4.2. Beden Ağırlığı	45
4.3. Su Tüketimi	48
4.4. CRP	52

4.5. NPY	52
4.6. Nesfatin-1	52
4.7. Leptin	53
4.8. İnsülin	54
4.9. HOMA-IR	54
4.10. Toplam Kolesterol, LDL, HDL ve Trigliserid	56
5. TARTIŞMA	58
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	72
KAYNAKLAR	73
ÖZGEÇMİŞ	94



ŞEKİLLER

Şekil 2.1.	Zayıf ve obezlerde subkutan ve viseral beyaz adipoz dokunun yapısal ve salgı farklılıkları (Schoettl ve ark., 2018)	7
Şekil 2.2.	Hipotalamus ve hipofiz (Parent ve Perkins, 2018).	12
Şekil 2.3.	Enerji dengesinde hipotalamik kontrol (Jais ve Brüning, 2017).	13
Şekil 2.4.	Organizmadaki Zn homeostazı (Livingstone, 2015).	17
Şekil 2.5.	Serum Zn düzeyi ve obezite mekanizması (Gu ve ark., 2019).	19
Şekil 2.6.	Leptin tarafından farklı dokularda gerçekleştirilen fonksiyonlar (Fernández-Formoso ve ark., 2015).	25
Şekil 2.7.	Prekürsör NUCB2 'den nesfatin-1 oluşum şeması (Leung ve ark., 2019).	27
Şekil 2.8.	Beyin-bağırsak eksenindeki NPY-Y reseptör sistemi (Holzer ve ark., 2012).	32
Şekil 2.9.	NPY nöronları aracılığı ile insülinin gıda alımı ve enerji dengesini kontrolü (Loh ve ark., 2017).	35
Şekil 3.1.	Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Veteriner Fakültesi Fizyoloji Anabilim dalı laboratuvarında hazırlanmış YYD.	38
Şekil 4.1.	Deneysel olarak yüksek yağlı diyetle obezleştirilen ratların içme sularına Zn ilavesinin (ZnSO ₄ , mg Zn / L), serum CRP, nesfatin-1, NPY, leptin üzerine etkisi.	53
Şekil 4.2.	Deneysel olarak yüksek yağlı diyetle obezleştirilen ratların içme sularına Zn ilavesinin (ZnSO ₄ mg Zn/L), açlık kan glikozu, insulin ve HOMA-IR üzerine etkisi.	56
Şekil 4.3.	Deneysel olarak yüksek yağlı diyetle obezleştirilen ratların içme sularına Zn ilavesinin (ZnSO ₄ mg Zn/L), trigliserid toplam kolesterol, LDL ve HDL üzerine etkisi.	57

TABLULAR

Tablo 2.1.	Kahverengi, bej ve beyaz adipoz dokularında anatomik, hücresel ve moleküler farklılıklar (Giralt ve Villarroya, 2017).	6
Tablo 2.2.	Bazı adipokinlerin etki mekanizmasının ve etkilerinin özeti (Saygin ve ark., 2016).	9
Tablo 3.1.	Yüksek yağlı diyet kompozisyonu (Srinivasan ve ark., 2005; Baş ve ark., 2012).	38
Tablo 4.1.	Deneysel olarak yüksek yağlı diyetle obezleştirilen ratların içme sularına günlük Zn ilavesinin ($ZnSO_4$, mg Zn / L) yem tüketimi üzerine etkisi.	43
Tablo 4.2.	Deneysel olarak yüksek yağlı diyetle obezleştirilen ratların içme sularına günlük Zn ilavesinin ($ZnSO_4$, mg Zn / L) beden ağırlığı (g) üzerine etkisi.	45
Tablo 4.3.	Deneysel olarak yüksek yağlı diyetle obezleştirilen ratların 8 haftalık Zn verilen dönemdeki rat ortalama beden ağırlığı (g) üzerine içme sularına günlük Zn ilavesinin ($ZnSO_4$, mg Zn / L) etkisi.	46
Tablo 4.4.	Deneysel olarak yüksek yağlı diyetle obezleştirilen ratların içme sularına günlük Zn ilavesinin ($ZnSO_4$, mg Zn / L) su tüketimi (ml) üzerine etkisi.	47
Tablo 4.5.	Deneysel olarak yüksek yağlı diyetle obezleştirilen ratların içme sularına günlük Zn ilavesinin ($ZnSO_4$, mg Zn / L) 8 haftalık Zn verilen dönemdeki rat ortalama su tüketimi, ml/ rat.	49
Tablo 4.6.	Deneysel olarak yüksek yağlı diyetle obezleştirilen ratların içme sularına günlük Zn ilavesinin ($ZnSO_4$, mg Zn / L) 8 haftalık Zn verilen dönemdeki rat ortalama yem tüketimi, g/ rat.	49
Tablo 4.7.	Deneysel olarak yüksek yağlı diyetle obezleştirilen ratların içme sularında Zn verilen 8 haftalık dönemdeki ($ZnSO_4$, mg Zn / L) haftalara göre günlük ortalama Zn alımı mg/ kg / rat.	50
Tablo 4.8.	Deneysel olarak yüksek yağlı diyetle obezleştirilen ratların içme sularına Zn ilavesinin ($ZnSO_4$, mg Zn / L), deneme sonunda alınan kandaki bazı serum parametreleri üzerine etkisi.	51
Tablo 4.9.	Deneysel olarak yüksek yağlı diyetle obezleştirilen ratların içme sularına Zn ilavesinin ($ZnSO_4$, mg Zn / L), deneme sonunda alınan kandaki bazı serum lipid parametreleri üzerine etkisi.	55

SİMGELER ve KISALTMALAR

AgRP	Aguti ilişkili Peptid
ARC	Arkuat Çekirdek
BAD	Beyaz Adipoz Doku
CART	Kokain ve amfetaminle düzenlenen transkript
DBB	Diyagonal bant grubu broca alanı
DIO	Diyetle Oluşturulan Obezite
DM	Diabetes Mellitus
DMH	Dorsomedial Hipotalamus
GLUT	Glikoz taşıyıcı
HSL	Hormona duyarlı lipaz
IL	İnterlökin
IR	İnsülin direnci
KAD	Kahverengi Adipoz Doku
LepR	Leptin Reseptörleri
LepRb	Leptin Reseptörünün Uzun İzofomu
LHA	Lateral Hipotalamik Alan
mBAD	Mezenterik Beyaz Adipoz Doku
MS	Metabolik Sendrom
MT	Metallotiyonin
NBM	Nükleus bazalis Meynert
NPY	Nöropeptid Y
NPY2R	NPY reseptör 2
NUCB2	Nucleobinding 2
PC 1/3	Prohormon Dönüştürücü Enzim
POMC	Proopiomelanokortin
PPAR	Peroksizom Proliferatör Aktivatör Reseptör
PTP1B	Protein-Tirozin Fosfataz 1B
PYY	Peptid YY
ROT	Reaktif oksijen türleri
SAD	Subkutan Beyaz Adipoz Doku
SYA	Serbest Yağ Asidi
T2DM	Tip 2 Diabetes Mellitus
TNF	Tümör Nekroz Faktör
UCP-1	Ayırıcı Proteini-1
VAD	Viseral Beyaz Adipoz Dokusu
YYD	Yüksek Yağlı Diyet
ZAG	Zn- α 2-glikoprotein
ZİP	Çinkoyu içeri alan proteinler
Zn	Çinko
ZnSO₄	Çinko Sülfat
ZnT	Çinkoyu dışarı çıkaran proteinler

ÖZET

Çinko İlavesinin Obez Ratlarda Adipoz Dokudan Salınan Bazı Adipokinler, Dislipidemi ve İnsülin Direncine Olan Etkisi

Obezite kanser dahil birçok metabolik hastalığın oluşmasına neden olan ve tedavisi yönünde araştırmaların yoğun olarak yapıldığı hafif düzeyli kronik bir yangıdır. Bu araştırmada antioksidan ve anti-inflamatuar etkileri olan Zn ($ZnSO_4$)'nun, diyetle obezleştirilen ratların içme sularına ilave edilmesi ile elde edilebilecek enerji dengesi değişimlerinin araştırılması amaçlanmıştır. Bu amaçla beş haftalık yaşta erkek Sprague Dawley ratları kullanılmıştır. Ratlar standart rat yemi tüketen kontrol ve yüksek yağlı diyetle (YYD) beslenerek obezleştirilecek ratlar olmak üzere iki gruba rastgele ayrılmıştır. Obezitenin oluşumun belirlendiği denemenin ilk sekiz haftası sonrasında obezleşen ratlar, içme suyuna Zn ilave edilen (YYD+Zn) ve edilmeyen obez grup (YYD) olarak iki gruba ayrılmışlardır. Sekiz hafta boyunca (ilk 6 hafta 150 mg Zn/L, 7. hafta 235 mg Zn/L, 8. hafta 250 mg Zn/L) içme sularına Zn uygulamasının sonunda yapılan analizlerde, ortalama yem tüketiminin Zn verilen obez grupta farklı olmadığı belirlenmiştir. İstatiksel değerlendirme sonucunda YYD+Zn grubunda ölçülen ortalama beden ağırlığı, ortalama su tüketimi ayrıca serum CRP, oreksijenik etkili nöropeptid Y (NPY), leptin, insülin, açlık kan glikozu, insülin direnci (HOMA-IR) düzeyinin YYD ile beslenen obez ratlara göre azaldığı tespit edilmiştir. Zn ilavesinin obez ratlardaki serum toplam kolesterol, LDL ve HDL kolesterol seviyelerini sağlıklı kontrol grubunda elde edilen verilere yaklaştırdığı ve obez ratlarda elde edilen sonuçlara göre istatiksel olarak azalttığı gözlenmiştir. İçme suyuna Zn ilavesi, obez ratlarda tokluk duygusu oluşumunda etkili protein olan nesfatin-1'in istatiksel olarak anlamlı bir düzeyde ($p<0,0001$) artmasını sağladı. Serum trigliserid konsantrasyonu ise Zn alımı ile obezlerde azalma eğilimi göstermiştir. Sonuç olarak, enerji dengesinde elde edilen olumlu veriler doğrultusunda insanlarda obeziteye bağlı olarak gelişebilen metabolik hastalıkların oluşumunun engellenmesi için Zn'nin oral olarak kullanımının çok önemli katkıları olacağı söylenebilir.

Anahtar Kelimeler: Çinko (Zn), İnsülin direnci, Nesfatin-1, Nöropeptid Y (NPY), Obezite

ABSTRACT

The Effect of Zinc Supplementation on Some Adipokines Released from Adipose Tissue, Dyslipidemia and Insulin Resistance in Obese Rats

Obesity is a mild chronic inflammation that causes many metabolic diseases, including cancer, and is being studied intensively for its treatment. In this study, it is aimed to investigate the energy balance changes that can be obtained by adding zinc (ZnSO_4), which has antioxidant and anti-inflammatory effects, to drinking water of obese rats which induced by diet. Male Sprague Dawley rats, five weeks aged were used for this purpose. The rats were randomly divided into two groups: control group rats consuming standard rat diet and high-fat diet (HFD). After obesity was determined in the first eight weeks of the experiment, the obese rats were divided into two groups as Zn added to drinking water (HFD + Zn) and obese group (HFD). The analyzes were performed at the end of the addition of Zn to drinking water for eight weeks (150 mg Zn / L in the first 6 weeks, 235 mg Zn / L in the 7th week and 250 mg Zn / L in the 8th week). The mean feed consumption in the HFD + Zn group was not different from that in the obese group. As a result of statistical evaluation, it was found that mean body weight, mean water consumption, serum concentrations of CRP, orexigenic neuropeptide Y (NPY), leptin and insulin, also fasting blood glucose, insulin resistance (HOMA-IR) levels in HFD + Zn group decreased compared to obese rats fed HFD. It was observed that the total cholesterol, LDL and HDL cholesterol levels of HFD+Zn groups became closer to the data obtained in the healthy control group. Zn supplementation decreased blood cholesterol profile compare to obese rats fed HFD. The supplementation of Zn to drinking water in obese rats resulted in a statistically significant increase in serum nesfatin-1 ($p < 0.0001$), which is an effective protein in the formation of satiety. Serum triglyceride concentration tended to decrease in obese rats with the effect of Zn. In conclusion, according to the positive data obtained in the energy balance, it can be said that the oral use of Zn would be very important to prevent the occurrence of metabolic diseases due to obesity in humans.

Keywords: Insulin resistance, Nesfatin-1, Neuropeptide Y (NPY), Obesity, Zinc (Zn)

1. GİRİŞ

Dünyadaki obezite oranı endişe verici boyutta artmakta, dünya nüfusunun sağlığını tehlikeye atmaktadır. Bu nedenle, obezitenin ve metabolik zararlarının azaltılması için gerekli uygulamaların araştırılması gereklidir. İnsanlar enerji depolama ve harcamalarını düzenlemek için organizmalarında birbiri ile entegre bir sisteme sahiptir. Adipoz doku, enerji fazlalığında trigliseridleri depolamak ve sistemik enerji ihtiyacı söz konusu olduğunda yağ asitleri ve gliserolü serbest bırakmak için kullanılan büyük bir enerji deposudur. Ayrıca adipoz dokunun enerji harcanmasını ve glikoz homeostazını modüle etmek için oldukça aktif endokrin ve metabolik açıdan önemli olduğu da bilinmektedir. Kahverengi adipoz doku, termojeneziste etkilidir ve obeziteye karşı korunmaya yarayan enerji dağılımında önemli bir rol oynamaktadır. Subkutan ve viseral adipoz doku olarak bölümlenen beyaz adipoz dokunun, adipokinler olarak adlandırılan bir dizi molekülü salgıladığı gösterilmiştir. Bu adipokinler; beyin, karaciğer, kas, bağışıklık sistemi ve adipoz doku gibi diğer organlarla iletişim kurmak için dolaşımdaki hormonlar olarak işlev görmekte, glikoz homeostazı başta olmak üzere metabolik düzenlenmelerde etkili olmaktadır. Adipokinlerin düzensiz salınımları; obezite, tip 2 diyabet, çeşitli kanser türleri, kardiyovasküler ve bazı metabolik hastalıklarla ilişkilendirilmiştir. Adipoz doku, yangı ve insülin direncini (IR) modüle etmek için çeşitli pro- ve anti-inflamatuar adipokinleri salgılamaktadır. Son zamanlarda, adipoz dokudaki inflammatuar yanıtların, periferik doku glikoz intoleransı ve IR'yi indükleyen ana mekanizmalardan biri olduğu, obeziteye bağlı IR'nin kısmen adipoz dokularda pro- ve anti-inflamatuar adipokinlerin üretimindeki dengesizlikten kaynaklanabileceği belirtilmektedir.

Bu çalışmada yüksek yağlı diyetle obezleştirilen ratların içme sularına Zn ilave edilmesiyle, Zn'nin antioksidan ve anti-inflamatuar özelliklerinden yararlanarak, bazı adipokinler, nöropeptid Y, kan lipid profili, açlık kan glikozu, insülin ve insülin direnci gibi ölçümü planlanan parametrelerin analiziyle obezitede Zn'nin metabolik etkilerine yönelik bilimsel katkı sağlamak amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. ADİPOZ DOKU

2.1.1. Adipoz Doku Gelişimi ve Çeşitleri

Yağ doku (adipoz doku) salgıladığı enzim, sitokin, büyüme faktörü ve hormonlarla biyolojik fonksiyonlar ve özellikle enerji metabolizmasının düzenlenmesinde çok önemli bir yere sahiptir. Adipoz dokunun metabolizma fazlası enerjiyi, trigliseridlere çevirerek depolamak, ihtiyaç durumunda depo trigliseridlerini yağ asidine dönüştürerek kana vermek sinirsel ve hormonal yolla metabolik kontrolü sağlamak gibi çok önemli fonksiyonları vardır. Vücut, yaşamsal fonksiyonlarının devamlılığını sürdürebilmek için aldığı ve harcadığı enerjiyi dengede tutmaktadır (Frühbeck ve ark., 2001).

Adipoz doku, esasen içerisinde mesodermal orijinli multipotent kök hücrelerinden köken almış; adiposit, osteoblast, kondrosit veya miyositlere dönüşebilme kapasitesinde olan preadipositler (Gregoire ve ark., 1998) lipidle dolu adipositler, immun hücreler, fibroblastlar, kan damarları ve kollajen liflerin oluşturduğu bir matriks tarafından çevrilmiş bir gevşek bağ doku tipidir (Ahima ve Flier, 2000). Adipoz doku hücre sayısı ve büyüklüğü bakımından yaşam boyu, enerji ihtiyacı ve tüketimine bağlı olarak sürekli hacim değişkenliği gösteren bir dokudur. Adipositlerin sayısı esas olarak çocukluk ve ergenlik döneminde belirlenmekte ve hem zayıf hem de obez bireylerde, kilolu yetişkinlik döneminde, kilo kaybından sonra bile, sabit kaldığı bildirilmektedir (Spalding ve ark., 2008). Bu nedenle, yetişkinlikte adipoz doku kütleindeki artış öncelikle adiposit hacminin artmasına (hipertrofi) bağlanabilir. Normal kilolu yetişkinlerde üst vücut subkutan yağlarında değil, alt vücuttaki subkutan yağların aşırı beslenmeye bağlı olarak artan adiposit sayısı (hiperplazi) yoluyla genişleyebildiğini ve adipositlerin hiperplazilerinin yetişkinlikte de ortaya çıkabileceği bildirilmektedir (Tchoukalova ve ark., 2010).

Memelilerde, histolojik ve moleküler olarak ayrıca fonksiyonel olarak farklılıklar gösteren iki ana adipoz doku bulunmaktadır. Beyaz adipoz doku (BAD)

enerji depolamak, kahverengi adipoz doku (KAD) ise enerji yaymak ve ısı üretmek için tasarlanmıştır. BAD çok daha yaygın ve biyolojiktir, KAD öncelikle yenidoğan döneminde işlev gördüğü düşünülürken, yapılan çalışmalarda KAD'ın erişkinlerde işlevsel ve fonksiyonel rollerinin olduğu gösterilmiştir (Cypess ve ark., 2013; Lidell ve ark., 2013).

Adipoz doku homeostatik ve dış uyarılara cevap veren dinamik bir doku olup, 15 kat genişleme yeteneğine sahiptir. Adipoz dokusunun oluşumu ve korunması birçok biyolojik işlem için önemlidir ve bu standart durum bozulduğunda önemli hastalıklara yol açmaktadır. Ayrıca adipositler, cilt ve kemik iliği boyunca yerleşmektedirler ve yapılan çalışmalar bu yerlerde adipositlerin, örneğin epidermal ve hematopoetik kontrolüyle kök hücre biyolojisini düzenlediğini göstermektedir (Daniel ve ark., 2013'de derlendiği gibi).

Memelilerde BAD ve KAD yanında BAD'nin değişim göstermesi ile oluşan bej adipoz doku, tekrar beyaz adipoz dokuya dönüşebilmektedir. Bu dokular farklı fonksiyonlara, morfolojilere, protein ekspresyon şablonlarına ve gelişimsel kökene sahiptirler (Pfeifer ve Hoffmann, 2015; Rosenwald ve ark., 2013).

2.1.1.1. Beyaz Adipoz Doku

İnsanlar ve hayvan türleri, enerjiyi trigliseridler şeklinde depolamak için adipoz dokuyu kullanmaktadırlar. BAD'ın sahip olduğu adipositlerin az (lipodistrofi) veya çok sayıda (obezite) olması sonucu ortaya çıkan metabolik disfonksiyonlar (örn., Hiperglisemi, hiperlipidemi, hipertansiyon, diyabet, karaciğer hastalığı, artmış karsinogenez, vb.) bu dokunun sistemik metabolizmayı düzenleyen önemli bir rolü olduğunu göstermektedir (Daniel ve ark., 2013). Beyaz adipoz doku, yetişkin insanlarda adipoz dokunun esas kitlesini ve sağlıklı bireylerde vücut ağırlığının yaklaşık olarak %10-20'sini oluşturmaktadır. BAD, tüm vücutta yaygın olarak dağılmakta ve çoğunlukla subkutan ve viseral bölgelerde bulunmaktadır (Chen ve ark., 2017).

Lipoliz, enerjiye ihtiyaç duyulduğunda adipositlerdeki beta-adrenerjik reseptörlere noradrenalinin bağlanmasıyla başlatılmaktadır. Bu, protein kinaz A yoluyla hormona duyarlı lipazı (HSL) aktive eden ve depolanan triaçilgliseroldan serbest yağ asitlerinin salınmasına neden olan ikincil haberci olan siklik adenozin-monofosfatın üretimini başlatmaktadır (Duncan ve ark., 2007).

İnsanlarda kraniyal bölge, yüz, karın, femoral ve gluteal bölgelerde bulunan subkutan adipoz doku depoları (SAD)'nın mekanik hasar ve ısı kaybına karşı koruma görevi gördüğüne inanılmaktaydı, ancak son zamanlarda yapılan araştırmalar dermal adipoz dokunun izolasyondan öncelikle sorumlu olduğunu bildirmektedir. Murin (fare veya rat), viseral adipoz doku (VAD) temel olarak mezenterik (mBAD), retroperitoneal, perirenal ve perigonadal beyaz adipoz dokulardan oluşmaktadır (Schoettl ve ark., 2018'de derlendiği gibi).

2.1.1.2. Kahverengi Adipoz Doku

Kemirgenlerde ve insanlarda KAD perinatal dönemde interskapular bölgede ayrıca infant-yetişkin rodentlerin her ikisinde görülmesine rağmen, insanda yeni doğanlarda sınırlı olduğu ve yaş ilerledikçe aşamalı bir şekilde BAD ile yer değiştirdiği bildirilmektedir (DiSpirito ve Mathis, 2015'de derlendiği gibi). Yapılan tomografi (pozitron emisyon/computed) çalışmalarında, yetişkin insanlarda kahverengi adipoz dokunun varlığı ve fonksiyonun olduğu gösterilmiştir (Cypess ve ark., 2009; Virtanen ve ark., 2009). Beyaz adipositlerin aksine, kahverengi adipositler, multiloküler histolojik görünümüne yol açan birçok küçük lipid damlacığı içermektedir. Ayrıca, kahverengi adipositlerde yenidoğanlarda titrememe termojenezi için gerekli olan mitokondrinin yoğun olduğu ve çok iyi vaskülarize edildiği bildirilmektedir (Cinti, 2007'de derlendiği gibi).

Obez ve aşırı kilolu yetişkin insanlarda yapılan çalışmalar düşük bir KAD aktivitesinin olduğunu göstermektedir. Ancak bu durumun tersine, KAD kütlelerinin istirahatte metabolik hız ile pozitif korelasyon gösterdiği de bildirilmektedir (van Marken Lichtenbelt ve ark., 2009). Obezitede, interskapular KAD'daki adipositlerin

artan lipid birikimi ile beyaz benzeri bir fenotip gösterdiği belirtilmektedir (Shimizu ve ark., 2014).

2.1.1.3. Bej Adipoz Doku

Soğuğa maruz kalmaya yanıt olarak, BAD'da "esmerleşme" olarak adlandırılan bir işlemle kahverengi benzeri bir fenotip oluşmaktadır. Kahverengileşme sırasında, yüksek sayıda mitokondriye ve multiloküler lipid damlacıklarına sahip olan ve ayrıştırma protein-1 (UCP-1) eksprese eden kahverengi benzeri adipositler ortaya çıkmaktadır (Chen ve ark., 2016; Viseral, 2013; Pfeifer ve Hoffmann, 2015). Kahverengi, bej ve beyaz adipoz dokularında anatomik, hücresel ve moleküler farklılıklar Tablo 2.1' de sunulmuştur (Giralt ve Villarroya, 2017). Kahverengileşme kapasitesi, farklı BAD depoları arasında değişmekte olup SAD, VAD'dan daha çok kahverengileşmeye eğilimlidir (Seale ve ark., 2011). Adipositlerin dönüşümünün her iki yönde de mümkün olduğu; beyaz adipositlerin soğuğa maruz kalma sırasında bej/brit fenotip kazandıkları ve soğuk uyarının kalkmasından sonra beyaz adiposit benzeri bir görünüme döndükleri yapılan çalışmada gösterilmiştir (Rosenwald ve ark., 2013).

2.1.2. Beyaz adipoz doku depoları ve metabolik risk

Hiperinsülinemi ve hipertrigliseridemi gibi obezite ilişkili rahatsızlıklar gösteren zayıf bireylerin paradoksal olgusu 1981'de ilk kez Ruderman ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır (Ruderman ve ark., 1981). O zamandan beri, bu "metabolik olarak obez" birey alt grupları incelenmiştir; VAD'da yağ birikiminin normal kilolu bireylerde gözlenen metabolik bozukluklara katkıda bulunduğu gösterilmiştir (Dvorak ve ark., 1999; Ruderman ve ark., 1981). Bunun zıddını tanımlayan durumlar "Obez ancak metabolik olarak sağlıklı", yüksek yağ kütlesi, bozulmamış insülin duyarlılığı, lipid ve inflamatuvar profilleri ile ilişkilendirilmiştir (Primeau ve ark., 2011; Stefan ve ark., 2008). Bu olumlu obezite fenotipinin altında yatan mekanizmalar hala tam olarak anlaşılmamasına rağmen, yapılan çalışmalarda subkutan depolardaki yağ birikimi, sağlıklı obezite ile pozitif yönde ilişkili olarak bulunmuştur (Schoettl ve ark., 2018'de derlendiği gibi).

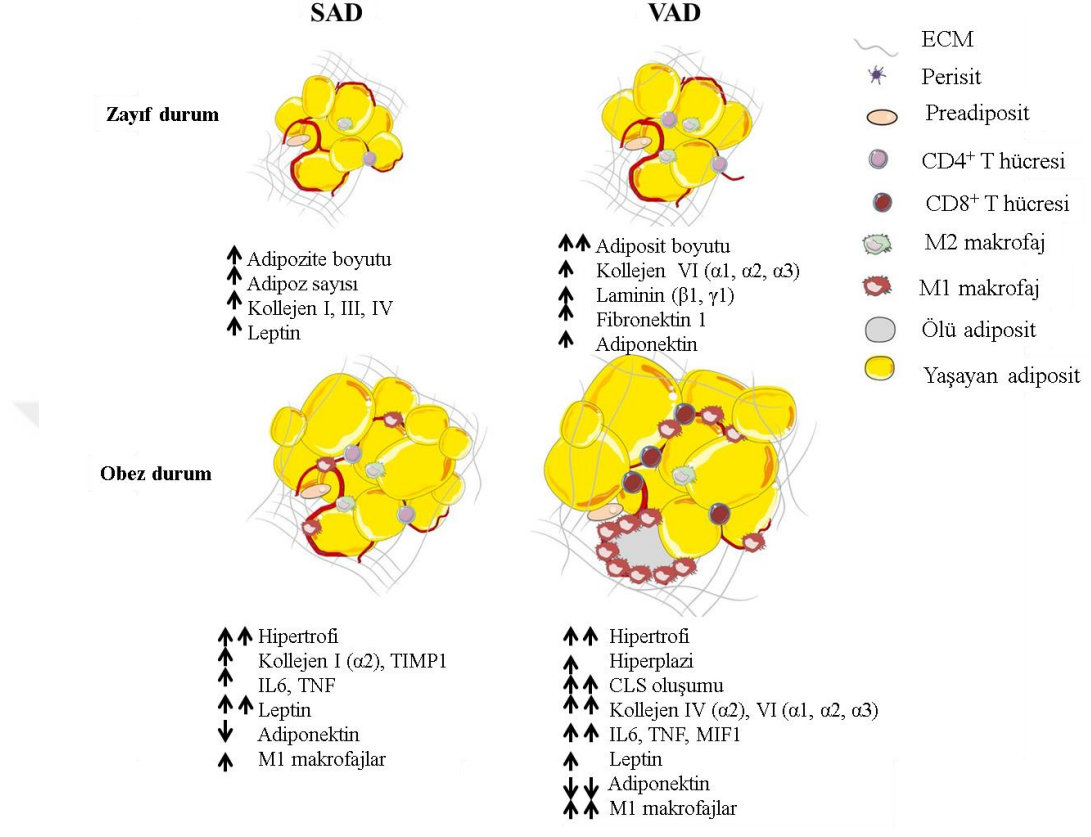
Tablo 2.1. Kahverengi, bej ve beyaz adipoz dokularında anatomik, hücresel ve moleküler farklılıklar (Giralt ve Villarroya, 2017).

	Kahverengi	Bej	Beyaz
Yerleşim	Homojen depolar (skapulalararası, rodentler ve yenidoğanlar; supraklaviküler, yetişkinler)	Heterojen depolar (bejden beyaza indüklenebilir geçiş)	Çoklu depolar (Subkutan, omental, gonadal, ..)
Hücre morfolojisi	Multiloküler lipid damlacıkları Bol mitokondri içermekte	Multiloküler lipid damlacıkları Stimülasyon üzerine bol miktarda mitokondri içeriği	Unilocular lipid damlacıkları Düşük mitokondri içeriği
Ana termojenik mekanizma	UCP1+ UCP1 bağımlı	UCP1 bağımlı, kreatin periodu, Ca ++ periodu	Algılanamayan UCP1
Fonksiyonu	Enerji harcaması (termojenez)	Enerji harcaması (adaptif termojenez)	Enerji depolama
Bağışıklık	Pro-inflamatuar immün hücrelerin düşük infiltrasyonu	Pro-inflamatuar immün hücrelerin düşük infiltrasyonu	Pro-inflamatuar immün hücrelerin yüksek infiltrasyonu (obezite)
Obezite/İnsülin direnci	Negatif korelasyon	Negatif korelasyon	Pozitif korelasyon (viseral depolar)

VAD ve SAD'ın farklı anatomik konumları, özellikle omental yağın, VAD'ın metabolit ve adipokinleri portal ven içine salgılayarak karaciğere doğrudan iletilmesini kolaylaştıran "portal teorisi"nin temelini oluşturmaktadır (Björntorp, 1990). VAD'daki fonksiyonel değişiklikler doğrudan karaciğer fonksiyonuna etki etmekte ve genel olarak daha yüksek (kardiyo)-metabolik riske katkıda bulunmaktadır (Wajchenberg ve ark., 2002). VAD birikiminin, SAD birikiminden daha zararlı olduğu ve metabolik risk faktörlerini artırdığı gösterilmektedir (Fox ve ark., 2007).

SAD hücreleri erkeklerde kadınlardan daha büyüktür; ancak, bu cinsiyet etkisi obez bireylerde azalmaktadır. Bununla birlikte, SAD depolarındaki yağ hücre

sayısının kadınlarda erkeklerden daha fazla olduğu bildirilmektedir (Andersson ve ark., 2017).



Şekil 2.1. Zayıf ve obezlerde subkutan ve viseral beyaz adipoz dokunun yapısal ve salgı farklılıkları (Schoettl ve ark., 2018).

İnsanlarda ve farelerde, başlangıçtaki ağırlık artışı, bireysel adipositlerde arttırılmış trigliserid depolaması nedeniyle artan adiposit hücre büyüklüğü (hipertrofi) ile sonuçlanmaktadır (Şekil 2.1). Vücutta VAD'ın fazla miktarda birikmesi, insülinin anti-lipolitik etkilerine karşı hassasiyetini azaltarak lokal IR'yi uyarmaktadır. Bu serbest yağ asidi (SYA) salınımını arttırmakta, VAD'dan SYA salınımının, portal SYA konsantrasyonları ile doğrudan bir korelasyonuna yol açmakta ve obez bireylerde metabolik işlev bozukluğuna neden olmaktadır. Bu nedenle, erkeklerde insülin, SYA ve trigliseridlerin postprandiyal seviyelerinin yükselmesi, fazla miktarda viseral adipozite ile paralellik göstermektedir. Adiposit hipertrofisine ek olarak, sürekli kilo alımının, bazı çalışmaların temel olarak farelerin

viseral adipoz doku depolarında meydana geldiğini gösteren hiperplazi ile sonuçlandığı bildirilmektedir (Schoettl ve ark., 2018'de derlendiği gibi).

Uzun süreli yüksek yağlı diyet (YYD) ile beslenen farelerde, taç benzeri yapıları içeren makrofajların oluşması, karaciğerde ektopik lipid birikmesi ve IR'nin gelişmesi ile sonuçlanmakta bu da adiposit hücre ölümüne neden olmaktadır (van Beek ve ark., 2015). Buna karşılık, posterior subkutan beyaz adipoz doku ve mBAD daha yavaş doku genişlemesi gösterdiği ancak inflamasyon belirtileri olmadan uzun süre lipid biriktirmeye devam ettiği bildirilmektedir (Strissel ve ark., 2007; van Beek ve ark., 2015).

2.1.3. Adipokinler

Hücrelerin %80'inden fazlasını ve hacminin %90'ını oluşturan adipositler, çeşitli otokrin, parakrin ve endokrin yolları aktive eden adipokinlerin salgılanması yoluyla yüksek metabolik aktiviteye sahiptir ve normal homeostazı etkiler (Tablo 2.2). Adipokinler enerji dengesi (örn., glikoz homeostazı, IR), anjiyogenez, kan basıncı ve inflamatuvar süreçleri içeren çoklu fizyolojik süreçlerin düzenlenmesinde rol oynamaktadır (Saygin ve ark., 2016' da derlendiği gibi).

Obezitede, adipositler çeşitli pro-inflamatuvar kemokinlerin ve sitokinlerin salgılanmasını arttırarak obezite kaynaklı inflamasyonun gelişiminde tamamlayıcı bir rol oynamaktadır (Jernas ve ark., 2006; Skurk ve ark., 2007). Ayrıca, adipoz dokunun makrofaj içeriği hem adiposit boyutu hem de vücut kütlesi ile pozitif korelasyonludur ve tümör nekroz faktör- α (TNF- α) gibi pro-inflamatuvar sitokinlerin ekspresyonu çoğunlukla adipositlerden ziyade makrofajlardan oluşmaktadır (Weisberg ve ark., 2003). Adipoz dokudaki M1 makrofajlarının birikmesinin, obeziteye bağlı IR'ye potansiyel olarak katkıda bulunan çeşitli pro-inflamatuvar sitokinler ve kemokinlerin salgılanmasına yol açtığı gösterilmiştir (Jiao ve ark., 2009; Xu ve ark., 2003). Buna karşılık, M2-polarize makrofajlar, ölü ya da ölmekte olan adipositlerin temizlenmesi ve adiposit progenitörlerinin güçlendirilmesi ve farklılaşması dahil olmak üzere, adipoz dokunun yeniden şekillenmesine katılmaktadır (Lee ve ark., 2014).

Tablo 2.2. Bazı adipokinlerin etki mekanizmasının ve etkilerinin özeti (Saygin ve ark., 2016).

	Etki mekanizması	Fizyolojik etkiler	Patofizyolojik etkiler
Leptin	JAK/STAT, MAPK, PI3K yolakları	Açlığı engeller / tokluğu uyarır	Artan hücre proliferasyonu, büyüme, hayatta kalma, anjiyogenez, istila / migrasyon, inflamasyon ve düzensiz sitokin sinyali
Adiponectin	AMPK ve PPAR- α yolakları, artmış seramidaz aktivitesi	Glikoz ve lipid homeostazi, insülin duyarlılığı	Hipoadiponektinemi, IR ve hücre proliferasyonu, hayatta kalma, migrasyon ve inflamasyon üzerinde inhibitör etki kaybına neden olur
Apelin	G-protein bağlı reseptör, PI3K ve ERK yolakları	Kan basıncı kontrolü ve anjiyogenez, histamin ve insülin salınımı, sıvı homeostazi	Artan hücre proliferasyonu, migrasyon, hayatta kalma, lenfanjiyogenez ve anjiyogenez
Kemerin	G-protein bağlı reseptör, MAPK / ERK yolakları	Adiposit farklılaşması, kemoatraktan	Artmış inflamasyon ve istila, bağışıklık hücrelerinin alımı
Nesfatin	AMPK, Akt	Anoreksijenik, glikoz metabolizması, insülin duyarlılığı	Apoptozu düzenler
Retinol bağlayıcı protein (RBP) -4	Retinolü periferik dokulara taşır, JAK / STAT	Retinol taşınması, enerji algılama	İnsülin direnci (?)
Omentin	Akt, AMPK / eNOS yolakları	İnsülin etkisinin modülasyonu, artan hücre farklılaşması ve inflamasyonun baskılanması	Apoptozu, glikoz intoleransını düzenler (?)
Sitokinler			
TNF- α	JNK-fos, MAPK, NF- κ B	İmmün yanıtlar, hücre ölümü	Pro-inflamatuar, IR, hücre canlılığı genlerinin transkripsiyonu ve apoptozun uyarılması
IL-6	JAK / STAT, SOCS 1 ve 3	İmmün yanıtlar	Pro-inflamatuar, bozulmuş insülin sinyali

2.2. OBEZİTE

Dünya Sağlık Örgütü obeziteyi sağlığı bozacak derecede vücutta aşırı yağ birikmesi şeklinde tanımlamaktadır.

Günümüzde önlenebilir ölümlerin ikinci en önemli nedeni olarak kompleks ve multifaktöriyel bir hastalık olan obezite gelmektedir (Panuganti ve Kshirsagar, 2019). Obezite, tüm dünyada çok yaygın olarak görülen bir sağlık sorunudur. Daha önceleri gelişmiş ülkeleri ilgilendiren bir problem iken bu günlerde geliri orta veya düşük düzeyde olan ülkelerde de obezite artış göstermektedir. Buna sebep olarak obeziteye yatkınlığı oluşturan yaşam tarzının küresel çapta yayılmasından bahsedilmektedir (WHO, 2016).

Bulaşıcı Olmayan Hastalıklar Risk Faktörleri İşbirliği Grubu'nun (Non Communicable Diseases Risk Factor Collaboration: NCD-RisC) tahminlerine göre, dünya çapındaki 18 ve üzeri yaştaki nüfusta, obezite prevalansı, 1975'te erkek ve kadınlarda sırasıyla %3.2 ve %6.4 iken; 2014 yılında erkeklerde %10.8 ve kadınlarda %14.9'a yükselmiştir (Collaboration, N.R.F., 2016).

Dünya Sağlık Örgütü'nün son tahminlerinde; 2016 yılında, 18 yaş ve üstü 1,9 milyardan fazla yetişkinin aşırı kilolu olduğu bildirilmektedir. Bunlardan 650 milyondan fazlası yetişkin obez; 18 yaş ve üstü yetişkinlerin %39'u (erkeklerin %39'u ve kadınların %40'ı) aşırı kilolu; genel olarak, dünyadaki yetişkin nüfusunun yaklaşık %13'ünün (erkeklerin %11'i ve kadınların %15'i) obez olduğu bildirilmektedir. Dünya çapında obezite prevalansının 1975 ile 2016 yılları arasında neredeyse üç kat arttığı gösterilmektedir (WHO, 2016).

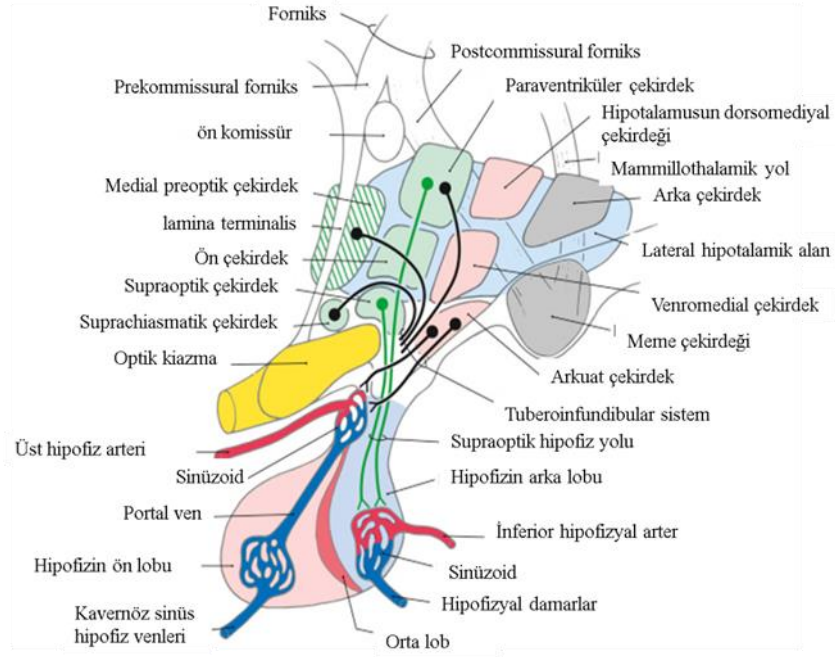
2.2.1. Obezite ve Metabolik Sendrom

Metabolik Sendrom (MS), glikoz intoleransı, abdominal obezite, diabetes mellitus (DM), dislipidemi, hipertansiyon, koroner hastalıklar gibi sistemik bozuklukların görülebildiği IR ile başlayan bir endokrinopatidir (Arslan ve ark., 2009). İnflamasyon ve metabolik bozukluklar arasındaki bağlantı Hotamisligil ve ark

(1993)'nın adipoz dokudan salınan TNF- α 'nın IR oluşumundaki direkt rolünü gösteren çalışma ile ortaya çıkmıştır. Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde gözlenen MS sıklığı yaşa ve cinsiyete göre değişiklik göstermektedir (Grundy, 2008; Zimmet ve ark., 2005). Viseral veya periomentar adipoz doku fazlılığı olan abdominal veya santral obezite, MS'nin birer bileşenidir (Kendall ve ark., 2002; Xue ve ark., 2007). Bu nedenle, abdominal obezite; IR, hiperinsülinemi, dislipidemi, hipertansiyon gibi durumlar ile ilişkilidir. İnsülin direnci abdominal obezitenin en önemli göstergesidir. Vücut kitle indeksi normal olmasına rağmen viseral adipoz doku artışı olan bireylerde IR ve MS görülebilmektedir (Hayashi ve ark., 2003; Maksymets ve ark., 2018; Opie ve Phil, 2007).

2.2.2. Obezite ve Hipotalamus İnflamasyonu

Hipotalamus, enerjik homeostazın korunmasından sorumlu beyin bölgesidir (Şekil 3.1). Bu sürecin düzenlenmesi, hipotalamusun gıda alımı ve enerji tüketimi, sirkadiyen ritim, stres yanıtı ve doğurganlık gibi karmaşık fizyolojik tepkileri düzenleme yeteneğinden kaynaklanmaktadır. Obezite gibi metabolik değişiklikler bu hipotalamik düzenleyici fonksiyonları tehlikeye atabilir. Aşırı beslenmenin neden olduğu obezite, hücresel düzeyde hipotalamik inflamasyonu teşvik ederek hipotalamusa zarar verebilir. Ayrıca, hipotalamik nöronlar, hipotalamusun düzgün çalışmasını tehlikeye atabilecek şekilde sinaptik plastisitede apoptoz ve bozulmaya maruz kalabilir. Endoplazmik retikulum fenomeni, oksidatif stres ve otofajide bozulmalar gibi faktörler bu olaylara çeşitli katkıda bulunur. Tüm bu gözlemler aynı zamanda meydana gelir ve inflamatuvar süreçlerin bu hücresel işlev bozukluklarının ana itici gücü olup olmadığını veya hipotalamik hormon direncinin (insülin, leptin ve grelin; Şekil 2.2), bunların birçoğunun kaynağı olarak tespit edilip edilemeyeceğini anlamak hala zordur (Carmo-Silva ve Cavadas, 2017).

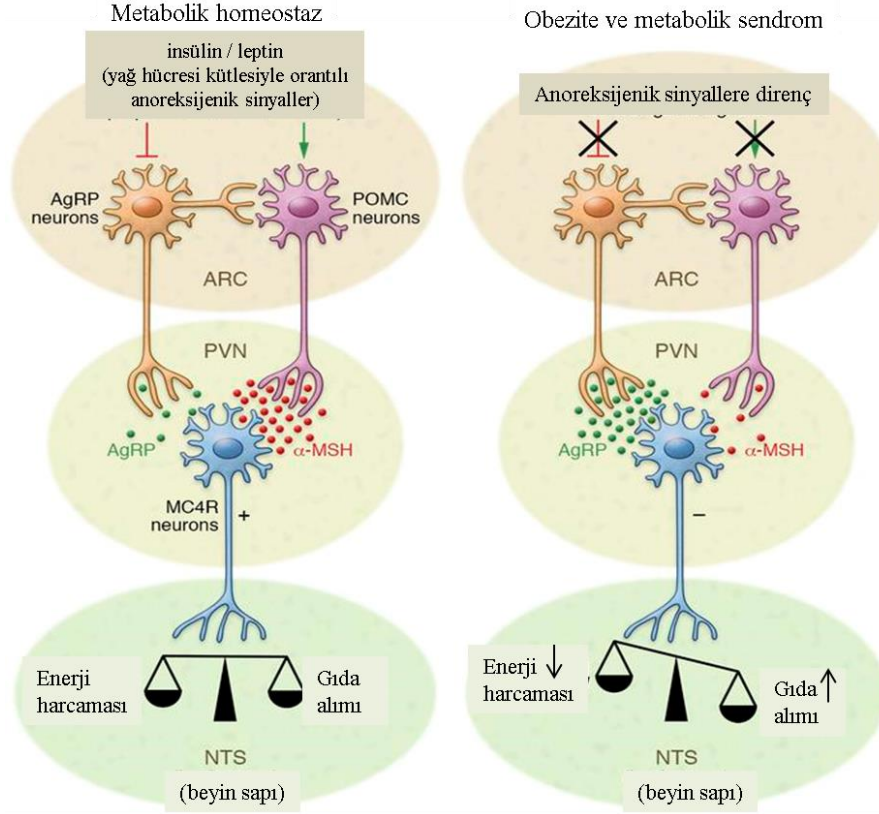


Şekil 2.2. Hipotalamus ve hipofiz (Parent ve Perkins, 2018).

Hipotalamustaki arkuat çekirdek (ARC), iştahı uyaran oreksijenik ve tokluğu teşvik eden anoreksijenik antagonistik nöronları içermektedir (Benite-Ribeiro ve ark., 2016). Aguti ilişkili peptid (AgRP) ve nöropeptid Y (NPY) iştahı uyarmakta (Varela ve Horváth, 2012) anoreksijenik etki ise proopiomelanokortin (POMC) ve kokain ve amfetaminle düzenlenen transkript (CART) salgılanması ile gerçekleşmektedir (Millington, 2007). Tansit (Tancyte) olarak adlandırılan özel glial hücreler, kan beyin bariyeri plastisitesini düzenlemekte, leptin ve insülin gibi moleküllerin bu bariyeri geçişine ve arkuat çekirdeğin içinde bulunan spesifik nöronlara bağlanmalarına katkıda bulunmaktadır (Langlet, 2014).

Beslenme ile ilgili obezite ve hipotalamik inflamasyon arasındaki ilişki ilk olarak de Souza ve arkadaşları (2005) tarafından tanımlanmıştır (Souza ve ark., 2005). Araştırmacılar, ratlarda, 4 ay YYD ile besleme periyodunun, mediobazal hipotalamusta inflamatuvar yolları aktive ettiğini ve interlökin (IL)-1 beta (IL-1 β), TNF- α , IL-6 gibi standart pro-inflamatuvar sitokinlerin üretimine, insülin ve leptin sinyalindeki eksikliklere yol açtığını bildirmektedirler (Souza ve ark., 2005). Beslenmeye bağlı obezitede hipotalamik inflamasyon üzerine yapılan bu gözlemler;

ratlarda, obez farelerde ve primatlarda yapılan çalışmalarla doğrulanmıştır (Kleinriders ve ark., 2009; Thaler ve ark., 2012; Weissmann ve ark., 2014).



Şekil 2.3. Enerji dengesinde hipotalamik kontrol (Jais ve Brüning, 2017).

Bazı çalışmalarda ise YYD tüketiminin neden olduğu inflamasyonun, muhtemelen hipotalamusta periferik dokulardan çok daha hızlı geliştiğini göstermektedir. Adipöz dokudaki inflamasyon, birkaç hafta veya hatta aylar sonra gözlemlenebilmekte, oysa hipotalamusta, 24-72 saatlik çok daha kısa bir sürede YYD'nin tüketimi, pro-inflamatuar sitokinlerin aşırı ekspresyonunun uyarılması ve mikrogliya ve astrositler gibi glial hücrelerin aktivasyonuna ve çoğalmasına karşılık gelen beyindeki bir inflamasyonun işareti olan gliozisin oluşumu için bu süre yeterli olmaktadır (Thaler ve ark., 2012). YYD'in kısa bir süre (2-3 hafta) tüketilmesiyle uyarılan gliozisin gerçekte tersine çevrilebilir olduğunu, ancak daha uzun YYD tüketiminden (8 ay) sonra tekrar ortaya çıktığı aynı çalışmada belirtmektedir (Thaler ve ark., 2012). Hipotalamustaki sinirsel yangı ve sonrasında ARC'deki nöronlarda

gözlenen insülin ve leptin direnci, artan gıda tüketimi ve ağırlık artışını uyarmaktadır (Şekil 2.3) (Jais ve Brüning, 2017).

Uzun süreli (16 hafta) yüksek katı yağ temelli diyetle beslenen ratlarda inflamatuvar sinyalizasyonların mediobazal hipotalamusta etkilerinin arttığı, pro-inflamatuvar durumun hipotalamusta gözleendiği insülin ve leptin sinyalizasyonunun azaldığı bildirilmektedir (Souza ve ark., 2005).

Obezitede bulunan enerji dengesizliğinin nasıl oluştuğu ve erken obezite ile ilişkili olan hipotalamik defektin ne olduğu konusunu açığa çıkarabilmek için, YYD' le 4 hafta beslenerek oluşturulan kalori artışıyla obezleştirilen, diyabetik ve insülin dirençli duruma gelen fare çalışmaları dikkate alınarak yapılan araştırmada, obeziteye dirençli ve obeziteye yatkın fareler ve zayıf erkek deneklere YYD'le besleme yapılmıştır (Cavadas ve ark., 2016). Gıda alımının düzenlenmesinde etkili olan POMC alanı, kalori alımını azaltan α -MSH (Ramachandran ve ark., 1976) ve kalori alımını artıran β -endorfin (Tsujii ve Bray, 1989) oluşumuna neden olmaktadır. Cavadas ve ark. (2016) obeziteye yatkın farelerde YYD yedikten sonra hipotalamik β -endorfin seviyelerinin arttığı, 4 hafta boyunca oluşan ağırlık kazanımı (vücut kitle indeksi değişimi) ile β -endorfin seviyeleri arasında doğrudan bir ilişki olduğu ancak benzer durumun α -MSH ile gözlenmediğini bildirmektedirler. Aynı çalışmada zayıf erkek deneklere 14 gün boyunca uygulanan YYD'in β -endorfin seviyelerini etkilediği YYD'e bağlı olarak vücut kitlesindeki artışla birlikte kan β -endorfin seviyelerinde artış olduğu, obezite gelişimine yatkınlığın olup olmadığını test etmek için klinik anlamda β -endorfinin bir göstere olabileceği belirtilmektedir (Cavadas ve ark., 2016).

Enerji homeostazını kontrol etmede leptin ve insülinin rollerine aracılık etmenin yanı sıra, hipotalamik çekirdekler de uygun işlevlerini yerine getirmek için kritik olarak mitokondriye bağımlıdır. Mitokondri, öncelikle enerji üretiminde yer alan ve kalsiyum sinyalizasyonu, hücre büyümesi ve farklılaşması, hücre döngüsü kontrolü ve hücre ölümü gibi sayısız önemli hücresel düzenleyici süreçlerde ikincil bir role sahip olan sitoplazmik çift membranlı organeldir. Sağlıksız, yüksek enerjili diyetlerin aşırı tüketimi, mitokondriyal biyoenerjetik tehlikeye atabilmekte ve işlev

kaybı, obezite ve diyabet gibi birçok insan hastalığının patogeneğinde yer almaktadır (Samodien ve ark., 2019'da derlendiği gibi).

2.3. ÇİNKO (Zn)

2.3.1. Zn Metabolizması ve Fonksiyonları

Çinko, insan sağlığı için gerekli olan temel bir eser element olarak kabul edilmekte; eksikliği, nöronal ve immün sistem defektleri ile güçlü bir şekilde ilişkilendirilmektedir (Lee, 2018). İnsan vücudu yaklaşık 1,5 -3,0 g Zn içermektedir. Bir metal olan Zn, birkaç farklı değerlik alabilmekte, ancak evrensel olarak insan vücudunda iki değerli iyon (Zn^{+2}) olarak bulunmaktadır (Gropper ve Smith 2013). Zn redoks, atıl (durağan) bir metal olmasına rağmen, bakır / Zn-süperoksit dismutazın katalitik etkisi, zar yapısının stabilizasyonu, protein sülfhidril gruplarının korunması, metal bağlama kapasitesi ve aynı zamanda antioksidan işlevler sergileyen metalotiyonin (MT) ekspresyonunu düzenlemesiyle bir antioksidan olarak işlev görmektedir (Lee, 2018).

Çinkonun, $ZnCl_2$ (%48 Zn) (Gropper ve Smith 2013), $ZnSO_4$ (%23), Zn glikonat ($C_{12}H_{22}O_{14}Zn$, %14 Zn), Zn asetat ($ZnC_4H_6O_4$, %35 Zn) dahil olmak üzere çeşitli formları vardır ve bu formlarda çeşitli konsantrasyonlarda element Zn bulunmaktadır (Papich, 2016). $ZnCl_2$, $ZnSO_4$ ve Zn-asetat suda çok iyi çözünmekte buna karşılık Zn-karbonat ve Zn-oksit çok iyi çözünmemektedir. Zn ilaveleri; oral tabletler, pastiller, boğaz veya burun spreyleri ve burun jelleri dahil olmak üzere çeşitli formlarda yer aldığı gözlenmektedir Oral alımlarda Zn ilaveleri, demir veya kalsiyum gibi diğer mineral takviyeleri ile aynı anda ve aç karna alınmamalıdır (Gropper ve Smith 2013'de derlendiği gibi).

Çinko, vücutta (demirden sonra) en bol bulunan ikinci iz elementtir ve en çok hücre içinde yer almaktadır. Bir yetişkinde vücuttaki toplam Zn yaklaşık 2 gramdır, bunun >%95'i hücre içinde bulunmaktadır. Tüm dokularda ve vücut sıvılarında bulunmakta ancak ağırlıklı olarak iskelet kası ve kemikte yer almaktadır. Zn vücutta

bol miktarda bulunsa da, özel bir depolama alanı bulunmamaktadır. Doku devri, vücudun başka bir yerinde kullanıma hazır olmasını sağlamakta, ancak bu yavaş bir şekilde gerçekleşmektedir. Küçük bir fonksiyonel havuz, karaciğerde ve diğer dokularda hücre içi Zn'nin yaklaşık %10'unu oluşturmaktadır (Miller ve ark., 1994). Plazmada, çoğu Zn; albümin ve alfa 2 makroglobülinine bağlanmaktadır. Plazmada Zn konsantrasyonu, koruma ve yeniden dağıtma ile muhafaza edilmekte, plazma seviyeleri diurnal ritim sergilemektedir (Taylor, 1996). Ayrıca, Zn, makrofajlar, doğal öldürücü hücreler (natural killer cells) ve B ve T-lenfositler gibi bağışıklık hücrelerinin büyümesi, gelişmesi ve aktivasyonundaki önemli rolü nedeniyle, doğal ve adaptif immün sistemlerin bütünlüğü için kritik öneme sahiptir (Shankar ve Prasad, 1998).

Çinko, sindirim sırasında yiyeceklerden serbest iyon halinde salınmakta bu iyonlar daha sonra, duodenum ve jejunumda enterositlere taşınmadan önce endojen salgılanan ligandlara bağlanmaktadır (FAO/WHO, 2004'de derlendiği gibi). Spesifik taşıma proteinleri, Zn'nun hücre zarı boyunca portal sirkülasyona geçişini kolaylaştırabilir. Portal sistem, Zn'yu doğrudan karaciğere absorbe etmekte veya enterositlerde hücre içi olarak MT'ye bağlanmaktadır. MT'ye bağlı kısım daha sonra enterositlerin değişimi sırasında bağırsaklara geri dönmektedir. Zn, safra içine yaklaşık 4 ug/mL konsantrasyonunda yer almaktadır (Lech ve Sadlik, 2010). Salgılanan Zn'nin bir kısmı, enterohepatik dolaşımdan geçirilerek yeniden emilmekte, net gastrointestinal kayıp ise 2-4 mg/gündür. Yetişkinlerde idrar Zn atılımı yaklaşık 0,5 mg/gündür. Diğer fizyolojik kayıplar cilt ve saçta meydana gelmektedir (Lech ve Sadlik, 2010).

Homeostatik regülasyon, intestinal absorpsiyon, gastrointestinal kayıp, idrar atılımı ve hücresel tutulum seviyelerinde meydana gelir (Şekil 2.4 Livingstone, 2015).

Çinko, özellikle bağışıklık sisteminin gelişmesi ve işleyişi için gerekli olan çok sayıda fizyolojik role sahiptir. Besinlerle vücut Zn düzeyinin korunmasını sağlamakta ancak emilimin azalması veya gastrointestinal kayıpların artması nedeniyle eksiklik ortaya çıkabilmektedir. Zn eksikliği fizyolojik süreçleri bozmakta,

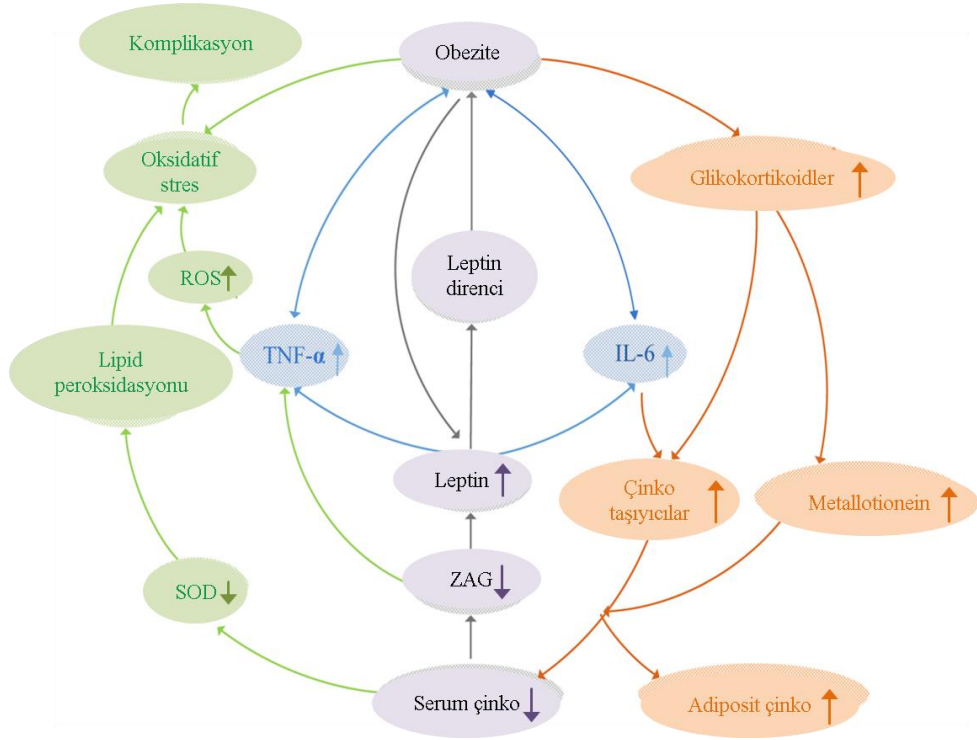
ettiği c-peptidin ayrışması üzerine insülin heksamer oluşumu tamamlanır (Fukunaka, ve Fujitani, 2018' de derlendiği gibi)

İnsülin Zn kombinasyonu bu hormonu proteolitik enzimlerin etkisinden korur, insülin heksamerlerinin bozulmasını dengeler ve önler (Emdin ve ark. 1980). İnsülin kristalizasyonu, hem insülin hem de Zn'nin yüksek konsantrasyonlarda bulunduğu ve asidik pH'nin korunduğu insülin salgılayıcı granüllerde spesifik koşullar altında gerçekleşir. Bu kristalize insülinin elektron mikroskopisi ile “yoğun çekirdek granüller” olarak gözlemlenebildiği ve pankreas hücrelerinden salgılanan insülin kristallerinin kan dolaşımına girerken hızla monomerlere ayrıldığına inanılmaktadır (Fukunaka ve Fujitani, 2018' de derlendiği gibi). Omurgalılarda hücrel Zn homeostazını, MT'ler, Zn'yu içeriye alanlar (ZIP, SLC39A) ve Zn'yu dışarı çıkaranlar (ZnT, SLC30A) olarak üç protein ailesinin düzenlediği gösterilmiştir. MT'lerin Zn'ya düşük afinite ile bağlandığı, Zn taşıyıcılarının ise Zn'nun veziküllerde depolanmalarına, çeşitli organellerde yer almasına aracılık ettiği ve işlevleri için Zn gerektiren çeşitli proteinlere Zn tedarik ettikleri gösterilmiştir. ZnT ve ZIP taşıyıcılarının, taşıyıcılar ya bağımsız olarak ya da koordineli olarak ve hücreye özgü ya da dokuya özgü bir şekilde hareket ederler. ZnT8, insülin salgılayıcı granüller içinde Zn birikmesinde önemli bir rol oynar. Ayrıca Zn, insülinin uygun sentezi, depolanması ve yapısal stabilitesi için gereklidir. İnsülinin heksamerizasyonu ve Golgi kompartmanındaki proinsülinin insüline dönüşümü için Zn gerektiğinden, bu aşamada da yeterli miktarda Zn girişi de gereklidir. ZnT5 ve ZnT7'nin β hücrelerinde eksprese edildiği ve Golgi aparatı ve salgı vezikülleri ile birlikte lokalize oldukları bildirilmektedir (Fukunaka ve Fujitani, 2018' de derlendiği gibi)

2.3.3. Zn, Obezite ve İnsülin Direnci

Obezitede kronik inflamasyon ve stresin varlığı, glikokortikoidlerin sentezini etkilemekte ve bu sırayla, MT ve ZnT için kodlayıcı genlerin ekspresyonunu uyarmaktadır. Bu proteinler Zn'nin adipositler tarafından emilimini teşvik etmekte, böylece mineralin homeostazı değiştirilebilmekte, bu durumda serum veya plazmadaki konsantrasyonlarını azaltmaktadır (Feitosa ve ark., 2013; King, 1990;

Martins ve ark., 2014). Bunun yanında Zn'nin vücuttaki dağılımını değiştirebilen Zn taşıyıcıların ekspresyonunu uyaran pro-inflamatuvar IL-6 gibi sitokinler de salınmaktadır (Şekil 2.5, Gu ve ark. 2019'de derlendiği gibi).



Şekil 2.5. Serum Zn düzeyi ve obezite mekanizması (Gu ve ark., 2019).

Her obezite her zaman IR ile ilişkili olmasa da, insüline dirençli bireylerin büyük çoğunluğu obez veya fazla kiloludur (Pataky ve ark., 2010; Popkin ve ark., 2012). Bu nedenle obezite, IR'nin başlangıcı ve gelişimi için temel bir risk faktörü oluşturmaktadır. Obeziteye bağlı metabolik düzensizliklerin olası nedenleri arasında, adipoz organ disfonksiyonu ve değiştirilmiş adipoz metabolik süreçler temel bir rol oynamaktadır (Hocking ve ark., 2013; Sethi ve Vidal-Puig, 2007).

Dengesiz reaktif oksijen türleri (ROT) üretimi ve antioksidan savunmaların yanı sıra adipoz olmayan dokulardaki kronik inflamasyondan kaynaklanan oksidatif stres de insülin duyarlılığının önemli düzenleyicilerindendir. Özellikle, artmış pro-inflamatuvar uyarılar, aşırı ROT ile arttırılabilmekte ve insülin hedef dokularında insülin sinyalini doğrudan bozabilmektedir. Adipoz doku, iskelet kası ve karaciğer

dahil insüline duyarlı dokular, hem biyomoleküler hem de fonksiyonel seviyelerde obeziteden etkilenmektedir (Barazzoni ve ark., 2018' de derlendiği gibi).

İmmün hücreler arasında makrofajlar, obeziteye bağlı adipoz doku inflamasyonunda önemli roller oynamaktadırlar. Makrofajlar 2 tipe ayrılmakta: pro-inflamatuar M1 ve anti-inflamatuar M2 makrofajlar. M1 makrofajları, CD11c yüzey işaretleyicisini salgılamakta (Lumeng ve ark., 2007; Nguyen ve ark., 2007) ve TNF- α gibi pro-inflamatuar sitokinler üretmektedir (Weisberg ve ark., 2003; Xu ve ark., 2003). M2 makrofajları, CD301 yüzey markörünü salgılamakta ve IL-10 gibi anti-inflamatuar sitokinler üretmektedir (Lumeng ve ark., 2007). Obezitede BAD artışı ile M1 makrofaj sayısı artarak adipoz doku inflamasyonunu arttırmaktadır. Kemirgenlerde yapılan çalışmalar, adipoz doku inflamasyonunun lokal ve sistemik IR'ye neden olduğunu göstermektedir (Shimobayashi, ve ark., 2018 'de derlendiği gibi).

Çinko özellikle insülin oluşumunda ve kristalleşmesinde, insülin reseptörünün β alt ünitesinin fosforilasyonunun uyarılması, kinaz 3 fosfatidilinositol enziminin aktive edilmesi ve glikoz taşıyıcı 4'ün (GLUT4) translokasyonunun uyarılması için gerekliliği yapılan çalışmalarda bildirilmektedir (Kelishadi ve ark., 2010; Ranasinghe ve ark., 2015; Vardatsikos ve ark., 2013). Ayrıca ZnT proteinlerin pankreas hücrelerinde eksprese edildiği ve bu ZnT'lerin insülin sekresyonunu etkilediği bildirilmektedir (Cai ve ark., 2018; Kambe ve ark., 2014; Myers, 2015).

İnsülin metabolizmasındaki rolü ile ilgili olarak, Çinkoyu ZİP'lerden, ZİP-10 proteininin α ve β pankreas hücrelerinin plazma zarında eksprese edildiği, Zn eksikliği durumunda, ZİP-10 hücre içi veziküllerin zarına aktarılmakta ve ZİP-10, bu veziküllerdeki Zn'nin aynı hücrenin sitoplazmasına geçişini uyarmaktadır (Gyulkhandanyan ve ark., 2006; Gyulkhandanyan ve ark., 2008; Lichten ve ark., 2011). ZİP-6, 7 ve 8 çeşitli organellerde eksprese edilmekte, ZİP-6 ve 8 plazma membranında ve ZİP-7'de endoplazmik retikulum ve Golgi kompleksinde bulunmaktadır (Huang, 2014). Farelerde kan glikozundaki artışın, Zn homeostazını değiştirdiği, ZİP-6, 7 ve 8 genlerinin ekspresyonunu indüklediği ve pankreatik β hücrelerinde artan mineral içeriğinin desteklediğini Bellomo ve ark. (Bellomo ve

ark., 2011) araştırmalarında göstermişlerdir. ZIP-7, sırasıyla, insülinin olgunlaşması ve salgılanması sırasında mineralin homeostazisini korurken, endoplazmik retikulum ve golgi aygıtından hücre sitoplazmasına Zn bırakılma işlevini yerine getirmektedir (Huang, 2014).

Yüksek yağlı yemle beslenmeye bağlı olarak obezite, Tip 2 Diabetes Mellitusun (T2DM) tipik özellikleri, IR ve glikoz intoleransı modeli oluşturulan farelerde ZnCl₂ ilavesi ile glikoz homeostazı iyileştirilmiştir Aynı alışmada Zn etkilerine, vücut kütleini, periferal insülin duyarlılığını veya kas glikoz alımını ve metabolizmayı etkilemek yerine, ̢ hücre fonksiyonu üzerindeki olumlu bir etki ile insülin sekresyonunu iyileştirmeye aracılık ettiği bildirilmektedir (Cooper-Capetini ve ark., 2017).

2.3.4. Zn ve Lipid Metabolizması

Çinko takviyesinin plazma lipid parametreleri üzerinde olumlu etkileri olduğu, toplam kolesterol, LDL kolesterol ve trigliseridleri önemli ölçüde azalttığı, ateroskleroz ile ilişkili morbidite ve mortalite insidansını azaltma potansiyeline sahip olabileceği belirtilmektedir (Ranasinghe ve ark., 2015'de derlendiği gibi).

Bir adipokin olan Zn- α 2-glikoprotein (ZAG), lipid metabolizmasının düzenlenmesiyle ilgilidir. Yüksek yağlı diyet ile oluşturulan obezitede, TNF α , glukokortikoid reseptör antagonistleri, eikosapentaenoik asit ve ̢3-adrenoseptör antagonistleri tarafından ZAG oluşumunun inhibe ederken, glukokortikoidler, kanser, kaşeksi ve ̢3-agonistleri ZAG üretimini arttırmaktadır (Bing ve ark., 2010).

ZAG'ın adipoz dokudaki fizyolojik etkisi lipid metabolizmasının düzenlenmesiyle ilgilidir. ZAG (100 μ g, intravenöz, günlük) uygulaması yapılan farelerde karkas yağ kütleinde %30 azalma ve kahverengi yağ dokusu ağırlığında iki kat artış tespit edilmiş, aynı farelerden alınan epididimal adipositler, ZAG ve HSL ekspresyonunun arttığın, aynı zamanda adipoz trigliserid lipaz gibi HSL ekspresyonu da deri altı ve visceral yağ dokusunda arttığı tespit edilmiştir. ZAG uygulanan farelerin plazmasında artan gliserol düzeyi nedeniyle, ZAG'ın lipolizi

indüklediğinin, trigliserid seviyelerinin azalmasının da ZAG'ın antiobezite etkisini gösterdiğinin belirtileri olarak ifade edilmektedir (Cabassi ve Tedeschi 2013; Russell ve Tisdale 2011).

Mracek ve ark. (2010), ise insülin direnci, obezite, leptin mRNA ve ZAG mRNA düzeyleri arasındaki zıt ilişkinin, ZAG'ın obeziteye ve bunun sonucunda MS'ye karşı koruyucu bir etkisi olduğunu gösteren sonuçlar olarak bildirmektedirler. T2DM'li obez hastalarda ZAG'ın daha düşük seviyelerde olduğu da tespit edilmiştir (Yang ve ark., 2013).

2.4. ENERJİ DENGESİNDE ETKİLİ PROTEİNLER

2.4.1. Leptin

Leptin ilk olarak Zhang ve ark. (1994) tarafından 1994 yılında, adipoz dokudan hipotalamusa geri bildirim mekanizması ile doyumluk hissi veren, 167 amino asitten oluşan protein yapısında anti-obezite hormonu olarak tanımlanmıştır. Leptin, esas olarak BAD'da eksprese edilmekte ancak plasenta, meme bezi, yumurtalık, iskelet kası, mide, hipofiz bezi ve lenfoid doku da dahil olmak üzere çeşitli dokularda da bulunmaktadır (Margetić ve ark., 2002'de derlendiği gibi). Leptin düzeyinin esas belirleyicisi vücut yağ kitlesi ve vücut kitle indeksi (VKİ) olsa da birçok faktör leptinin regülasyonunda rol aldığından, leptin seviyesi uzun vadeli enerji depolarının durumunu yansıtmaktadır. Leptinin, pulsatil bir şekilde salgılandığı, öğleden sonra en düşük ve gece yarısında en yüksek seviyelere ulaşarak sirkadiyen ritim gösterdiği, leptin salgısının pulsatil değişiminin obez ve zayıf deneklerde benzer, ancak obez deneklerde salgı aralığının daha geniş olduğu bildirilmektedir (Park ve Ahima., 2015'de derlendiği gibi)

Adipositlerden salınan leptin hedef hücrelerde reseptörleri (LepR) aracılığı ile doyumluk, iştah, gıda alımı, üreme fonksiyonu, fertilité, puberte, aktivite, enerji harcanması, aterogenezis (Blueher ve Mantzoros, 2015) fetal büyüme ve kan basıncı (Fasshauer ve ark., 2014) düzenlenmesinde önemli roller oynamaktadır (Şekil 5.1). Leptinin etkisini beyin ve vücudun periferal bölgelerinde bulunan LepR'ler ile

gösterdiği ve lipogenezde etkili olabileceği belirtilmektedir (Proença ve ark., 2014). Leptinin sadece gıda alımını engelleyerek değil aynı zamanda adipoz dokudaki yağ asidi oksidasyonunu uyarma, yağ asitlerinin sentezini inhibe etme, gliserolün adipositlerden salımını indükleme gibi spesifik metabolik yolları etkileyerek lipid depolanmasını sınırladığı bildirilmektedir (Oswal ve Yeo, 2010'de derlendiği gibi).

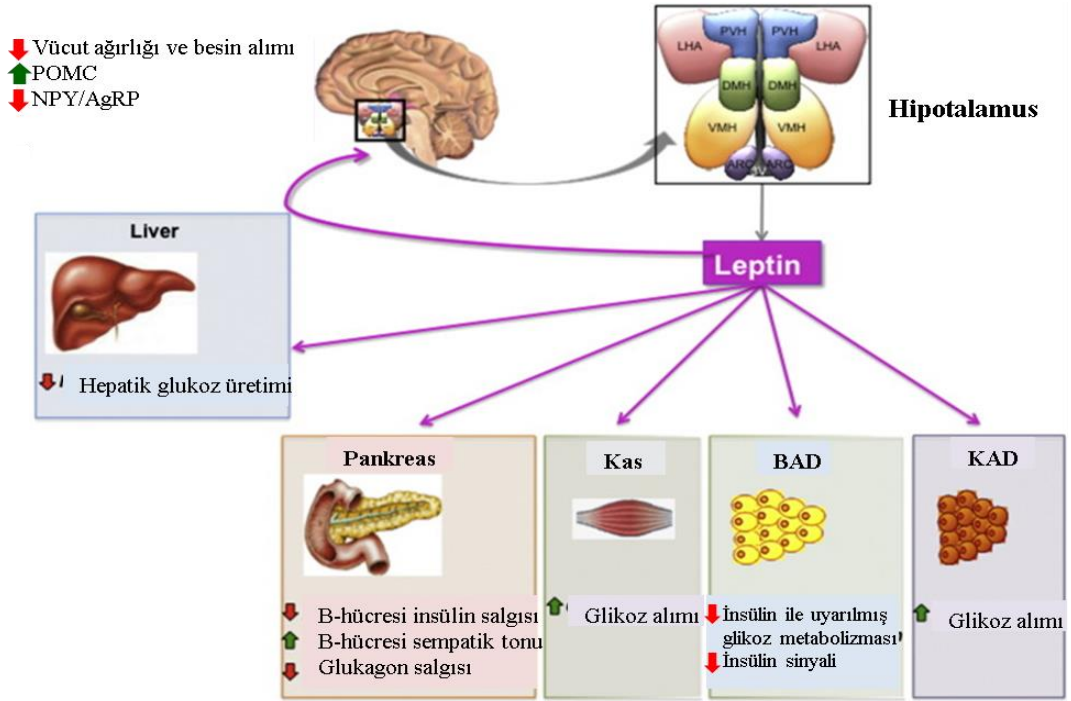
LepR'nin dört izoformu insanlarda tanımlanmıştır. Enerji homeostazını ve nöroendokrin fonksiyonunu düzenleyen leptin reseptörünün uzun izoformu (LepRb), hipotalamusta ana leptin reseptörüdür ve diğer beyin bölgelerinde de yüksek oranda eksprese edilmektedir (Kelesidis ve ark., 2010' de derlendiği gibi). Gıda alımını baskılama ve enerji harcanmasını teşvik etmede LepRb sorumlu olsa da, leptinin kan-beyin bariyeri boyunca taşınmasına LepR'nin kısa izoformlarının aracılık ettiği (Bjørnbæk ve ark., 1998), leptinin hipotalamusa taşınmasında LepR aktivasyonu yoluyla tansitlerin (glia hücresi) aracılık ettiği belirtilmektedir (Balland ve ark., 2014).

Anatomik olarak farklı çekirdeklerden oluşan hipotalamus (Şekil 2.6), aksonal projeksiyonlarla birbirine bağlanarak enerji homeostazını düzenlemek için merkezi sinir sistemindeki ve perifer sinirlerden gelen bilgileri birleştirmektedir. Enerji metabolizmasının düzenlenmesinde hipotalamusun ARC, ventromedial, dorsomedial (DMH), paraventriküler ve lateral hipotalamik bölgelerin (LHA) önemli roller oynadığı bildirilmektedir (Massadi ve ark., 2017). Leptin ya da LepRb bulunmayan aşırı obez farelerin BAT kapasitesini, sempatik uyarımı ve vücut sıcaklığını düşürdüğünü, bu nedenle akut soğuğa maruz kaldıklarında uyum sağlayamadıkları ifade edilmektedir (Trayhurn ve ark., 1976). LepRb eksprese eden nöronlar, DMH ve medyan preoptik alan dahil olmak üzere çeşitli hipotalamik bölgelerde bulunmakta ve her iki kritik bölge de sempatik, termoregülatuar KAD mekanizmasını düzenlemektedirler (Dimicco ve Zaretsky, 2007; Morrison ve ark., 2008).

Hipotalamustaki ARC ve medyan eminens bölgeleri, kan-beyin bariyerinin tam olmadığı üçüncü ventrikül etrafında bulunmaktadır. Bu nedenle, bu bölgelerdeki nöronlar ve glia hücreleri, glikoz, amino asitler ve yağ asitleri gibi hormonlara ek

olarak leptin, insülin ve glukagon gibi kan kaynaklı besin sinyallerini algılayabilir (Rodríguez ve ark., 2010). Astrositler, tansitler ve mikroglia gibi hipotalamik glia hücrelerinin enerji homeostazisine katkıda buldukları belirtilmektedir (Argente-Arizón ve ark., 2015). Leptinin etkili olduğu yemenin kontrolünde ve hipotalamustaki sinaptik bağlantıların yeniden düzenlenmesinde glia hücrelerinin aktif rolü olduğu, LepR'nin hipotalamustaki astrositlerde eksprese edildiği bildirilmektedir (Kim ve ark., 2014). Reseptörlerin şartlara bağlı ortadan kalkması glia hücrelerinin morfolojisinde ve yemenin kontrolünde görevli olan hipotalamustaki nöronlar üzerine etkili sinaptik bağlantıların değiştiği, leptin düzenlemeli yemenin olmadığı ancak astrositlerde spesifik leptin reseptörü yetersizliği olan farelerde açlık veya ghrelin uygulaması sonrasında gıda alımının arttığı yapılan bir çalışmada tespit edilmiştir (Kim ve ark., 2014).

Arkuat çekirdekte, leptin ile gıda alımını kontrol etmek için karmaşık bir sinir devresi ile etkileşime girmekte, NPY ve AgRP sentezleyen oreksijenik nöronlarının inhibisyonu ve POMC ve CART sentezleyen anoreksijenik nöronların aktivasyonu gerçekleşmektedir. Açlık sırasında, dolaşımdaki leptindeki düşüş, AgRP ve NPY'nin ekspresyonunu uyarmakta ve POMC ve CART'ı baskılayarak gıda alımını arttırmakta, enerji tüketimini azaltmaktadır (Ahima ve ark., 1999; Cowley ve ark., 2001).



Şekil 2.6. Leptin tarafından farklı dokularda gerçekleştirilen fonksiyonlar (Fernández-Formoso ve ark., 2015).

Leptin eksikliği bulunan farelerin IR ve diyabet geliştirdiği, başka çalışmada ise leptin uygulamasının yiyecek alımındaki ve vücut ağırlığındaki değişikliklerden bağımsız olarak kan glikozu ve insülin seviyelerinin düşürdüğü bildirilmektedir. Ayrıca, hem kemirgenlerde hem de insanlarda leptin uygulaması, lipodistrofi gibi obezite ile ilişkili olmayan diğer leptin eksikliği bulunan modellerde de şiddetli IR'yi ve diyabet fenotipi karakteristiğini düzenlemektedir (Meek ve Morton 2016'da derlendiği gibi)

Leptin gıda alımını azaltıp ve enerji harcamalarını artırabildiğinden, başlangıçta leptinin obezite ile mücadelede faydalı olacağı beklenmekteydi. Leptin proteininin (örneğin, ob/ob fareler) veya leptin reseptörünün (örneğin db/db fareler) mutasyonu, hem kemirgenlerde hem de insanlarda morbid obezite ile kombinasyon halinde hiperfajiye yol açtığı yapılan çalışmalarda bildirilmektedir (Ye ve ark., 2018'de derlendiği gibi). Ancak obez farelerin ve deneklerin çoğunun dolaşımdaki leptin seviyelerinin arttığı, ancak leptinin iştahı bastırmada ve vücut ağırlığı kazancını azaltmada etkisiz olduğu gösterilmiştir (Frederich ve ark., 1995; Maffei ve ark., 1995). Ekzojen leptinin ilave edilmesinden sonra, obez bireyler, normalde zayıf

bireylerde görülen gıda alımındaki azalmaya yanıt vermezler ve bu nedenle leptine dirençli olarak kabul edilirler (Git ve ark. 2019'den alındığı gibi). Leptin direncinin altında yatan mekanizmalar arasında, hipotalamik ve diğer merkezi sinir sistemi nöronlarında leptin sinyallemesinin, kan-beyin bariyeri boyunca leptin taşınımının bozulması, hipotalamik inflamasyon, endoplazmik retikulum stresi ve otofaji bulunabilir (Myers ve ark., 2012; Jung ve Kim, 2013).

Enerji homeostazını korumak için leptin; sempatik sinir sistemi aktivitesini artırarak KAD ve BAD de enerji harcamalarını, özellikle termojenezi artırabilmektedir (Pandit ve ark., 2017; Scarpace ve Matheny, 1998). Bu verilere zıt olacak şekilde leptinin termojenik olmadığını; KAD'de etkinlik oluşturmadığı, ısı kaybı azaltarak vücut ısısını artırdığını bildiren çalışma da vardır (Fischer ve ark. 2016).

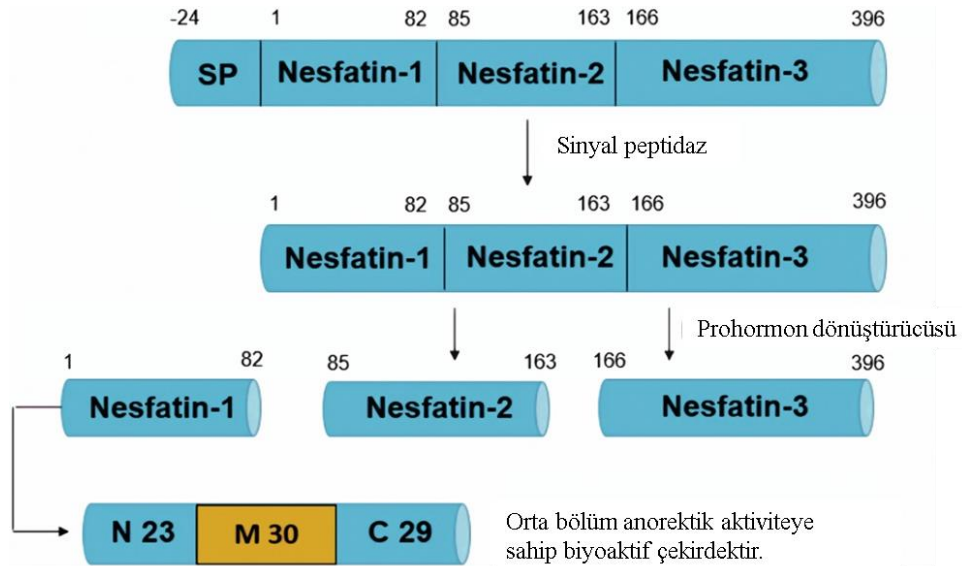
Kemirgenlerde diyetle oluşturulan obezitede görülen leptin seviyelerindeki artışın kan basıncında artışa neden olduğu, leptin veya LepR eksik hayvanlarda bu etkisinin gözlenmediği bildirilmektedir (Simonds ve ark., 2014). Ayrıca, leptin ve LepR'de fonksiyon kaybı mutasyonları bulunan insanlar, aşırı obeziteye rağmen düşük kan basıncına sahip olduğu bildirilmektedir (Simonds ve ark., 2014). Leptinin kan basıncı üzerindeki etkilerine nöronal bağlantılar aracılık etmekte, leptinin spesifik bir antikorla bloke edilmesi, antagonisti veya LepR eksprese eden nöronların aktivitesinin inhibisyonu halinde, diyetle oluşturulan obezite (DIO) farelerde ağırlık değişimlerinden bağımsız olarak, kan basıncının hızlı bir şekilde azaldığı, LepR eksikliği olan DIO farelerin DMH'deki LepR'lerin yeniden eksprese edilmesi durumunda ise kan basıncında artış gözlemlendiği belirtilmektedir (Simonds ve ark., 2014).

2.4.2. Nesfatin-1

Nesfatin-1 ilk kez Japon bilim adamları Oh-I ve arkadaşları (2006) tarafından keşfedilmiş ve nesfatinin, hipotalamusun iştah kontrolünden sorumlu çekirdeklerinden salgılandığı gösterilmiştir.

İmmünohistokimyasal işaretleme ile yapılan çalışmalarda; nesfatin-1'in ve öncülü olan nucleobinding 2'nin (NUCB2) (nonesterified fatty acid/nucleobinding 2, NEFA- DNA bağlayan/ EFhand/ asidik protein) merkezi sinir sisteminde; hipofiz bezi, hipotalamus, beyin sapı, ön beyin ve orta beyin nükleusları, merkezi amigdaloïd nükleuslar, ventrolateral medulla ve serebellum gibi birçok yerde lokalize olduğu gösterilmiştir. Ayrıca nesfatin-1'in sıçanlarda torakalumbur sempatik ve sakral parasempatik spinal kord pregangliyonik nöronlarında bulunduğu da belirtilmektedir (Stengel ve Taché 2010'de derlendiği gibi).

NUCB2, apoptoz ve inflamasyon ile ilgili proteolitik enzim ve kaspazlar için substrat görevi gören (Valencia ve ark., 2008) bir proteindir. Nesfatin-1 (9.7 kDa) ise NUCB2 (47.5 kDa)' nin prohormon dönüştürücü enzimler (PC 1/3) tarafından Lys 83-Arg 84 bölgesinden proteolitik bölünmesiyle oluşan, 82 amino asitli bir peptiddir (Oh-I ve ark., 2006). NUCB2, PC'ler ile nesfatin-2 (79 aa. 82- 163 aa'leri arasından kırılma ürünü) ve nesfatin-3 (231 aa. 166- 396 aa'leri arasından kırılma ürünü) gibi başka potansiyel kısımlara bölünse de, sadece nesfatin-1 veya tam uzunluktaki NUCB2'nin, doyunluğu uyarma potansiyeline sahip olduğu bildirilmektedir (Oh-I ve ark., 2006).



Şekil 2.7. Prekürsör NUCB2 'den nesfatin-1 oluşum şeması (Leung ve ark., 2019).

Nesfatin-1, 23 amino asitten oluşan N-terminal segmenti, 30 amino asitten oluşan orta segmenti ve 29 amino asitten oluşan C-terminal segmentini içeren üç bölümden oluşmaktadır (Shimizu ve ark., 2009b). Nesfatin-1'in orta bölümü (30 amino asit) anoreksijenik etkisi için önemlidir (Leung ve ark., 2019, Şekil 2.7).

Nesfatin-1'in fonksiyonları ve fizyolojik düzenlemelerdeki etkileri ile reseptör bilgisi belirlenmesi için Sprague Dawley ratlarına işaretlenmiş nesfatin-1 (I125nesfatin-1) ile yapılan otoradyografik çalışmada, korpus ve antrum gastrik mukozasında, kolon hariç duodenum, jejunum ve ileumda, ayrıca hipofiz, pankreas, adrenal bez, testis, viseral adipoz doku gibi endokrin dokuların yanında kalp, iskelet kası, akciğer, karaciğer ve böbrekte de otoradyografik sinyaller tespit edilmiştir. Aynı hayvanların korteks, hipotalamusun paraventriküler nükleusu (PVN), area postrema, vagusun dorsal motor nükleusu ve serebellumda işaretli nesfatin-1'in otoradyografi ile gösterilmesi nedeniyle, farklı homeostatik fonksiyonların düzenlenmesinde etkili olan bir pleiotropik hormon olduğu bildirilmektedir (Prinz ve ark., 2016).

Leptin dirençli farelerde (db/db) ve YYD'le beslenen farelerde nesfatin-1'in orta kısmının intraperitoneal enjeksiyonu sonrasında doza bağlı olarak gıda alımının azaldığı, nesfatin-1'in anoreksi yönündeki bu etkisini leptin bağımsız olarak nükleus soliteri traktadaki POMC ile CART nöronlarını aktiflemesiyle oluşturabildiği bildirilmektedir (Shimizu ve ark., 2009b).

Nesfatin-1'in gastrik asit salınımını doza bağımlı bir şekilde baskıladığı (Xia ve ark., 2012) merkezi sinir sistemine enjeksiyonunun sıçanlarda gastrik boşalmayı azalttığı (Stengel ve ark., 2009), farelerde nokturnal beslenme davranışlarını ve gastrointestinal motiliteyi inhibe ettiği (Atsuchi ve ark., 2010) yapılan araştırmalarda ortaya konmuştur. Kontrol grubundaki ratlarla karşılaştırıldığında nesfatin-1 verilen ratlarda, nesfatinin efferent vagal nöronların aktivasyonu gösteren bulgular elde edilmiştir (Xia ve ark., 2012).

Beslenme yetersizliği veya kısa süreli açlığın oluşturduğu negatif enerji dengesi ile nesfatin-1'in etkilerinin büyük ölçüde bozulduğu (Pałasz ve ark., 2015),

arkuat nukleusdaki NPY eksprese eden nöronların çoğunluğunun, nesfatin-1 tarafından inhibe edildiği böylece gıda alımının baskılanabileceği ifade edilmektedir (Price ve ark., 2008).

Nesfatin-1'in, hipotalamustan salınan, anoreksijenik etkiye sahip olan kortikotropin salgılatıcı hormon, Tirotropin salgılatıcı hormon ve histamin seviyelerini artırırken, histaminin de hipotalamustaki nesfatin-1 seviyesini yükseltici etkiye sahip olduğu, bununla birlikte PVN'deki nesfatin-1 nöronları üzerinde ise histamin reseptörünün bulunduğu immünohistokimyasal analizlerde gösterilmektedir (Gotoh ve ark., 2013).

İn vitro olarak yapılan çalışmada adipositlerin olgunlaşması arttıkça nesfatin-1 salgısının arttığı (Ramanjaneya ve ark., 2010) bu alanda farklı sonuçlar olsa da (Tagaya ve ark., 2012) nesfatin-1'in adipogenezisin düzenlenmesinde ve obezite ilişkili metabolik hastalıklardaki etkisinden bahsedilmektedir (Ramanjaneya ve ark., 2013).

Araştırmacılar nesfatin-1'in orta segmentinin yem tüketimini azaltmadaki etkisinin intraserebro-ventriküler uygulamada gösterdiği (Prinz ve ark., 2015), nesfatin-1'in subkutan uygulamasının gıda alımını önlediği ve bu etkisini enjeksiyondan sonraki 14 saat boyunca devam ettirdiği, intraperitoneal uygulamaya göre subkutan uygulamanın daha uzun etki gösterdiği belirlenmiştir (Shimizu ve ark., 2009a). Aynı çalışmada nesfatin-1'in kronik etkilerinin tespit edilebilmesi için, 6 gün boyunca tekrarlanan intraperitoneal enjeksiyonunun vücut ağırlığı kazanımını önlediği ve bu nedenle anti-obezite uygulamaları açısından nesfatin-1'in olumlu bir gelişme gösterebileceği bildirilmektedir (Shimizu ve ark., 2009a).

Nesfatin-1 vücut sıvısının düzenlenmesinde de rol oynamaktadır. Nesfatin-1'in intraserebro-ventriküler olarak enjeksiyonunun su tüketimini azalttığı, anoreksijenik etkisinden önce antidipsojenik etkisini gösterdiği bildirilmektedir (Yosten ve Samson, 2009). Aynı araştırmacıların yaptığı bir başka çalışmada hipotalamusta oluşturulan nesfatin-1'in hipotalamusun etkilediği sıvı ve elektrolit

dengesinin kontrolünde çok önemli bir bileşen olabileceği belirtilmektedir (Yosten ve ark., 2012).

Ayrıca ratlarda soliter sistemin nöronlarının medial çekirdeğine (mNTS) nesfatin-1'in mikro-enjeksiyonun yapıldıktan sonra hem tansiyon hem de kalp hızında önemli artışlar gözlenmiştir (Tanida ve Mori 2011; Yamawaki ve ark., 2012).

2.4.2.1. Nesfatin-1'in Glikoz Dengesi Üzerine Etkisi

Hipotalamusta, nesfatin-1'in glikoz duyarlı nöronlarının uyarılabilirliğini ayarladığı (Chen ve ark., 2012; Dong ve ark 2014) ve nesfatin-1 üreten nöronların uyarılabilirliğinin, glikoz (Bonnet ve ark., 2013; Gantulga ve ark., 2012) ve insülin (Gantulga ve ark., 2012) konsantrasyonları tarafından etkilendiği belirtilmektedir. Nucleus2/mRNA, merkezi sinir sistemi ve adipoz dokunun dışında, insanlarda ve kemirgenlerde pankreas adacıklarında da tespit edilmiştir (Riva ve ark., 2011). Pankreasta NUCB2/nesfatin-1'in, prokonvertaz (Pc1/3) ile yan yana lokalize olması, nesfatin-1'e dönüşümünün fizyolojik olarak pankreas adacıklarında olabileceğini göstermektedir (Mohan ve ark., 2016).

Nesfatin-1'in anti-hiperglisemik etkisinin sadece endokrin fonksiyonu ile değil karaciğer kaynaklı glikoz oluşumu, glikojen sentezi ve glikoneogenezisi düzenleyerek inhibe etmesi ile gösterdiği öne sürülmektedir (Su ve ark., 2010). Bozulmuş glikoz toleranslı kişilerde artmış bazal nesfatin-1 düzeyleri olduğu görülmüştür. Her iki grupta da glikoz yüklemesine cevap olarak mutlak nesfatin-1 düzeylerinde bir değişiklik izlenmemiştir (Gulcelik ve ark., 2017).

Hiperglisemik db/db farelerinde, intravenöz nesfatin-1 enjeksiyonu insülin-sinyaline bağlı bir mekanizma yoluyla plazma glikoz seviyelerini düşürdüğü, nesfatin-1'in bu anti-hiperglisemik etkisinin, sadece periferal olarak uygulandığında gözlemlendiği, nesfatin-1'in merkezi enjeksiyonunun glisemiye azaltma üzerinde hiçbir etkisinin olmadığı, insülin ile birlikte uygulandığında ise anti-hiperglisemik etkisi daha yüksek olduğu bildirilmektedir (Su ve ark., 2010). Normal veya YYD beslenen C57BL / 6J farelerinde, nesfatin-1'in periferal enjeksiyonun, iskelet kası ve

adipoz doku hücre plazma membranında protein kinaz B (PKB / AKT) aktivasyonu ve GLUT4 translokasyonunu içeren bir mekanizma yoluyla glikoz toleransı ve insülin duyarlılığını (merkezi enjeksiyonun etkisi olmadan) geliştirdiği gözlenmiştir (Li ve ark., 2013).

Yeni tanı konulan T2DM'li hastalarda nesfatin-1 seviyelerinin yüksek olduğu ve antidiyabetik tedavi alan T2DM'li hastalarda dolaşımdaki nesfatin-1 düzeylerinin daha düşük olduğu belirtildiğinden, elde edilen sonuçların dolaşımdaki nesfatin-1 seviyeleri ve tip 2 diyabet arasındaki ilişkiyi desteklediği bildirilmektedir (Zhai ve ark., 2017'de derlendiği gibi). Tip 2 diyabetlilerde plazmadaki NUCB2/nesfatin-1 seviyesinin bazı çalışmalarda arttığı (Zhang ve ark., 2012) bazılarında azaldığı (Li ve ark., 2010), tip1 diyabetlilerde ise sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında değişmediği (Li ve ark., 2010) belirtildiğinden, plazmadaki NUCB2/nesfatin-1 seviyesinin pankreatik sentez ve salınımı yansıtmadığını, adipoz doku ve gastrik mukoza kaynaklı salınımların plazma NUCB2/nesfatin-1'i yansıtabileceğini bildiren çalışmalar bulunmaktadır (Dore ve ark., 2017' de derlendiği gibi)

2.4.3. Nöropeptid Y (NPY)

Nöropeptid Y (NPY), ilk olarak 1982'de domuz beyninden izole edilen, 36 amino asitten oluşan bir peptiddir (Tatemoto ve ark., 1982). Enerji alımının en önemli düzenleyicilerinden olan NPY, hipotalamus-adipoz doku ekseninde önemli rolü olan en güçlü oreksijenik hipotalamik nöropeptidlerden biridir (Carlquist ve ark., 1982).

Hipotalamus amigdala, hipokampus, striatum, cerebral cortex, substantia nigra, ve cerebellum gibi beyin bölgelerinde NPY bulunmaktadır (Duarte-Neves ve ark., 2016'da derlendiği gibi). NPY'nin birçok beyin alanında ekspresyonun olması, çok sayıda ve çeşitli etkilerinin olması ile ilişkilendirilebilir. NPY'nin anatomik olarak bulunduğu bölgeye ve reseptörlerine göre değişen; hareket, öğrenme, hafıza, anksiyete, epilepsi, sirkadiyen ritim, kardiyovasküler fonksiyon (Mercer ve ark., 2011) ve kemik kütlelerinin düzenlenmesi (Baldock ve ark., 2009) gibi diğer fizyolojik mekanizmalarda da rol aldığı belirtilmektedir. NPY-Y2 reseptörü olmayan farelerde

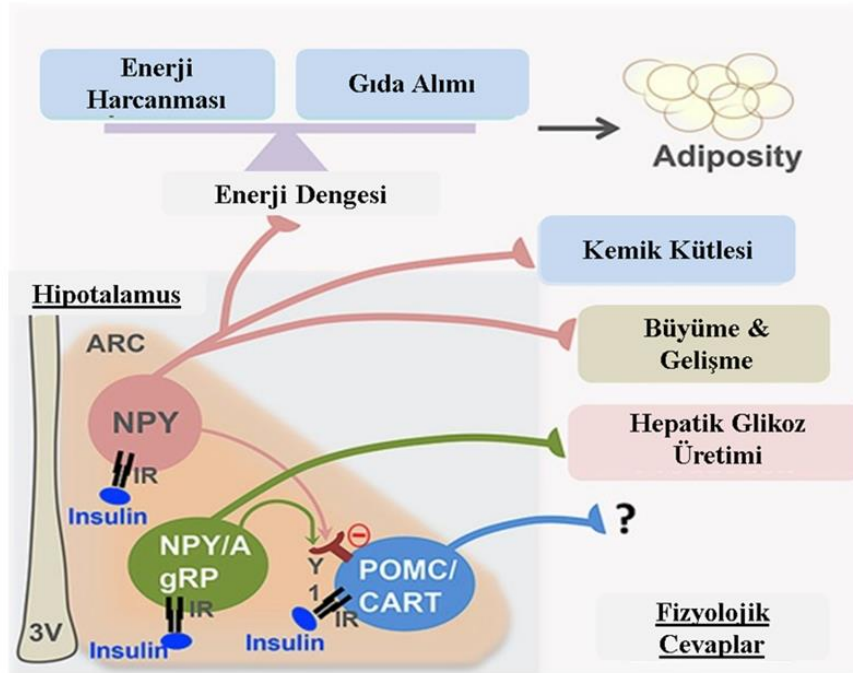
(Panossian ve ark., 2012), ısı stresi (Kuo ve ark., 2007), psikolojik stres (Panossian ve ark., 2012) ve nikotinin azaltılması (Fornari ve ark., 2007) NPY salınımını artırmaktadır.

Enerji dengesi ve stresin esas düzenleyicileri olan NPY ve noradrenalin sempatik sinirlerde genellikle yan yana eksprese edilmektedir. NPY'nin katekolaminerjik sistemdeki etkisini araştıran bir çalışmada; adrenerjik ve noradrenerjik hücrelerden NPY'nin sentezlendiği, YYD ile beslenen farelerin aynı diyet ile beslenen ancak NPY'siz farelere göre aşırı yemeye bağlı obezite gösterdiği, vücut ısısı ve KAD ısılarının düşük olduğu tespit edilmiştir. Elde edilen bu sonuçlar nedeniyle, beslenmeye bağlı termogenezis üzerindeki etkisiyle katekolaminerjik NPY sinyalizasyonunun; beslenme ve kronik strese bağlı yağ ölçüsü artışı ile, strese bağlı lipojenik kapasite ve kortikosteron seviyelerinin artışında kritik bir rolü olduğu öne sürülmektedir (Zhang ve ark., 2014'de derlendiği gibi). Strese bağlı olarak sempatik sinirlerden NPY'nin salınımı ve NPY-Y2'nin aktifleşmesinin, yeni adiposit farklılaşması ve proliferasyonu ile yağ dokusundaki anjiogenezisi ve makrofaj infiltrasyonunu uyarması nedeniyle, abdominal obezite ve MS ile sonuçlandığı bildirilmektedir (Kuo ve ark., 2007).

NPY'nin, adipoz doku hücrelerinde hiperplazik, adipojenik ve antilipolitik etkilerinin yanında hem *in vitro* hem de *in vivo* olarak adipoz hücrelerinin vaskülarizasyonunda anjiyojenik etkileri olduğu yapılan çalışmalarda da gösterilmiştir (Kuo ve ark., 2007; Rosmaninho-Salgado ve ark., 2012). Ancak, başka bir *in vitro* araştırmada ise, 3T3-L1 adiposit öncü hücrelerinde farklılaştırmadan 8 gün sonra NPY uygulamasının lipid birikimi üzerinde etkisi bulunmamıştır (Yang ve ark., 2008). Farelerde, yüksek yağlı /yüksek şekerli diyetle birleştirilen iki haftalık soğuğa maruz kalma stresinde; kan damarları, sinirler ve adipositlerde lokalize olan NPY ve NPY-Y2 ekspresyonunun artışı bildirilmektedir (Kuo ve ark., 2007; Kuo ve ark., 2008). Ayrıca myeloid hücrelerin değişik oranlarda NPY oluşturduğu ve obezitede adipoz doku makrofajlarının da NPY üretimini aktifleştirdiği belirtilmektedir (Singer ve ark., 2013).

NPY-Y2 reseptörünün eksikliğinin, yetişkin farelerin adipoz dokuları dahil periferik dokularında YYD'e bağlı obeziteyi önlediği ancak normal yem ile beslenen farelerde, NPY-Y2'nin gen eksikliğinin gıda alımı veya vücut ağırlığı üzerinde hiçbir etkisi olmadığı, bu sonuçlara bağlı olarak NPY-Y2'nin çevresel dokularda enerji oksidasyonunda önemli bir rol oynadığı öne sürülmektedir (Shi ve ark., 2011). Leptin sinyalleri genetik olarak bozulduğunda (örn. Obez Zucker fa / fa ratları veya ob / ob farelerinde), ARC ve PVN'de NPY'nin sentezi, taşınması ve salınımındaki artış ile ilişkili olarak hiperfaji oluşmakta ve bu da leptinin NPY seviyeleri üzerindeki inhibitör etkilerinin anoreksi için önemli olduğunu göstermektedir (Beck, 2006' da derlendiği gibi).

Enerji dengesinde etkili olan insülin reseptörleri, beyin alanlarında geniş ölçüde eksprese edilmekte, beslenme ve enerji homeostazisinin kontrolünde önemli olduğu bilinen ARC gibi hipotalamik çekirdeklerde belirgin bir şekilde bulunmaktadır. Bu bölgedeki iki ana nöron popülasyonu olan anoreksijenik etkili POMC ve CART nöronlarının yanı sıra oreksijenik etkili NPY ve AgRP nöronları aktivitesi insülin sinyalizasyonu ile düzenlenmektedir (Loh ve ark., 2017'da derlendiği gibi, Şekil 2.9). İnsülinin NPY ekspresyonunu düzenlemedeki etkisini ortaya çıkarmaya yönelik yapılan çalışmalarda beyine direkt insülin uygulamasıyla oluşturulan akut insülin seviyesinin yükseltilmesi ile ARC kaynaklı NPY seviyelerini azaldığı (Schwartz ve ark., 1992; Sipols ve ark., 1995) bu bilgilerle uyumlu olarak rodentlere STZ uygulanarak oluşturulan insülin yetersizliğinde ise hipotalamustaki NPY seviyelerinin artışa geçmesi, periferal insülinin NPY üzerindeki inhibe edici etkisini teyit etmektedir (Gelling ve ark., 2006).



Şekil 2.9. NPY nöronları aracılığı ile insülinin gıda alımı ve enerji dengesini kontrolü (Loh ve ark., 2017).

İnsülin direnci ve obezitenin olduğu kronik olarak insülin seviyelerinin yüksek seyrettiği durumlarda, hipotalamus NPY seviyelerinin arttığı, bu durum insülinin hipotalamus NPY'si üzerine olan feedback etkisine direncin geliştiğini göstermektedir (Könner ve Brüning, 2012; Loh ve ark., 2015). NPY5R antagonisti uygulandığında, antiobezite etkisinin görülmesi (George ve ark., 2014) ise, NPY'nin obezitenin belirlenmesinde potansiyel bir biyobelirteç olabileceği olasılığını düşündürmektedir (Zhang ve ark., 2014'de derlendiği gibi).

Hayvan modellerinde lipopolisakkarid veya TNF- α ile uyarılan anoreksi gibi akut inflamasyonda, hipotalamik NPY ekspresyonu azalmakta, bu da gıda alımında gözlenen azalmaya karşılık gelmektedir (Dwarkasing, ve ark., 2016'da derlendiği gibi). PYY, beslenmeye cevap olarak ileum ve kolonun L hücrelerinden salınmakta, kan beyin bariyerini geçerek NPY salınımını engellemek için ARC'deki NPY nöronları üzerindeki Y2 reseptörüne etki ettiği böylece insanlarda ve farelerde yiyecek alımını azalttığı bildirilmektedir (Batterham ve ark., 2002; Riediger, 2012). Ayrıca NPY, inflamasyon sırasında T lenfositler, makrofajlar, monositler ve

dendritik hücreler tarafından üretilmekte, parakrin veya otokrin etkileri yoluyla immün hücre aktivitelerini düzenlemektedir. Y1 ve Y2 reseptörleri, makrofajlar, nötrofiller, granüositler ve lenfositler dahil olmak üzere bağışıklık hücreleri üzerinde lokalize olmakta ve NPY-Y1 reseptörü fazla miktarda bulunmaktadır. NPY' nin bu reseptörlere bağlanması, bağışıklık hücrelerinin aktivitelerini pro ya da anti-inflamatuar şekilde etkilemektedir (El-Salhy ve Hausken, 2016'da derlendiği gibi).



3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Hayvan Materyali

Laboratuvar Hayvanları Kullanımı ve Bakımı Kılavuzu'na (Mark ve ark., 2006) uygun olarak planlanan bu araştırmada, Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi, Hayvan Deneyleleri Yerel Etik Kurulu'nun 04.01.2017 tarihli 93773921/2017/262 sayılı onayı ve Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu (proje numarası, 0418-YL-17) desteğinden sonra, hayvan materyali temini yapılmıştır. Araştırmada kullanılan beş haftalık yaşta, 45 adet 160±20 g arasında değişen erkek Sprague Dawley ratları, Kobay Deneyle Hayvanları Laboratuvar Sanayi ve Ticaret Anonim şirketi'nden temin edildi. Ratlar 17 haftalık deneme süresi boyunca, %50±5 nemli ortamda, 22±2 °C oda ısısında ve 12 saat aydınlık / 12 saat karanlık olacak şekilde Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Hayvan Deneyleleri Üretim ve Deneysel Araştırma Laboratuvarında barındırıldı. Bir hafta boyunca tüm ratlar ortam şartlarına alışmaları için standart rat yemi (ham protein %19.11, ham yağ %4.75, ham lif %3.85, metionin %0.43, sistein %0.34, kalsiyum %0.73-1.01, sodyum %0.27-0.32 ve metabolik enerji 12.23 MJ/kg, VRF-1 diet -Special Diets Services (SDS), Witham, İngiltere) ile *ad libitum* olarak beslendi.

3.2. Yem Materyali

Ortama alıştırma süresi sonrasında ratlar rastgele olarak standart rat yemi verilen kontrol grubu (n=15) ve yüksek yağlı yem verilen grup (n=30) olmak üzere ikiye ayrıldı. Obezleştirilecek olan ratlara; yemdeki metabolik enerjinin %58'ini oluşturan ve hayvansal yağ oranı %37 olan yüksek yağlı yem (Srinivasan ve ark., 2005; Bas ve ark., 2012) verilmiştir. İkinci haftadan başlayarak toplam 8 hafta olacak şekilde kompozisyonu Tablo 3.1 de verilen yüksek yağlı diyet (YYD), Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Veteriner Fakóltesi Fizyoloji Anabilim dalı laboratuvarında 2 hafta aralıklarla taze bir şekilde hazırlandı (şekil 3.1). İçeriğinde yüksek yağ bulundurması nedeniyle yapılan yemlerin bozulmaması için +4 °C'de saklandı. Günlük verilecek olan yem miktarı dolaptan çıkarılarak ratlara verilmeden

Tablo 3.1. Yüksek yağlı diyet kompozisyonu
(Srinivasan ve ark., 2005; Bas ve ark., 2012).

Malzemeler	%	Besin maddeleri	%
Bitkisel yağ	3,00	Kuru Madde	94,4
Hayvansal yağ	37,00	Ham Protein	22,3
Mısır sarısı	30,50	Metabolik enerji kcal/kg	5387
Kurutulmuş kazein	20,00	Ca	1,16
Soya küspesi %48	4,50	P	0,62
Dikalsiyum fosfat	1,70	Na	0,21
DI metiyonin	0,20	Metiyonin ve Sistein	0,94
Kireç taşı	1,60	Lizin	1,81
Tuz	0,50	Ham Lif	0,89
Vitamin-mineral karışımı	1,00	Eter Özütü	40,34
		Linoleik asit	3,40



Şekil 3.1. Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Veteriner Fakültesi Fizyoloji Anabilim dalı laboratuvarında hazırlanmış YYD.

önce yemin ısısının oda sıcaklığına gelmesi için bekletildi. Kontrol grubu ise deneme boyunca denemenin başlangıcında kullanılan standart rat yemi (VRF-1 diet--Special

Diets Services (SDS), Witham, İngiltere) ile beslendi. Deneme süresince tüm ratlara yem ve su *ad libitum* olarak verildi.

3.3. Obez Ratların Gruplara Ayrılması

Obezite ile ilgili yapılan çalışmalarda (Kołodziej ve ark., 2017; Moraes ve ark., 2009), obezleşmenin belirlendiği yöntem kullanıldı. Sekiz hafta boyunca YYD ile beslendikten sonra ratların ağırlık tartımları yapıldı. Obezleşme kriteri olarak belirlenmiş olan başlangıç ağırlığına göre % 8-20 ağırlık kazanımına ulaşan ratlar (Bas ve ark., 2012; Leibowitz ve ark., 2007) obez olarak ayrıldı. Obezleşen ratlar rastgele iki deneme grubuna (n=12, n=13) ayrıldı ve denemedeki her grup 3 ayrı kafeste barındırıldı.

3.4. Zn Uygulama Yöntemi

Çinko sülfat ($ZnSO_4$) biyoyararlanımı Zn-klorür ve Zn -asetattan daha yüksek olduğu için (Poulsen ve ark., 1995; Vallee ve Falchuk, 1993), obez ratların içme suyuna $ZnSO_4$ eklenmiştir (Poulsen ve ark., 1995; Vallee ve Falchuk 1993). İçme sularına 150 mg Zn / L düzeyinde verilen Zn'nin ratlarda (Aydın ve ark., 2016) ve diyabetli tavşanlarda (Duzguner ve Kaya, 2007) olumlu etkileri görülmesi nedeniyle obez gruplardan birine (n=12) 6 hafta boyunca 150 mg Zn / L verildi. Zn'un obezitedeki ağırlık üzerindeki etkisini inceleyen benzer bir literatür veri bulunamadığından, obez ratlara 150 mg Zn / L dozu 6 hafta verildikten sonra yapılan ağırlık değişimi incelendiğinde, toksik olmayan (Aydın ve ark., 2016, Duzguner ve Kaya, 2007) Zn doz artışı yapılmasına karar verilerek, bir hafta 235 mg Zn / L, takip eden diğer hafta için de 250 mg Zn / L dozunda içme sularına $ZnSO_4$ ilavesi yapılmıştır. 7. haftada 235 mg Zn / L, 8. haftada ise 250 mg Zn / L elemental Zn olacak şekilde $ZnSO_4 (7H_2O, M=287.54 \text{ g/mol, Merck, Darmstadt Almanya})$ kullanarak hazırlanmış içme suyu verilmiştir.

Diğer obez rat grubuna (n=13) ve kontrol grubuna ise deneme boyunca normal içme suyu verildi. Obez grubun her ikisi de 16 hafta boyunca YYD ile beslendi. Deneme boyunca günlük su ve yem tüketimi ölçümleri yapıldı. Ratların

ağırlıkları haftalık olarak tartıldı. Ratların kafeslerindeki altlıkları iki günde bir değiştirildi.

3.5. Kan Örneklerinin Alınması

Denemenin sonunda bir gece öncesi aç bırakılan ratlara 50 mg/kg, vücut ağırlığı olacak şekilde tiopental sodyum kullanılarak anestezi yapıldı. Anestezi yapıldıktan sonra intrakardiyak yolla antikoagülanlı tüplere 1,5 ml kan alındıktan sonra ratlar servikal dislokasyon ile öldürüldü. Alınan kan örnekleri tam kan analizi ve serum analizleri için iki farklı tüpe ayrıldı. Kan örnekleri 5000 rpm, 4 °C'de (soğutmalı santrifüj, cyto rotorlu MPW, 351 R) 10 dk santrifüj edildikten sonra ayrılan serum, ependorf tüplere konularak analizler yapılincaya kadar -80 °C'de depolandı.

3.6. Denemedeki Analizlerin Yapıldığı Cihazlar

Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Veteriner Fakültesi Hayvan Hastanesi Klinik laboratuvarında tam kan açlık glikoz ölçümü otoanalizörde (Autoanalyzer mod. Gesan Chem 200, 1102422 İtalya), diğer analizler ise Konya Özel Sistem Merkezi Laboratuvarı'nda hizmet alımı ile yapılmıştır.

Ratlardan alınan serum örneklerinde ölçümü yapılacak olan rat nesfatin-1 (Cat no:201-11-1462, Shanghai Sunred Biological Technology Co., Ltd. China), rat leptin (Cat no: 201-11-0562, Shanghai Sunred Biological Technology Co., Ltd. China) ve rat NPY (Cat no: 201-11-0541, Shanghai Sunred Biological Technology Co., Ltd. China), kitleri kullanılarak ELISA cihazında (Abbott Architect ci8200 Almanya), toplam kolesterol (Cat no: 7D62-21, Abbott Laboratories Inc. Abbott Park, IL 60064 USA), HDL (Cat no: 3K33-21, Abbott Laboratories Abbott Park, IL 60064 USA), LDL (Cat no: 1E31-20, Abbott Laboratories Abbott Park, IL 60064 USA), C reaktif protein (CRP) vario test kiti (değişken tetkik aralıkları ile CRP kantitatif immünotürbimetrik ölçüm) (Cat no: 6K26-30 ve 6K26-41. Abbott Laboratories Inc. Abbott Park, IL 60064 USA), trigliserid (Cat no: 7D74-21, Abbott Laboratories Abbott Park, IL 60064 USA) ölçümleri ise ticari kit kullanılarak

otoanalizörde (Abbott architect C 8000, Almanya) ve insülin (Cat no: 8K41, Denka Seiken Co., Ltd. Tokyo, Japonya) kemilüminesans mikropartikül immüno assay metodu ile (Abbott architect i 2000 sr, Almanya) ölçümü yapıldı. İnsulin direnci $HOMA-IR = \text{açlık kan insulini } (\mu U/mL) \times \text{açlık kan glikozu (mmol/L)} / 22.5$ formülü kullanılarak hesaplandı (Matthews ve ark., 1985).

3.7. İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistik analizi SPSS (Statistical Package for the Social Sciences for Windows; version 24.0) analiz programı kullanılarak yapıldı. Tek değişkenli ANOVA varyans analizi ve Duncan testi, veri değişkenleri üzerinde gruplar arasındaki farkı belirlemek için kullanıldı, $p < 0.05$ düzeyindeki fark anlamlı olarak belirlendi. Sayısal verilerin istatistik analizlerinin sonuçları tablolarda ortalama \pm standart hata şeklinde sunuldu.

4. BULGULAR

4.1. Yem Tüketimi

Çinkonun ratlardaki olası anti-inflamatuar ve antioksidan etkilerini incelemek amacıyla yapılan çalışmada normal pelet rat yemi tüketen kontrol grubunun yem tüketiminin denemenin Zn verilen 8 haftalık bölümünde istatistiksel olarak değişiklik göstermediği tespit edilmiştir.

Deneme boyunca kontrol grubu yem tüketimi 23,50-25,76 g/ gün arasında değişirken, obez grup 27,87-32,55 g/gün/rat, Zn verilen obez grup ise 27,83 -33,74 g/gün/rat olacak şekilde yem tüketmişlerdir.

Çinko uygulanmaya başlanan haftada YYD'le beslenen her iki grupta bulunan ratların yem tüketimi sayısal olarak kontrol grubuna göre fazla olsa da, istatistiksel bir fark göstermemiş ancak deneme sonuna kadar devam eden haftalarda kontrol grubundaki ratlardan hep daha fazla yem tüketmişlerdir (Tablo 4.1).

Yüksek yağlı diyetle beslemede Zn ilave edilen grupta yem tüketiminin azalması 150 mg Zn /L nin verildiği 4. haftada görülmeye başlamıştır.

Deneysel olarak obezleştirilen ratların bir grubuna Zn'nin içme sularına ilave edildiği çalışmada yem tüketimi açısından ilk haftada kontrol ve diğer gruplar arasında fark bulunmazken ($p>0,05$), 7. haftada Zn verilen obez grup, YYD ile beslenen gruptan daha fazla yem tüketmiş, 150 mg/L Zn verilen 2, 4, 6. ve 250 mg Zn/L verilen 8. haftada ise obez ve obez+Zn gruplarında tüketilen yem miktarı kontrol grubunda tüketilenden daha yüksek bulunmuştur (Tablo 4.1) Zn ilave edilen grubun yem tüketiminin 5. haftadaki (150 mg/L) istatistiksel olarak ($p < 0,0001$), 8. haftada ise (250 mg Zn/L) sayısal olarak obez gruptan daha az olduğu tespit edilmiştir.

Tablo 4.1. Deneysel olarak yüksek yağlı diyetle obezleştirilen ratların içme sularına günlük Zn ilavesinin ($ZnSO_4$, mg Zn / L) yem tüketimi üzerine etkisi.¹

Deneme grupları, Yem tüketimi , g	ZnSO ₄ kullanılarak içme suyunda (mg Zn / L,) Zn verilen haftalar (Zn miktarı)								Grup içi p	
	Haftalar	1 (150)	2 (150)	3 (150)	4 (150)	5 (150)	6 (150)	7 (235)		8 (250)
Kontrol		25,58±0,68 ^{ba}	25,50±0,35 ^{ba}	25,67±0,5 ^{ba}	25,16±0,24 ^{aa}	25,76±0,13 ^{ba}	25,05±0,46 ^{abA}	25,07±0,39 ^{abA}	23,50±0,95 ^{aa}	,145
Obez YYD + Zn		27,83±0,05 ^{aa}	33,74±1,26 ^{db}	32,92±0,11 ^{cdB}	30,95±0,64 ^{bb}	30,80±0,26 ^{bb}	30,63±0,60 ^{bb}	31,73±0,07 ^{bcc}	28,08±0,14 ^{ab}	,001
Obez YYD		27,87±0,86 ^{aa}	32,43±2,06 ^{ab}	31,89±3,49 ^{aAB}	32,55±2,95 ^{ab}	31,86±0,11 ^{ac}	29,58±1,19 ^{ab}	28,70±0,70 ^{ab}	29,22±0,06 ^{ab}	,465
Gruplararası. p		,105	,012	,061	,034	,000	,010	,005	,011	

¹Veriler ortalama ± standart hata olarak sunulmuştur.

a, b: Aynı satırdaki farklı üst simgeler, grup içi haftalar arası farklılıkları göstermektedir (Duncan testi) .

A, B: Aynı sütundaki farklı üst simgeler, farklı haftalardaki gruplar arası farklılıkları göstermektedir (Duncan testi) .

Kontrol: standart rat yemi ve içme suyu verildi.

Obez+Zn (YYD+Zn): Yüksek yağlı diyet ve ilk 6 hafta 150 mg Zn /L. 7. hafta 235 mg Zn /L. 8. hafta 250 mg Zn /L, ilave edilmiş içme suyu verildi.

Obez (YYD):Yüksek yağlı diyet ve içme suyu verildi.

250 mg Zn ilavesinin yapıldığı haftada tüketilen yem miktarının 1. haftada tüketilen yem miktarı ile benzer olduğu ($p>0,05$; Tablo 4.1), 150 ve 235 mg Zn verilen haftalardaki yem tüketimine göre ise daha az olduğu ($p<0,001$; Tablo 4.1) belirlenmiştir. Zn verilen obez gruptaki en yüksek günlük yem tüketiminin 2. haftada olduğu, 235 mg Zn verilen 7. haftadaki yem tüketiminin 3, 4, 5 ve 6. haftalardaki tüketilen miktarlarla istatistiksel farklılık göstermediği anlaşılmaktadır (Tablo 4.1). 8. haftada, 250 miligram Zn verilmesinin Zn verilen obez grupta 2-7. haftalara göre yem tüketimini azalttığı gözlenmiştir.



4.2. Beden Ağırlığı

Tablo 4.2. Deneysel olarak yüksek yağlı diyetle obezleştirilen ratların içme sularına günlük Zn ilavesinin (ZnSO₄, mg Zn /L) beden ağırlığı (g) üzerine etkisi¹.

Deneme grupları Beden ağırlığı, g	ZnSO ₄ kullanılarak içme suyunda (mg Zn / L) Zn verilen haftalar (Zn miktarı)									Grup-İçerisi p	
	Haftalar	Obezlerin ayrıldığı hafta	1 (150)	2 (150)	3 (150)	4 (150)	5 (150)	6 (150)	7 (235)		8 (250)
Kontrol		440,67±7,71 ^{aA}	448,95±7,44 ^{aA}	456,73±7,62 ^{abA}	472,45±7,14 ^{bcA}	483,28±7,97 ^{cdA}	491,34±7,93 ^{cdeA}	496,56±7,96 ^{deA}	498,63±8,42 ^{deA}	511,94±7,16 ^{eA}	16,17 ,000
Obez YYD + Zn		507,64±10,56 ^{abB}	509,87±11,42 ^{abB}	520,10±12,92 ^{bbB}	537,13±13,68 ^{bcB}	546,50±13,75 ^{abcB}	556,17±14,45 ^{bcB}	565,88±14,49 ^{cbB}	568,00±13,34 ^{cbB}	573,95±12,99 ^{cbB}	13,06 ,001
Obez YYD		508,14±12,17 ^{abB}	519,05±11,42 ^{abB}	536,35±14,76 ^{abcB}	550,05±15,17 ^{abcdB}	562,10±16,96 ^{bcdB}	578,57±19,06 ^{cdB}	585,32±19,06 ^{cdB}	594,63±18,60 ^{ebB}	600,88±18,55 ^{ebB}	18,25 ,000
Gruplararası p		,000	,001	,000	,001	,001	,001	,001	,000	,001	

¹Veriler ortalama ± standart hata olarak sunulmuştur.

a,b: Aynı satırdaki farklı üst simgeler. Duncan testi ile yapılmış grup-içi haftalararası farklılıkları göstermektedir.

A,B: Aynı sütundaki farklı üst simgeler. Duncan testi ile yapılmış farklı haftalardaki gruplararası farklılıkları göstermektedir.

Kontrol: standart rat yemi ve içme suyu verildi.

Obez+Zn (YYD+Zn): Yüksek yağlı diyet ve ilk 6 hafta 150 mg Zn /L. 7. hafta 235 mg Zn /L. 8. hafta 250 mg Zn /L, ilave edilmiş içme suyu verildi.

Obez (YYD): Yüksek yağlı diyet ve içme suyu verildi.

Beş haftalık yaşta denemeye alınan erkek Spague Dawley ratların obezleştirme dönemi sonrası Zn'nin verildiği deneme boyunca kontrol ve diğer obez gruplarda grupların kendi içlerinde ağırlık açısından haftalar arası karşılaştırma da istatistiksel olarak anlamlı artışlar tespit edilmiştir (Tablo 4.2).

Yüksek yağlı diyetle 8 haftalık besleme döneminde obezleştirilen ratlar Zn verilmeye başlamadan önce rastgele iki gruba ayırdıklarında obez gruplar arasındaki beden ağırlığı farkı 1 gramdan daha azken (Tablo 4.2), 150 mg Zn'nun içme sularında verilmeye başladıktan sonraki ilk haftadan itibaren deneme sonuna kadar Zn verilen obez grubun beden ağırlığı diğer obez gruptan hep daha az tartılmıştır (Tablo 4.2).

Deneme boyunca bütün haftalarda YYD'le beslendiklerinden obez gruplardaki beden ağırlıkları kontrol grubundan daha fazla olduğu ve bu fazlalığın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmektedir (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. Deneysel olarak yüksek yağlı diyetle obezleştirilen ratların 8 haftalık Zn verilen dönemdeki rat ortalama beden ağırlığı (g) üzerine içme sularına günlük Zn ilavesinin (ZnSO₄, mg Zn /L) etkisi¹.

Deneme grupları	8 haftalık Zn verilen dönemdeki ratların ortalama beden ağırlığı g /rat ¹
Kontrol	481,83±3,55 ^a
Obez YYD + Zn	546,79±5,11 ^b
Obez YYD	562,60±6,48 ^c
Gruplararası, p	0,0001

¹ Veriler ortalama ± standart hata olarak sunulmuştur a,b: Aynı sütundaki farklı üst simgeler. Duncan testi ile yapılmış farklı haftalardaki gruplararası farklılıkları göstermektedir.

Kontrol: standart rat yemi ve içme suyu verildi.

Obez+Zn (YYD+Zn): Yüksek yağlı diyet ve ilk 6 hafta 150 mg Zn /L. 7. hafta 235 mg Zn /L. 8. hafta 250 mg Zn /L, ilave edilmiş içme suyu verildi.

Obez (YYD):Yüksek yağlı diyet ve içme suyu verildi.

Tablo 4.4. Deneysel olarak yüksek yağlı diyetle obezleştirilen ratların içme sularına günlük Zn ilavesinin (ZnSO₄, mg Zn /L) su tüketimi (ml) üzerine etkisi¹.

Deneme grupları, Su tüketimi, ml	ZnSO ₄ kullanılarak içme suyunda (mg Zn / L,) Zn verilen haftalar (Zn miktarı)								Grupiçi p	
	Haftalar	1 (150)	2 (150)	3 (150)	4 (150)	5 (150)	6 (150)	7 (235)		8 (250)
Kontrol		51,10±4,04 ^{ab}	52,95±6,52 ^{ab}	51,61±1,07 ^{ab}	51,07±2,86 ^{aA}	51,61±1,61 ^{ab}	53,63±1,31 ^{ab}	45,80±0,52 ^{aA}	49,09±0,83 ^{aAB}	,747
Obez	YYD + Zn	37,06±1,60 ^{abA}	42,85±1,81 ^{bAB}	39,64±2,44 ^{abA}	37,38±2,48 ^{abA}	37,29±3,18 ^{abA}	34,05±1,86 ^{aA}	37,39±3,22 ^{abA}	36,33±2,41 ^{abA}	,405
	YYD	40,38±1,63 ^{aA}	40,69±0,83 ^{aA}	39,71±3,45 ^{aA}	41,48±7,42 ^{aA}	41,61±3,51 ^{aAB}	40,65±3,56 ^{aA}	39,94±3,42 ^{aA}	50,77±4,52 ^{ab}	,576
Gruplararası p		,023	,077	,067	,311	,077	,004	,287	,052	

¹Veriler ortalama değer ± standart hata olarak sunulmuştur.

a,b: Aynı satırdaki farklı üst simgeler. Duncan testi ile yapılmış grupiçi haftalararası farklılıkları göstermektedir.

A,B: Aynı sütundaki farklı üst simgeler. Duncan testi ile yapılmış farklı haftalardaki gruplararası farklılıkları göstermektedir.

Kontrol: Standart rat yemi ve içme suyu verildi.

Obez+Zn (YYD+Zn): Yüksek yağlı diyet ve ilk 6 hafta 150 mg Zn /L. 7. hafta 235 mg Zn /L. 8. hafta 250 mg Zn /L, ilave edilmiş içme suyu verildi.

Obez (YYD):Yüksek yağlı diyet ve içme suyu verildi.

4.3. Su Tüketimi

Deneme boyunca haftalara göre su tüketimi verileri Tablo 4.4'de sunulmuştur. Çinko verilen 8 haftalık dönemdeki kontrol grubunun ortalama su tüketimi 51,02 ml/rat (Tablo 4.5 ve Tablo 4.7), ortalama yem tüketimi 25,16 g/rat (Tablo 4.6), ve ortalama beden ağırlığı 481,38 gr/rat olarak tespit edilmiştir (Tablo 4.3).

Yüksek yağlı diyetle beslenen obez grupta ise son 8 haftadaki su tüketimin ortalama değeri 41,90 ml/gün/rat (Tablo 4.5), ortalama yem tüketimi 30,55 g/ rat (Tablo 4.6) ve beden ağırlığı ortalaması ise 562,60 g/rat olarak belirlenmiş olup, bu grupta su tüketimi ile beden ağırlığının arasında pozitif bir ilişki olduğu, su tüketimi arttıkça beden ağırlığının azaldığı ($r=0,49$; $p=0,017$) analiz edildi.

İçme sularında Zn verilen obez ratların su tüketimi ortalaması 37,75 ml/gün/rat (Tablo 4.5), yem tüketimi ortalaması 30,84 g/gün/rat, beden ağırlığı ortalaması 546,79 g/rat olarak belirlenmiştir. Ancak Zn verilen bu obez grupta su tüketimi ile beden ağırlığının arasında negatif bir ilişki olduğu, beden ağırlığı arttıkça su tüketiminin azaldığı ($r= -0,461$; $p=0,023$) analiz edildi.

Su tüketimi ile alınan Zn'nin haftalara göre değişimi incelendiğinde (Tablo 4.7) 7 ve 8. haftalarda tüketilen Zn'nin daha fazla olduğu ve yaklaşık 15-16 gr Zn /gün /rat olduğu gözlenmektedir.

Tablo 4.5. Deneysel olarak yüksek yağlı diyetle obezleştirilen ratların içme sularına günlük Zn ilavesinin ($ZnSO_4$, mg Zn /L) 8 haftalık Zn verilen dönemdeki rat ortalama su tüketimi, ml/ rat.

Deneme grupları Su tüketimi, ml/ rat	8 haftalık Zn verilen dönemdeki ratların ortalama su tüketimi, ml/ rat (ortalama±standart hata)
Kontrol	51,02±1,01 ^c
Obez YYD + Zn	37,75±0,88 ^a
YYD	41,90±1,37 ^b
Gruplararası, p	0,0001

a,b: Aynı sütündeki farklı üst simgeler. Duncan testi ile yapılmış farklı haftalardaki gruplararası farklılıkları göstermektedir.

Kontrol: standart rat yemi ve içme suyu verildi.

Obez+Zn (YYD+Zn): Yüksek yağlı diyet ve ilk 6 hafta 150 mg Zn /L. 7. hafta 235 mg Zn /L. 8. hafta 250 mg Zn /L, ilave edilmiş içme suyu verildi.

Obez (YYD):Yüksek yağlı diyet ve içme suyu verildi.

Tablo 4.6. Deneysel olarak yüksek yağlı diyetle obezleştirilen ratların içme sularına günlük Zn ilavesinin ($ZnSO_4$, mg Zn /L) 8 haftalık Zn verilen dönemdeki rat ortalama yem tüketimi, g/ rat.

Deneme grupları Yem tüketimi, g/ rat	8 haftalık Zn verilen dönemdeki ratların ortalama yem tüketimi, g/ rat (ortalama±standart hata)
Kontrol	25,16±0,22 ^a
Obez YYD + Zn	30,84±0,52 ^b
YYD	30,55±0,67 ^b
Gruplararası, p	0,0001

a,b: Aynı sütündeki farklı üst simgeler. Duncan testi ile yapılmış farklı haftalardaki gruplararası farklılıkları göstermektedir.

Kontrol: standart rat yemi ve içme suyu verildi.

Obez+Zn (YYD+Zn): Yüksek yağlı diyet ve ilk 6 hafta 150 mg Zn /L. 7. hafta 235 mg Zn /L. 8. hafta 250 mg Zn /L, ilave edilmiş içme suyu verildi.

Obez (YYD):Yüksek yağlı diyet ve içme suyu verildi.

Tablo 4.7. Deneysel olarak yüksek yağlı diyetle obezleştirilen ratların içme sularında Zn verilen 8 haftalık dönemdeki (ZnSO₄, mg Zn / L) haftalara göre günlük ortalama Zn alımı mg/ kg / rat¹.

İçme suyunda Zn verilen haftalar (ZnSO ₄ /L içme suyu)	Zn verilen obez rat grubunun haftalara göre ortalama grup su tüketimi ml/rat	Zn verilen obez rat grubunun haftalara göre su ile aldıkları ortalama günlük Zn miktarı, mg Zn / kg rat
1-(150)	37,06±1,60 ^{ab}	10,98±0,33 ^a
2-(150)	42,85±1,81 ^b	12,37±0,43 ^{ab}
3-(150)	39,64±2,44 ^{ab}	11,09±0,65 ^a
4-(150)	37,38±2,48 ^{ab}	10,35±1,12 ^a
5-(150)	37,29±3,18 ^{ab}	10,17±1,33 ^a
6-(150)	34,05±1,86 ^a	9,09±0,87 ^a
7-(235)	37,39±3,23 ^{ab}	15,56±1,77 ^b
8-(250)	36,33±2,41 ^{ab}	15,82±1,55 ^b
Gruplararası, p	,405	,004

¹Veriler ortalama±standart hata olarak sunulmuştur.

a,b: Aynı sütundaki farklı üst simgeler. Duncan testi ile yapılmış farklı haftalardaki gruplararası farklılıkları göstermektedir.

Kontrol: standart rat yemi ve içme suyu verildi.

Obez+Zn (YYD+Zn): Yüksek yağlı diyet ve ilk 6 hafta 150 mg Zn /L. 7. hafta 235 mg Zn /L. 8. hafta 250 mg Zn /L, ilave edilmiş içme suyu verildi.

Obez (YYD):Yüksek yağlı diyet ve içme suyu verildi.

Tablo 4.8. Deneysel olarak yüksek yağlı diyetle obezleştirilen ratların içme sularına Zn ilavesinin ($ZnSO_4$, mg Zn / L), deneme sonunda alınan kandaki bazı serum parametreleri üzerine etkisi.¹

Deneme grupları	CRP, mg/ L	Nesfatin-1, ng/ L	NPY, ng/L	Leptin, pg/ml	İnsülin, μ IU/ ml	Açlık kan glikozu, mmol /L	HOMA-IR
Kontrol	17,95±0,15 ^a	1827,61±59,53 ^b	129,66±5,03 ^a	332,93±15,37 ^a	10,39±0,34 ^a	6,46±0,85 ^a	3,33±0,33 ^a
Obez YYD + Zn	19,65±0,45 ^b	1972,90±53,79 ^b	142,60±4,40 ^a	337,26±7,61 ^a	7,88±0,93 ^a	10,31±0,18 ^a	4,12±0,22 ^a
Obez YYD	21,14±0,32 ^c	1572,14±36,88 ^a	174,78±4,50 ^b	368,26±5,90 ^b	10,97±1,38 ^b	12,92±0,23 ^b	6,70±1,19 ^b
Gruplararası p	,000	,000	,000	,038	,000	,022	,003

¹Veriler ortalama değer ± standart hata olarak sunulmuştur.

a, b: Aynı sütundaki farklı üst simgeler gruplararası farklılıkları göstermektedir (Duncan testi)

Kontrol: standart rat yemi ve içme suyu verildi.

Obez+Zn (YYD+Zn): Yüksek yağlı diyet ve ilk 6 hafta 150 mg Zn /L. 7. hafta 235 mg Zn /L. 8. hafta 250 mg Zn /L, ilave edilmiş içme suyu verildi.

Obez (YYD):Yüksek yağlı diyet ve içme suyu verildi.

4.4. CRP

İnflamasyon göstergesi olan kan CRP düzeyinin YYD'le beslenen obez ratlardaki düzeyini ortalama $21,14 \pm 0,32$ mg/L olduğu, bu düzeyin Zn verilen obezlerde ($19,65 \pm 0,45$ mg/L) ve kontrol grubunda ($17,95 \pm 0,15$ mg/L) ölçülen ortalama CRP değerlerinden istatistiksel olarak daha yüksek olduğu tespit edilmiştir ($p < 0,0001$; Tablo 4.8). Genel olarak değerlendirildiğinde her iki obez grupta kan CRP seviyelerinin kontrol grubundan daha fazla olduğu gözlenmektedir. (Tablo 4.8) Ancak Zn verilen obez grupta yüksek düzeyde istatistiksel anlam içeren bir şekilde ($p < 0,0001$; Tablo 4.8), kan CRP değeri obez olan gruba göre azalmıştır.

4.5. NPY

Çinkonun antiinflamatuvar ve antioksidan özelliklerinden yararlanarak enerji dengesindeki etkilerinin gözlenebilmesi için yapılan bu çalışmada obezlerin içme suyuna Zn ilavesinin açlık hormonu olan NPY'nin kan değerlerini obez gruba göre azalttığı belirlenmiştir ($p < 0,0001$; Tablo 4.8). Obez rat grubunun ortalama kan NPY düzeyi $174,78 \pm 4,50$ ng/L ölçülürken Zn alan obez grubun NPY düzeyi $142,60 \pm 4,40$ olarak ölçülmüştür. Kontrol grubu kan NPY değerleri ise $129,66 \pm 5,03$ ng/L olarak analiz edilmiş, bu değer Zn verilen obez gruptaki NPY düzeyi ile istatistiksel olarak benzer olduğu anlaşılmıştır ($P > 0,05$; Tablo 4.8). En yüksek NPY değeri ise obez grupta belirlenmiştir ($p < 0,0001$; Tablo 4.8).

4.6. Nesfatin-1

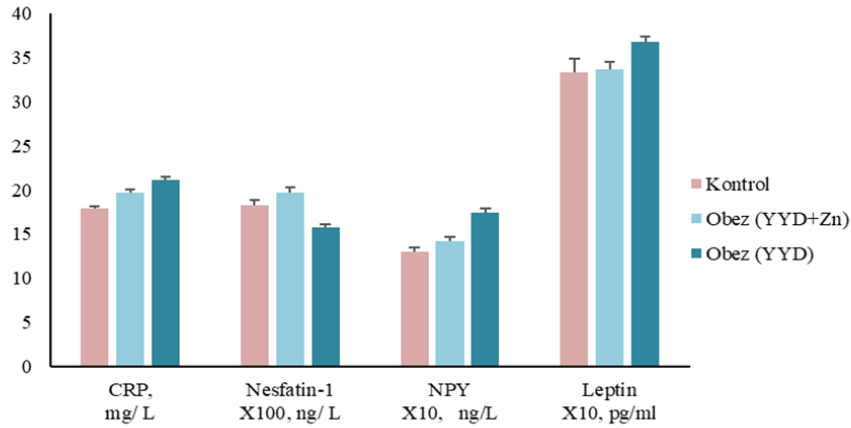
Doygunluk hissi oluşumunda etkili olan kriterlerden biri olan nesfatin-1 kan düzeyleri ölçümü, adipoz dokudaki metabolik bozukluğu ve hipotalamustaki yangıya bağlı olarak organizmada gelişen enerji dengesini anlamak açısından önemli bir parametredir.

Spague Dawley erkek ratlarında yapılan çalışmada, YYD'le beslenen ve Zn verilen grupta ortalama $1972,90 \pm 53,79$ ng/L olan serumdaki nesfatin düzeyi, kontrol grubundaki ratların serumunda analiz edilen nesfatin değerleri ile ($1827,61 \pm 59,53$

ng/L) istatistiksel olarak benzer bulunurken ($p>0,05$; Tablo, 7.8), sadece yüksek yağla beslenen obez ratlarda diğer gruplardan istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde düşük ($1572,14\pm36,88$ ng/L, $p<0,0001$; Tablo 4.8) nesfatin düzeyleri ölçülmüştür.

4.7. Leptin

Organizmadaki enerji dengesine çok büyük katkıları olan leptin, YYD ile obezleştirilen ratların serumunda en yüksek seviyede ortalama $368,26$ pg/ml olarak bulunurken, Zn verilen obez ratlarda $337,26$ pg/ml, kontrol grubunda ise $332,93$ pg/ml olarak grup ortalama verileri ölçülmüştür (Tablo 4.8). İstatistiksel incelemede yapılan Duncan testinde, Zn verilen obez grupla kontrol grubu değerlerinin benzer olduğu ($p>0,05$; Tablo 4.8), uygulama yapılmayan obez grubun serum leptin seviyesinin ise diğer iki gruptan $p<0,05$ düzeyinde yüksek olduğu tespit edilmiştir (Tablo 4.8).



Şekil 4.1. Deneysel olarak yüksek yağlı diyetle obezleştirilen ratların içme sularına Zn ilavesinin ($ZnSO_4$, mg Zn / L), serum CRP, nesfatin-1, NPY, leptin üzerine etkisi. (Kontrol: Standart rat yemi ve içme suyu verildi. Obez(YYD+Zn): Yüksek yağlı diyet ve ilk 6 hafta 150 mg Zn/L. 7. hafta 235 mg Zn/L. 8. hafta 250 mg Zn/L ilave edilmiş içme suyu verildi. Obez (YYD):Yüksek yağlı diyet ve içme suyu verildi).

4.8. İnsülin

Yüksek yağlı diyetin obezleştirdiği bilinen gerçeği üzerine, insülinin Zn ile var olan metabolik ilişkisi nedeniyle olası olumlu etkilerini düşünülerek obez, sağlıklı ve Zn verilen obez ratlardan alınan açlık kan örneklerinde insülin düzeyleri ölçümleri yapılmıştır. Kontrol, Zn verilen obez ve obezlerde sırasıyla ortalama 10,39 μ IU/ ml, 10,31 μ IU/ ml, 12,92 μ IU/ ml serum insülini analiz edilmiştir (Tablo 4.8). Gruplar arası istatistiksel fark açısından değerlendirildiğinde en yüksek insülin değeri obez grupta bulunurken ($p < 0,0001$), kontrol ve Zn verilen obez grubun insülinlerinin istatistiksel olarak benzer ($p > 0,05$) seviyelerde olduğu (Tablo 4.8) tespit edilmiştir.

Denemeye katılan rat gruplarında ölçülen ortalama tam kan açlık glikoz değerleri insülin değerlerine benzer şekilde sadece YYD ile beslenen obez grupta en yüksek seviyede (10,97 mmol/L) ölçülmüş, istatistiksel inceleme sonucunda Zn verilen obez gruptaki ortalama kan glikozunun (7,88 mmol/L) sağlıklı kontrol (6,46 mmol/L) verisiyle benzer olduğu tespit edilmiştir ($p > 0,05$; Tablo 4.8). Ancak kontrol grubu ve Zn verilen obez grubu ortalama kan glikozuna göre obez grubun kan glikoz verisinin anlamlı bir şekilde yüksek olduğu yapılan istatistiksel analizde ($p < 0,05$; Tablo 4.8) anlaşılmıştır.

4.9. HOMA-IR

Deneme sonunda elde edilen serum insülin ve açlık kan glikoz değerleri kullanılarak hesaplanan HOMA-IR verileri Tablo 4.8'de sunulmuştur. Zn uygulanan obezlerdeki HOMA-IR düzeyi, kontrol grubu ratlarındaki veriye benzer bulunmuş (sırasıyla 4,12 ve 3,33 $P > 0,05$; Tablo 4.8), en yüksek IR obez grupta (6,70; Tablo 4.8) hesaplanmıştır. Obez grubun IR düzeyi hem Zn verilen obez gruptan hem de kontrol grubundan $p < 0,01$ düzeyinde istatistiksel olarak yüksek bulunmuştur.

Tablo 4.9. Deneysel olarak yüksek yağlı diyetle obezleştirilen ratların içme sularına Zn ilavesinin (ZnSO₄, mg Zn / L), deneme sonunda alınan kandaki bazı serum lipid parametreleri üzerine etkisi¹.

Deneme grupları	Trigliserid, mg/dl	Kolesterol, mg/dl	LDL, mg/dl	HDL, mg/dl
Kontrol	58,87±3,92 ^a	52,66±2,77 ^a	11,33±0,49 ^a	37,17±1,62 ^a
Obez YYD + Zn	82,66±10,22 ^{ab}	47,50±1,36 ^a	9,71±0,42 ^a	36,88±2,61 ^a
Obez YYD	99,66±15,32 ^b	66,28±4,29 ^b	15,67±1,52 ^b	50,86±3,17 ^b
Gruplararası, p	,027	,002	,001	,002

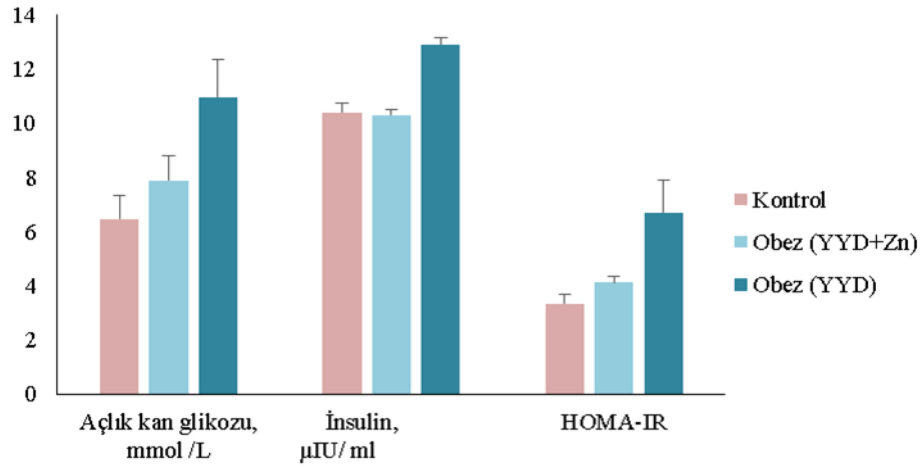
¹Veriler ortalama değer ± standart hata olarak sunulmuştur.

a, b: Aynı sütundaki farklı üst simgeler gruplararası farklılıkları göstermektedir (Duncan testi)

Kontrol: standart rat yemi ve içme suyu verildi.

Obez+Zn (YYD+Zn): Yüksek yağlı diyet ve ilk 6 hafta 150 mg Zn /L. 7. hafta 235 mg Zn /L. 8. hafta 250 mg Zn /L, ilave edilmiş içme suyu verildi.

Obez (YYD):Yüksek yağlı diyet ve içme suyu verildi.

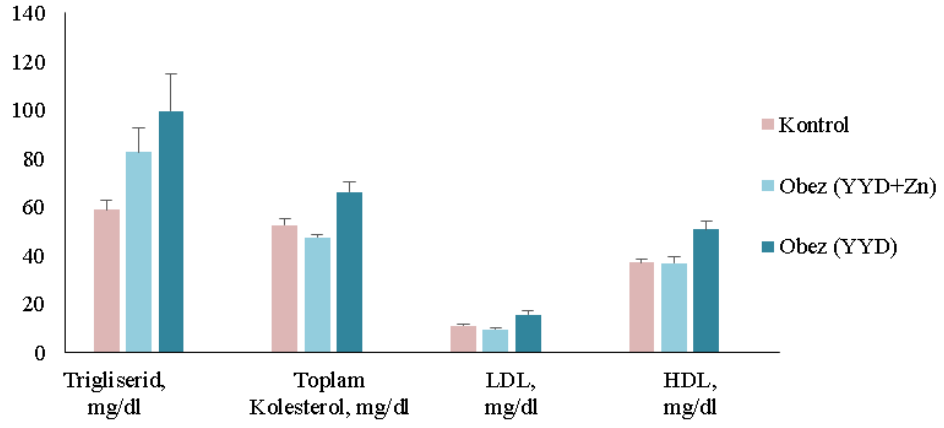


Şekil 4.2. Deneysel olarak yüksek yağlı diyetle obezleştirilen ratların içme sularına Zn ilavesinin ($ZnSO_4$ mg Zn/L), açlık kan glikozu, insulin ve HOMA-IR üzerine etkisi.

(Kontrol: Standart rat yemi ve içme suyu verildi. Obez(YYD+Zn): Yüksek yağlı diyet ve ilk 6 hafta 150 mg Zn/L. 7. hafta 235 mg Zn/L. 8. hafta 250 mg Zn/L ilave edilmiş içme suyu verildi. Obez (YYD):Yüksek yağlı diyet ve içme suyu verildi).

4.10. Toplam Kolesterol, LDL, HDL ve Trigliserid

Kan lipid profilleri açısından denemedeki ratlardan alınan serum incelemelerinde, obez ratların toplam kolesterol ($p<0,01$), HDL ($p<0,01$) ve LDL ($p<0,001$) düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde Zn verilen obezlerden ve kontrol grubundan yüksek olduğu, (Tablo 4.9) gözlenmektedir. Zn verilen obezlerde kolesterol ölçümlerinin tümü kontrol grubu ile benzer bulunmuştur ($p>0,05$; Tablo 4.9). Ölçülen serum trigliserid düzeyleri kontrol grubuna göre en yüksek olarak yine obez grupta ölçülürken ($p<0,05$), Zn verilen grubun trigliserid ölçümleri sayısal olarak obezlerden daha az olduğu tespit edilirken, kontrol ve obez grubundaki trigliserid verileri ile istatistiksel olarak benzer bulunmuştur (Tablo 4.9).



Şekil 4.3. Deneysel olarak yüksek yağlı diyetle obezleştirilen ratların içme sularına Zn ilavesinin ($ZnSO_4$ mg Zn/L), trigliserid toplam kolesterol, LDL ve HDL üzerine etkisi.

(Kontrol: Standart rat yemi ve içme suyu verildi. Obez(YYD+Zn): Yüksek yağlı diyet ve ilk 6 hafta 150 mg Zn/L. 7. hafta 235 mg Zn/L. 8. hafta 250 mg Zn/L ilave edilmiş içme suyu verildi. Obez (YYD):Yüksek yağlı diyet ve içme suyu verildi).

5. TARTIŞMA

Beş haftalık yaşta denemeye alınan erkek Spague Dawley ratların deneme boyunca fizyolojik olarak gelişme ve büyümeleri devam ettiğinden (Brower ve ark., 2015) tüm gruplarda haftalararası olarak karşılaştırıldığında beden ağırlığı artışı olmuştur. Zn uygulaması ile obezlerde haftalararası azalan beden ağırlığı diğer obez gruptan istatistiksel olarak önemli bir fark göstermese de sayısal olarak azaldığı ve başlangıç ve bitiş beden ağırlıkları %'lik farkı incelendiğinde ise (Tablo.4.2) en az artış gösteren grubun Zn uygulaması yapılan grup olduğu görülmektedir. Ayrıca tüm grupların 8 haftalık Zn verilen dönemdeki ortalama beden ağırlığı verileri incelendiğinde (Tablo 4.3), Zn'nun içme suyuna ilave edilmesi ile obezlerden istatistiksel olarak daha az ağırlık kazanımı olduğu gözlenmektedir.

Su tüketimi verilerinden de anlaşılacağı üzere istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde obez ratlar kontrol grubundan daha az su tüketirken, Zn verilen obez ratlar YYD ile beslenenlerden daha az su tüketmişlerdir.

Denemedeki her grup üç kafese bölünerek deneme yapıldığından ve obez ratlara içtikleri su içerisinde 8 hafta boyunca Zn verilmesi nedeniyle, grupların kendi içlerindeki su tüketiminin beden ağırlığı ile ilişkisi analizi sonrasında elde edilen Zn verilen grupta su tüketiminin artması ile beden ağırlığının azaldığını gösteren negatif ilişki ($r = -0,461$, $p = 0,023$) metabolik sağlık açısından Zn'nun beden ağırlığının azaltmasında önemli olduğunu gösteren bilimsel bir gerçektir.

CRP organizmada inflamasyon belirtisi olarak kullanılan parametrelerin başında gelmektedir (Ellulu ve ark., 2017; Smidowicz ve Reguła, 2015). Obezitenin adipoz dokuda ve diğer dokularda yangısal cevapların oluşumuna katkısı (Ellulu ve ark., 2017) nedeniyle ölçülen CRP değerleri kontrol grubuna göre obez ratlarda daha yüksek olarak tespit edilmiştir.

CRP, fibrinojen ve akyuvar sayısının, IR sendromunun bileşenleriyle ilişkisi, çok sayıda deneğin olduğu, İnsülin Dirençli Ateroskleroz Çalışmasının yapıldığı büyük çaplı bir araştırmada diyabetik olmayan popülasyonunda da ($n = 1.008$)

belirlenmiştir (Festa ve ark., 2000). Aynı çalışmada metabolik bozuklukların sayısında artış ile CRP seviyelerindeki artışın doğrusallık gösterdiği, vücut kitle indeksi, sistolik kan basıncı ve IR'nin çok değişkenli lineer regresyon modelinde CRP düzeyleri ile ilişkili olduğu belirlenmiş ve kronik subklinik inflamasyonun IR sendromunun bir parçası olduğu, bu nedenle sağlıklı olan ancak IR bulunan bireylerde anti-inflamatuar veya insülin duyarlılaştırıcı tedavi stratejilerinin potansiyel faydalarına dikkat çekilmiştir (Festa ve ark., 2000)

Sadece YYD ile beslenen obez grubun CRP düzeyinin sağlıklı kontrol ve sularına Zn ilave edilen obez ratlardaki CRP düzeylerinden istatistiksel olarak yüksek ($p < 0.0001$) bulunmuş olması, ayrıca aynı şekilde obezleştirilen ratların içme sularına Zn ilave edildikten 8 hafta sonra ölçülen kan CRP seviyesinin, obez ratların CRP verilerinden istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde düşük olması obezlerdeki yangının Zn'nin anti-inflamatuar etkisi ile azaltılabileceğini kanıtlamaktadır. Bu alanda yapılan araştırmalarda (Ebrahimi ve ark., 2018; Kim ve Ahn, 2014) elde edilen veriler bu çalışmada elde edilen Zn'nin anti-inflamatuar etkilerini destekler niteliktedir.

Başka bir deyişle, bu çalışmada elde edilen serum CRP sonuçları obeziteye bağlı organizmada gerçekleşen hücresel boyuttaki yangı reaksiyonlarını ya da artan adipoz dokudan salınan yangı sitokinleri nedeniyle adipoz doku dışındaki hücrelerde de meydana gelen yangısal reaksiyonlar (Maywald ve Rink, 2017) sonucu gelişen inflamasyonun içme suyuna Zn ilavesi ile azaltılabileceğinin bir göstergesidir.

Organizmadaki enerji dengesini etkileyen önemli proteinlerin başında insülin ve leptin gelmektedir. Ayrıca doyumluk duyusunun oluşumunu sağlayan nesfatin-1 ve gıda alımı ile ilgili olan NPY de enerji homeostazisine katkı sağlayan proteinlerdir.

Obezitede oksidatif stresin indüklenmesi, NADPH oksidazlardan süperoksit üretimi, oksidatif fosforilasyon, gliseraldehit oto-oksidasyonu, protein kinaz C aktivasyonu ve poliol ve heksozamin yolları gibi çeşitli biyokimyasal mekanizmalar yoluyla olmaktadır. Hiperleptinemi, düşük antioksidan savunma,

kronik inflamasyon ve postprandiyal ROT'nin oluşması da obezitede oksidatif strese katkıda bulunan diğer faktörlerdir. Adipoz dokunun obezitenin patofizyolojik mekanizmalarının ve bununla ilgili eşlik eden hastalıkların düzenlenmesinde kritik bir rol oynadığı da bildirilmektedir (Manna ve Jain, 2015).

Hipotalamusdaki ARC, lokus coeruleus, soliterik yol ve septohipokampal çekirdeği içeren dört bölgenin NPY'nin ana kaynağı olduğu (Kask ve ark., 2002) ve NPY'nin gıda alımını uyararak enerji dengesini etkileyen bir protein olduğu bilinmektedir (Loh ve ark., 2017; Vieira ve ark., 2019; Zhang ve ark., 2014). Son zamanlarda yapılan çalışmalarda, olfaktor bulb, nucleus preopticus, nucleus infundibularis ventralis, nucleus infundibularis dorsalis, raphe nuclei ve pituitar'de eksprese edilen NPY'nin glikoza duyarlı olabileceği ve beslenme davranışını ve enerji homeostazını düzenlemede rol oynayabileceği bir başka çalışmada da ayrıca bildirilmektedir (Shewale ve ark., 2018).

Zenginleştirilmiş doymuş yağ asitlerinden oluşan YYD'lerdeki doymuş yağ asitlerinin, mediobasal hipotalamusta algılandığı ve enerji homeostazının düzenlenmesinde rol oynadığı, YYD ile kronik olarak beslenen farelerin hipotalamusunda (Valdearcos ve ark., 2014) ve beyinde yağ asitlerinin birikimine (örn. Palmitik asit [PA]) neden olduğu (Morselli ve ark., 2014) yapılan araştırmalarda tespit edilmiştir. Enterik gavaj yoluyla süt yağıyla (öncelikle PA) beslenen farelerin, YYD ile beslenen farelerde gözlenen aynı hipotalamik inflamatuvar yanıtı gösterdiğini, doymuş yağ asitlerinin diyetle bağlı hipotalamus yangısını başlatabileceği Valdearcos ve arkadaşları (2014) tarafından bildirilmiştir. 24 saat boyunca akut lipid infüzyonu yapılan veya 8-20 hafta YYD (% 60 kcal yağ içeren) ile beslenen farelerde *in vivo* olarak veya *in vitro* olarak akut palmitat ve TNF-a'ya in maruz bırakılma sonrasında hipotalamik iştah uyarıcı NPY/AgRP neuronlarında yangı veya endoplazmik retikulum stresi tespit edilmiştir (Dalvi ve ark., 2017).

Bir başka çalışmada ise rat ve farelerde diyetle bağlı hipotalamus yangısının YYD verilmesinden 1 ila 3 gün sonra oluşması ve bu yangının önemli bir ağırlık artışından önce meydana gelmesinin, obezitenin başlangıcından önce gelen astrosit ve mikroglia (merkezi sinir sisteminin makrofajları) dahil olmak üzere glial

hücrelerin hipotalamik aktivasyonunu uyarması, diyete bağlı hipotalamus yangısının obezite ile ilişkisini hatta nedeni olabileceğini yansıtmaktadır (Thaler ve ark., 2012).

Obezitenin NPY üretimini, otokrin ve parakrin etkileriyle adipoz doku makrofajlarında aktivelediğini, ayrıca NPY'nin bir dizi miyeloid hücre tarafından da üretildiği, adipoz doku makrofajları tarafından oluşturulan NPY nin, obeziteye bağlı olarak gelişen inflamasyonda etkili olduğu bildirilmektedir (Singer ve ark., 2013).

Akut sempatik stres yanıtının, acil kullanım için enerji depolarından hızlı bir şekilde salıverilmesine neden olurken, uzun süreli NPY salınımının, yağ olarak enerji depolanmasının artmasına yol açtığını gösterilmektedir. Bu zorlu bir ortamda uzun süreli stres için faydalı olabilir, ancak kolayca bulunabilen yüksek kalorili gıdalara sahip modern toplumlarda obezite ve metabolik hastalıklara yol açabilir (Vähätalo ve ark., 2016'da derlendiği gibi). Stres hastalık fizyolojisi ile ilişkilendirilmiştir, ancak obezitede etki mekanizması bilinmemektedir. Oreksijenik ajan olan NPY, merkezi sinir sisteminde yer alan özellikle karbonhidratlar açısından zengin gıdaların beslenmede tercih edilmesi ile sonuçlanan enerji homeostazının regüle edilmesinde, kritik bir rol oynar. Periferik olarak NPY, NPY reseptörü 2 (NPY2R) yoluyla BAD'da lipid depolanmasını uyarır, adiposit prekürsör proliferasyonunu, preadipositlerin olgun adipositlere farklılaşmasını, ayrıca lipojen ve adipoz doku birikimini teşvik eder. Kronik stres altında, NPY artmış yağ depolamayı uyarmak için sempatik aksonlar tarafından katekolaminlerle birlikte salınır (Leachman ve ark., 2019).

Sempatho-adrenal sistemde noradrenalin ve adrenalin ile ortak lokalize olan NPY, beyin katekolaminerjik nöronları, enerji homeostazının düzenlenmesinde rol oynar. Diyet kaynaklı ve stres kaynaklı yağ kazanımı için kritik öneme sahiptir. Aşırı eksprese edildiğinde noradrenerjik NPY, bozulmuş glukoz toleransına yol açan adipoziteyi artırır (Vähätalo ve ark., 2016'da derlendiği gibi). Stres (soğuğa maruz kalma) ve yüksek yağlı ve yüksek şekerli (yüksek yağ ve yüksek şeker (HFS) diet—20% protein, 35% karbohidrat (17% sukroz), 45% yağ (kcal%; 4.7 kcal/g) Research Diets, Inc. (D12451) 14 gün ve 3 ay arasında verilmiştir) diyetin uzun vadede ağır

obeziteye neden olduğu, glukoz intoleransı, hiperlipidemi, hiperinsülinemi, karaciğer ve iskelet kası steatozu ve hipertansiyonu geliştirdiği ancak yağ dokudaki NPY2R reseptörlerinin inhibe edilmesiyle semptomların çoğunun azaltıldığı bildirilmektedir (Kuo ve ark., 2007). Aynı çalışmada stresin beyaz adipoz dokuda dahil olmak üzere sempatik sinirlerden NPY salınmasına yol açtığı, bu da NPY ve Y2 reseptörlerini (NPY2R) abdominal yağda glukokortikoide bağımlı bir şekilde düzenlediği, NPY'nin bu olumlu geribildirim yanıtının abdominal yağ dokuda büyümesine yol açtığı, NPY'nin salınması ve NPY2R'nin aktivasyonunun, yağ dokudaki anjiyogenezisi, makrofaj infiltrasyonunu, yeni adipositlerin çoğalmasını ve farklılaşmasını uyardığı sonuç olarak abdominal obezite ve MS benzeri bir duruma yol açtığı şeklinde metabolik mekanizması açıklanmıştır. NPY nin stres benzeri bir şekilde fare ve insan yağ büyümesini uyarırken, NPY2R'nin farmakolojik inhibisyonunun abdominal obeziteyi ve metabolik anormallikleri azalmasına neden olduğu belirtilmektedir (Kuo ve ark., 2007).

Obezlerdeki enerji dengesi üzerine Zn'nin içme suyuna ilave edilmesi sonrasında etkisinin incelendiği bu çalışmada, NPY incelenen parametrelerin başında gelmektedir. Deneme sonunda ölçülen NPY düzeyleri incelendiğinde Zn'nin anti-inflamatuar-antioksidan (Duzguner ve Kaya, 2007) olası etkisi ile bu çalışmada obezlere verilen Zn'nin hipotalamustaki yangıyı azaltabildiği (Tablo 4.8) Zn alan obez ratların beden ağırlığının istatistiksel olarak obez olan gruptan az olması, gıda alımı isteğinin belirtisi olan NPY'nin Zn ilave edilen obezlerde azalarak kontrol grubuna benzer bulunması ile anlaşılmaktadır. Bu sonuç Zn'nin adipozite artışını engellemesine ve NPY aracılı olarak da yangıyı azaltmasına yönelik çok önemli etkileri olduğunu göstermektedir. Deneme NPY verilerinin diğer parametrelerle olan ilişkisi incelendiğinde insülinle $r=0,638$, $p<0,001$, HOMA-IR'la $r= 0,479$, $p<0,044$, açlık kan glikozu ile $r= 0,429$, $p<0,041$, CRP ile $r= 0,694$, $p<0,0001$, LDL kolesterol ile $r= 0,489$, $p<0,046$, beden ağırlığı ile $r=0,450$, $p<0,021$ düzeylerinde ilişki belirlenmiştir. Bu ilişki sonuçları NPY'nin metabolik dengedeki etkisi açısından önemlidir.

Ayrıca incelenebilen bilimsel literatür araştırması sonrasında, Zn'nin obezlerin (hayvan-insan) diyetine ilave edilmesiyle gıda alımını artıran NPY'nin

serumdaki düzeylerini azaltıcı etkisinin belirlendiği ilk araştırma bulgusu olduğu anlaşılmaktadır.

Obezite, hipertansiyon, dislipidemi, diyabet ve kardiyovasküler hastalıklar ile ilişkili olmasına neden olan mekanizmalardan biri, adipoz dokusunun kendisi tarafından adipositokinlerin veya adipokinlerin salgılanmasıdır. Pro-inflamatuar özelliklere sahip adipokinlerin çoğu artan adipozite ile aşırı üretilirken, anti-inflamatuar veya insülin duyarlılaştırıcı özelliklere sahip bazı adipokinler ise azalmaktadır. Obeziteye bağlı metabolik bozukluklar ve kardiyovasküler hastalıklar adipokin üretiminin bu şekilde düzenlenmesi ile ortaya çıkabilmekte ve adipokinler dışında, geniş ve karmaşık bir kimyasal madde ağı pro-inflamatuar ve anti-inflamatuar etkileri dengelemektedir. İnflamatuar etkili adipokinlerden Leptin, resistin, visfatin, vaspin, IL-6, TNF-a ve chemerin adipoz kitle ve vücut kitle indeksi ile birlikte artarken, anti-inflamatuar etkili adiponektin, omentin, nesfatin, IL-10 ve D vitamini obezitede azalma göstermektedir (Katsareli ve Dedoussis, 2014'de derlendiği gibi).

Nesfatin-1, kemirgen hipotalamik çekirdeklerinde eksprese edilen ve hayvanlarda beslenme davranışının ve vücut ağırlığının düzenlenmesinde rol oynayan güçlü bir anoreksijenik peptittir (Psilopanagioti ve ark., 2019) ve ayrıca gastrointestinal hareketlilik, glukoz homeostazi, kan basıncı ve stres ile ilgili daha geniş bir rol oynadığı belirtilmektedir (Prinz ve ark., 2016). İnsan hipotalamusunda gıda alımı ve enerji homeostazının ayrılmaz bir düzenleyicisi olarak NUCB2 / nesfatin-1'in potansiyel bir rolü olduğu, iştahla ve ödülle ilgili bir beyin alanı olan LHA'da azalmış NUCB2 / nesfatin-1 immüno-ekspresyonunun homeostatik ve / veya hedonik beslenme davranışının ve obezitenin düzensizliğine katkıda bulunabildiği 25 otopsi olgusundan (17 erkek, 8 kadın; 8 yağsız, 9 kilolu, 8 obez) nükleus bazalis Meynert (NBM) ve diyagonal bant grubu Broca alanı (DBB) nükleus basalis dahil üzere hipotalamus ve komşu kolinerjik bazal ön beyin çekirdeği bölümlerinde yapılan immünohistokimya ve çift immünofloresan etiketleme çalışmasıyla belirlenmiştir (Psilopanagioti ve ark., 2019). Ayrıca aynı çalışmada NBM/DBB'deki NUCB2/nesfatin-1 lokalizasyonunun, gıda alımı üzerindeki bilişsel etkileri kontrol eden nöronal devreye katılması anlamına gelebileceği ve NUCB2 /

nesfatin-1'in insan nöronal ağlarındaki bu bilginin ilave biyolojik etkilerini çözme yönünde ivme kazandırabileceği de bildirilmektedir (Psilopanagioti ve ark., 2019).

Adipoz doku artışı ile karakterize yangısal sitokinlerin artışının yanında, doygunluk hissi oluşturan adipoz dokudan salınan nesfatin daha az salgılanmaktadır (Katsareli ve Dedoussis, 2014'den alındığı gibi). Nesfatinin obezitedeki yangı mekanizması nedeniyle enerji düzeyini yükseltebilmek amacıyla obezlerde daha az salgılandığı düşünülebilir. Dolaşımdaki nesfatin-1 seviyesindeki temel belirleyici faktörün vücuttaki yağ yüzdesi olduğu, nesfatin-1 ve PPAR-gamma'nın (peroksizom proliferatör aktivatör reseptör) adipogenez de belirleyici olduğu bildirilmektedir (Mirzaei ve ark., 2015).

Yapılan bir diğer araştırmada (Ravussin ve ark., 2018) YYD ile beslenen farelerde, NUCB2 (nesfatin) kaybının, klasik M1 veya alternatif M2 benzeri makrofaj polarizasyonuna neden olmadan adipoz doku makrofajlarında NFκB bağımlı bir şekilde metabolik inflamasyonun şiddetlendirdiği, nesfatinin kilo alımını ve yiyecek alımını etkilemeden metabolik inflamasyonu IR ile ilişkilendirdiği ifade edilmektedir (Ravussin ve ark., 2018).

Nesfatin-1'in intraserebroventriküler uygulamasının doza bağımlı olarak, periton içi uygulamasının, ayrıca leptin dirençli, genetik olarak obez (ob / ob), diyabetik (db / db) farelerde ve 28 gün boyunca% 45 yüksek yağ diyetiyle beslenen farelerde periton içi uygulamasının, ek olarak, nesfatin-1'in intranazal uygulamasının farklı sürelerde gıda alımını inhibe ettiği Shimizu ve ark (2009b)'nın derleme çalışmasında açıklanmakta ve obeziteyi tedavi etme uygulamasında nesfatin-1 uygulamasının önemli olabileceği vurgulanmaktadır. Bu bilgilerin ışığında nesfatin eksikliğinin inflamatorik etki oluşturduğu, az olan nesfatin nedeniyle çok gıda tüketildiği, artan enerji dengesizliğinin (obezite) organizmada stres nedeni olduğu, dolayısıyla tüm bunların yangı reaksiyonlarına neden olduğu söylenebilir.

Ayrıca nesfatinin bir diğer metabolik etken olan su tüketiminin kontrolündeki etkisi araştırılmış, Yosten ve ark. (2012), nesfatinin intraserebroventriküler enjeksiyonu ile ratların su tüketiminin azaldığını tespit etmişlerdir. Zn verdiğimiz

obez ratlarda nesfatinin düzeyinin yükselmesine bağlı olarak (Tablo 4.8) su tüketiminin obezlere göre Zn verilen grupta daha az olduğu söylenebilir. Kronik yangıyla eşdeğer anlam ifade eden obez grupta nesfatinin düşük olması (Ravussin ve ark., 2018), Zn'nin anti-inflamatuar ve antioksidan etkisinin pozitif yansıması olarak Zn tüketen obezlerdeki nesfatin artışı bir taraftan da Zn'nin anti-inflamatuar etkisinin bilimsel yansımasının bir kanıtı olabilir. Bu bilgi yukarıda açıklanan bilimsel veriler ışığında, yapılan çalışmada elde edilen veriler Zn'nin anti-inflamatuar etkisi ile hipotalamustaki ve adipoz dokudaki yangıyı azaltabildiğini, dolayısı ile adipoz doku oluşumunun azalmasına aracılık ederek beden ağırlığındaki azalmaya neden olan artan nesfatin-1 düzeyleri ile ortaya konması, Zn verilen obezlerin kan nesfatin değerinin artış gösterip sağlıklı kontrol grubu ile benzerlik göstermesi, Zn'nin obezlerde kullanımının metabolik faydalarının bir yansıması olarak değerlendirilebilir. Ayrıca, Zn'nin anti-inflamatuar ve antioksidan etkisine bağlı olarak nesfatinin artışı ile, obezlere göre Zn alan obez ratların su tüketiminin de daha az olmasını açıklamaktadır. Deneme nesfatin-1 verilerinin diğer parametrelerle olan ilişkisi incelendiğinde insülin ile $r = -0,586$, $P < 0,004$, NPY ile $r = -0,517$, $P < 0,014$ düzeylerinde ilişki olduğu da belirlenmiştir.

Yapılan tez çalışmasında elde edilen obez ratlara Zn ilavesi ile elde edilen nesfatin-1 artışı, obezite önleyici yaklaşımlarda yapıldığı gibi farklı bölgelerden nesfatin enjeksiyonları yerine, metabolik mekanizmalarda çok önemli fonksiyonu olan Zn'nin ağız yoluyla günlük alımının önemini ortaya koymaktadır. Ayrıca incelenebilen bilimsel literatür araştırması sonrasında, Zn'nin obezlerin (hayvan-insan) diyetine ilave edilmesiyle tokluk duyumu oluşturan nesfatin-1'in serumdaki düzeylerini artırıcı etkisinin belirlendiği ilk araştırma bulgusu olduğu anlaşılmaktadır.

Leptin, ob geni tarafından kodlanan, temel olarak BAD tarafından üretilmesi enerji seviyesi, gıda alımı, birkaç hormon ve çeşitli inflammatuar araçlar tarafından düzenlenen bir adipokindir. Bağışıklık sistemi ile enerji homeostazı arasındaki fonksiyonel bağlantıyı sağlayan leptin, gıda alımını azaltmak ve enerji kullanımını artırmak için merkezi olarak hipotalamusta üzerinden etkisini gösterir ve seviyeleri BAD kütlesi ile doğrudan ilişkilidir. Obezlerde, doğrudan artan BAD kütlesi

nedeniyle yüksek konsantrasyonda leptin vardır. Bu tokluk molekülünün obezitede yükselmiş seviyelerinin bu paradoksu, kısmen leptin sinyallemesinin bir inhibitörü olan sitokin sinyal 3'ün baskılayıcısının (SOCS3- suppressor of cytokine signaling 3) seviyelerindeki artışa bağlı olarak gelişen leptinin direnci ile açıklanabilir (Katsareli ve Dedoussis, 2014'derlendiği gibi). Çünkü leptin direnci gelişimi ile yangı reaksiyonu olarak görülen obezitede yangı mekanizmasında bilinen enerji seviyesinin yüksek olması gerekliliği için gıda alımı devamı sağlanmaktadır.

Aynı derlemede (Katsareli ve Dedoussis, 2014'derlendiği gibi) hiperleptineminin, ateroskleroz, hipertansiyon ve MS ile ilişkili olduğu, ayrıca, insanlarda artan leptin serum konsantrasyonları obezite durumu ve kardiyovasküler risk faktörlerinden bağımsız olarak artmış miyokard enfarktüsü ve inme riski ile de ilişkili olduğu bildirilmektedir. Leptin'in vasküler inflamasyona neden olan TNF- α , IL2, IL6, kemokin MCP-1, ROS, endotelial hücrelerden ve periferik kan mononükleer hücrelerinden Th1 tipi sitokinler gibi araçların artışında etkili olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (Katsareli ve Dedoussis, 2014' de derlendiği gibi). Leptin seviyeleri artan vücut yağ oranı ile arttığından, insanlarda obezite derecesinin bir göstergesi olarak düşünülebilir. Son zamanlarda yapılan bir başka çalışmada bunu teyit eden sonuçlar elde edilmiş, obez gebelerde , obez olmayan gebelerden anlamlı derecede leptinin yüksek ($p < 0,001$) olduğu, leptin düzeylerinin gebelikle değil esas olarak obezite ile ilişkili olabileceği belirtilmiştir (Sitticharoon ve ark., 2018).

Leptin direncinde CRP nin rolünü derleyen çalışmada (Hribal ve ark., 2014) obez bireylerde gözlenen kronik CRP yükselmesinin, leptin direncini kötüleştirebileceğini ve kardiyovasküler hastalığın patogenezine leptin direnci ve endotelial disfonksiyonunun katkıda bulunabileceğini leptin - CRP etkileşiminin bozulmasını hedefleyen farmakolojik tedaviye uygun olabilecek çalışmaların faydalı olabileceği bildirilmektedir. 2018 yılında yapılan monomerik CRP nin leptin reseptörüne bağlandığını bildiren çalışmada, CRP'nin leptin reseptörü ile etkileşimi, solid faz bağlanma deneyi ve insan plazmasından CRP ve çözünür leptin reseptörünün (sOb R) birlikte immüno-çökeltimesi ile doğrulanmıştır (Sudhakar ve ark., 2018).

Bu çalışmada ölçülen leptin verileri, Zn'nin obez olan ratlarda yangıyı (CRP düzeyi verileri Şekil 4.1) azaltmasının, leptinin kandaki düzeyinin sağlıklı kontrol grubu düzeyiyle benzerliğini sağlayabildiğini göstermektedir. Yukarıda açıklanan bilimsel veriler ışığında azalan CRP nedeniyle; leptinin kendi reseptörüne bağlanabildiği, obezlerde gözlenen leptin reseptör direncinin yansıması olan serumdaki artmış leptin konsantrasyonu yerine, sağlıklı ratlardaki leptin seviyesine inmesine neden olduğu söylenebilir. Obez ratların Zn tüketimi ile elde edilen leptin düzeyi, Zn'nin obezitede oral kullanılabilirliği açısından bir diğer olumlu metabolik yansıması olarak kabul edilebilir.

Pankreas β hücrelerinin, diğer çeşitli hücrelerle karşılaştırıldığında çok yüksek konsantrasyonlarda Zn içerdiği bilinmektedir. Özellikle, insülin salgılayıcı granüllerin β hücreleri içinde en yüksek Zn içeriğine sahip olduğu gösterilmiştir. Zn eksikliği olan farelerde pankreas β hücrelerinde azalmış sayıda insülin granülü olduğu, glikozla uyarılan insülin sekresyonu bozulduğu bulunmuştur. Pankreas β hücreleri büyük miktarda ATP sentezlediğinden, bu onların Zn'nindaha sonra hücrel hasara neden olabilecek oksidatif strese maruz kalma eğilimini gösterir. Cu-Zn-SOD (süperoksit dismutaz) ve katalaz dahil olmak üzere birçok antioksidatif enzimin aktiviteleri için Zn gerektiğinden, Zn eksikliği T2DM de dahil, oksidatif stres altında pankreatik β hücrelerin daha fazla hasar görmesine neden olur (Fukunaka ve Fujitani, 2018' de derlendiği gibi). Deneysel diyabetli tavşanların içme suyuna Zn eklenen (150mg/L içme suyu) çalışmada (Duzguner ve Kaya 2007), Zn'nin antioksidan enzimleri (GSH-Px, CAT, SOD vs.) artırdığı yönündeki sonuçlar bu açıklamaları desteklemektedir.

Çinkonun insülin duyarlılaştırıcı etkisi, protein tirozin fosfataz 1B'nin (PTP1B) tirozin fosfataz aktivitesinin inhibisyonuna bağlanmıştır. Zn iyonu, PTP1B'nin enzimatik aktivitesi için çok önemli olan sistein kalıntılarına kovalent olmayan bağlanması ile PTP1B inaktive eder ve ayrıca ROT'un de enzimi benzer bir şekilde inaktive ettiği bilinmektedir (Fukunaka ve Fujitani, 2018' de derlendiği gibi).

Hayvan çalışmalarından elde edilen sonuçlar Zn'nin, GLUT4'ün insülin hedef dokularının plazma membranına translokasyonunu uyararak hücrelere glikoz alımını

arttırdığını ve kan glikoz konsantrasyonlarını azalttığını göstermiştir. Preadipositler ve adipositlerde bu mekanizmayı araştıran *in vitro* çalışmalar, Zn'nin, hücre yüzeyine GLUT4 translokasyonuna yol açan sinyalleme kaskadına dahil olan glukoz için taşınmayı artıran, fosfatidilinositol protein 3-kinaz ve protein kinaz B veya Akt'nin aktivasyonunu teşvik ettiği, diğer proteinlere ek olarak insülin reseptörünün β -alt biriminin fosforilasyonunu uyardığını belirtmektedir (Cruz ve ark., 2016'de derlendiği gibi).

β -hücreye özgü ZnT8 nakavt farelerdeki glikoz intoleransı, anormal β -hücre morfolojisi, azalmış adacık insülini işleme, toplam granül sayısında bir azalma ve boş atipik granüllerde bir artış göstermesi, insülin kristalleşmesinin ve paketlemenin tehlikeye girdiğini ortaya koymaktadır. Aslında, ZnT8'deki bir mutasyon (bir arginin, sitoplazmik alanda 325 [R325W] konumundaki bir tripolin ile değiştirilir), T2DM riskini artırır (Norouzi ve ark., 2018'de derlendiği gibi).

Uzun süreli Zn ilavesinin IR veya glikoz toleransı üzerinde olumlu etkileri vardır (Islam ve ark., 2016; Ranasinghe ve ark., 2013). Zn'nin IR üzerindeki yararlı etkileri için olası mekanizmalardan biri azalan inflamasyon ile ilişkili olabilir (Chen ve ark., 2015). Bazı çalışmalar da, yüksek hs-CRP seviyelerinin IR ve hiperinsülinemi ile ilişkili olduğunu ileri sürmektedir (Gelaye ve ark., 2010; Preethi ve ark., 2013; Yang ve ark., 2017).

Bu çalışmada YYD ile beslenen obez ratlardaki artmış IR, hiperglisemi ve hiperinsulinemisinin yanında, Zn verilen obezlerde gözlenen IR'de iyileşme, normale yaklaşan kan glikoz ve insülin seviyeleri; Zn'nin yangının giderilmesi yönündeki bulgular dahil olmak üzere, antioksidan etkisini, pankreas β hücrelerinden insülinin oluşumu - salınmasındaki pozitif etkisi ve dolayısıyla hedef hücredeki PTP1B inhibisyonunu gerçekleştirerek insülin mimetik etkisiyle insülinin etkisini iyileştirmedeki bilimsel bir teyidi olarak görülebilir. Ayrıca elde edilen sonuçlar incelendiğinde; obez gruptaki yem tüketiminin Zn tüketen obezlerle farklı olmaması ama aynı zamanda obez grubun HOMA- IR seviyesinin yüksek olması nesfatın kaybının, yem tüketimi ve beden ağırlığını etkilemeden metabolik yangıya etkisini IR'ye olan etkisiyle gösterdiğini açıklayan araştırma verisi ile de açıklanabilir

(Ravussin ve ark., 2018). Ayrıca metabolik olarak insulin ve reseptör direnci araştırma sonuçları dikkate alındığında, Zn'nin oral olarak alımı ile obezitede gözlenen enerji dengesindeki bozukluklar nedeniyle ortaya çıkan birçok metabolik hasarın oluşumuna aracılık eden IR ve diyabetin sağaltılmasında kayda değer olumlu sonuçlar elde edilebileceği ifade edilebilir.

Aşırı yağ dokusu, anti-inflamatuar aktiviteye sahip olan ve lipid metabolizmasına katılan adipokinlerin salgılanmasının azalması gibi endokrin bozukluklarının oluşumuna katkıda bulunur. Bir adipokin olan ZAG, yağ asidi sentezinin azaltılması ve lipolizin uyarılmasında etkili olmaktadır. Adipositler tarafından salınan ZAG adipoz dokuda otokrin ve parakrin etki göstererek lipid mobilize edici yönüyle enerji metabolizmasını düzenlemektedir. Bu etkilerini lipojenik enzimlerin inhibisyonu ve HSL ve adipoz doku trigliserid lipaz gibi yağ dokusunda lipolitik enzimlerin ekspresyonundaki artışa aracılık ederek yapmaktadır. ZAG ayrıca, KAD ve BAD deki termojenezi teşvik ederek lipid oksidasyonunu arttırmaktadır (Severo ve ark., 2019'da derlendiği gibi).

Obezitede ve makrofaj infiltrasyonunun arttığı, kronik düşük dereceli inflamasyon olan obezitede (Gao ve ark., 2010) ve artmış serum leptin konsantrasyonları nedeniyle yağ dokusunda ZAG'ın salgılanmasının azaldığı, invitro çalışmalarda Zn'nin iz element olarak bu adipokininin moleküler yapısında oligomerizasyonunu uyardığı, bu nedenle Zn'nin ZAG'ın fizyolojik fonksiyonlarına katkıda bulunduğu bildirilmektedir (Severo ve ark., 2019'da derlendiği gibi).

Metabolik sendromlu deneklerde yapılan çalışmada ise ZAG indeksinin IR belirlenmesinde etkisi incelenmiş, ZAG düzeylerinin düşük ve açlık trigliserid ve glikoz seviyelerinin ise MS olmayanlara göre daha yüksek olması nedeniyle, ZAG ölçümünün IR'nin belirlenmesinde diğer indekslerden daha etkili olduğu bildirilmektedir (Qu ve ark., 2016).

Ayrıca obezitenin zararlı etkilerini azaltabilmek amacıyla Zn'nin ve onun bağlı olduğu aminoasitlerin etkisinin incelenmesi amacıyla erkek Wistar ratlarında 19 hafta boyunca ya yüksek yağlı / yüksek früktozlu diyet (HFD) ya da standart diyet

yedirilmiş, 15. haftadan deneyin sonuna kadar (4 hafta) tüm ratlara Zn (6 mg / kg) ve bağlı aminoasitlerin (750 mg / kg) ilavesi yapılmıştır. HFD ile beslenen hayvanlarda artan kilo artışı, plazma insülin, leptin ve trigliserid seviyelerinin Zn ilavesi ile azaldığı, insülin duyarlılığını artırdığı, obezite ile ilişkili metabolik disfonksiyonun tedavisinde faydalı olabileceği ifade edilmektedir (Thoen ve ark., 2019).

Yüksek yağlı diyet ile beslenen ancak yeterli düzeyde Zn (30 mg/kg yem) alan farelerde, YYD ile beslenen ancak yetersiz (3 mg/kg yem) ya da çok fazla (300 mg/kg yem) Zn'nin verildiği gruplardaki diğer farelere kıyasla, lipid profiline etkileri incelendiğinde, plazma ve karaciğer lipoproteinleri üzerinde oldukça koruyucu bir lipidomik profil oluşturduğu gösterilmiştir (Kostara ve ark., 2018).

Obez diyabetik olmayan çocuklar ve ergenlerde yapılan araştırmada, obezlerde kontrollere göre açlık kan glikozu, leptin ve oksidan maddelerin (TNF- α , IL-6 gibi) yüksek seviyelerde olduğu, Zn ve antioksidan enzimlerde (GSH, SOD) azalma gözlemlendiği tespit edilirken, obez olan erkek çocuklarda insülin ve trigliseridin, ergen obez dişilerde ise HDL kolesterolün kontrol bireylere göre yüksek olduğu belirtilmektedir (Habib ve ark., 2015). Aynı çalışmada, obezlerin % 100'ünde IR olduğu, tüm vakalarda toplam kolesterol ve LDL-kolesterolün düzeylerinin kontrollerden yüksek seyrettiği saptanmıştır (Habib ve ark. 2015). Bir başka araştırmada (Alikaşifoğlu ve ark., 2009) obez çocuk ve ergenlerin serum total kolesterol, LDL ve VLDL kolesterol, log trigliserid, insülin, leptin ve TNF- α düzeylerinin daha yüksekken, HDL düzeylerinin kontrollerle karşılaştırıldığında daha düşük olduğu bildirilirken, benzer kan lipid sonuçları bir diğer obez ergen çalışmasında da teyit edilmiştir (Huriyati ve ark., 2016).

Çinkonun ZAG sentezindeki etkisi nedeniyle, Zn ilavesinin kan lipid ve glikoz düzeyleri ve HOMA-IR üzerine olan pozitif yöndeki düzenleyici etkisi (Şekil 4.2) dolayısıyla obezite-MS üzerinde olumlu etkileri olacağı bu bilgiler ışığında öne sürülebilir. Yapılan bu çalışmada da elde edilen sonuçlar Zn verilen obez ratlardaki serum toplam kolesterol, HDL ve LDL değerlerinin obezlerden istatistiksel olarak az olması, sayısal olarak kontrol grubundan daha az toplam kolesterol ve LDL ölçüm sonuçlarının olması (Şekil 4.3) lipid profilinin dengelenmesinde etkili olan ZAG ın

yapısına katılan Zn'nin olumlu etkisinin göstergesi olabilir. Zn verilen obezler ratlarda ölçülen serum trigliserid seviyelerinin de kontrol grubu seviyelerine yaklaşması, obezlerden sayısal olarak daha az ölçülmesi Zn alımının lipid profillerine olan olumlu yansımaları ile obezitede oluşabilecek başta kardiyovasküler hastalıklar olmak üzere lipidemiye bağlı oluşabilecek birçok metabolik hastalığın önleyicisi olabileceğini göstermektedir.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Yapılan tez araştırmasında, obez ratların içme sularında verilen Zn'nin metabolik fonksiyonlarda kullanılabilir hale gelmesi, insülinin etkisine olan olumlu katkısı ve anti-inflamatuvar yönüyle obez ratlarda kronik yangının azaldığını gösterir sonuçlar elde edilmiştir.

İçme suyunda 150 mg Zn / L verilen haftalarda, obez ratların haftalar arası ağırlık artışı 4-6. haftalarda 9 g olarak sabitlenmiş ancak 235 ve 250 mg Zn / L verilen haftalarda ise 9 g'dan daha az ağırlık artışı tespit edilmiştir. İçilen su miktarı incelendiğinde 250 mg/L Zn'nin verildiği haftada su tüketiminin 1,06 ml düzeyinde azalması, 235 ile 250 mg/L Zn arasında verilen Zn açısından çok fark yokmuş gibi gözlenirse de obez ratlar, günlük tüketilen Zn düzeyini 15 mg Zn /rat /gün seviyesinde tutmuşlardır. Diyabetik tavşanlarda 150 mg Zn/ L dozunda içme suyu ile alınan Zn miktarının günlük 25,56 mg/kg/tavşan olduğu ve toksik olmadığı anlaşılmaktadır (Düzgüner ve Kaya, 2007). Obezitede gözlenen kronik ve düşük düzeydeki yangı yansıması olarak beden ağırlığı ve diğer veriler dikkate alındığında, obez ratların oral olarak içme suyu ile 15 mg Zn /kg/rat/gün almasının (235 mg Zn /L) faydalı olabileceği düşünülmektedir. Sonuç olarak, obez ratların oral olarak günlük Zn alımı uygulaması sonucunda elde edilen kandaki tokluk hormonu nesfatin, açlık hormonu NPY deki değişimlerle, enerji dengesi ile ilgili leptin, insülin, açlık kan glikozu, HOMA-IR ve lipid profili sonuçları doğrultusunda, obez insanlarda da obezitenin neden olduğu metabolik hastalıkların oluşumunun engellenmesi açısından, sağlıklı enerji dengesine dönüşümündeki olumlu etkisi nedeniyle Zn'nin oral olarak kullanımının çok önemli katkıları olacağı söylenebilir.

KAYNAKLAR

Ahima RS, Flier JS (2000). Adipose tissue as an endocrine organ. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **11**, 327-332.

Ahima RS, Kelly JO, Elmquist JK, & Flier JS (1999). Distinct physiologic and neuronal responses to decreased leptin and mild hyperleptinemia. *Endocrinology*, **140**, 4923-4931.

Alikaşifoğlu A, Gönç EN, Özön ZA, Şen Y & Kandemir N (2009). The Relationship Between Serum Adiponectin, Tumor Necrosis Factor-Alpha, Leptin Levels and Insulin Sensitivity in Childhood and Adolescent Obesity: Adiponectin is a Marker of Metabolic Syndrome. *J. Clin. Res. Pediatr. Endocrinol.*, **5**, 233-239.

Andersson DP, Arner E, Hogling DE, Ryden M, Arner P (2017). Abdominal subcutaneous adipose tissue cellularity in men and women. *Int. J. Obes.* **41**, 1564-1569.

Argente-Arizón P, Freire-Regatillo A, Argente J, & Chowen JA (2015). Role of Non-Neuronal Cells in Body Weight and Appetite Control. *Front. Endocrinol.*, **42**, 0-15.

Arslan M, Atmaca A, Ayvaz G, Başkal N, Beyhan Z, Bolu E, Can S, Çorakçı A, Dağdelen S, Demirağ NG, Demirer AS, Erbaş T, Gürsoy A, Güllü S, Iğın ŞD, Karakoç A, Kulaksızoğlu M, Şahin M, Tanacı N, Törüner F, Tütüncü NB, Üçkaya G, Yetkin İ, Yılmaz M (2009). Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Metabolik Sendrom Kılavuzu. Ankara: Tuna Matbaacılık.

Atsuchi K, Asakawa A, Ushikai M, Ataka K, Tsai M, Koyama K, Sato Y, Kato I, Fujimiya M, Inui A (2010). Centrally administered nesfatin-1 inhibits feeding behaviour and gastroduodenal motility in mice. *Neuroreport*, **21**, 1008-1011.

Aydın L, Erdem S, Yazıcı C (2016). Zinc supplementation prolongs the latency of hyperthermia-induced febrile seizures in rats. *Acta. Physiol. Hung.*, **103**, 121-126.

Baldock PA, Lee NJ, Driessler F, Lin S, Allison S, Stehrer B, Lin E.D, Zhang L, Enriquez RF, Wong IP, McDonald MM, During MJ, Pierroz DD, Slack K, Shi YC, Yulyaningsih E, Aljanova A, Little DG, Ferrari S, Sainsbury A, Eisman JA, Herzog H (2009). Neuropeptide Y Knockout Mice Reveal a Central Role of NPY in the Coordination of Bone Mass to Body Weight. *PloS one*, **4**, e8415.

Balland E, Dam J, Langlet F, Caron E, Steculorum S, Messina A, Rasika S, Falluel-Morel A, Anouar Y, Dehouck B, Trinquet E, Jockers R, Bouret SG, Prevot V (2014). Hypothalamic tanycytes are an ERK-gated conduit for leptin into the brain. *Cell. Metab.*, **19**, 293-301.

Barazzoni R, Cappellari GG, Ragni M, Nisoli E (2018). Insulin resistance in obesity: an overview of fundamental alterations. *Eat Weight Disord-St*, **23**, 149-157.

Bas AL, Demirci S, Yazihan N, Uney K, Ermis Kaya E (2012). Nerium oleander Distillate Improves Fat and Glucose Metabolism in High-Fat Diet-Fed Streptozotocin-Induced Diabetic Rats. *Int. J. Endoc*, 2012, 947187.

Batterham RL, Cowley MA, Small CJ, Herzog H, Cohen MA, Dakin CL, Wren AM, Brynes AE, Low MJ, Ghatei MA, Cone RD, Bloom SR (2002). Gut hormone PYY3-36 physiologically inhibits food intake. *Nature*, **418**, 650-654.

Beck B. (2006). Neuropeptide Y in normal eating and in genetic and dietary-induced obesity. *Philos. Trans. R. Soc. Lond., B, Biol. Sci.*, **1471**, 1159-1185.

Bellomo EA, Meur G, Rutter GA (2011). Glucose regulates free cytosolic Zn²⁺ concentration, Slc39 (Zip), and metallothionein gene expression in primary pancreatic islet β -cells. *J. Biol. Chem.*, **286**, 25778-25789.

Benite-Ribeiro SA, Putt DA, Soares-Filho MC, Santos JM (2016). The link between hypothalamic epigenetic modifications and long-term feeding control. *Appetite*, **107**, 445-453.

Bing C, Mráček T, Gao D, Trayhurn P (2010). Zinc- α 2-glycoprotein: an adipokine modulator of body fat mass? *Int. J. Obes*, **34**, 1559-1565.

Bjørnbæk C, Elmquist JK, Michl P, Ahima RS, Bueren AV, McCall A, Flier JS (1998). Expression of Leptin Receptor Isoforms in Rat Brain Microvessels. *Endocrinology*, **139**, 3485-3491.

Björntorp P (1990), “Portal” adipose tissue as a generator of risk factors for cardiovascular disease and diabetes. *Arterioscler, Thromb, Vasc, Biol.*, **10**, 493-496,

Blueher M, Mantzoros CS (2015). From leptin to other adipokines in health and disease: facts and expectations at the beginning of the 21st century. *Metab. Clin. Exp.*, **64**, 131-45.

Bonnet MS, Djelloul M, Tillement V, Tardivel C, Mounien L, Trouslard J, Troadec JD, Dallaporta M (2013). Central NUCB2/Nesfatin-1-expressing neurones belong to the hypothalamic-brainstem circuitry activated by hypoglycaemia. *J. Neuroendocrinol.*, **25**, 1-13.

Brower M, Grace MK, Kotz CM, Koya V (2015). Comparative analysis of growth characteristics of Sprague Dawley rats obtained from different sources. *Lab. Anim. Res.*, **31**, 166-173.

Cabassi A, Tedeschi S (2013). Zinc- α 2-glycoprotein as a marker of fat catabolism in humans. *Curr. Opin. Clin. Nut. Metab. Care.*, **16**, 267-271.

Cai Y, Kirschke CP, Huang L (2018). SLC30A family expression in the pancreatic islets of humans and mice: cellular localization in the β -cells. *J. Mol. Histol.*, **49**, 133-145.

Carlquist M, Jörnvall H, Tatemoto K, Mutt V (1982). A porcine brain polypeptide is identical to the vasoactive intestinal polypeptide. *Gastroenterology*, **83**, 245-249.

Carmo-Silva S, Cavadas C (2017). Hypothalamic Dysfunction in Obesity and Metabolic Disorders. *Adv. Neurobiol.*, **19**, 73-116.

Cavadas C, Avelaira CA, Souza GF, Velloso LA (2016). The pathophysiology of defective proteostasis in the hypothalamus-from obesity to ageing. *Nat. Rev. Endocrinol.*, **12**, 723-733.

Chen HL, Romsos DR (1996). Dexamethasone rapidly increases hypothalamic neuropeptide Y secretion in adrenalectomized ob/ob mice. *Am. J. Physiol*, **271**, E151-158.

Chen L, Chen R, Wang H, Liang F (2015). Mechanisms Linking Inflammation to Insulin Resistance. *Int. J. Endocrinol.*, 2015, 1-9.

Chen X, Dong J, Jiang Z (2012). Nesfatin-1 influences the excitability of glucosensing neurons in the hypothalamic nuclei and inhibits the food intake. *Regul. Pept.*, **177**, 21-26.

Chen Y, Pan R, Pfeifer A (2016). Fat tissues, the brite and the dark sides. *Pflugers Arch.* **468**, 1803-1807.

Chen Y, Pan R, Pfeifer A (2017). Regulation of brown and beige fat by microRNAs. *Pharmacol. Ther.*, **170**, 1-7.

Cinti S (2007). The adipose organ. In *Nutrition and Health: Adipose Tissue and Adipokines in Health and Disease* (ed. G. Fantuzzi, T. Mazzone), pp. 3-19. New York: Humana Press. 3-19.

Collaboration NRF (2016). Trends in adult body-mass index in 200 countries from 1975 to 2014: a pooled analysis of 1698 population-based measurement studies with 19· 2 million participants. *The Lancet*, **387**, 1377-1396.

Cooper-Capetini V, Vasconcelos DA, Martins AR, Hirabara SM, Donato J, Carpinelli AR, Abdulkader F (2017). Zinc Supplementation Improves Glucose Homeostasis in High Fat-Fed Mice by Enhancing Pancreatic β -Cell Function. *Nutrients*.**9**, 1150.

Cowley MA, Smart JL, Rubinstein M, Cerdán MG, Diano S, Horvath TL, Cone RD, Low MJ (2001). Leptin activates anorexigenic POMC neurons through a neural network in the arcuate nucleus. *Nature*, **411**, 480-484.

Cruz KJ, Morais JB, Oliveira AR, Severo JS, Marreiro DD (2016). The Effect of Zinc Supplementation on Insulin Resistance in Obese Subjects: a Systematic Review. *Biol. Trace. Elem. Res*, **176**, 239-243.

Cypess AM, Lehman S, Williams G, Tal I, Rodman D, Goldfine AB, Kuo FC, Palmer EL, Tseng YH, Doria A, Kolodny GM, Kahn CR (2009). Identification and Importance of Brown Adipose Tissue in Adult Humans. *N. Engl. J. Med.*, **360**, 1509-1517.

Cypess AM, White AP, Vernochet C, Schulz TJ, Xue R, Sass CA, Huang TL, Roberts-Toler C, Weiner LS, Sze C, Chacko AT, Deschamps LN, Herder LM, Truchan N, Glasgow AL, Holman AR, Gavrilu A, Hasselgren PO, Mori MA, Molla M, Tseng YH (2013). Anatomical localization, gene expression profiling and functional characterization of adult human neck brown fat. *Nat. Med.* **19**, 635-639.

Dalvi PS, Chalmers JA, Luo V, Han D, Wellhauser L, Liu Y, Tran DQ, Castel J, Luquet S, Wheeler MB, Belsham DD (2017). High fat induces acute and chronic inflammation in the hypothalamus: effect of high-fat diet, palmitate and TNF- α on appetite-regulating NPY neurons. *Inter. J. Obes.*, **41**, 149-158.

Daniel CB, Drew S, Daniel Z, Jonathan MG (2013). The developmental origins of adipose tissue. *Development*, **140**, 3939-3949.

Dimicco JA, Zaretsky DV (2007). The dorsomedial hypothalamus: a new player in thermoregulation. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.*, **292**, R47-63.

DiSpirito JR, Mathis D (2015). Immunological contributions to adipose tissue homeostasis. *Semin. Immunol.* **27**, 315-321.

Dong J, Guan H, Jiang Z, Chen X (2014). Nesfatin-1 Influences the Excitability of Glucosensing Neurons in the Dorsal Vagal Complex and Inhibits Food Intake. *PLoS one*, **9**, e98967.

Dore R, Levata L, Lehnert H, Schulz C (2017). Nesfatin-1: functions and physiology of a novel regulatory peptide. *J. Endocrinol.*, **232**, R45-65.

Duarte-Neves J, Almeida LP, Cavadas C (2016). Neuropeptide Y (NPY) as a therapeutic target for neurodegenerative diseases. *Neurobiol. Dis.*, **95**, 210-224.

Duncan RE, Ahmadian M, Jaworski K, Sarkadi-Nagy E, Sul HS (2007). Regulation of lipolysis in adipocytes. *Annu. Rev. Nutr.* **27**, 79-101.

Duzguner V, Kaya S (2007). Effect of zinc on the lipid peroxidation and the antioxidant defense systems of the alloxan-induced diabetic rabbits. *Free Radic. Biol. Med.*, **42**, 1481-1486.

Dvorak RV, DeNino WF, Ades PA, Poehlman ET (1999). Phenotypic characteristics associated with insulin resistance in metabolically obese but normal-weight young women. *Diabetes* **48**, 2210-2214.

Dwarkasing JT, Marks DL, Witkamp RF, Norren KV (2016). Hypothalamic inflammation and food intake regulation during chronic illness, *Peptides*, **77**, 60-66.

Ebrahimi FA, Foroozanfard F, Aghadavod E, Bahmani F, Asemi Z (2018). The Effects of Magnesium and Zinc Co-Supplementation on Biomarkers of Inflammation and Oxidative Stress, and Gene Expression Related to Inflammation in Polycystic Ovary Syndrome: a Randomized Controlled Clinical Trial. *Biol. Trace Elem. Res.*, **184**, 300-307.

Ellulu MS, Patimah I, Khaza'ai H, Rahmat AB, Abed YA (2017). Obesity and inflammation: the linking mechanism and the complications. *Arch Med Sci.*, **13**, 851-863.

El-Salhy M, Hausken T (2016). The role of the neuropeptide Y (NPY) family in the pathophysiology of inflammatory bowel disease (IBD). *Neuropeptides*, **55**, 137-144.

Emdin SO, Dodson GG, Cutfield JM, Cutfield SM (1980). Role of zinc in insulin biosynthesis. *Diabetologia*, **19**, 174-182.

FAO/WHO (2004). *Vitamin and mineral requirements in human nutrition: Report of joint FAO/WHO expert consultation.* 2nd ed. Bangkok, Thailand, Geneva, Switzerland, p. 257-267.

Fasshauer M, Bluher M, Stumvoll M (2014). Adipokines in gestational diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol.*, **2**, 488-499.

Feitosa MC, Lima VB, Neto JM, Marreiro DD (2013). Plasma concentration of IL-6 and TNF- α and its relationship with zincemia in obese women. *Rev. Assoc. Med. Bras.*, **59**, 429-434.

Fernández-Formoso G, Pérez-Sieira S, González-Touceda D, Diéguez CD, Tovar S (2015). Leptin, 20 years of searching for glucose homeostasis. *Life Sci.*, **140**, 4-9.

Festa A, D'Agostino R, Howard G, Mykkänen L, Tracy RP, Haffner SM (2000). Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Circulation*, **102**, 42-47.

Fischer AW, Hoefig CS, Abreu-Vieira G, Jong JM, Petrović N, Mittag J, Cannon B, Nedergaard J (2016). Leptin Raises Defended Body Temperature without Activating Thermogenesis. *Cell Rep.*, **14**, 1621-1631.

Fornari A, Pedrazzi P, Lippi G, Picciotto MR, Zini I (2007). Nicotine withdrawal increases body weight, neuropeptide Y and Agouti-related protein expression in the hypothalamus and decreases uncoupling protein-3 expression in the brown adipose tissue in high-fat fed mice. *Neurosci. Lett.*, **411**, 72-76.

Fox CS, Massaro JM, Hoffmann U, Pou KM, Maurovich-Horvat P, Liu CY, Vasan RS, Murabito JM, Meigs JB, Cupples LA, D'Agostino RB Sr, O'Donnell CJ (2007). Abdominal visceral and subcutaneous adipose tissue compartments: association with metabolic risk factors in the Framingham Heart Study, *Circulation* **116**, 39-48.

Frederich RC, Hamann A, Anderson SS, Löllmann B, Lowell BB, Flier JS (1995). Leptin levels reflect body lipid content in mice: Evidence for diet-induced resistance to leptin action. *Nat. Med.*, **1**, 1311-1314.

Frühbeck G, Gomez-Ambrosi J, Muruzabal FJ, Burrell MA (2001). The adipocyte: a model for integration of endocrine and metabolic signalling in energy metabolism regulation. *Am. J. Physical. Endocrine. Metab.*, **280**, E827-847.

Fukunaka A, Fujitani Y (2018). Role of Zinc Homeostasis in the Pathogenesis of Diabetes and Obesity. *Int. J. Mol. Sci.*, **19**, 476.

Gantulga D, Maejima Y, Nakata M, Yada T (2012). Glucose and insulin induce Ca²⁺ signaling in nesfatin-1 neurons in the hypothalamic paraventricular nucleus. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **420**, 811-815.

Gao D, Trayhurn P, Bing C (2010). Macrophage-secreted factors inhibit ZAG expression and secretion by human adipocytes. *Mol. Cell. Endocrinol.*, **325**, 135-142.

Gelaye B, Revilla L, López T, Suárez L, Sánchez S, Hevner K, Fitzpatrick AL, Williams MA (2010). Association between insulin resistance and c-reactive protein among Peruvian adults. *Diabetol. Metab. Syndr.*, **2**, 30.

Gelling RW, Morton GJ, Morrison CD, Niswender KD, Myers MG, Rhodes CJ, Schwartz MW (2006). Insulin action in the brain contributes to glucose lowering during insulin treatment of diabetes. *Cell. Metab.*, **3**, 67-73.

George M, Rajaram M, Shanmugam E (2014). New and Emerging Drug Molecules Against Obesity. *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.*, **19**, 65-76.

Giralt M, Villarroya F (2017). Mitochondrial uncoupling and the regulation of glucose homeostasis. *Curr. Diabetes. Rev.*, **13**, 386-394.

Git KC, Outer JA, Wolterink-Donselaar IG, Luijendijk MC, Schéle EG, Dickson SL, Adan RA (2019). Rats that are predisposed to excessive obesity show reduced (leptin-induced) thermoregulation even in the preobese state. *Physiological. reports.*, **7**, e14102.

Gotoh K, Masaki T, Chiba S, Ando H, Shimasaki T, Mitsutomi K, Fujiwara K, Katsuragi I, Kakuma T, Sakata T, Yoshimatsu H (2013). Nesfatin-1, corticotropin-releasing hormone, thyrotropin-releasing hormone, and neuronal histamine interact in the hypothalamus to regulate feeding behavior. *J. Neurochem.*, **124**, 90-99.

Gregoire FM, Smas CM, Sul HS (1998). Understanding adipocyte differentiation. *Physiol. Rev.*, **78**, 783-809.

Gropper SS, Smith JL (2013). *Advanced human nutrition and metabolism*, 6th edn. Wadsworth, Belmont, p. 254-259.

Grundey SM (2008). Metabolic syndrome pandemic. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, **28**, 629-636.

Gu K, Xiang W, Zhang YJ, Sun KL, Jiang X (2019). The association between serum zinc level and overweight/obesity: a meta-analysis. *Eur. J. Nutr.*, **58**, 2971-2982.

Gulceli NE, Akin Ş, Aksoy DY, Karakaya J, Usman A (2017). Increased serum nesfatin-1 levels in patients with impaired glucose tolerance. *Endocrine Abstracts* **22**, P351.

Gyulkhandanyan AL, Simon B, George D, Feihan W, Michael (2006). The Zn²⁺-transporting pathways in pancreatic β -cells: A role for the L-type voltage-gated Ca²⁺ channel. *J. Biol. Chem.*, **281**, 9361-9372.

Gyulkhandanyan AV, Lu H, Lee SC, Bhattacharjee A, Wijesekara N, Fox JE, MacDonald PE, Chimienti F, Dai FF, Wheeler MB (2008). Investigation of transport mechanisms and regulation of intracellular Zn²⁺ in pancreatic alpha-cells. *J. Biol. Chem.*, **283**, 10184-10197.

Habib, SA, Saad EA, Elsharkawy AA, Attia ZR (2015). Pro-inflammatory adipocytokines, oxidative stress, insulin, Zn and Cu: Interrelations with obesity in Egyptian non-diabetic obese children and adolescents. *Adv. Med. Sci.*, **60**, 179-185.

Hayashi T, Boyko EJ, Leonetti DL, McNeely MJ, Newell-Morris L, Kahn SE, Fujimoto WY (2003). Visceral adiposity and the risk of impaired glucose tolerance: a prospective study among Japanese Americans, *Diabetes Care*, **26**, 650-655.

Hocking SL, Samocha-Bonet D, Milner K, Greenfield JR, Chisholm DJ (2013). Adiposity and insulin resistance in humans: the role of the different tissue and cellular lipid depots. *Endocr. Rev.*, **34**, 463-500.

Holzer P, Reichmann F, Farzi A (2012). Neuropeptide Y, peptide YY and pancreatic polypeptide in the gut-brain axis. *Neuropeptides*, **46**, 261-274.

Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM (1993). Adipose expression of tumor necrosis factor- α : direct role in obesity linked insulin resistance. *Science*, **259**, 87-91.

Hribal ML, Fiorentino TV, Sesti G (2014). Role of C Reactive Protein (CRP) in Leptin Resistance. *Curr. Pharm. Des.*, **20**, 609-615.

Huang L (2014). Zinc and its transporters, pancreatic β -cells, and insulin metabolism. *Vitam. Horm.*, **95**, 365-390.

Huriyati E, Luglio HF, Ratrikaningtyas PD, Tsani AF, Sadewa AH, Juffrie M (2016). Dyslipidemia, insulin resistance and dietary fat intake in obese and normal weight adolescents: the role of uncoupling protein 2-866G/A gene polymorphism. *Int. J. Mol. Epidemiol. Genet.*, **7**, 67-73.

Islam MR, Attia JR, Ali L, McEvoy M, Selim, S, Sibbritt DW, Akhter A, Akter S, Peel R, Faruque O, Mona T, Lona H, Milton AH (2016). Zinc supplementation for improving glucose handling in pre-diabetes: A double blind randomized placebo controlled pilot study. *Diabetes Res. Clin. Pract.*, **115**, 39-46.

Jais A, Brüning JC (2017). Hypothalamic inflammation in obesity and metabolic disease. *J. Clin. Invest.*, **127**, 24-32.

Jang, M.D., Shin, M., Kim, K., Cho, S., & Kim, C.J. (2003). Nicotine administration decreases neuropeptide Y expression and increases leptin receptor expression in the hypothalamus of food-deprived rats. *Brain Res.*, **964**, 311-315.

Jernas M, Palming J, Sjöholm K, Jennische E, Svensson PA, Gabrielsson B.G.; Levin M, Sjogren A, Rudemo M, Lystig TC, Carlsson B, Carlsson LM, Lönn M (2006). Separation of human adipocytes by size: Hypertrophic fat cells display distinct gene expression. *FASEB J.*, **20**, 1540-1542.

Jiao P, Chen Q, Shah S, Du J, Tao B, Tzamelis I, Yan W, Xu H (2009). Obesity-related upregulation of monocyte chemotactic factors in adipocytes: Involvement of nuclear factor-kappaB and c-Jun NH2-terminal kinase pathways. *Diabetes*, **58**, 104-115.

Jung CH, Kim M (2013). Molecular mechanisms of central leptin resistance in obesity. *Arch. Pharm. Res.*, **36**, 201-207.

Kambe T, Hashimoto A, Fujimoto S (2014). Current understanding of ZIP and ZnT zinc transporters in human health and diseases. *Cell. Mol. Life Sci.*, **71**, 3281-3295.

Kask A, Harro J, Hoersten SV, Redrobe JP, Quirion R (2002). The neurocircuitry and receptor subtypes mediating anxiolytic-like effects of neuropeptide Y. *Neurosci. Biobehav. Rev.*, **26**, 259-283.

Katsareli E, Dedoussis GV (2014). Biomarkers in the field of obesity and its related comorbidities. *Expert. Opin. Ther. Targets.*, **18**, 385-401.

Kelesidis T, Kelesidis I, Chou S, Mantzoros CS (2010). Narrative review: the role of leptin in human physiology: emerging clinical applications. *Ann. Intern. Med.*, **152**, 93-100.

Kelishadi R, Hashemipour M, Adeli K, Tavakoli N, Movahedian-Attar A, Shapouri J, Poursafa P, Rouzbahani AN (2010). Effect of zinc supplementation on markers of insulin resistance, oxidative stress, and inflammation among prepubescent children with metabolic syndrome. *Metab. Syndr. Relat. Disord.*, **8**, 505-510.

Kendall DM, Harmel AP (2002). The metabolic syndrome, type 2 diabetes and cardiovascular disease: understanding the role of insulin resistance. *Am. J. Managed. Care.*, **8**, 635-653.

Kim J, Ahn J (2014). Effect of Zinc Supplementation on Inflammatory Markers and Adipokines in Young Obese Women. *Biol. Trace Elem. Res.*, **157**, 101-106.

Kim JG, Suyama S, Koch M, Jin S, Argente-Arizón P, Argente J, Liu Z, Zimmer MR, Jeong JK, Szigeti-Buck K, Gao Y, García-Cáceres C, Yi C, Salmaso N, Vaccarino FM, Chowen JA, Diano S, Dietrich MO, Tschöp MH, Horváth TL (2014). Leptin signaling in astrocytes regulates hypothalamic neuronal circuits and feeding. *Nat. Neurosci.*, **17**, 908-910.

King JC (1990). Assessment of zinc status. *J. Nutr.*, **11**, 1474-1479.

Kleinridders A, Schenten D, Könner AC, Belgardt BF, Mauer J, Okamura T, Wunderlich FT, Medzhitov R, Brüning JC (2009). MyD88 signaling in the CNS is required for development of fatty acid-induced leptin resistance and diet-induced obesity. *Cell. Metab.*, **10**, 249-259.

Kokot F, Ficek R (1999). Effects of Neuropeptide Y on Appetite. *Miner. Electrolyte. Metab.*, **25**, 303-305.

Kołodziej U, Maciejczyk M, Miąsko A, Matczuk J, Knaś M, Żukowski PZ, Żendzian-Piotrowska M, Borys J, Zalewska A (2017). Oxidative Modification in the Salivary Glands of High Fat-Diet Induced Insulin Resistant Rats. *Front. Physiol.*, **8**, 20.

Kostara CE, Lekkas P, Vezyraki P, Angelidis C, Deligiannis I, Bairaktari ET, Kalfakakou V (2018). Lipidome of plasma lipoproteins and liver is zinc- modulated in High fat diet treated mice. *J. Trace. Elem. Med. Biol.*, **50**, 268-275.

Könner AC, Brüning JC (2012). Selective insulin and leptin resistance in metabolic disorders. *Cell. Metab.*, **16**, 144-152.

Kuo LE, Czarnecka M, Kitlinska JB, Tilan JU, Kvetňanský R, Żukowska Z (2008). Chronic stress, combined with a high-fat/high-sugar diet, shifts sympathetic signaling toward neuropeptide Y and leads to obesity and the metabolic syndrome. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **1148**, 232-237.

Kuo LE, Kitlinska JB, Tilan JU, Li L, Baker SB, Johnson MD, Lee EW, Burnett MS, Fricke ST, Kvetňanský R, Herzog H, Żukowska Z (2007). Neuropeptide Y acts directly in the periphery on fat tissue and mediates stress-induced obesity and metabolic syndrome. *Nat. Med.*, **13**, 803-811.

Langlet F (2014). Tanycytes: a gateway to the metabolic hypothalamus. *J. Neuroendocrinol.*, **26**, 753-760.

Larhammar D, Xu B, Lagman D, Bergqvist CE (2016). The neuropeptide Y receptor system is equally degenerate in human and lampreys. *Neuropeptides*, **55**, 9.

Leachman JR, Dalmaso C, Jones T, Seward T, Taylor BK, Loria AS (2019). Early Life Stress-Induced Increases in Adiposity in Mice are Prevented by the

Adipose Tissue-Specific Abrogation of Neuropeptide Y Receptor 2. *FASEB J.*, **593**,12.

Lech T, Sadlik JK (2010). Zinc in Postmortem Body Tissues and Fluids. *Biol. Trace Elem. Res.*, **142**, 11-17.

Lee SR (2018). Critical Role of Zinc as Either an Antioxidant or a Prooxidant in Cellular Systems. *Oxid. Med. Cell. Longev.*, **2018**, 1-11.

Lee YH, Thacker RI, Hall BE, Kong R, Granneman JG (2014). Exploring the activated adipogenic niche: Interactions of macrophages and adipocyte progenitors. *Cell Cycle.*, **13**, 184-190.

Leibowitz KL, Chang G, Pamy PS, Hill JO, Gayles EC, Leibowitz SF (2007). Weight gain model in prepubertal rats: prediction and phenotyping of obesity-prone animals at normal body weight. *Inter. J. Obes.*, **31**, 1210-1221.

Leung AK-W, Ramesh N, Vogel C, Unniappan S (2019). Nucleobindins and encoded peptides: From cell signaling to physiology. *Adv. Protein. Chem. Struct. Biol.*, **116**, 91-133.

Li QC, Wang HY, Chen X, Guan HZ, Jiang ZY (2010). Fasting plasma levels of nesfatin-1 in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus and the nutrient-related fluctuation of nesfatin-1 level in normal humans. *Regul. Pept.*, **159**, 72-77.

Li Z, Gao L, Tang H, Yin Y, Xiang X, Li Y, Zhao J, Mulholland MW, Zhang W (2013). Peripheral Effects of Nesfatin-1 on Glucose Homeostasis. *PloS one*, **8**, e71513.

Lichten LA, Ryu MS, Guo L, Embury J, Cousins RJ (2011). MTF-1-mediated repression of the zinc transporter Zip10 is alleviated by zinc restriction. *PloS one*, **6**, e21526.

Lidell ME, Betz MJ, Dahlqvist Leinhard O, Heglind M, Elander L, Slawik M, Mussack T, Nilsson D, Romu T, Nuutila P, Virtanen KA, Beuschlein F, Persson A, Borga M, Enerbäck S (2013). Evidence for two types of brown adipose tissue in humans. *Nat. Med.* **19**, 631-634.

Livingstone C (2015). Zinc: physiology, deficiency, and parenteral nutrition. *Nutr. Clin. Pract.*, **30**, 371-382.

Lo KA, Sun L (2013). Turning WAT into BAT: a review on regulators controlling the browning of white adipocytes. *Biosci. Rep.*, **33**, 711-719.

Loh K, Herzog H, Shi Y (2015). Regulation of energy homeostasis by the NPY system. *Trends. Endocrin. Met.*, **26**, 125-135.

Loh K, Zhang L, Brandon AE, Wang Q, Begg DP, Qi Y, Fu M, Kulkarni RN, Teo JD, Baldock PA, Brüning JC, Cooney GJ, Neely GG, Herzog H (2017).

Insulin controls food intake and energy balance via NPY neurons. *Mol. Metab.*, **6**, 574-584.

Lumeng CN, Bodzin JL, Saltiel AR (2007). Obesity induces a phenotypic switch in adipose tissue macrophage polarization. *J. Clin. Investig.*, **117**, 175-184.

Maffei M, Halaas JL, Ravussin E, Pratley RE, Lee GH, Zhang Y, Fei H, Kim S, Lallone RL, Ranganathan S, Kern PA, Friedman JM (1995). Leptin levels in human and rodent: Measurement of plasma leptin and ob RNA in obese and weight-reduced subjects. *Nat. Med.*, **1**, 1155-1161.

Maksymets T, Karpyshyn N, Sklyarova H, Gutor T, Sklyarov E (2018). Influence of risk factors on insulin resistance in patients with overweight and obesity. *Wiad Lek.*, **71**, 558-560.

Manna P, Jain SK (2015). Obesity, Oxidative Stress, Adipose Tissue Dysfunction, and the Associated Health Risks: Causes and Therapeutic Strategies. *Metab. Syndr. Relat. Disord.*, **13**, 423-444.

Margetić S, Gazzola C, Pegg GG, Hill RA (2002). Leptin: a review of its peripheral actions and interactions. *Inter. J. Obes.*, **26**, 1407-1433.

Mark AS, Steven H. Weisbroth, Craig L. Franklin (2006) The Laboratory Rat 2nd edition, Burlington, p: 330-337.

Martins LM, Oliveira AR, Cruz KJ, Araújo CG, Oliveira FE, Sousa GS, Nogueira ND, Marreiro DD (2014). Influence of cortisol on zinc metabolism in morbidly obese women. *Nutr. Hosp.*, **29**, 57-63.

Massadi OA, López M, Tschöp MH, Dieguez C, Nogueiras R (2017). Current Understanding of the Hypothalamic Ghrelin Pathways Inducing Appetite and Adiposity. *Trends Neurosci.*, **40**, 167-180.

Matthews DR, Hosker JP, Rudenski A, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC (1985). Homeostasis model assessment: insulin resistance and β -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*, **28**, 412-419.

Maywald M, Rink L (2017). Zinc supplementation induces CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺ antigen-specific regulatory T cells and suppresses IFN- γ production by upregulation of Foxp3 and KLF-10 and downregulation of IRF-1. *Eur. J. Nutr.*, **56**, 1859-1869.

Meek TH, Morton GJ (2016). The role of leptin in diabetes: metabolic effects. *Diabetologia*, **59**, 928-932.

Mercer RE, Chee MJ, Colmers WF (2011). The role of NPY in hypothalamic mediated food intake. *Front. Neuroendocrinol.*, **32**, 398-415.

Miller LV, Hambidge KM, Naake VL, Hong Z, Westcott JL, Fennessey PV (1994). Size of the zinc pools that exchange rapidly with plasma zinc in humans:

alternative techniques for measuring and relation to dietary zinc intake. *J. Nutr.*, **124**, 268-276.

Millington GW (2007). The role of proopiomelanocortin (POMC) neurones in feeding behaviour. *Nutr. Metab (Lond)*., **4**, 18.

Mirzaei K, Hossein-Nezhad A, Keshavarz SA, Koohdani F, Eshraghian MR, Saboor-Yaraghi AA, Hosseini S, Chamari M, Zareei M, Djalali M (2015). Association of nesfatin-1 level with body composition, dietary intake and resting metabolic rate in obese and morbid obese subjects. *Diabetes. Metab. Syndr.*, **9**, 292-298.

Mohan H, Gasner M, Ramesh N, Unniappan S (2016). Ghrelin, ghrelin-O-acyl transferase, nucleobindin-2/nesfatin-1 and prohormone convertases in the pancreatic islets of Sprague Dawley rats during development. *J. Mol. Histol.*, **47**, 325-336.

Moraes JC, Coope A, Morari J, Cintra DE, Roman EA, Pauli JR, Romanatto T, Carnevalheira JB, Oliveira AL, Saad MJ, Velloso LA, (2009). High-Fat Diet Induces Apoptosis of Hypothalamic Neurons, *PLoS one*, **4**, 337 - 350.

Morrison SF, Nakamura K, Madden CJ (2008). Central control of thermogenesis in mammals. *Exp. Physiol.*, **93**, 773-797.

Morselli E, Fuente-Martin E, Finan B, Kim MS, Frank AP, García-Cáceres C, Navas CR, Gordillo R, Neinast MD, Kalainayakan SP, Li D, Gao Y, Yi C, Hahner L, Palmer BF, Tschöp MH, Clegg DJ (2014). Hypothalamic PGC-1 α protects against high-fat diet exposure by regulating ER α . *Cell Rep.*, **9**, 633-645.

Mracek T, Ding Q, Tzanavari T, Kos K, Pinkney J, Wilding J, Trayhurn P, Bing C (2010). The adipokine zinc-alpha2-glycoprotein (ZAG) is downregulated with fat mass expansion in obesity. *Clin. Endocrinol (Oxf)* ., **72**, 334-341.

Myers MG, Heymsfield SB, Haft CR, Kahn BB, Laughlin MR, Leibel RL, Tschöp MH, Yanovski JA (2012). Challenges and opportunities of defining clinical leptin resistance. *Cell. Metab.*, **15**, 150-156.

Myers SA (2015). Zinc Transporters and Zinc Signaling: New Insights into Their Role in Type 2 Diabetes. *Int. J. Endocrinolog.*, 2015, 1-7.

Nguyen M, Favelyukis S, Nguyen A, Reichart D, Scott PA, Jenn A, Liu-Bryan R, Glass CK, Neels JG, Olefsky JM (2007). A subpopulation of macrophages infiltrates hypertrophic adipose tissue and is activated by free fatty acids via Toll-like receptors 2 and 4 and JNK-dependent pathways. *J. Biol. Chem.*, **282**, 35279-35292.

Norouzi S, Adulcikas J, Sohal SS, Myers S (2018). Zinc stimulates glucose oxidation and glycemic control by modulating the insulin signaling pathway in human and mouse skeletal muscle cell lines. *PLoS one*. **13**, e0191727.

Oh-I S, Shimizu H, Satoh T, Okada S, Adachi S, Inoue K, Eguchi H, Yamamoto M, Imaki T, Hashimoto K, Tsuchiya T, Monden T, Horiguchi K, Yamada M,

Mori M (2006). Identification of nesfatin-1 as a satiety molecule in the hypothalamus. *Nature*, **443**, 709-712.

Opie LH, Phil D (2007). Metabolic Syndrome. *Circulation*, **115**, 32-35.

Oswal A, Yeo GS (2010). Leptin and the control of body weight: a review of its diverse central targets, signaling mechanisms, and role in the pathogenesis of obesity. *Obesity*, **18**, 221-229.

Pałasz A, Rojczyk E, Bogus K, Worthington JJ, Wiaderkiewicz R (2015). The novel neuropeptide phoenixin is highly co-expressed with nesfatin-1 in the rat hypothalamus, an immunohistochemical study. *Neurosci. Lett.*, **592**, 17-21.

Pandit R, Beerens S, Adan RA (2017). Role of leptin in energy expenditure: the hypothalamic perspective. American J of physiology. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.*, **312**, R938-947.

Panossian A, Wikman G, Kaur P, Asea A (2012). Adaptogens stimulate neuropeptide Y and Hsp72 expression and release in neuroglia cells. *Front. Neurosci.* **6**, 6.

Panuganti KK, Kshirsagar RK. (2019). Obesity. In: StatPearls [Internet]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459357> (erişim: 03.01.2020).

Papich MG (2016). Zinc. *Saunders Handbook of Veterinary Drugs*. 4nd Edition, North Carolina, p. 857-859.

Parent AD, Perkins E (2018). *The Hypothalamus, Fundamental Neuroscience for Basic and Clinical Applications*. 5nd Edition, Chapter 30. Elsevier, Inc. P 442-456.

Park H, Ahima RS (2015). Physiology of leptin: energy homeostasis, neuroendocrine function and metabolism. *Metab. Clin. Exp.*, **64**, 24-34.

Pataky Z, Bobbioni-Harsch E, Golay A (2010). Open questions about metabolically normal obesity. *Int. J. Obes.*, **34**, 18-23.

Pfeifer A, Hoffmann LS (2015). Brown, beige, and white: the new color code of fat and its pharmacological implications. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* **55**, 207-227.

Popkin BM, Adair LS, Ng SW (2012). Global nutrition transition and the pandemic of obesity in developing countries. *Nutr. Rev.*, **70**, 3-21.

Poulsen H, Larsen TK (1995). Zinc excretion and retention in growing pigs fed increasing levels of zinc oxide. *Livest. Prod. Sci.*, **43**, 235-242.

Preethi BL, Kumar KM, Jaisri G (2013). High-sensitivity C-reactive protein a surrogate marker of insulin resistance. *J. Physiol. Pathophysiol.*, **4**, 29-36.

Price CJ, Samson WK, Ferguson AV (2008). Nesfatin-1 inhibits NPY neurons in the arcuate nucleus. *Brain Research*, **1230**, 99-106.

Primeau V, Coderre L, Karelis AD, Brochu M, Lavoie M-E, Messier V, Sladek R, Rabasa-Lhoret R (2011). Characterizing the profile of obese patients who are metabolically healthy. *Int. J. Obes.* **35**, 971-981.

Prinz P, Goebel-Stengel M, Teuffel P, Rose M, Klapp BF, Stengel A (2016). Peripheral and central localization of the nesfatin-1 receptor using autoradiography in rats. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **470**, 521-527.

Prinz P, Teuffel P, Lembke V, Kobelt P, Goebel-Stengel M, Hofmann T, Rose M, Klapp BF, Stengel A (2015), Nesfatin-130–59 Injected Intracerebroventricularly Differentially Affects Food Intake Microstructure in Rats Under Normal Weight and Diet-Induced Obese Conditions. *Front. Neurosci.*, **9**, 422.

Proença AR, Sertié R, Oliveira AC, Campaãa AB, Caminhotto RD, Chimin P, Lima F (2014). New concepts in white adipose tissue physiology. *Brazilian J. Med. Biol. Res.* **47**, 192-205.

Psilopanagioti A, Nikou S, Papadaki H (2019). Nucleobindin-2/Nesfatin-1 in the Human Hypothalamus Is Reduced in Obese Subjects and Colocalizes with Oxytocin, Vasopressin, Melanin-Concentrating Hormone, and Cocaine- and Amphetamine-Regulated Transcript. *Neuroendocrinology*, **108**, 190-200.

Qu C, Zhou X, Yang G, Li L, Liu H, Liang Z (2016). The natural logarithm of zinc- α 2-glycoprotein/HOMA-IR is a better predictor of insulin sensitivity than the product of triglycerides and glucose and the other lipid ratios. *Cytokine*. **79**, 96-102.

Ramachandran J, Farmer SW, Liles S, Hao Li C. (1976). Comparison of the steroidogenic and melanotropic activities of corticotropin, α -melanotropin and analogs with their lipolytic activities in rat and rabbit adipocytes. *Biochim. Biophys. Acta*, **428**, 347-354.

Ramanjaneya M, Addison ML, Randeve H (2013). Possible role of NUCB2/nesfatin-1 in adipogenesis. *Curr. Pharm. Des.*, **19**, 6976-6980 .

Ramanjaneya M, Chen J, Brown JE, Tripathi GN, Hallschmid M, Patel S, Kern W, Hillhouse EW, Lehnert H, Tan BK, Randeve H (2010). Identification of nesfatin-1 in human and murine adipose tissue: a novel depot-specific adipokine with increased levels in obesity. *Endocrinology*, **151**, 3169-3180.

Ranasinghe P, Jayawardena R, Pigera A, Katulanda P, Constantine GR, Galappaththy P (2013). Zinc supplementation in pre-diabetes: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. **14**, 52.

Ranasinghe P, Pigera S, Galappaththy P, Katulanda P, Constantine GR (2015). Zinc and diabetes mellitus: understanding molecular mechanisms and clinical implications. *DARU*, **23**, 44.

Ravussin A, Youm Y, Sander J, Ryu S, Nguyễn KY, Varela LP, Suhlman GI, Sidorov S, Horváth TL, Schultze JL, Dixit VD (2018). Loss of Nucleobindin-2

Causes Insulin Resistance in Obesity without Impacting Satiety or Adiposity. *Cell Rep.*, **24**, 1085-1092.

Redrobe JP, Dumont Y, Herzog H, Quirion R (2004). Characterization of neuropeptide Y, Y2 receptor knockout mice in two animal models of learning and memory processing. *J. Mol. Neurosci.*, **22**, 159-166.

Reichmann F, Holzer P (2016). Neuropeptide Y: A stressful review. *Neuropeptides*, **55**, 99-109.

Riediger T (2012). The receptive function of hypothalamic and brainstem centres to hormonal and nutrient signals affecting energy balance. *Proc. Nutr. Soc.*, **71**, 463-477.

Riva MD, Nitert MD, Voss U, Sathanoori R, Lindqvist AL, Ling C, Wierup N (2011). Nesfatin-1 stimulates glucagon and insulin secretion and beta cell NUCB2 is reduced in human type 2 diabetic subjects. *Cell. Tissue. Res.*, **346**, 393-405.

Rodríguez EM, Blázquez JL, Guerra M (2010). The design of barriers in the hypothalamus allows the median eminence and the arcuate nucleus to enjoy private milieus: The former opens to the portal blood and the latter to the cerebrospinal fluid. *Peptides*, **31**, 757-776.

Rosenwald M, Perdikari A, Rüllicke T, Wolfrum C (2013). Bi-directional interconversion of brite and white adipocytes. *Nat. Cell Biol.*, **15**, 659-667.

Rosmaninho-Salgado J, Marques AP, Estrada M, Santana M, Cortez V, Grouzmann E, Cavadas C (2012). Dipeptidyl-peptidase-IV by cleaving neuropeptide Y induces lipid accumulation and PPAR- γ expression. *Peptides*, **37**, 49-54.

Ruderman NB, Schneider SH, Berchtold P (1981). The “metabolically-obese,” normal-weight individual. *Am. J. Clin. Nutr.*, **34**, 1617-1621.

Russell ST, Tisdale MJ (2011). Studies on the antiobesity effect of zinc- α 2-glycoprotein in the ob/ob mouse. *Int. J. Obes.*, **35**, 345-354.

Samodien E, Johnson R, Pheiffer C, Mabasa L, Erasmus M, Louw J, Chellan N (2019). Diet-induced hypothalamic dysfunction and metabolic disease, and the therapeutic potential of polyphenols. *Mol. Metab.*, **27**, 1-10.

Sato I, Arima H, Ozaki N, Watanabe M, Goto M, Hayashi M, Banno R, Nagasaki H, Oiso Y (2005). Insulin inhibits neuropeptide Y gene expression in the arcuate nucleus through GABAergic systems. *J. Neurosci.*, **25**, 8657-8664.

Saygin C, Reizes O, Berger NA (2016). Adipocytes, Adipocytokines, and Cancer. *Energy Balance and Cancer*, **12**, 1-19.

Scarpace PJ, Matheny M (1998). Leptin induction of UCP1 gene expression is dependent on sympathetic innervation. *Am. J. Physiol.*, **275**, E259-264.

Schoettl T, Fischer IP, Ussar S (2018). Heterogeneity of adipose tissue in development and metabolic function. *J. Exp. Biol.*, 221 Pt Suppl 1.

Schwartz MW, Sipols AJ, Marks JL, Sanacora G, White JD, Scheurink AJ, Kahn SE, Baskin DG, Woods SC, Figlewicz DP (1992). Inhibition of hypothalamic neuropeptide Y gene expression by insulin. *Endocrinology*, **130**, 3608-3616.

Seale P, Conroe HM, Estall J, Kajimura S, Frontini A, Ishibashi J, Cohen P, Cinti S, Spiegelman BM (2011). Prdm16 determines the thermogenic program of subcutaneous white adipose tissue in mice. *J. Clin. Invest.*, **121**, 96-105.

Sethi JK, Vidal-Puig A (2007). Thematic review series: adipocyte biology. Adipose tissue function and plasticity orchestrate nutritional adaptation. *J. Lipid Res.*, **48**, 1253-1262.

Severo JS, Morais JB, Beserra JB, Santos LR, Melo SR, Sousa GS, Neto EM, Henriques GS, Marreiro DD (2019). Role of Zinc in Zinc- α 2-Glycoprotein Metabolism in Obesity: a Review of Literature. *Biol. Trace Elem. Res.*, **193**, 81-88.

Shankar AH, Prasad AS (1998). Zinc and immune function: the biological basis of altered resistance to infection, *Am. J. Clin. Nutr.*, **68** 2 Suppl, 447-463.

Shewale SV, Ali I, Hadawale KN, Bhargava SY (2018). Response of NPY immunoreactivity in the tadpole brain exposed to energy rich and energy depleted states. *Neuropeptides*, **71**, 1-10.

Shi Y, Lin S, Castillo L, Aljanova A, Enriquez RF, Nguyen AD, Baldock PA, Zhang L, Bijker MS, Macia L, Yulyaningsih E, Zhang H, Lau J, Sainsbury A, Herzog H (2011). Peripheral-specific γ 2 receptor knockdown protects mice from high-fat diet-induced obesity. *Obesity*, **19**, 2137-2148.

Shimizu H, Oh-I S, Okada S, Mori M (2009a). Nesfatin-1: an overview and future clinical application. *Endocr. J.*, **56**, 537-543.

Shimizu H, Oh-i S, Hashimoto K, Nakata M, Yamamoto S, Yoshida N, Eguchi H, Kato I, Inoue K, Satoh T, Okada S, Yamada M, Yada T, Mori M (2009b). Peripheral administration of nesfatin-1 reduces food intake in mice: the leptin-independent mechanism. *Endocrinology*, **150**, 662-671.

Shimizu I, Aprahamian T, Kikuchi R, Shimizu A, Papanicolaou KN, MacLauchlan S, Maruyama S, Walsh K (2014). Vascular rarefaction mediates whitening of brown fat in obesity. *J. Clin. Invest.*, **124**, 2099-2112.

Shimobayashi M, Albert V, Wölnerhanssen BK, Frei IC, Weissenberger D, Meyer-Gerspach AC, Clément N, Moes S, Colombi M, Meier JA, Swierczynska MM, Jenoe P, Beglinger C, Peterli R, Hall MN (2018). Insulin resistance causes inflammation in adipose tissue. *J. Clin. Invest.*, **128**, 1538-1550.

Simonds SE, Pryor JT, Ravussin E, Greenway FL, Dileone RJ, Allen AM, Bassi JK, Elmquist JK, Keogh JM, Henning E, Myers MG, Licinio J, Brown RD, Enriori PJ, O'Rahilly S, Sternson SM, Grove KL, Spanswick DC, Farooqi IS, Cowley MA (2014). Leptin Mediates the Increase in Blood Pressure Associated with Obesity. *Cell.*, **159**, 1404-1416.

Singer K, Morris DL, Oatmen KE, Wang T, Delproposto J, Mergian TA, Cho KW, Lumeng CN (2013). Neuropeptide Y Is Produced by Adipose Tissue Macrophages and Regulates Obesity-Induced Inflammation. *PLoS one.* **8**, e57929.

Sipols AJ, Baskin DG, Schwartz MW (1995). Effect of intracerebroventricular insulin infusion on diabetic hyperphagia and hypothalamic neuropeptide gene expression. *Diabetes*, **44**, 147-151.

Sitticharoon C, Klinjampa R, Vilivong XS, Chatree S, Boonpuan P, Sripong C, Nway NC, Lertbunnaphong T (2018). Serum Neuropeptide Y and Leptin Levels compared between Non-pregnant and Pregnant Women in Overall, Non-obese, and Obese Subjects. *Siriraj Medical J*, **70**, 204-212.

Skurk T, Alberti-Huber C, Herder C, Hauner H (2007). Relationship between adipocyte size and adipokine expression and secretion. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **92**, 1023-1033.

Smidowicz A, Reguła J (2015). Effect of nutritional status and dietary patterns on human serum C-reactive protein and interleukin-6 concentrations. *Adv. Nutr.*, **6**, 738-747.

Souza CT, Araújo EP, Bordin S, Ashimine R, Zollner RD, Boschero AC, Saad MJ, Velloso LA (2005). Consumption of a fat-rich diet activates a proinflammatory response and induces insulin resistance in the hypothalamus. *Endocrinology*, **146**, 4192-4199.

Spalding KL, Arner E, Westermark PO, Bernard S, Buchholz BA, Bergmann O, Blomqvist L, Hoffstedt J, Naslund E, Britton T, Concha H, Hassan M, Rydén M, Frisén J, Arner P (2008). Dynamics of fat cell turnover in humans. *Nature*, **453**, 783-787.

Srinivasan K, Viswanad B, Asrat L, Kaul CL, Ramarao P (2005). Combination of high fat diet fed and low dose streptozotocin treated rat: A model for type 2 diabetes and pharmacological screening. *Pharmacol. Res.*, **52**, 313-320.

Stefan N, Kantartzis K, Machmann J, Schick F, Thamer C, Rittig K, Balletshofer B, Machicao F, Fritsche A, Häring H-U (2008). Identification and characterization of metabolically benign obesity in humans. *Arch. Intern. Med.* **168**, 1609-1616.

Stengel A, Goebel M, Wang L, Rivier JE, Kobelt P, Moennikes H, Lambrecht NW, Taché YF (2009). Central nesfatin-1 reduces dark-phase food intake and

gastric emptying in rats: differential role of corticotropin-releasing factor2 receptor. *Endocrinology*, **150**, 4911-4919.

Stengel A, Taché Y (2010). Nesfatin-1 role as possible new potent regulator of food intake. *Regul Pept.*, **163**, 18-23.

Strissel KJ, Stancheva Z, Miyoshi H, Perfield JW, DeFuria J, Jick Z, Greenberg AS, Obin MS (2007). Adipocyte death, adipose tissue remodeling, and obesity complications. *Diabetes* **56**, 2910-2918.

Su Y, Zhang J, Tang Y, Bi FR, Liu J (2010). The novel function of nesfatin-1: anti-hyperglycemia. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **391**, 1039-1042.

Sudhakar M, Silambanan S, Chandran AS, Prabhakaran AA, Ramakrishnan R (2018). C-Reactive Protein (CRP) and Leptin Receptor in Obesity: Binding of Monomeric CRP to Leptin Receptor. *Front. Immunol.*, **9**, 1167.

Sundström G, Larsson TA, Xu B, Heldin J, Larhammar D (2013). Interactions of zebrafish peptide YYb with the neuropeptide Y-family receptors Y4, Y7, Y8a, and Y8b. *Front. Neurosci.*, **7**, 29.

Tagaya Y, Miura A, Okada S, Ohshima K, Mori M (2012). Nucleobindin-2 is a positive modulator of EGF-dependent signals leading to enhancement of cell growth and suppression of adipocyte differentiation. *Endocrinology*, **153**, 3308-3319.

Tanida M, Mori M (2011). Nesfatin-1 stimulates renal sympathetic nerve activity in rats. *Neuroreport*, **22**, 309-312.

Tatemoto K, Carlquist M, Mutt V (1982). Neuropeptide Y a novel brain peptide with structural similarities to peptide YY and pancreatic polypeptide. *Nature*, **296**, 659-660.

Taylor AJ (1996). Detection and Monitoring of Disorders of Essential Trace Elements. *Ann. Clin. Biochem.*, **33**, 486-510.

Tchoukalova YD, Votruba SB, Tchkonina T, Giorgadze N, Kirkland JL, Jensen MD (2010). Regional differences in cellular mechanisms of adipose tissue gain with overfeeding. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, **107**, 18226-18231.

Thaler JP, Yi C, Schur EA, Guyenet SJ, Hwang BH, Dietrich MO, Zhao X, Sarruf DA, Izgur V, Maravilla KR, Nguyen HT, Fischer JD, Matsen ME, Wisse BE, Morton GJ, Horváth TL, Baskin DG, Tschöp MH, Schwartz MW (2012). Obesity is associated with hypothalamic injury in rodents and humans. *J.Clin. invest.*, **122**, 153-162.

Thoen RU, Barther NN, Schemitt EG, Bona S, Fernandes S, Coral GP, Marroni NP, Tovo CV, Guedes RP, Porawski MG (2019). Zinc supplementation reduces diet-induced obesity and improves insulin sensitivity in rats. *Appl. Physiol. Nutr. Metab.*, **44**, 580-586.

- Trayhurn P, Thurlby PL, James WP (1976).** A defective response to cold in the obese (obob) mouse and the obese Zucker (fafa) rat [proceedings]. *Proc. Nutr. Soc.*, **35**, 133A.
- Tsujii S, Bray GA (1989).** Acetylation alters the feeding response to MSH and beta-endorphin, *Brain Research Bulletin*, **23**, 165-169.
- Vähätalo L, Ruohonen ST, Ailanen L, Savontaus E (2016).** Neuropeptide Y in noradrenergic neurons induces obesity in transgenic mouse models. *Neuropeptides*, **55**, 31-37.
- Valdearcos M, Robblee MM, Benjamin DI, Nomura DK, Xu AW, Koliwad S (2014).** Microglia dictate the impact of saturated fat consumption on hypothalamic inflammation and neuronal function. *Cell Rep.*, **9**, 2124-2138.
- Valencia CA, Cotten SW, Duan J, Liu R (2008).** Modulation of nucleobindin-1 and nucleobindin-2 by caspases. *FEBS letters*, **582**, 286-90.
- Vallee BL, Falchuk KH (1993).** The biochemical basis of zinc physiology. *Physiol Rev.*, **73**, 79-118.
- van Beek L, van Klinken JB, Pronk ACM, van Dam AD, Dirven E, Rensen PCN, Koning F, Willems van Dijk K, van Harmelen V (2015).** The limited storage capacity of gonadal adipose tissue directs the development of metabolic disorders in male C57Bl/6J mice. *Diabetologia* **58**, 1601-1609.
- van Marken Lichtenbelt WD, Vanhommerig JW, Smulders NM, Drossaerts JM, Kemerink GJ, Bouvy ND, Schrauwen P, Teule GJ (2009).** Cold-activated brown adipose tissue in healthy men. *N. Engl. J. Med.*, **360**, 1500-1508.
- Vardatsikos G, Pandey NR, Srivastava AK (2013).** Insulino-mimetic and anti-diabetic effects of zinc. *J. Inorg. Biochem.*, **120**, 8-17.
- Varela LP, Horváth TL (2012).** Leptin and insulin pathways in POMC and AgRP neurons that modulate energy balance and glucose homeostasis. *EMBO reports.*, **13**, 1079-1086.
- Vieira EES, da Silva Lima N, de Matos-Neto EM, Torres-Leal FL (2019).** *Regulation of the Energy Balance*. In: Watson RR. (Eds) Nutrition in the Prevention and Treatment of Abdominal Obesity. 2nd Edition, Elsevier: London, UK, p:227-243.
- Virtanen KA, Lidell ME, Orava J, Heglind M, Westergren R, Niemi T, Taittonen M, Laine J, Savisto NJ, Enerbäck S, Nuutila P (2009).** Functional brown adipose tissue in healthy adults. *N. Engl. J. Med.*, **360**, 1518-1525.
- Wajchenberg BL, Giannella-Neto D, da Silva MER, Santos RF (2002).** Depot-specific hormonal characteristics of subcutaneous and visceral adipose tissue and their relation to the metabolic syndrome. *Horm. Metab. Res.* **34**, 616-621.

Weisberg SP, Mccann DJ, Desai M, Rosenbaum M, Leibel RL, Ferrante AW (2003). Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J. Clin. Invest.*, **112**, 1796-1808.

Weissmann L, Quaresma PG, Santos AC, Matos AH, Pascoal VD, Zanotto TM, Castro GR, Guadagnini D, Silva JM, Velloso LA, Bittencourt JC, Lopes-Cendes I, Saad MJ, Prada PO (2014). IKK ϵ is key to induction of insulin resistance in the hypothalamus, and its inhibition reverses obesity. *Diabetes*, **63**, 3334-3345.

World Health Organization (WHO) (2016). Obesity and overweight. World Health Org. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>. (erişim 17,10,2019).

Xia Z, Fritze DM, Li J, Chai B, Zhang C, Zhang W, Mulholland MW (2012). Nesfatin-1 inhibits gastric acid secretion via a central vagal mechanism in rats. American J of physiology. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.*, **303**, 570-577.

Xu H, Barnes GT, Yang Q, Tan G, Yang D, Chou CJ, Sole J, Nichols A, Ross JS, Tartaglia LA, Chen H (2003). Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance. *J. Clin. Investig*, **112**, 1821-1830.

Xue F, Michels KB (2007). Diabetes, metabolic syndrome and breast cancer: a review of the current evidence. *Am J Clin Nutr.*, **86**, 823-835.

Yamawaki H, Takahashi M, Mukohda M, Morita T, Okada M, Hara Y (2012). A novel adipocytokine, nesfatin-1 modulates peripheral arterial contractility and blood pressure in rats. *BBRC*, **418**, 676-681.

Yang J, Gerber JN, You HJ (2017). Association between fasting insulin and high-sensitivity C reactive protein in Korean adults. *BMJ. Open. Sport. Exerc. Med.*, **3**, e000236-e.

Yang K, Guan H, Arany EJ, Hill DJ, Cao X (2008). Neuropeptide Y is produced in visceral adipose tissue and promotes proliferation of adipocyte precursor cells via the Y1 receptor. *FASEB J*, **22**, 2452-2464.

Yang M, Liu R, Li S, Luo Y, Zhang Y, Zhang L, Liu D, Wang Y, Xiong Z, Boden G, Chen S, Li L, Yang G (2013). Cross-sectional and interventional studies in normal subjects, insulin-resistant subjects, and subjects with newly diagnosed diabetes, *Diabetes Care*, **36**, 1074-1082.

Ye Z, Liu G, Guo J, Su Z (2018). Hypothalamic endoplasmic reticulum stress as a key mediator of obesity-induced leptin resistance. *Obes. Rev.*, **19**, 770-785.

Yosten GL, Redlinger LJ, Samson WK (2012). Evidence for a role of endogenous nesfatin-1 in the control of water drinking. *J. Neuroendocrinol*, **24**, 1078-1084.

Yosten GL, Samson WK (2009). Nesfatin-1 exerts cardiovascular actions in brain: possible interaction with the central melanocortin system. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.*, **297**, 330-336.

Zhai T, Li SZ, Fan XT, Tian Z, Lu XQ, Dong J (2017). Circulating Nesfatin-1 Levels and Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J.Diab.Res.*, 2017, article ID 7687098, 1-8.

Zhang W, Cline MA, Gilbert ER (2014). Hypothalamus-adipose tissue crosstalk: neuropeptide Y and the regulation of energy metabolism. *Nutr. Metab.*, 11, 27.

Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM (1994). Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature*, **372**, 425-432.

Zhang Z, Li L, Yang M, Liu H, Boden G, Yang GY (2012). Increased plasma levels of nesfatin-1 in patients with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus. *Exp. Clin. Endocr. Diab.*, **120**, 91-5.

Zimmet P, Magliano D, Matsuzawa Y, Alberti G, Shaw J. (2005). The metabolic syndrome: a global public health problem and a new definition. *J. Atheroscler. Thromb.*, **12**, 295- 300.

ÖZGEÇMİŞ

Adı ve Soyadı : Cennet GÜN
Doğum Yeri ve Yılı : Burdur - 1992
Medeni Hali : Bekar
Yabancı Dili : İngilizce
Uyruğu : Türk
Telefon No : 05439318131
Elektronik Posta : cennetgun989@gmail.com



İletişim Adresi : Pazar Aşağı mah. Nefise
Karaman Apt. No:11 Kat:3
Daire:5

Eğitim Durumu (Kurum ve Yıl):

Lisans: Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Sağlık Yüksek Okulu Hemşirelik Bölümü (2011-2015).

Yüksek Lisans: Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Veteriner Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı (2015-

Çalıştığı Kurum/Kurumlar ve Yıl (Mesleki Deneyim):

1. Isparta Yalvaç Devlet hastanesi (2018 - görev yapmaktayım)

