

T.C.

DÜZCE ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**KISA, ORTA, UZUN ZİNCİRLİ YAĞ ASİTLERİNİN
OSTEOKALSİN, LEPTİN VE İNSÜLİN DÜZEYLERİNE
ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

Cemre Nur CEYLAN
YÜKSEK LİSANS TEZİ

FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI

DANIŞMAN
Dr. Öğr. Üyesi Ersin BEYAZÇİÇEK

DUZCE, 2023

KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C.

DÜZCE ÜNİVERSİTESİ

LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ

**KISA, ORTA, UZUN ZİNCİRLİ YAĞ ASİTLERİNİN OSTEOKALSİN,
LEPTİN VE İNSÜLİN DÜZEYLERİNE ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

Cemre Nur CEYLAN tarafından hazırlanan tez çalışması aşağıdaki jüri tarafından
Düzce Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Fizyoloji Anabilim Dalı'nda **YÜKSEK
LİSANS TEZİ** olarak kabul edilmiştir.

Tez Danışmanı

Dr. Öğr. Üyesi Ersin BEYAZÇİÇEK

Düzce Üniversitesi

Jüri Üyeleri

Dr. Öğr. Üyesi Ersin BEYAZÇİÇEK

Düzce Üniversitesi

Prof. Dr. Şerif DEMİR

Düzce Üniversitesi

Doç. Dr. Ayhan ÇETİNKAYA

Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi

Tez Savunma Tarihi: 27/04/2023

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün aşamalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

27 Nisan 2023

Cemre Nur CEYLAN

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans öğrenimim ve bu tezin hazırlanması süresince gösterdiği her türlü destek ve yardımdan dolayı çok değerli Danışman Hocam Dr. Öğr. Üyesi Ersin BEYAZÇİÇEK'e en içten dileklerimle teşekkür ederim.

Tez çalışmam boyunca değerli katkılarını esirgemeyen Hocam Prof. Dr. Şerif DEMİR'e, Hocam Dr. Öğr. Üyesi Özge BEYAZÇİÇEK'e en içten dileklerimle teşekkür ederim. Deney sürecim boyunca yardımlarını ve desteklerini esirgemeyen çok değerli Hocam Öğr. Gör. Ali GÖK'e en içten dileklerimle teşekkür ederim.

Yüksek lisans eğitimim boyunca yardımlarını ve desteklerini esirgemeyen meslektaşım Umut Barış KUBUR'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Bu çalışma boyunca yardımlarını ve desteklerini esirgemeyen sevgili aileme ve eşim Hüseyin Önder EDİRNELİ'ye sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Bu tez çalışması, Düzce Üniversitesi 2021.04.01.1214 numaralı Bilimsel Araştırma Projesiyle desteklenmiştir

27 Nisan 2023

Cemre Nur CEYLAN

İÇİNDEKİLER

ŞEKİL LİSTESİ.....	viii
ÇİZELGE LİSTESİ.....	x
KISALTMALAR VE SİMGELER.....	xi
ÖZET	xv
ABSTRACT.....	xvii
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
1.1. AMAÇ VE KAPSAM	1
1.2. GENEL BİLGİLER.....	4
1.2.1. Osteokalsin	4
1.2.1.1. Osteokalsin Sentezi	4
1.2.1.2. Vitamin K ve γ –karboksilasyonu.....	7
1.2.1.3. Osteokalsinin Endokrin Fonksiyonu.....	9
1.2.1.4. Gprc6a: bir osteokalsin reseptörü.....	10
1.2.1.5. Aktif ve inaktif osteokalsin	11
1.2.1.6. Osteokalsinin endokrin etkileri.....	11
1.2.1.7. Pankreas ve kemik doku arasındaki hormonal ilişkisi.....	12
1.2.1.8. Osteokalsin ve glikoz metabolizması arasındaki ilişki	13
1.2.1.9. Osteokalsin ve insülin hormonu arasındaki ilişki.....	13
1.2.1.10. Adipoz doku ve kemik doku arasındaki hormonal ilişki	14
1.2.1.11. Osteokalsin ile leptin arasındaki ilişki.....	14
1.2.1.12. Kas Doku İle Kemik Doku Arasındaki Hormonal İlişki	16
1.2.1.13. Osteokalsini Kontrol Eden Ne?	16
1.2.2. İnsülin	17
1.2.2.1. İnsülin Sentezi	17
1.2.2.2. İnsülin Reseptörü	18

1.2.2.3. İnsülinin Etkileri	20
1.2.2.4. İnsülinin Endokrin Fonksiyonları	21
1.2.2.5. İnsülin Direnci	24
1.2.2.6. İnsülin Direnci ile Leptin Hormonu Arasındaki İlişki	24
1.2.2.7. İnsülin ile Osteokalsin Hormonu Arasındaki ilişki	25
1.2.2.8. İnsülin ile Leptin Hormonu Arasındaki İlişki	26
1.2.3. Leptin	27
1.2.3.1. Leptin Reseptörü	28
1.2.3.2. Leptin Sinyal İletimi	28
1.2.3.3. Yağ Dokusu ile Hipotalamus Arasındaki Döngü	29
1.2.3.4. Leptin Endokrin Fonksiyonu	31
1.2.3.5. Leptinin Kardiyovasküler Bozukluklar Üzerindeki Paradoksal Etkileri	33
1.2.3.6. Obezite	33
1.2.3.7. Obezitede Leptin Ekspresyonu	34
1.2.3.8. Obezitede Leptin Direnci	34
1.2.3.9. Leptin Tedavisi ve Kilo Kaybı	35
1.2.3.10. Leptin Hormonu İle İnsülin Hormonu İlişkisi	35
1.2.3.11. Leptin Hormonu ile Osteokalsin İlişkisi	36
1.2.4. Yağ Asitleri	37
1.2.4.1. Kısa Zincirli Yağ Asitleri	40
1.2.4.2. İnsülin hassasiyeti	41
1.2.4.3. Yağ dokusunda kısa zincirli yağ asitlerinin rolü	41
1.2.4.5. Bütirik asit	41
1.2.4.6. Orta Zincirli Yağ Asitleri	42
1.2.4.7. Kaprilik Asit	44
1.2.4.8. Uzun Zincirli Yağ Asitleri	45

1.2.4.9. Oleik asit.....	46
2. GEREÇ ve YÖNTEM	48
2.1. HAYVANLAR.....	48
2.2. MADDELER VE DOZLARI	48
2.3. DENEY GRUPLARI, MADDELER VE VERİLİŞ YOLLARI	48
2.4. HAYVANLARIN TARTILMASI.....	49
2.5. ÇALIŞMANIN SONLANDIRILMASI.....	49
2.6. ELİSA TESTİ PROSEDÜRÜ	50
2.6.1 Elisa Testi Prosedüründe Standartların Hazırlanması.....	50
2.6.2 Elisa Testi Prosedüründe Well'lerin Hazırlanması.....	50
2.7. İSTATİSTİKSEL ANALİZLER.....	51
3. BULGULAR.....	52
3.1. KISA, ORTA, UZUN ZİNCİRLİ YAĞ ASİTLERİNİN OSTEOKALSİN SEVİYESİ ÜZERİNDEKİ ETKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ.....	52
3.2. KISA, ORTA, UZUN ZİNCİRLİ YAĞ ASİTLERİNİN LEPTİN SEVİYESİ ÜZERİNDEKİ ETKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ.....	53
3.3. KISA, ORTA, UZUN ZİNCİRLİ YAĞ ASİTLERİNİN İNSÜLİN SEVİYESİ ÜZERİNDEKİ ETKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ.....	55
3.4. KISA, ORTA, UZUN ZİNCİRLİ YAĞ ASİTLERİNİN KAN GLİKOZ SEVİYESİ ÜZERİNDEKİ ETKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ.....	56
3.5. KISA, ORTA, UZUN ZİNCİRLİ YAĞ ASİTLERİNİN VÜCUT AĞIRLIK DÜZEYİ ÜZERİNDEKİ ETKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ.....	58
4. TARTIŞMA VE SONUÇ	60
5. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	64
6. KAYNAKLAR	65
7. ÖZGEÇMİŞ.....	74

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa No

Şekil 1. 1. Osteokalsin yapısı, çevirisi ve işlenmesi[14]..	6
Şekil 1. 2. K vitaminin moleküler yapıları.....	7
Şekil 1.3. K vitamini döngüsü. Şekilde, K vitamininin geri dönüşümünün aşamaları, ilgili enzimler ve varfarinin inhibe edici etkisi bildirilmektedir.....	8
Şekil 1.4. OCN Reseptörü.....	10
Şekil 1.5. Osteokalsinin tüm vücut metabolizması üzerindeki hormonal etkileri.	12
Şekil 1.6. Pankreas ve kemik doku ilişkisi.	13
Şekil 1.7. Adipoz doku ile kemik doku ilişkisi.....	14
Şekil 1.8. Osteokalsin aktivitesinin düzenlenmesi [20].	15
Şekil 1.9. İnsülin salgılanmasının leptin tarafından düzenlenmesi.....	16
Şekil 1.10. İnsülin hormonunun yapısı [26].....	18
Şekil 1.11. Pankreas β -hücrelerinden glukoza bağımlı insülin salgılanmasında yer alan seçili süreçlerin şematik genel görünümü. [28]	19
Şekil 1.12. İnsan insülininin biyosentezi.	20
Şekil 1.13. Kan şekeri insülin döngüsü grafiği [30]	21
Şekil 1. 1.14. İnsülinin eylemleri.....	22
Şekil 1. 2.15. İnsülin'in vücuttaki yolculuğu.	23
Şekil 1.16. İnsülin ile osteokalsin hormonu arasındaki ilişki.	25
Şekil 1. 2.17. Leptin ve leptin reseptörünün yapısı.	28
Şekil 1.18. Leptin halkası ve hedef dokular.....	29
Şekil 1.19. Yağ dokularının sempatik ve duyuşal innervasyonu.....	30
Şekil 1.20. Leptin ve hedeflenen endokrin organı.....	31
Şekil 1.21. Adiposit salgılayan faktörlerin endokrin etkileri.....	32
Şekil 1. 22. Kemik ve enerji metabolizması arasındaki etkileşimin şematik gösterimi.	37

Şekil 1. 23. Yağ asitlerinin metabolizması .	39
Şekil 1.24. KZYA'ların kökeni ve işlevleri	40
Şekil 2. 1. Standart solüsyonların hazırlanmasının şematik gösterimi.	50
Şekil 3. 1. Kısa, orta, uzun zincirli yağ asitlerinin osteokalsin seviyesi üzerine etkisi ..	53
Şekil 3. 2. Kısa, orta, uzun zincirli yağ asitlerinin leptin seviyesi üzerine etkisi	54
Şekil 3. 3. Kısa, orta, uzun zincirli yağ asitlerinin insülin seviyesi üzerine etkisi.....	56
Şekil 3. 4 Kısa, orta, uzun zincirli yağ asitlerinin kan glukoz seviyesi üzerine etkisi....	57
Şekil 3. 5. Kısa, orta, uzun zincirli yağ asitlerinin vücut ağırlığı üzerindeki etkileri.	59



ÇİZELGE LİSTESİ

Sayfa No

Çizelge 2. 1. Oluşturulan gruplar ve uygulamaların içeriği.....	48
Çizelge 2. 2. Uygulama prosedürü.....	49
Çizelge 3. 1. Kısa, orta, uzun zincirli yağ asitlerinin osteokalsin seviyesi üzerine etkisi ve grupların karşılaştırılmasına ait P değeri	52
Çizelge 3. 2. Kısa, orta, uzun zincirli yağ asitlerinin leptin seviyesi üzerine etkisi ve grupların karşılaştırılmasına ait P değeri	54
Çizelge 3. 3. Egzersiz ve metforminin insülin seviyesi üzerine etkisi ve grupların karşılaştırılmasına ait P değeri	55
Çizelge 3. 4. Kısa, orta, uzun zincirli yağ asitlerinin kan glukoz seviyesi üzerine etkisi ve grupların karşılaştırılmasına ait P değeri	57
Çizelge 3. 5. Kısa, orta, uzun zincirli yağ asitlerinin vücut ağırlığı üzerindeki etkileri ve grupların karşılaştırılmasına ait P değeri	58

KISALTMALAR VE SİMGELER

ADP	Adenozin difosfat
ATP	Adenozin trifosfat
BA	Bütirik asit
BAD	Beyaz adipoz doku
BGLAP	Kemik gama karboksiglutamik asit içeren protein
C2	Asetat
C3	Propiyanat
C4	Bütirat
ÇDYA	Çoklu doymamış yağ asitleri
DG	Diasilgliserol
DHA	Dokosoheksanoik asit
DIO	Diyete bağlı obezite
DRG	Dorsal kök gangliyonu
DYA	Doymuş yağ asitleri
EPA	Eiokasapentaenoik asit
FABP4	Lipit şaperon yağ asidi bağlayıcı protein 4
FAHFA	Hidroksi yağ asitlerinin yağ asidi esteri
FODMAP	Fermente edilir oligodimonosakkarit ve polioller
GDA	K vitamini için günlük miktar

GGCX	γ –glutamil karboksilaz
GLA	γ –karboksiglutamik asit
GLAOK	γ –karboksilatlı osteokalsin
GNG	Glukoneogenez
GPCR6A	G proteinine bağı reseptör 6A
HDAC	Histon deasetiloz
HDL-C	Yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol
IGF	İnsülin benzeri büyüme faktörü
IL-1	İnterlökin 1
IL-6	İnterlökin 6
IML	Omurilik intermediolateral kolonu
IRS	İnsülin alıcı substrat ailesi
K	Kontrol
K1	Filokinon
K2	Menakinon
K3	Menadion
KA	Kaprilik asit
KAD	Kahverengi adipoz doku
KZYA	Kısa zincirli yağ asitleri
LCT	Uzun zincirli triaçilgliserol
LDL-C	Düşük yağ lipoprotein kolesterol

LepRb	Leptin reseptörü
LH	Lüteinize edici hormon
MCT	Orta zincirli triaçilgliserol
MCT1	Monokarboksilat taşıyıcı1
MG	Monoaçilgliserol
MGP	Matriks gla proteini
MK	Menakinon
MSS	Merkezi sinir sistemi
NDP	Sindirilmeyen polisakkaritler
OA	Oleik asit
OG1	Osteokalsin gen1
OG2	Osteokalsin gen2
OK	Osteokalsin
ORG	Osteokalsin ile ilgili gen
OST-PTP	Osteosestik protein-triozin fosfatazı
OZYA	Orta zincirli yağ asitleri
PL	Fosfolipit
SMCT1	Sodyum bağlı monokarboksilat taşıyıcı1
SSS	Somatik sinir sistemi
SYA	Serbest yağ asitleri
TC	Total kolesterol

TDYA	Tekli doymamış yağ asitleri
TG	Triaçilgliserol
TNF	Tümör nekroz faktörü
UCP	Ayırılma proteini
UZYA	Uzun zincirli yağ asitleri
YA	Yağ asitleri



ÖZET

KISA, ORTA, UZUN ZİNCİRLİ YAĞ ASİTLERİNİN OSTEOKALSİN, LEPTİN VE İNSÜLİN DÜZEYLERİNE ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Cemre Nur CEYLAN

Düzce Üniversitesi

Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, Fizyoloji Anabilim Dalı

Yüksek Lisans Tezi

Danışman: Dr. Öğr. Üyesi Ersin BEYAZÇİÇEK

Nisan 2023, 73 sayfa

Pankreas beta hücrelerinden salınan insülin, kemik dokuda hem aktif hem de inaktif osteokalsin ve yağ dokusunda salınan leptin ile ilgili çok sayıda çalışma mevcuttur. Fakat kombine kısa, orta ve uzun yağ asitlerinin osteokalsin, leptin ve insülinin serum/doku konsantrasyonuna etkilerine dair veriler azdır. Bütirik asit, kaprilik asit ve oleik asidin kombine kullanımının osteokalsin, leptin ve insülin salgılanması üzerindeki etkilerini araştırmayı amaçlamaktadır. Çalışmada 49 adet erkek wistar cinsi sıçan kullanıldı. Sıçanlar rastgele kontrol grubu, bütirik asit grubu, kaprilik asit grubu, oleik asit grubu, bütirik asit+kaprilik asit grubu, bütirik asit+oleik asit grubu ve kaprilik asit+oleik asit grubu olmak üzere 7 gruba ayrıldı. 21 gün süresince oral olarak yağ asidi uygulandı. Çalışma sonunda sıçanlardan alınan serum örneklerinden osteokalsin, insülin ve leptin düzeyleri ELİSA yöntemi ile belirlendi. Sadece bütirik asit uygulanan grupta osteokalsin ve leptin seviyesi yüksek bulunurken, kombine kaprilik asit+oleik asit uygulanan grupta insülin seviyesi daha yüksek bulundu. Kaprilik asit uygulanan grubun kan glukoz seviyesi diğer gruplara göre daha yüksek olarak saptandı. Sonuç olarak, osteokalsin, leptin ve insülin arasındaki ilişki oldukça karmaşıktır. Farklı çalışmalar, osteokalsinin leptin direnci üzerinde etkili olabileceğini, farklı türdeki yağ asitlerinin özellikle kısa zincirli yağ asitlerinin tüketiminin osteokalsin salınımını artırarak insülin duyarlılığına katkıda bulunabileceğini, leptin direncinin azaltılmasına yardımcı olabileceğini ve osteokalsinin insülin direncini azaltabileceğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Bütirik asit, İnsülin, Kaprilik Asit, Leptin, Osteokalsin

ABSTRACT

INVESTIGATION OF THE EFFECTS OF SHORT, MEDIUM AND LONG CHAIN FATTY ACIDS ON OSTEOCALCIN, LEPTIN AND INSULIN LEVELS

Cemre Nur CEYLAN

Düzce University

Graduate School, Department of Physiology

Master Thesis

Supervisor: Assist. Prof. Dr. Ersin BEYAZÇİÇEK

April 2023, 73 pages

There are many studies on insulin released from pancreatic beta cells, both active and inactive osteocalcin in bone tissue, and leptin released in adipose tissue. However, data on the effects of combined short, medium and long fatty acids on the serum/tissue concentration of hormones such as osteocalcin, leptin and insulin are scarce. This study aims to investigate the effects of combined use of butyric acid, caprylic acid and oleic acid on osteocalcin, leptin and insulin secretion. Forty-nine male Wistar rats were used in the study. The rats were randomly divided into 7 subgroups as control group, butyric acid group, caprylic acid group, oleic acid group, butyric acid+caprylic acid group, butyric acid+oleic acid group, and caprylic acid+oleic acid group. Fatty acid was administered orally for 21 days. At the end of the study, osteocalcin, insulin, and leptin levels of serum samples taken from rats were determined by the ELISA method. While osteocalcin and leptin levels were found to be high in the group administered only butyric acid, insulin levels were found to be higher in the group treated with combined caprylic acid + oleic acid. The blood glucose level of the caprylic acid group was found to be higher than the other groups. In conclusion, the relationship between osteocalcin, leptin, and insulin is quite complex. Different studies show that osteocalcin can have an effect on leptin resistance, consumption of different types of fatty acids, especially short-chain fatty acids, can contribute to insulin sensitivity by increasing the release of osteocalcin, can help reduce leptin resistance, and osteocalcin can reduce insulin

resistance.

Keywords: Butyric acid, Caprylic acid, Insulin, Leptin, Oleic acid, Osteocalcin



1. GİRİŞ ve AMAÇ

1.1. AMAÇ VE KAPSAM

İskelet sistemi, enerji metabolizmasını etkileyen endokrin bir organ olarak kabul edilir[1]. İskelet sisteminde üretilen hormonal etkileri olan osteokalsin bir kemik matriks proteinidir. Enerji ve glikoz metabolizması üzerinde çeşitli hormonal etkilere neden olur[2]. Osteokalsinin birçok iskelet rolünden sorumlu olan bir hormon olduğu sirkadiyen ritmine sahip olduğu ve kendine özgü bir hormon olduğu kanıtlanmıştır[3]. Hayvan ve deneysel modellerle, osteokalsinin dolaşım sistemine salındığı ve pankreas beta hücreleri ve yağ dokusu üzerinde biyolojik etkiler gösterdiği bulunmuştur[2]. Osteokalsin ayrıca β hücre proliferasyonu, insülin sekresyonu, kas ve beyaz adipoz dokusunda insülin duyarlılığı ve doğurganlıkla da ilgilidir[3]. Son zamanlarda, osteokalsin, obezite ve insülin direnci (IR) arasında bir ilişki öne sürülmüştür[1]. Obezitenin osteoporoz ile ters orantılı olduğu gözlemine dayanılarak kemik ve enerji metabolizması arasında bir bağlantıdan uzun süredir şüphelenilmektedir[1]. Kemik ve enerji metabolizması arasındaki bu bağlantı osteokalsinin enerji metabolizmasını düzenleyen insülin salgılanmasını desteklemesinden kaynaklanır[3]. İnsülin ayrıca osteoblastlarda osteokalsin sentezini uyaran ters yönde hareket eder. Osteokalsin ve insülin arasındaki denge, obezite ve diyabette önemli bir rol oynar[3]. Osteokalsin üretimi insülinin yanı sıra leptin tarafından da düzenlenir. Endokrinolojinin temel ilkelerinden biri, hormonal düzenlemenin sıkı pozitif ve negatif kontrol altında olmasıdır. Osteokalsin aktivitesi bu kurala bağlıdır. Enerji homeostazının anahtar yönlerini kontrol ettiği bilinen iki hormonun osteokalsin üretimini ve/veya aktivitesini teşvik ettiği ve inhibe ettiği gösterilmiştir[3]. İnsanlarda osteokalsin, insülin direnci ile negatif olarak ilişkilendirilmiştir ve leptin, hem kesitsel hem de uzunlamasına analizlerde osteokalsin seviyeleri ile negatif olarak ilişkilendirilmiştir[4]. Leptin, insülin salgılanmasını engelleyen sempatik tonusu harekete geçirir ve osteoblastta Esp ekspresyonunu uyarır (adrenerjik beta 2 reseptörünün uyarılması aracılığıyla). Esp, osteokalsini inhibe ederek insülin ekspresyonunu azaltır. Leptin, pankreas insülinini inhibe eder. İnsülin ise beyaz yağ dokusunda leptin ekspresyonunu uyarır[4]. Sonuç olarak osteokalsin üretimi; insülin ve leptin hormonlarının kontrolü altında gerçekleşir.

Pankreas beta hücrelerinden salınan insülin, kemik dokuda hem aktif hem de inaktif osteokalsin sentezini stimüle eder. Kemik dokudan salınan aktif osteokalsin ise pankreasta insülin salınımını uyarır. İnsülin ve osteokalsin arasındaki bu ilişkide geri besleme mekanizması bulunmamaktadır. Bu yüzden adipositlerden salınan leptin hormonu hipotalamus aracılığıyla osteokalsin ve insülin üretimini regüle eder[6].

Kısa zincirli yağ asitleri esas olarak, sindirilmemiş şekerlerin ve diyet lifinin bağırsak bakteri florası tarafından gerçekleştirilen fermentasyonunun nihai ürünleridir. Kısa zincirli yağ asitleri 1 ila 6 karbon atomlu organik yağ asitleridir. Farklı karbon zincir uzunluklarına sahip olan asetat (C2), propiyonat (C3), bütirat (C4), valerat (C5) ve kaproat (C6) kısa zincirli yağ asitleri, diyet ve bağırsak mikrobiyotasının kompozisyonuna bağlı olarak değişik miktarlarda üretilmektedir. Bütirik asit, 4 karbonlu, renksiz, karakteristik kokulu, yağsı bir karboksilik asittir. Suda çözünebilir ve odada hafif uçucudur. "Tereyağı asidi" olarak da bilinen bütirik asit sütte doğal olarak bulunmaktadır. Bütirik asitin birçok hastalığın modülasyonunda önemli bir rol oynadığı bildirilmektedir[7].

Kaprilik asit (oktanoik asit, C8: 0) , kaproik asit (C6: 0) ve kaprik asit (C10: 0) da içeren orta zincirli doymuş yağ asitleri (OZYA'lar) sınıfına aittir[8]. OZYA'lar, süt ürünlerinde ve hurma çekirdeği ve hindistancevizi yağları gibi özel yağlarda bulunan karakteristik besin maddeleridir. OZYA'ların metabolik özgülükleri, yağ dokusunda yüksek katabolizma ve düşük doku depolanmasına yol açan faydalı fizyolojik etkiler ile ilişkilendirilmiştir[9]. Aşırı kilolu insanlarda, OZYA'lardan zengin eşit kalorili diyetlerin alımının, UZYA'lar açısından zengin benzer diyetlere kıyasla yağlanmayı azalttığı ve enerji tüketimini artırdığı gösterilmiştir[10]. Oleik asit (C18:1), toplam 18 karbonlu, 9. ve 10. karbonlar arasında bir çift bağ taşıyan, tekli doymamış bir yağ asididir. Anne sütündeki lipidlerin 1/3'ünü veya daha fazlasını sadece oleik asit (C18: 1, n-9) oluşturmaktadır. Oleik asit önemli bir enerji kaynağıdır ve vücut içerisinde sentez edilebilir. Oleik asit, yeni doğanlarda laktozla birlikte sütteki temel enerji kaynağı olarak bilinir. Son yıllarda yapılan çalışmalar oleik asidin lipoprotein metabolizmasına etkileri üzerine yoğunlaşmıştır. Yetişkinlerde oleik asit HDL/LDL oranını sürekli olarak artırırken, total kan kolesterol konsantrasyonunu düşürür.

Ayrıca gastrointestinal sistemde besin öğelerinin emilimini kan glikoz ve insülin konsantrasyonlarını normal sınırlar içerisinde tutarak düzenler[11]. Bildiğimiz kadarıyla kombine kısa, orta ve uzun yağ asitlerinin osteokalsin, leptin ve insülin gibi hormonların serum/doku konsantrasyonu üzerindeki etkilerine dair veriler azdır. Aynı zamanda yağ asidi çeşidinin osteokalsin, leptin ve insülin salgılanması üzerindeki sinerjik etkilerini değerlendiren yayınlanmış herhangi bir yayına rastlanılmamıştır.

Bu çalışmanın amacı bütirik asit, kaprilik asit ve oleik asit gibi yağ asitlerinin osteokalsin, leptin ve insülin düzeylerine etkisinin araştırılmasıdır.



1. 2. GENEL BİLGİLER

1.2.1. Osteokalsin

İskelet sistemi, insan vücudundaki en büyük organ sistemleri arasındadır ve toplam vücut ağırlığının yaklaşık %15'ini oluşturur. Vücudun hareketini destekleyen ve iç organları koruyan yapısal bir organdır. Bununla birlikte, artan sayıda çalışma, iskeletin aynı zamanda en az iki hormon salgılayan aktif endokrin bir organ olduğunu göstermektedir. Fibroblast büyüme faktörü 23 ve karboksile edilmemiş osteokalsin hormonları bunu kanıtlamaktadır [12].

Osteokalsin (OKN, aynı zamanda kemik-Gla-proteini) ana kollajen olmayan hidroksiapatit (HAP) –bağlayıcı osteoblastlar, odontoblastlar ve hipertrofik kondrositler tarafından sentezlenen kollojen olmayan bir proteindir [13]. Osteoblastlar, öncelikli olarak özelleşmiş mezenkimal hücrelerdir [14]. Mineralleşmenin sentezinden, birikmesinden [14] ve iskelet kök hücrelerinden köken alan, tip I kollajenin sentezinden ve salgılanmasından sorumludur [15]. Hücre dışı matrisi sentezler sürdürür ve osteoklast farklılaşmasını kontrol edebilir [15]. Aynı zamanda kemik dokusunu oluşturan kollajen bakımından zengin bir matrikse sahiptir [14]. Hücre dışı matriksin önemli bir bileşeni olan osteokalsin, kemikte en bol bulunan kollajen olmayan proteindir [16].

1.2.1.1. Osteokalsin Sentezi

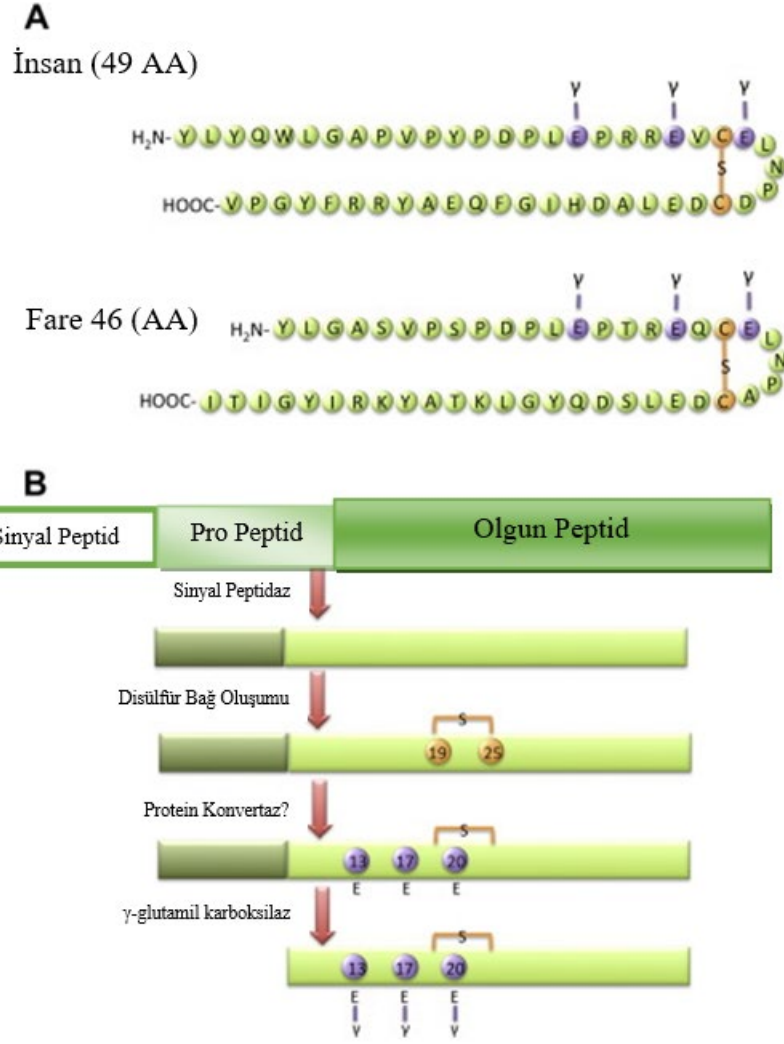
Osteokalsin, keşfedildiğinden beri, osteoblastik kök hücreleri tarafından benzersiz bir şekilde sentezlenen kemiğe özgü bir protein olarak kabul edildi [16].

Kemik γ -karboksiglutamik asit (Gla) olarak da adlandırılan osteokalsin proteini esas olarak osteoblastlar tarafından üretilen insanda 49, farede 46 amino asitli bir proteindir [12]. Daha küçük miktarlar da dişlerin odontoblastları ve hipertrofik kondrositler tarafından üretilir [14].

Protein ilk olarak Price ve ark. tarafından sığırlardan izole edildi ve insan kemiği ve kemikte Gla içeren proteinin ana fraksiyonunu temsil ettiği gösterilmiştir. Aynı kişiler tarafından daha sonra izole edilen ikinci bir Gla proteini, matriks Gla proteini veya MGP olarak adlandırılmıştır. Bu iki protein, bileşenleri esas olarak pıhtılaşma ile ilgili olan vedaha büyük K vitaminine bağımlı protein ailesinin farklı bir alt grubuna aittir [14].

Osteokalsin, kofaktör olarak vitamin K ile γ -glutamil karboksilaz (GGCX) tarafından 17, 21 ve 24. pozisyonlarda üç spesifik glutamat kalıntısı üzerinde post-translasyonel olarak modifiye edilir. Osteokalsinin γ -karboksilasyonu, hidroksiapatit kristalleri için afinitesini arttırdığından, salgılanan osteokalsinlerin çoğu kemik matriksinde gömülüdür. Kemik rezorpsiyonu süreçleri sırasında oluşan asidik ortam, kemik matrisinde hapsolmuş γ -karboksilatlı osteokalsinin (GlaOK) dekarboksilasyonunu GluOK'ye teşvik eder, hidroksiapatite afinitesini azaltır ve böylece dolaşıma salınmasını teşvik eder. Bu nedenle, dolaşımdaki osteokalsin iki formda mevcuttur: karboksilatlı GlaOK ve karboksile edilmemiş GluOK. Sadece ikinci form bir hormon olarak işlev görür [12].

İnsan osteokalsin geni, kemik gama-karboksiglutamik asit içeren protein (BGLAP), 1q25–q31'de kromozom 1 üzerinde bulunur ve 11 kD, 98 aminoasit ön-pro-proteini kodlar. Olgun peptit, bir endoplazmik retikulum sinyal dizisini ve ön diziyi ortadan kaldıran sıralı bölünme olayları tarafından oluşturulur bunu 17, 21 ve 24. pozisyonlarda üç glutamik asit kalıntısının γ -karboksilasyonu takip eder. Glutamat karboksilasyon olaylarının üçü de olgunlaşmamış peptidin γ -glutamil karboksilaza tek bağlanması sırasında meydana gelir. Bu enzim, kofaktör olarak K vitamini döngüsü ve sirkülasyonu tarafından sağlanan CO₂, O₂ ve K vitamini kullanır. Her γ -karboksilasyon döngüsünde, K vitamini bir epoksite dönüştürülür ve bu daha sonra başka bir karboksilasyon turuna izin vermek için K vitamini epoksit redüktaz ile indirgenir. Olgun, karboksilatlı osteokalsin proteini, kemik matriksine salgılanmak üzere hücre içi veziküller halinde paketlenir. K vitaminine bağımlı tüm Gla proteinlerinin ortak bir genden oluştuğu düşünülmektedir çünkü hem kalsiyumu bağlama yeteneğini hem de aynı γ -karboksilaz tanıma sitelerini paylaşırlar. Kan pıhtılaşmasında işlev gören hepatik Gla proteinleri kalsiyum bağlı fosfolipidlere bağlanırken osteokalsin hidroksiapatitteki kalsiyum iyonlarına bağlanır. İnsanlar dahil çoğu organizmada osteokalsin, türler arasında yüksek oranda korunan tek bir gen tarafından kodlanır. Bununla birlikte, fareler, kemirgenlerin gelişimin sondönemlerinde ek bir duplikasyonun göstergesi olan üç osteokalsin geninden oluşan bir küme içerir. Bu genlerden ikisi, osteokalsin gen 1 (OG1) ve osteokalsin gen 2 (OG2), ağırlıklı olarak kemikte eksprese edilir (Şekil 1.1). Üçüncü gen, osteokalsin ile ilgili gen (ORG), öncelikle böbrekte ifade edilir. ORG'nin tam işlevi bilinmemekle birlikte, ORG'nin kalsiyum homeostazında önemli bir kalsiyum bağlayıcı Gla proteini olan nefrokalsini kodladığı öne sürülmüştür [14].



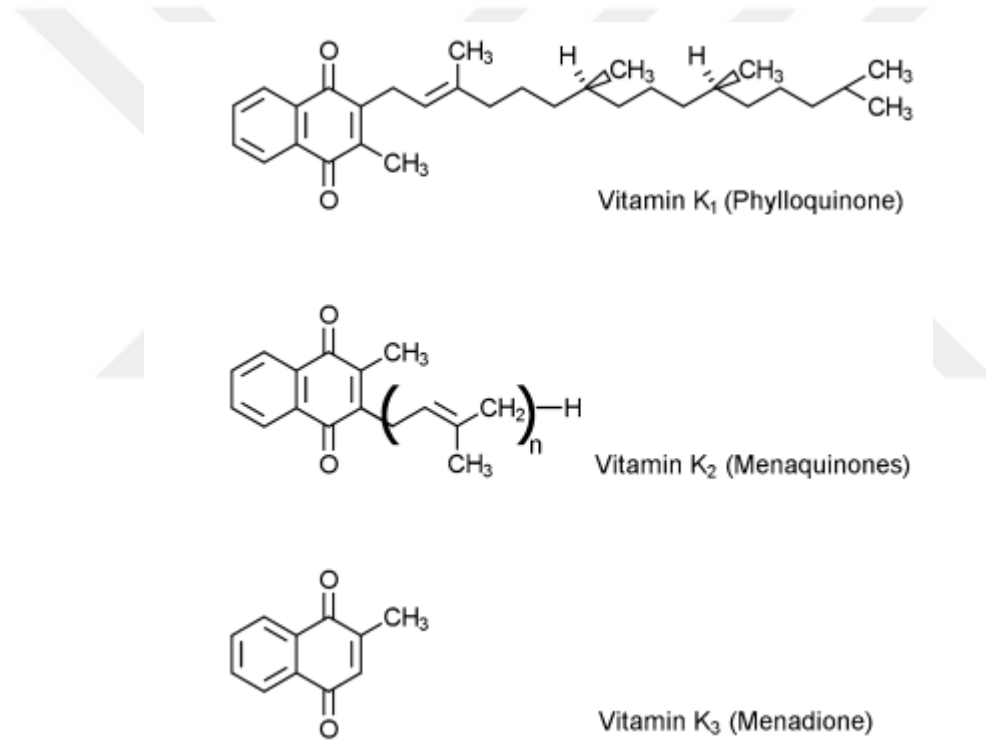
Şekil 1. 1. Osteokalsin yapısı, çevirisi ve işlenmesi[14].

(A) Osteokalsinin yapısı, üç γ -karboksiglutamik asit kalıntısı ve bir disülfür bağı ile işaretlenmiştir. İnsan proteini, 17, 21 ve 24. pozisyonlarda γ -karboksiglutamik asit tortulu 49 aminoasit ve 23 ve 29. pozisyonlarda sistein tortuları arasında bir disülfür bağı içerir. Fare proteini, 13, 17 ve 20. pozisyonlarda γ -karboksiglutamik asit tortuları ile 3 aminoasit daha kısadır.

(B) Osteokalsin, pre-pro-peptid olarak çevrilir. Sinyal dizisinin bölünmesinin ardından peptit, bir disülfür bağının olduğu endoplazmik retikuluma yer değiştirir. Potansiyel bir protein konvertaz adımıyla işlendikten sonra, osteokalsin, üç glutamik asit kalıntısı üzerinde γ -karboksilatlanır.

1.2.1.2. Vitamin K ve γ -karboksilasyonu

"K vitamini" terimi, 2-metil-1,4-naftokinonun 3'ünde yer alan tüm ikamelerin bir dizi lipidde çözünür bileşiğine atıfta bulunur (Şekil 1.2). Vitamin K₁, filokinon bitkilerden elde edilir ve doymuş bir yan zinciri taşır. Mikrobiyal kökenli ve hayvansal ürünlerde bulunan K₂ Vitamini, yan zinciri oluşturan kısmen doymamış izoprenilik sayısına göre 2'den 14'e kadar numaralandırılmış birçok bileşiği (menakinonlar-MK'ler) içerir. Sentetik K₃ vitamini, menadion, izoprenilik gruplardan yoksundur ve minimum aktiviteye sahiptir. K vitamini için kılavuz günlük miktar (GDA) kadınlarda 90 μ g, erkeklerde 120 μ g'dir.



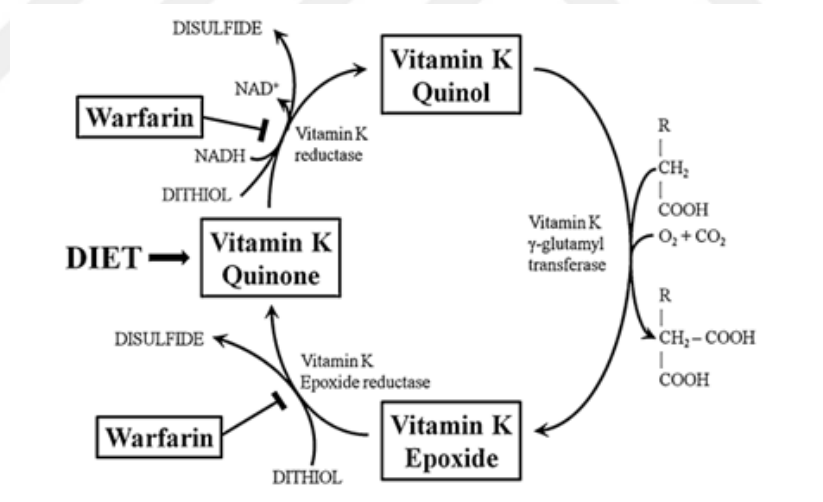
Şekil 1. 2. K vitaminin moleküler yapıları.

K₁ vitamini (filokinon), K₂ (menakinonlar) ve K₃'ün (menadion) moleküler yapıları gösterilmiştir. K₂ vitamini için, izoprenilik grup birden fazla kopya halinde bulunabilir ($n = 1-13$) ve menakinonlar (MK) buna göre adlandırılır (MK-2 ila MK-14).

Bazı pıhtılaşma faktörlerinin aktivasyonunun yanı sıra, K vitamini birçok başka fonksiyonda rol oynar. Örneğin doku kalsiyum içeriğinin düzenlenmesi, hücre büyümesi ve proliferasyon, enflamasyon ve oksidatif süreçler.

K vitamini ve özellikle naftokinon, belirli proteinlerin seçilmiş glutamat kalıntılarının (Glu → Gla) γ pozisyonuna bir -COOH grubu yükleyen ve OK'de olduğu gibi kalsiyuma bağlanmalarını sağlayan γ glutamil karboksilazların (GGCX) bir kofaktörüdür. Bu redoks döngüsünde, azaltılmış K vitamini (hidrokinon), CO₂ varlığında hedef proteini karboksilatlamak için GGCX'e birkaç elektron bağışlar. Elde edilen oksitlenmiş K vitamini, K vitamini-epoksit-redüktaz tarafından azaltılır. ER'de gerçekleşen bu geri dönüşüm, vücutta çok az şey depolandığından, özellikle K vitaminine bağımlı proteinleri sentezleyen karaciğer ve kemikte depolandığından K vitamininin biyolojik aktivitesini korur.

Kumarinler (yani Warfarin), K vitamini redüktazının inhibisyonu yoluyla K vitaminini antagonize eden antikoagülanlar, muhtemelen OKN karboksilasyonunu ve dolayısıyla kemik metabolizmasını etkiler; ancak veriler hala tartışmalıdır (Şekil 1.3).



Şekil 1.3. K vitamini döngüsü.

Şekilde, K vitamininin geri dönüşümünün aşamaları, ilgili enzimler ve warfarinin inhibe edici etkisi bildirilmektedir.

Triyaj teorisine göre, optimal olmayan tedarik seviyelerinde, filokinon, tercihen kısa vadeli hayatta kalma (pıhtılaşma) için gerekli olan Gla-proteinlerini karboksilatlamak için karaciğere verilir. Sadece karaciğer ihtiyaçları karşılandığında, K vitamini karaciğer

dışı bölgelerde etki eder. Buna göre K vitamini eksikliği/yetersizliği öncelikle ekstrahepatik belirtiler gösterirken, uzun süreli yetersizlik osteoporoz, kardiyovasküler hastalık ve kanser gibi yaşlanmaya bağlı hastalıklar ortaya çıkarır. Yeni K vitamini içermeyen antikoagülanlar (örn. dabigatran ve rivaroksaban, trombin ve faktör-Xa inhibitörleri), vasküler kalsifikasyon ve kemik kırığı vakalarında azalma gösterir [13].

1.2.1.3. Osteokalsinin Endokrin Fonksiyonu

Farklı endokrin işlev bozukluklarının (yani diyabet, obezite ve hipogonadizmin) kemik metabolizmasını farklı şekilde etkilediğine dair kanıtlardan yola çıkılarak, endokrin bezleri ve iskelet arasında hormon aracılı bir karışma olduğu varsayıldı.

Bir endokrin organ olarak iskeletin ilk kanıtı, Lee ve arkadaşları tarafından, bir osteotestik protein-tirozin fosfatazi (OST-PTP) kodlayan Esp geninin ekspresyonunun sadece osteoblastlar ve sertoli hücreleriyle sınırlı olduğunun keşfinden elde edildi[13]. [13]Esp'nin hem global hem de osteoblast-spesifik silinmesi, zayıflık ve hipoglisemiye neden oldu ve β hücresi proliferasyonu, insülin sekresyonu ve insülin duyarlılığı arttı. Beyaz yağ dokusu (WT) adipositleri ve pankreatik adacıklar, Esp -/- fareler osteoblastından elde edilen şartlandırılmış ortamda büyütüldüğünde, adiponektin ve insülin ekspresyonu, hem β hücrelerini hem de adipositleri etkileyen OST-PTP tarafından düzenlenen osteoblast kaynaklı bir faktörün varlığını düşündürdü. Mantıklı bir aday OKN idi. Öte yandan, OKN-/- fareleri, Esp-/-one: WT ile karşılaştırıldığında, daha yüksek glikoz ve lipid kan konsantrasyonları, düşük insülin seviyeleri, azalan-hücre sayısı, glikoz intoleransı ve insüline duyarsızlık ile biraz obezdiler. Bu farelerde, cOKN değil, ucOKN infüzyonu, hem adipositlerde adiponektin hem de β -hücrelerinde insülin ekspresyonunu indükledi.

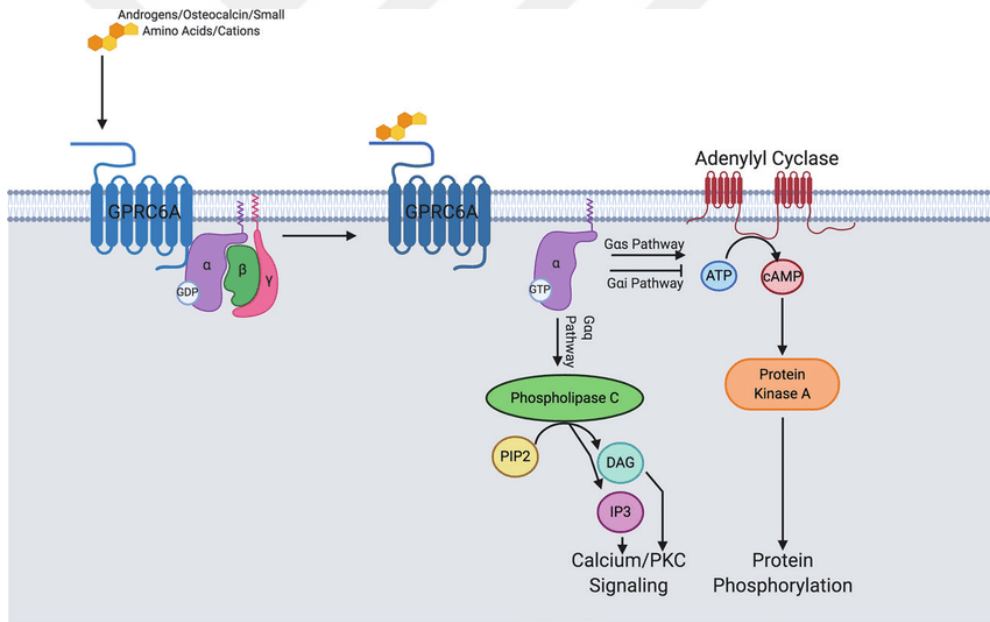
Oury ve arkadaşları, osteoblastlarda ve Sertoli hücrelerinde OST-PTP'nin sınırlı ekspresyonuna bağlı olarak, ucOKN'in erkek fertilitesinde yer almış olabileceğini varsaydı[13]. İzole edilmiş fare Leydig hücrelerinde, OKN, testosteron biyosentezini indükleyen G proteinine bağlı reseptör 6A'yı (GPCR6A) bağlar. Beyin, böbrek, iskelet kası, testis ve lökositlerde ifade edilen yedi transmembran reseptörü olan GPCR6A, ağırlıklı olarak arginin, lizin ve ornitin olmak üzere L-a-amino asitlerin sinyalleşmesine aracılık eder. Bununla birlikte, OK'nin GPCR6A için spesifik bir ligand olup olmadığı hala belirsizdir.

Dahası, yeni ve ilgi çekici bulgular, kemirgenlerde OK'nin beyin fonksiyonları üzerinde de doğrudan etkileri olduğunu (monoamin sentezinin indüksiyonu, GABA sentezinin

inhibisyonu, anksiyete ve depresyonun önlenmesi, öğrenme ve hafızanın iyileştirilmesi) ve maternal OKN'in fetal beyin gelişiminde rol oynadığını göstermektedir. Fonksiyonel bir bakış açısından OKN, dokuya özgü ifade, sirkadiyen ritim ve bir ön-molekül olarak sentez gibi kanonik hormonlarla bazı özellikleri paylaşır[13].

1.2.1.4. Gprc6a: bir osteokalsin reseptörü

Düşük karboksilatlı osteokalsinin dolaşımı için spesifik fonksiyonların gösterilmesi, hedef dokulardaki reseptörünü tanımlamaya yönelik çalışmaları teşvik etmiştir (Şekil 1.4). Gprc6a, önceden bilinen bir işlevi olmayan bir G protein bağlı reseptördür. Gprc6a ve ailesindeki diğer reseptörlerin protein beslenme sensörleri olarak çalışmasına izin verdiğine inanılmaktadır, ancak iki paralel araştırma hattı sonuçta Gprc6a'nın osteokalsin reseptörü olarak tanımlanmasına yol açmıştır[14].



Şekil 1.4. OCN Reseptörü.

[14]

1.2.1.5. Aktif ve inaktif osteokalsin

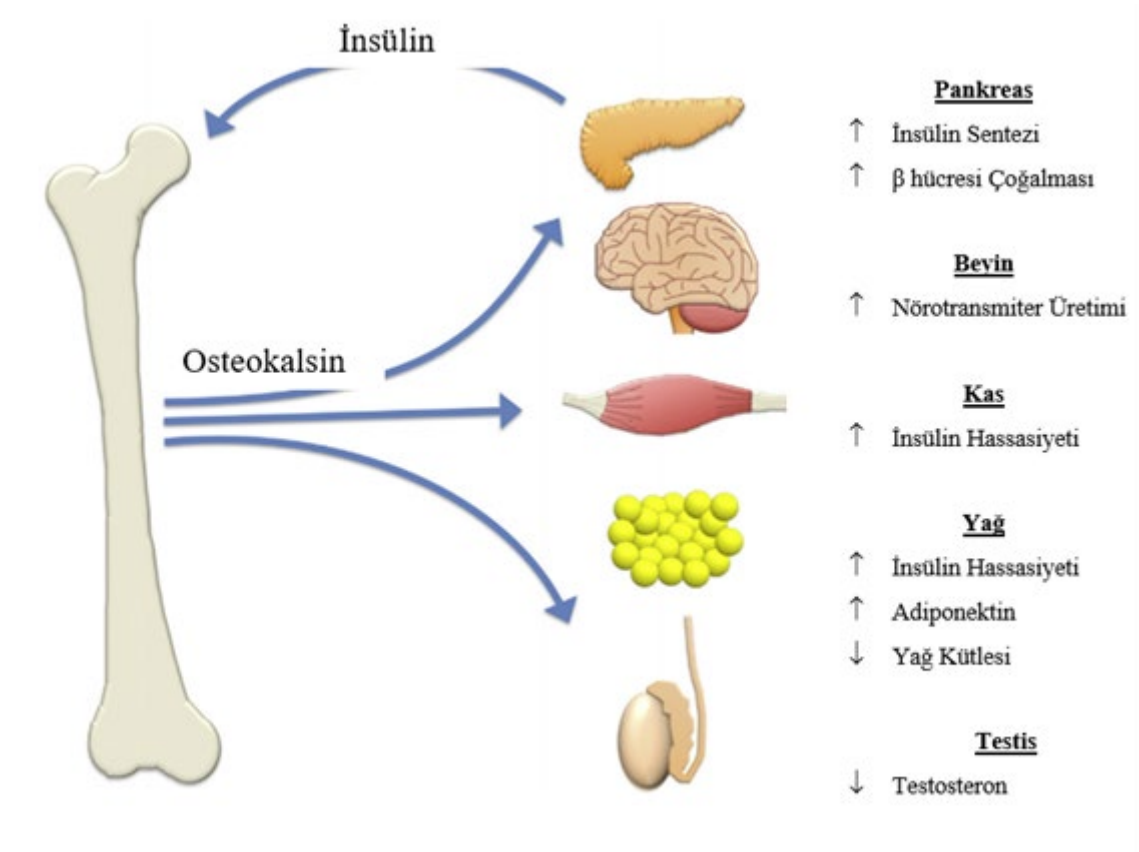
K vitamini bulunduğunda karboksile edilen osteokalsin “inaktif osteokalsin (Gla-OKN)”dir. İnaktif osteokalsin kemik matriksinde kalsiyum ve hidroksiapatit kristallerine bağlanır. Karboksile edilmeyen osteokalsin ise dekarboksile osteokalsindir. Aktif osteokalsin (Glu-OKN) olarak adlandırılır. Kan dolaşımına katılıp multifonksiyonel hormon görevi görür. Aktif osteokalsin hormonal fonksiyona sahiptir. Pankreasa etki ederek insülin salınımını, testise etki ederek testosteron sentezini stimüle ederken, kas, karaciğer ve yağ dokusunda insülin duyarlılığına neden olur[17].

1.2.1.6. Osteokalsinin endokrin etkileri

Farklı endokrin işlev bozukluklarının (yani diyabet, obezite ve hipogonadizmin) kemik metabolizmasını farklı şekilde etkilediğine dair kanıtlardan yola çıkılarak, endokrin bezleri ve iskelet arasında hormon aracılı bir karışma olduğu varsayıldı[13].

GluOK'nin farelerde metabolizma üzerindeki yararlı etkilerinin bulgusu göz önüne alındığında, bir dizi kesitsel ve gözlemsel çalışma, osteokalsinin insanlarda glikoz ve enerji metabolizmasındaki rolünü değerlendirmiştir (Şekil 1.5). Bu çalışmalar, serum GlaOK ve / veya GluOK'nin açlık kan şekeri seviyesi, açlık insülin seviyesi, insülin direncinin homeostaz modeli değerlendirmesi (HOMA-IR) indeksi ve obezite ile negatif korelasyon gösterdiğini göstermektedir; ve serum adiponektin seviyesi ve insülin sekresyonu ile pozitif korelasyon gösterir[12].

Osteokalsin insülin, leptin, testosteron hormonları ile yakından ilişkilidir. Aynı zamanda osteokalsin kas dokusuyla ilişkilidir.

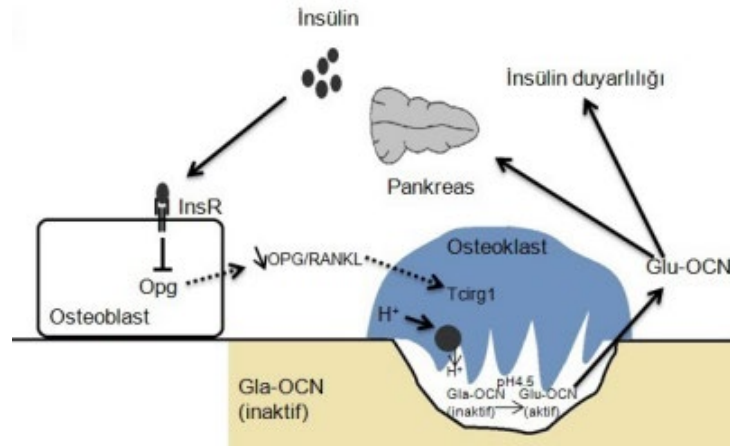


Şekil 1.5. Osteokalsinin tüm vücut metabolizması üzerindeki hormonal etkileri.

İnsüline yanıt olarak, düşük karboksilatlı osteokalsin, osteoblast tarafından üretilir veya osteoklast rezorpsiyon çukurunun düşük pH'ı tarafından kemik matrisinden salınır ve bir hormon olarak hareket ettiği dolaşıma girer. Osteokalsin, kısmen adipoz doku tarafından artan adiponektin üretiminin aracılık edebileceği, insülin duyarlılığında yaygın bir artışa neden olur. Pankreasta osteokalsin, hücre proliferasyonunda bir artışa ve ayrıca artan insülin üretimine neden olur. Ek çalışmalar, osteokalsinin beyinde nörotransmitter üretimini uyarmak için ve testislerde testosteron üretimini artırmak için hareket ettiğini ileri sürdü.

1.2.1.7. Pankreas ve kemik doku arasındaki hormonal ilişkisi

Pankreastaki beta hücrelerinden salgılanan insülin osteoblastlardaki kendine özel reseptörüne bağlanır. Kemiğin matriksindeki inaktif olan osteokalsin, dekarboksilasyon döngüsüne girerek aktif osteokalsine dönüşüp dolaşıma verilir ve pankreastan yine insülin salgılanmasını stimüle eder (Şekil 1.6). Fakat insülin salınımı uyarımı; kemik rezorbsiyonunu sonucu oluşan asidik PH'da aktif osteokalsin formu salınımını stimüle ettiği gibi, organizmanın fizyolojik durumuna göre inaktif osteokalsin formu sentezini de uyarır[17].



Şekil 1.6. Pankreas ve kemik doku ilişkisi.

1.2.1.8. Osteokalsin ve glikoz metabolizması arasındaki ilişki

Son zamanlarda kemik, glikoz metabolizmasını düzenleyen bir endokrin organ olarak kabul edilmektedir. Gen mutant fare modellerini kullanan önceki çalışmalar, kemikten salgılanan osteokalsinin tüm vücut glikoz homeostazını düzenlediğini ve düşük karboksilatlı osteokalsinin endokrin etkisi için aktif formu olabileceğini göstermiştir[18].

1.2.1.9. Osteokalsin ve insülin hormonu arasındaki ilişki

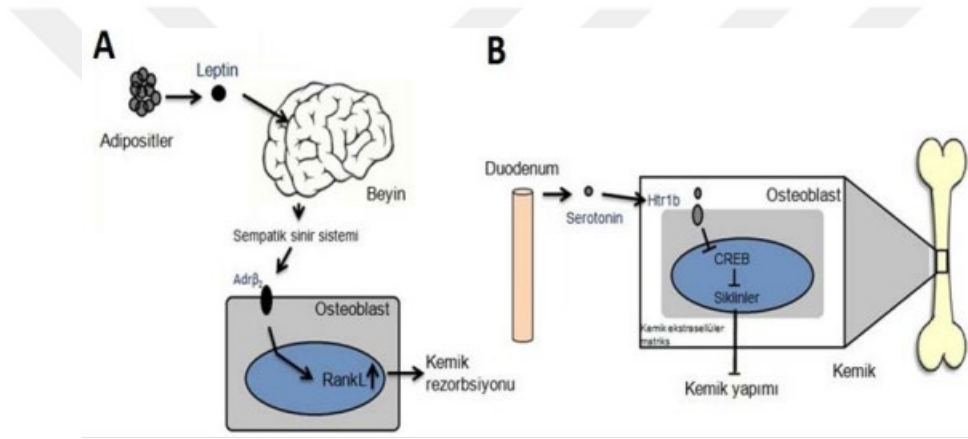
Enerji homeostazını etkileyeceği varsayılan kemik türevi sinyalleri belirlemek için, osteoblasta özgü salgılanan molekülleri kodlayan genlerden yoksun mutant fare modelleri, glikoz işlemedeki anormallikler veya diğer metabolik düzensizlikler için sistematik olarak analiz edildi. Bu fenotipleme taraması, osteoblastlar tarafından benzersiz bir şekilde salgılanan küçük bir peptid olan, kemik matriksinde ve kanda bulunan osteokalsin eksikliği olan fareleri belirledi. Gerçekten, osteokalsin eksikliği olan fareler hiperglisemiktir, hipoinsülinemiktir, düşük beta hücre kütlelerine, azalmış insülin duyarlılığına, artmış yağ kütlelerine ve azalmış enerji harcamasına sahiptir. Tersine, rekombinant osteokalsinin vahşi tip farelere subkutan infüzyonu, kan insülin seviyelerinde bir artışa neden olur, glikoz toleransını artırır ve insülin duyarlılığını geliştirir. Çalışma bulguları, osteokalsinin kan insülin seviyelerini, glikoz toleransını, insülin duyarlılığını, yağ kütlelerini, beta hücre proliferasyonunu ve enerji tüketimini

etkilediğini göstermektedir. Bu bir insülin sekretagogudur ve diğerlerinin yanı sıra insülin genlerinin ekspresyonunu doğrudan uyarır [19].

1.2.1.10. Adipoz doku ve kemik doku arasındaki hormonal ilişki

Kemik doku ile pankreas arasındaki ilişkisi; osteokalsin ve insülin arasında feedback mekanizması olmadığı için adipositlerden salgılanan leptin hormonunun kontrolü altındadır. Leptin tokluk hormonu olarak bilinir. Adipoz dokudan sirkadyan ritme göre salgılanır. Sabah vakitlerinde minimum seviyelerde salgılanırken, öğlen vaktine doğru yükselir, gece saatlerinde ise pik seviyesine ulaşır (Şekil 1.7). Leptin uyarımı, kemik rezorpsiyonu sonucunda oluşan PH'daki asidik durum kemik matriksinde var olan inaktif formdaki osteoklasinin dekarboksile olup aktif osteokalsine dönüşümünü uyarır

[17].

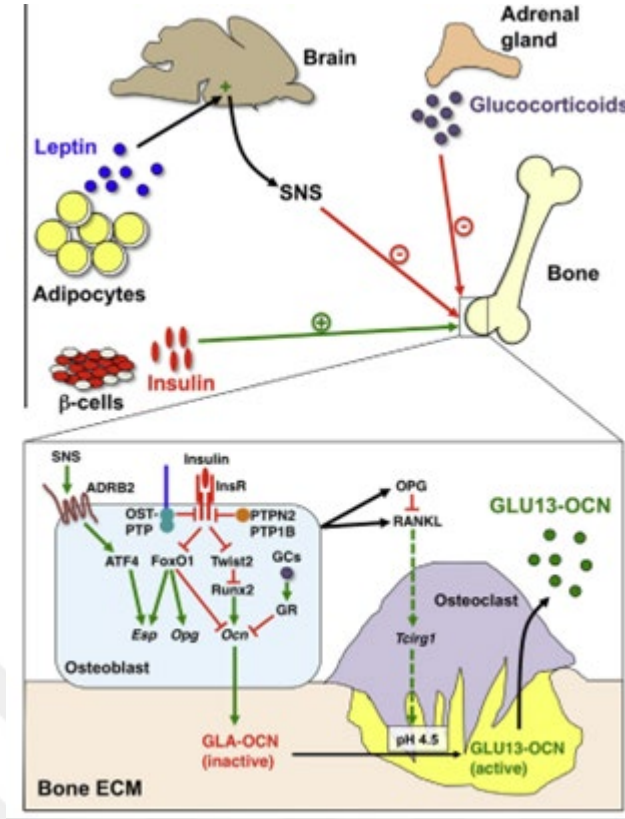


Şekil 1.7. Adipoz doku ile kemik doku ilişkisi.

1.2.1.11. Osteokalsin ile leptin arasındaki ilişki

Şimdiye kadar gözden geçirilen çalışmalar, osteokalsin ve insülinin ileri besleme döngüsünde birbirlerinin aktivitesini veya salgılanmasını arttırdığını göstermiştir. Bu nedenle, glikoz homeostazını korumak için negatif osteokalsin düzenleyicileri mevcut olmalıdır. Farelerde yapılan çalışmalar leptin ve glukokortikoidlerin osteokalsin aktivitesinin iki önemli negatif hormonal düzenleyicisi olduğunu ortaya koymuştur [20] (Şekil 1.8).

Birkaç çalışma, diğer birçok hormon gibi osteokalsinin kendisinin de çeşitli hormonal ipuçları tarafından düzenlendiğini ileri sürmektedir. Bunlardan en az biri, insülin, osteokalsin üretimi ve aktivasyonu üzerinde olumlu etki gösterirken, leptin ve glukokortikoidler dâhil diğerleri, osteokalsin aktivitesini olumsuz yönde etkiler [20].



Şekil 1.8. Osteokalsin aktivitesinin düzenlenmesi [20].

γ -karboksilleşip osteoblastlar tarafından salgılandıktan sonra, osteokalsin, kemik hücre dışı matriksinde inaktif bir formda depolanır. Glikoz metabolizması üzerindeki yararlı etkilerini yerine getirmek için, osteokalsinin aktive edilmesi, yani dekarboksilatlanması gerekir. Bu, osteokalsin dekarboksilasyonu için gerekli asit pH'ını üreten osteoklastik kemik emilimi yoluyla gerçekleştirilir. Osteoblastlardaki insülin sinyali, Opg aşağı regülasyonu yoluyla kemik rezorpsiyonunu artırarak osteokalsin aktivitesini etkiler. Osteokalsin ekspresyonu da direkt olarak Runx2 tarafından insülin reseptörünün aşağı akışında düzenlenir. Osteokalsin, insülin salgılanmasını uyardığından, osteokalsin ve insülin aktivitesi arasında bir ileri besleme döngüsü vardır ve bu amplifikasyona karşı koymak için osteokalsinin negatif düzenleyicileri mevcuttur. Adipositler tarafından leptin salgılanması, beyindeki sempatik sinir sistemini uyarır ve bu, daha sonra ATF4 yoluyla Esp ekspresyonunu artırmak için osteoblastlara sinyal gönderir. Esp'in gen ürünü olan OST-PTP, insülin reseptör sinyalini negatif olarak düzenler ve osteokalsin aktivitesini azaltır. Glukokortikoidler, osteoblast fonksiyonunu ve osteokalsin üretimini baskılayarak osteokalsin aktivitesini azaltır .

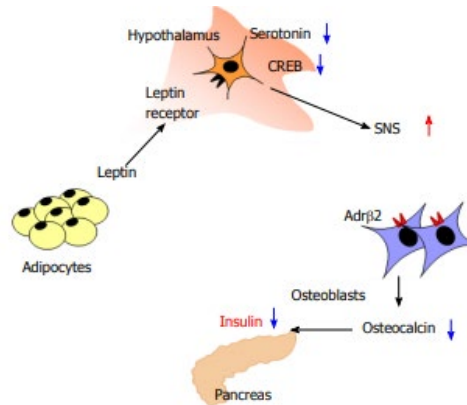
1.2.1.12. Kas Doku İle Kemik Doku Arasındaki Hormonal İlişki

Büyüme, gelişme ve yaşlanma boyunca kemik, kas ve yağ arasında muhtemelen kemik homeostazını ve döngüsünü yöneten bir ilişki olduğuna dair kanıtlar vardır. Kas-iskelet sistemi hastalıklarının önlenmesinde ve yönetilmesinde önemli bir faktör olan kas gücü, toplam OK seviyeleri ile ilişkilidir. Birincil ve ikincil sarkopeni (kas kütlesinde, kuvvetinde ve işlevinde azalma) yaşlılarda yaygındır ve düşme ve kırılma riskinin artmasının ana nedenlerinden birini temsil ederler [13].

Sarkopeninin altında yatan moleküler mekanizmalar net olmasa da, bu durum proinflamatuvar bir fenotip ile ilişkilendirilmiştir ve inflamatuvar bir patoloji olarak kronik metabolik hastalıklarla ilişkilendirilmiştir. Kaslar, insüline bağlı glikoz alımının birincil bölgesini temsil eder ve egzersiz, hem glikoz toleransını iyileştirmede, insülin direncini azaltmada hem de yaşa bağlı sarkopeniyi önlemede / tersine çevirmede etkilidir. Egzersiz, kan şekerinde muhtemelen egzersize bağlı düşüşlere aracılık ederek kan ucOK'yi artırır [13].

1.2.1.13. Osteokalsini Kontrol Eden Ne?

Tartışıldığı gibi, bazı yeni ufuklar açan çalışmalardan elde edilen sonuçlar, OKN ile insülin arasında bir ileri besleme bağlantısının var olduğunu göstermiştir; ancak leptin ve glukokortikoidlerin OKN aktivitesini negatif olarak düzenlediği gösterilmiştir (Şekil 1.9). Kısaca, adipositler tarafından leptin salgılanması, merkezi bir yolla meydana gelen Atf4 yoluyla artan Ptpv ekspresyonuna neden olur ve glukokortikoidler, osteoblast fonksiyonunu ve OK üretimini baskılayarak OK aktivitesini azaltır[21].



Şekil 1.9. İnsülin salgılanmasının leptin tarafından düzenlenmesi.

Leptin, pankreastaki insülin ekspresyonunu doğrudan inhibe eder. Leptin, hipotalamusta serotonin ve cAMP yanıt elementi bağlayıcı proteini azaltarak SNS'yi aktive eder ve

daha sonra güçlendirilmiş SSS, osteoblastlarda Adrb2 yoluyla osteoblast farklılaşmasını ve osteokalsin ekspresyonunu baskılar. Böylece leptin, merkezi sinir sistemi ve kemik yoluyla insülin ekspresyonunu dolaylı olarak inhibe eder. SSS: Sempatik sinir sistemi [22]

1.2.2. İnsülin

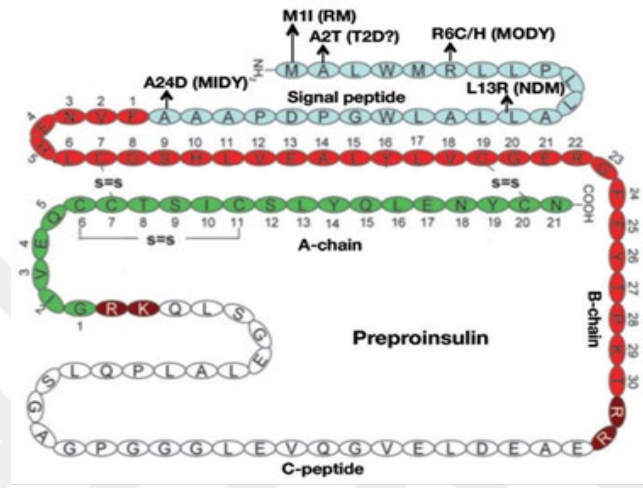
İnsülin izole edilen, saflaştırılan, kristalleştirilen ve sentezlenen ilk hormondur. Bütün peptit yapılı hormonlar arasında bir model oluşturmaktadır. İnsülin geni, insülin hormonunun sentezlendiği ve salınmadan önce granüllerde depolandığı pankreatik beta adacık hücrelerinde eksprese edilir[23].

Pankreastaki hücrelerin yaklaşık olarak %60'ını oluşturan pankreatik beta hücreleri temel olarak adacıkların ortasındadır ve insülinle birlikte salgılanan, fakat görevi tam anlamıyla bilinmeyen amilin hormonu salgılar. Pankreasın metabolik fonksiyonunun bulunmasında sonra insülinin kan glikoz seviyelerini kontrol altında tutmak amacıyla pankreastan salgılandığı Banting ve Best'in 1922 yılında diyabetik köpeklerde yaptıkları hayvan deneyleriyle bulunmuştur[24]. İnsülin, 51 amino asitten oluşan bir peptit hormonudur. 5808 moleküler ağırlığına sahiptir. Bir α ve bir β zincirinden oluşur. İnsülin, insülin benzeri büyüme faktörlerini (IGF), relaksin ve diğer insülin benzeri peptitleri içeren bir peptit ailesinin parçasıdır. İnsülin, artan plazma glikoz ve amino asit seviyelerine yanıt olarak pankreas beta hücreleri tarafından salınır ve bunları fizyolojik seviyelere normalleştirir[25].

1.2.2.1. İnsülin Sentezi

İnsülin pankreas adacık beta hücrelerinde preproinsülin olarak üretilir, daha sonra mikrozomal enzimler tarafından N-terminal sinyal peptidinin bölünmesiyle proinsüline dönüştürülür ve daha sonra golgi aygıtı tarafından paketlenildikten sonra salgı granüllerinde çinkoya bağlı kristallerde depolanır (Şekil 1.10). Olgun insülin, proinsülinin yanında aynı depo veziküllerinde bulunan proteazlar tarafından üretilir. Böylece, hücre zarına bağlı salgı granülleri, dolaşım uyarısına yanıt olarak insülinin ekzositozu için hazırlanır[25]. İnsülin salınımı öncelikle glukozun GLUT-2 kolaylaştırılmış difüzyon yoluyla hepatik beta hücrelerine girmesiyle uyarılır. Beta hücrelerinde glukoz, hızı kontrol ettiği için “glikoz sensörü” olarak kabul edilen glukokinaz aktivitesi ile G6P'ye fosforile edilir. Adenozin trifosfatın (ATP) beta hücrelerinde G6P tarafından sentezlenmesi, ATP/adenosin difosfat (ADP) oranını

yükseltir ve bu da ATP'ye duyarlı olanı kapatır. K^+ kanalları, beta hücre zarlarını depolarize eder ve voltaj kapılı Ca^{+2} kanallarını açarak hücre içi kalsiyum seviyelerini artırır. Yüksek hücre içi Ca^{+2} seviyeleri, beta hücrelerinden insülin/proinsülin içeren salgı granüllerinin ekzositozunu indükler[25]. Eğer glikoz artışı yani insülin salınımı için uyarı devam ederse gecikmiş ve uzamış bir yanıt olarak aktif insülin sentezi başlar. İnsülin sentezini ve insülin salınımını uyaran ve başlatan en önemli madde glikozdur[23].



Şekil1.10. İnsülin hormonunun yapısı [26].

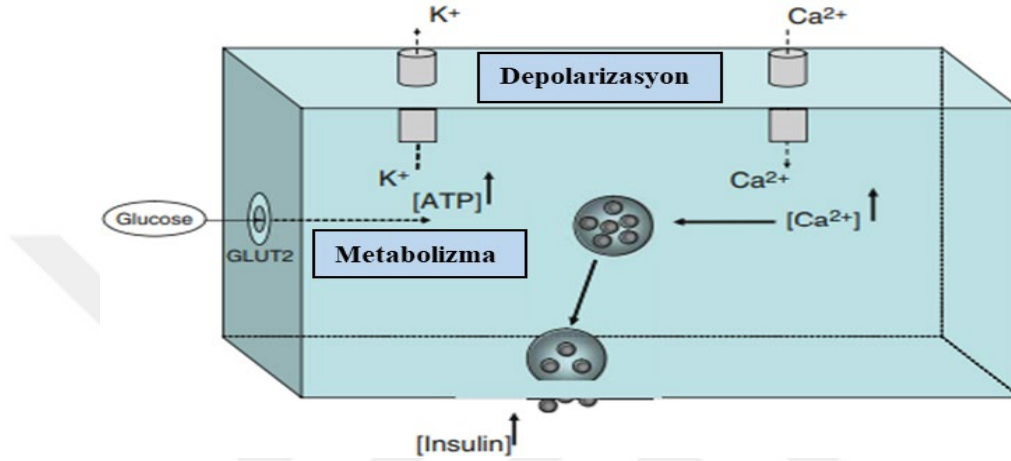
İnsan preproinsülin ve insanlarda diyabetle ilişkili sinyal peptid mutasyonları. Preproinsülin, sinyal peptidi (açık mavi), insülin-B zinciri (kırmızı), C-peptidi (beyaz) ve insülin-A zincirinden (yeşil) oluşur. İnsanlarda diyabete neden olduğu bildirilen sinyal peptid mutasyonları belirtilmiştir. RM, çekinik mutasyon; T2D, tip 2 diyabet; MODY, gençlerin olgunluk başlangıçlı diyabeti; NDM, neonatal diyabet; MIDY, mutant INS geninin neden olduğu genç diyabet.

1.2.2.2. İnsülin Reseptörü

İnsülin hormonunun etkisi, insülinin hedef hücre zarının üzerindeki reseptörüne bağlanmasıyla başlamaktadır (Şekil 1.11). İnsan bedenindeki farklı birçok hücrede insülin reseptörü bulunmaktadır. Özellikle yağ, karaciğer ve kas hücrelerinin insülin hormonuna biyolojik yanıt vermesi, insülinin bu yapılardaki reseptörüne bağlanmasıyla oluşmaktadır[23].

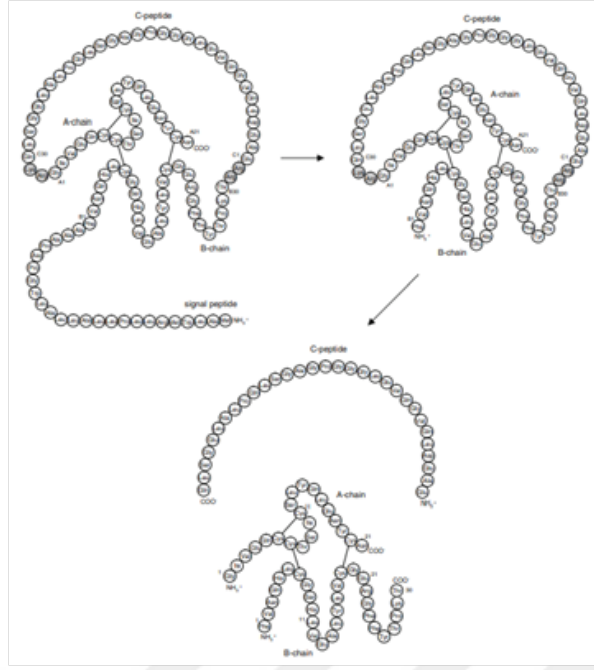
İnsülin reseptörü, tetramerik, zara yayılan bir proteindir. İnsülinin reseptör tarafından bağlanması, hücre içi alanın otofosforilasyonunu indükler, bu da reseptörün protein

tirozin kinaz aktivitesini başlatır. İnsülin-alıcı substrat ailesi (IRS) gibi hücre içi substratların tirozin fosforilasyonu daha sonra fosfatidil inositol 3 kinaz ve GTPaz düzenleyicileri dâhil olmak üzere birçok sinyalin aktivasyonuna yol açar. Yetişkin memeli beyinde bulunan iki tip insülin reseptörü vardır; sadece glial hücrelerde bulunan periferik tipler ve nörona özel beyin tipi. Bununla birlikte, her iki tip de insülin sinyali iletmeye özelliklerinde benzer görünmektedir [27].



Şekil 1.11. Pankreas β-hücrelerinden glukoza bağımlı insülin salgılanmasında yer alan seçili süreçlerin şematik genel görünümü. [28]

Birkaç çalışma, belirli yerlerde MSS'de yüksek seviyelerde insülin reseptörleri bulmuştur. Beyindeki en yüksek insülin reseptörleri yoğunlaşmaları olfaktör bulbus, serebral korteks, hipokampus, serebellum ve hipotalamustadır. Ayrıca, yüksek düzeyde insülin alıcısına sahip alanlar, en yüksek düzeyde çıkarılabilir insüline sahip alanlara karşılık gelir (Şekil 1.12). İnsülin reseptör immünreaktivitesinin çoğu nöronlardadır ve glial hücrelerde çok az görülür. Hipokampusta, dentat girusun moleküler tabakasında ve CA1 piramidal hücrelerinin dendritik alanlarında (stratum oriens ve stratum radiatum) insülin bağlanması saptanır. Önemli olarak, hipokampusta insülin bağlanması, insülin etkisindeki varsayılan hücresel ara ürünlerden biri olan immünohistokimyasal olarak saptanabilir fosfotirozin ve IRS-1 ile ilişkilidir [27].



Şekil 1.12. İnsan insülininin biyosentezi.

1.2.2.3.İnsülinin Etkileri

Pankreas b-hücrelerinden salgılanan insülin, yaklaşık 12 dakikalık bir yarılanma ömrü ile kan dolaşımında dolaşır. Çok sayıda doku ve organ insülin reseptörünü eksprese eder ve bazıları genel öneme sahip olduğu kadar elit sporlar için özel önem taşıyan çeşitli eylemler başlatılır.

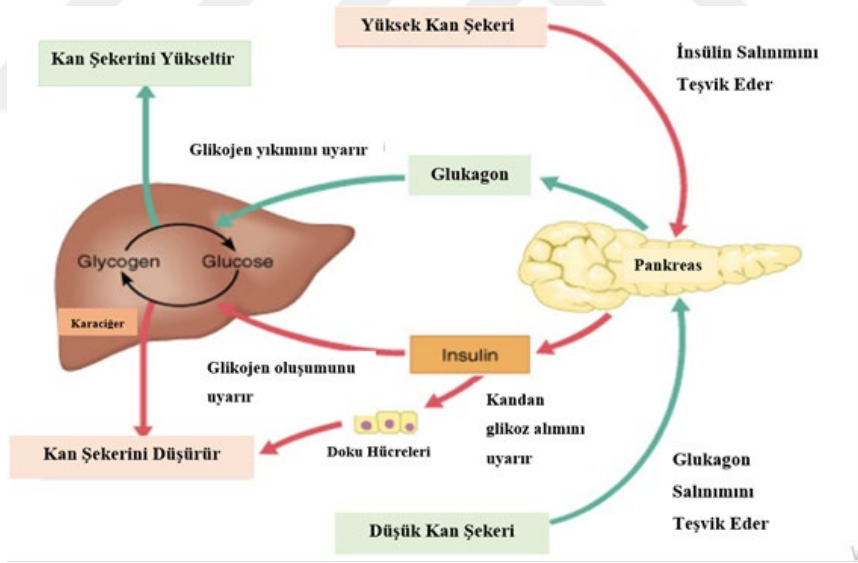
İnsülinin glukagon veya somatostatin gibi diğer hormonlarla uyum içindeki merkezi etkisi, kan şekeri seviyelerinin kontrolüdür. Yüksek glukoz konsantrasyonlarına yanıt olarak insülin salgılanması, hepatik glukoz üretimini engeller ve bu da daha sonra kan glukoz seviyelerini düşürür. Buna karşılık, 29 amino asit kalıntısından (mol wt = 3.483 Da) oluşan glukagon, insülinin karşı düzenleyici bir hormondur. İnsülin kaynaklı hipoglisemiye yanıt olarak plazma glukoz seviyelerini yükseltirek glukoneogenezi artırır ve glikolizi azaltarak glukoz homeostazında önemli bir rol oynar. Kan glukoz seviyelerinin kontrolü ile ilgili üçüncü pankreatik hormon, insülin sekresyonu üzerinde inhibe edici etkiler uygulayan ancak biyosentezinde olmayan 14 kalıntılı bir peptit olan somatostatindir. Etki mekanizmasının tamamı henüz açıklığa kavuşturulmamıştır, ancak çalışmalar, somatostatin üreten D hücrelerine bitişik hücrelerden insülinin ekzositozunu inhibe eden bir parakrin etkisi olduğunu düşündürmektedir.

Bununla birlikte, insülinin tüm organizma üzerindeki etkileri çok yönlü ve karmaşıktır. İnsülin, örneğin, GLUT-4'ün (ağırlıklı olarak iskelet kası ve yağ dokusunda bulunan

glikoz taşıyıcısı) hücre içi veziküllerden hücre zarına yer değiştirmesine neden olur ve böylece, belirli bir yoğunlaşma için hedef dokuya glikoz giriş hızını artırır. Hücrelere aktarılan fazla glikoz, daha sonra glikojen oluşumunu uyarır; bu, kas hücrelerinde depolanan glikojen miktarının atletik performansı etkileyebileceği dayanıklılık sporlarında büyük ilgi gören bir gerçektir. Ayrıca, protein metabolizması (kas), insülinin uyarıcı özelliklerinden olduğu kadar kalkanik özelliğinden de önemli ölçüde etkilenir. İnsülinin anti-katabolik etkisi nedeniyle, protein yıkımı önemli ölçüde azaltılır ve kontraktıl kas elemanlarının korunmasını sağlar. Ek olarak, örneğin sabit izotop işaretli analoglar kullanılarak insülinin anabolik özelliklerini gösteren çok sayıda çalışmada sentez uyarıcı etkiler gözlemlendi. Bununla birlikte, anabolizma, güçlü bir şekilde amino asit mevcudiyetine bağlıydı[28].

1.2.2.4. İnsülinin Endokrin Fonksiyonları

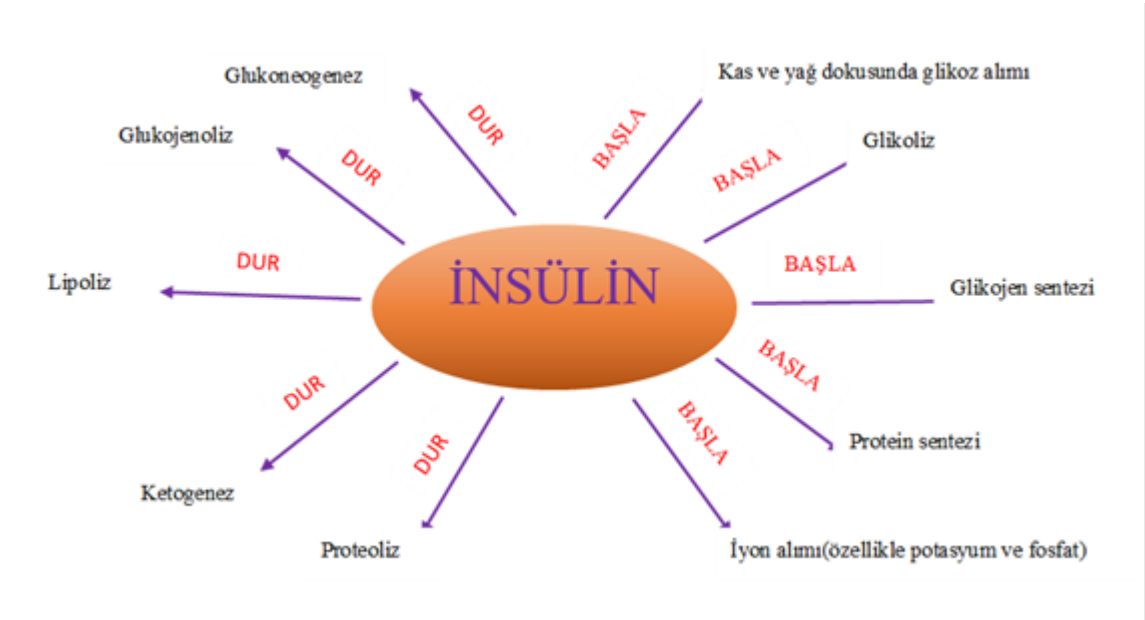
İnsülin, kandaki glikozu temizleme görevi görür ve glikojen olarak depolanmasını destekler. Bu, glukoneogenez (GNG) ve glikojenolizi inhibe ederken glikoliz ve glikojenezi güçlendirerek elde edilir (Şekil 1.13) [29].



Şekil 1.13. Kan şekeri insülin döngüsü grafiği [30] .

İnsülin, hedef hücrenin insülin reseptörlerine bağlanarak sinyal verir. Transdüksiyon, hücreyi, glikoz taşıma proteinlerini zarında birleştirmesi için uyarır, kan glikoz seviyelerinin düşmesine, hipoglisemik veya "düşük şeker"e yol açar, bu da β hücrelerinin negatif bir geri besleme mekanizması yoluyla daha fazla insülin salmasını engeller (Şekil 1.14). Düşük insülin seviyelerinden veya doku hücrelerinin insüline

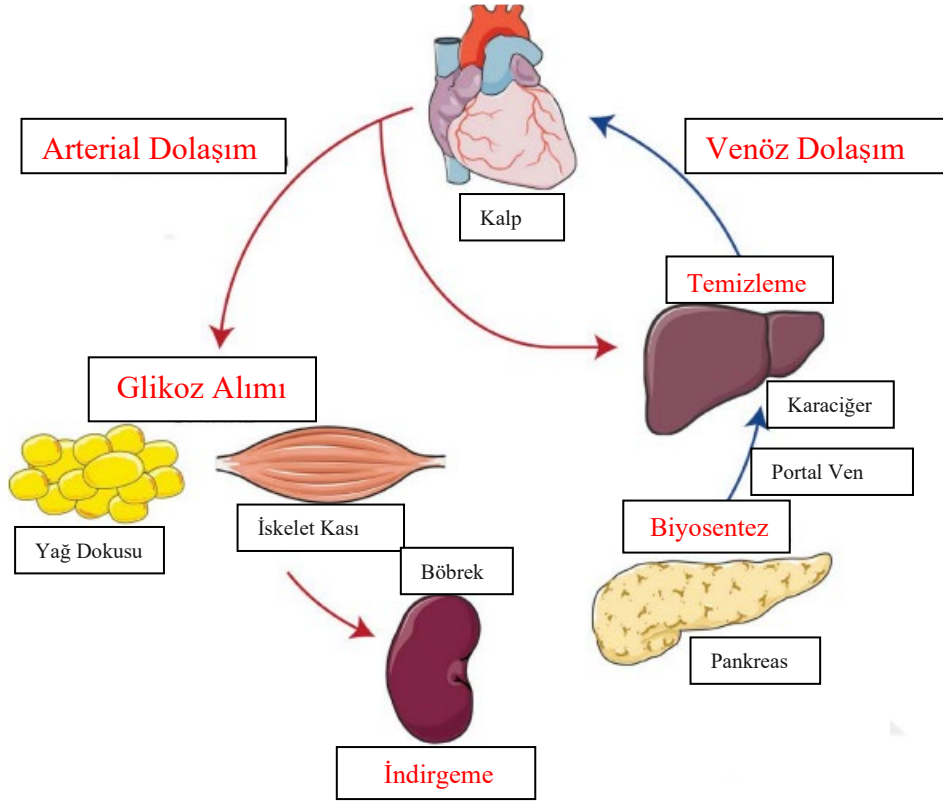
duyarlılığının azalmasından kaynaklanabilir. İnsülin, glukagon salınımını engelleyerek yağ kullanımını durdurur. Sonuç olarak, insülin tıbbi olarak bazı diabetes mellitus formlarını tedavi etmek için kullanılır. İnsülin, glikozun hareketini teşvik ederek bir depolama hormonu olarak kabul edilebilir ve emilen asetat ve amino asitlerin periferik dokulara yönlendirilmesine katılır. Bu insülin etkileri, karbonhidrat, protein ve yağ sentezini teşvik ederek (lipogenez); uzun vadede bir anabolik hormondur. İnsülin, dinlenme halindeki hayvanda metabolizmanın birincil hormonal düzenleyicisidir. İnsülin yokluğunda dokularda glukoz alımı azalır ve adipositlerdeki lipidlerin mobilizasyonu artar. İnsülin varlığında dokularda glukoz alımı artar ve yağ hücrelerinde lipidlerin mobilizasyonu azalır[30].



Şekil 1. 1.14. İnsülinin eylemleri.

İnsülin glukoneogenezi ve glikojenolizi inhibe eder, glikoliz ve glikojenezi uyarır, amino asitlerin proteine alınmasını ve dâhil edilmesini uyarır, protein bozulmasını engeller, lipogenezi uyarır ve lipolizi bastırır (Şekil 1.15). Yüksek karbonhidratlı bir yemekten hemen sonra, emilen glikoz kan dolaşımına hızlı bir şekilde insülin salgılanmasına neden olur. İnsülin doğrudan vücudun hemen tüm dokuları tarafından (beyin, bağırsak gibi) veya yağ dokusundan yakıtların mobilizasyonunu etkileyerek dolaylı olarak kan şekerinin hızlı bir şekilde alınmasına, depolanmasına ve kullanılmasına neden olur. İnsülin, vücuttaki diğer birçok hücre tarafından -beyin hariç- glikoz kullanımını artırır ve kas hücrelerinde glikoz taşınmasını ve kullanımını etkiler. Yağ hücrelerine glikoz taşınması, yağ molekülü için gliserol sağlar. Böylece, insülin bu

hücrelerde yağ birikmesini teşvik eder. İnsülin, hücreler içinde metabolik yakıtların depolanmasını teşvik eder. İnsülin, glikozun hem kas hem de yağ dâhil olmak üzere birçok periferik dokuya hareketini artırır[30].



Şekil 1. 2.15. İnsülin'in vücuttaki yolculuğu.

İnsülin, pankreasın β -hücrelerinde kopyalanır ve ifade edilir, buradan portal dolaşım yoluyla karaciğere sevk edilir. Bu ilk geçişte insülinin %50'den fazlası karaciğerdeki hepatositler tarafından temizlenir. Kalan insülin, kalbe giden venöz dolaşımı takip ettiği hepatic ven yoluyla karaciğerden çıkar. İnsülin, arteriyel dolaşım yoluyla vücudun geri kalanına dağıtılır. Arteriyel dallanmalar boyunca, insülin damar genişlemesini teşvik eder. Arteriyel olarak verilen insülin, metabolik etkilerini karaciğerde gösterir ve daha fazla temizlenir (ikinci geçiş). İnsülin, mikro damar sistemi seviyesinde dolaşımdan çıkarak kas ve yağ hücrelerine ulaşır ve burada GLUT4 translokasyonunu ve glikoz alımını uyarır. Kalan dolaşımdaki insülin böbreklere iletilir ve sonunda böbrek tarafından parçalanır (Şekil 1.14)[31].

1.2.2.5. İnsülin Direnci

Glikoz, memeli hücrelerinin çoğu için birincil substrattır. İnsüline bağımlı olan hücrelerde, insülin duyarlılığı azaldığında, insülin direnci ortaya çıktığı için uygun insülin sinyali kritiktir. İnsülin direnci, metabolik sendrom ve T2D (vücutta insülin olmaması durumunda kanda yüksek düzeyde glukoz salgılanan veya vücudun insülini etkili bir şekilde kullanamadığı bir kronik inflamasyon hastalığıdır)'de olduğu gibi, metabolik bozukluğun ortak bir özelliğidir. İnsülin direnci mevcut olduğunda, insülin sinyali bozulur. Adipositlere ve iskelet kası hücrelerine glikoz girişi engellenir. İnsülin direnci'nin altında yatan kesin neden hala belirsiz olsa da oksidatif stres, inflamasyon, insülin reseptör mutasyonu, endoplazmik retikulum stresi, mitokondriyal disfonksiyonun hepsinin katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Gözden geçirilen çalışmalara göre, insülin salınımındaki herhangi bir kusur ve insülin sinyallemedeki herhangi bir bozulma, insüline bağımlı hücrelerde insülin duyarlılığını azaltır. Bozulmuş insülin duyarlılığına yol açan mekanizmaları anlamak, insülin direnci tedavisi için yeni terapötik ajanların geliştirilmesine rehberlik edebilir[25].

1.2.2.6. İnsülin Direnci ile Leptin Hormonu Arasındaki İlişki

Adipoz doku ile ilgili yapılan bir çalışma ile yalnızca trigliseridler için bir depo görevi görmediği, bununla birlikte birden fazla peptid ve sitokin sentezleyen aktif bir endokrin organ olduğu bulunmuştur. Salgılanan peptidler arasında, leptin, adiponektin, rezistin sayılabilir[23]. Leptin, rezistin ve adiponektin beyaz yağ dokudan salınarak, enerji metabolizmasını ve insülin duyarlılığını düzenler. Yağ dokunun yerleştiği lokalizasyona göre endokrin aktivitesindeki değişiklikler halen incelenmektedir[32].

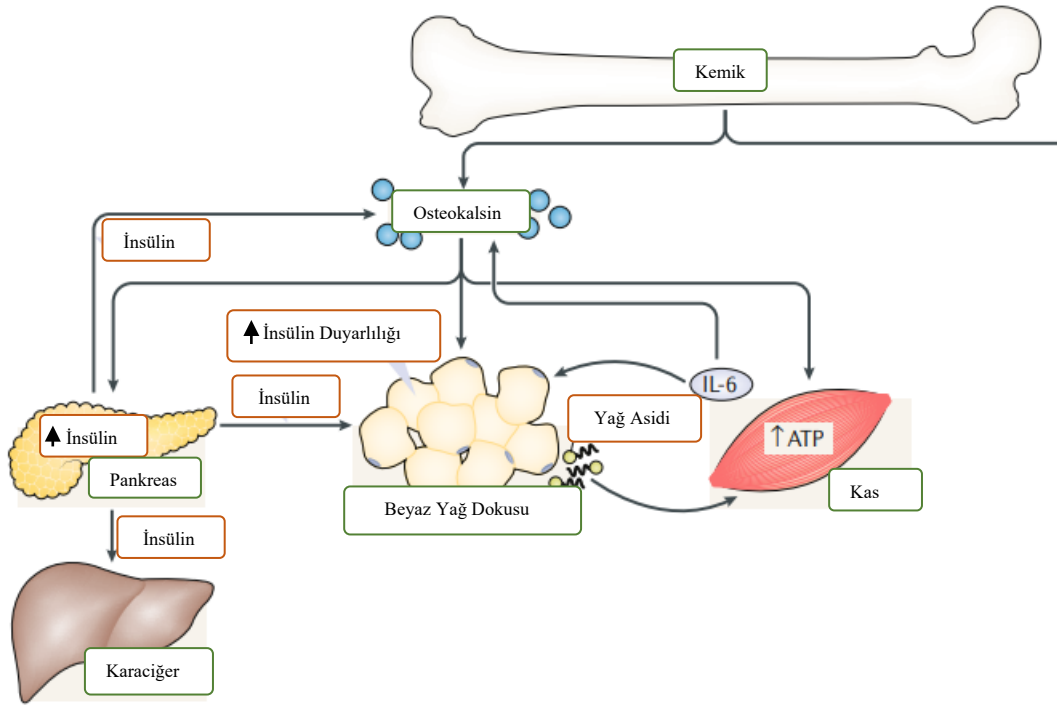
McGary ve arkadaşları yağ dokusu aktivitesi ile insülin direnci arasındaki ilişkiyi açıklamak için Lipotoksisite hipotezini ortaya atmışlardır. Artan yağ doku hücre içi lipid birikiminin belirli bazı hücrel sinyal yollarını ve fonksiyonlarını bozduğunu, böylelikle insülin direnci gelişiminde lipid birikiminin önemli rolü olduğunu iddia etmişlerdir. Yapılan hayvan deneylerinde lipid birikimi ile insülin direnci arasındaki ilişki gösterilmiştir[33].

Yağ dokusundan salgılanan leptin, rezistin ve adiponektin hormonları ile insülin direnci arasında bir ilişki olduğu saptanmıştır. Leptin hormonu; tokluktan sorumlu olan bir proteindir. Leptin düzeyleri obezitede yükselir ve beyinde IL-1 salgılanmasını yükseltir,

IL-6 ve TNF alfa sentezlenmesinin yükselmesini destekleyerek insülin direnci oluşumunda rol üstlenir[23].

1.2.2.7. İnsülin ile Osteokalsin Hormonu Arasındaki ilişki

Enerji homeostazını etkileyeceği varsayılan kemik türevi sinyalleri belirlemek için, osteoblasta özgü salgılanan molekülleri kodlayan genlerden yoksun mutant fare modelleri, glikoz işlemedeki anormallikler veya diğer metabolik düzensizlikler için sistematik olarak analiz edildi. Bu fenotipleme taraması, osteoblastlar tarafından benzersiz bir şekilde salgılanan küçük bir peptid olan, kemik matriksinde ve kanda bulunan osteokalsin eksikliği olan fareleri belirledi. Gerçekten, osteokalsin eksikliği olan fareler hiperglisemiktir, hipoinsülinemiktir, düşük beta hücre kütlelerine, azalmış insülin duyarlılığına, artmış yağ kütlelerine ve azalmış enerji harcamasına sahiptir. Tersine, rekombinant osteokalsinin vahşi tip farelere subkutan infüzyonu, kan insülin seviyelerinde bir artışa neden olur, glikoz toleransını artırır ve insülin duyarlılığını geliştirir. Çalışma bulguları, osteokalsinin kan insülin seviyelerini, glikoz toleransını, insülin duyarlılığını, yağ kütlelerini, beta hücre proliferasyonunu ve enerji tüketimini etkilediğini göstermektedir (Şekil 1.16). Bu bir insülin sekretagogudur ve diğerlerinin yanı sıra insülin genlerinin ekspresyonunu doğrudan uyarır [19].



Şekil 1.16. İnsülin ile osteokalsin hormonu arasındaki ilişki.

Kemik matriksinden salınan veya osteoblastlar tarafından yeni üretilen az karboksillenmiş osteokalsin, β -hücre proliferasyonunu ve insülin üretimini uyarmak için pankreatik β -hücreleri üzerinde G proteinine bağlı reseptör GPCR6A yoluyla etki eder. Daha sonra, insülin osteokalsin üretimini ve biyoyararlanımı uyarır, böylece ileri beslemeli bir endokrin döngüsünü tamamlar. Dolaşımdaki osteokalsin muhtemelen beyaz yağ dokusunda ve karaciğerde insülin duyarlılığını da artırır. İkinci bir ileri beslemeli endokrin döngüde, az karboksillenmiş osteokalsin, egzersiz kapasitesini artıran iskelet kasındaki glikoz alımını artırır[34].

İskelet sistemi son zamanlarda tüm vücut glukoz metabolizmasını ve erkek üreme fonksiyonunu düzenleyen kritik bir insülin hedef dokusu olarak ortaya çıkmıştır. Bu yeni düzenleyici eksenler hakkındaki anlayışımız emekleme aşamasındayken, kemiğe özgü protein olan osteokalsinin merkezi olarak dâhil olduğu gösterilmiştir. Yetersiz karboksillenmiş osteokalsin, pankreatik β -hücre proliferasyonunu ve insülin sekresyonunu uyarmak, insülin duyarlılığını artırmak ve testosteron üretimini teşvik etmek için ileri beslemeli bir döngüde bir sekretagog görevi görür[35].

1.2.2.8. İnsülin ile Leptin Hormonu Arasındaki İlişki

Leptinin keşfi, hormonun merkezi sinir sistemi (MSS) düzeyinde etki ederek gıda alımını azaltma yeteneği ile ilişkilidir [36]. Leptinin yaklaşık 25 yıl önce keşfi, insüline kıyasla nispeten yenidir. İnsülin glikoz, lipid ve protein metabolizmasının düzenlenmesinde anahtar bir rol oynamasına rağmen, leptin glikoz, lipid ve protein metabolizmasının bir başka güçlü modülatörü olarak ortaya çıkmaktadır. Leptinin obezite için basit bir tedavi olmadığı konusundaki ilk hayal kırıklığından sonra [36], leptinin glikoz ve lipid metabolizması üzerinde güçlü etkileri olduğu açık hale geldi. Leptinin etkileri karmaşıktır, çünkü sıklıkla dokuya ve cinsiyete özgü olduğu kadar bağlama da bağımlıdır [37].

Sırasıyla yıllar önce keşfedilen insülin ve leptin, metabolik fizyolojinin iki merkezi hormonudur. Her ne kadar ilgili fizyolojik rolleri farklı olsa da tokluk ve aç kalma veya yetersiz beslenme durumları arasındaki geçişin belirlenmesinde ve düzenlenmesinde kilit roller oynarlar. Keşifleri, iki yaygın hastalık olan diyabet ve obezite anlayışımızı temelden değiştirdi[36].

Leptin, insülin transkripsiyonunu azaltarak, β -hücre proliferasyonunu uyararak, insülin sekresyonunu inhibe eder ve β -hücre apoptozunu baskılayarak pankreas β -hücrelerinin

işlevini düzenler[38]. Öğün tolerans testleri ve oral glukoz tolerans testleri sırasında glukoz, insülin ve C-peptidi ölçerek, metreleptinin insülin duyarlılığını en az 5.7 kat arttırdığını, insülin hepatik ekstraksiyonunu arttırdığını ve insülin sekresyonunu azalttığını gösterdik [39].

1.2.3. Leptin

Leptin, 1994 yılında, ağırlıklı olarak yağ dokusundan salgılanan, 16 kDa'lık glikosile edilmemiş bir protein olarak keşfedildi[40]. Leptin başlangıçta yağ depolarının boyutuyla orantılı olarak üretilen adiposit kaynaklı bir hormon olarak tanımlandı ve gıda alımı ve enerji homeostazının benzersiz bir düzenleyicisi olarak kabul edildi. Şimdi, leptinin glukoz homeostazı, hematopoez, bağışıklık fonksiyonu ve üreme ve gelişme dâhil olmak üzere birçok başka fonksiyonda da yer aldığını biliyoruz. Ayrıca, beyaz yağ dokusu dolaşımdaki leptinin birincil kaynağı olmasına rağmen, bu hormon aynı zamanda mide gibi diğer dokular tarafından da üretilir ve tokluk sinyali olarak gıda alımının kısa süreli kontrolünde potansiyel bir rol oynar, aynı zamanda plasenta ve meme bezi ve anne sütünde bulunur[41].

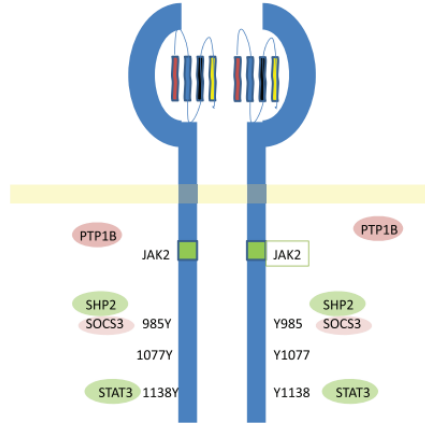
Ob geni, 1994 yılında konumsal çoğaltma yoluyla tanımlandı ve yağ dokusunda salgılanan ~14-kDa polipeptit olarak ifade edildiği gösterildi. Yukarıda belirtilen hipotezle uyumlu olarak, gen ürünü normal hayvanlarda plazmada dolaşır ve seviyeleri db farelerde yükselir ve kilo kaybından sonra azalır. Leptin adlı hormonun uygulanmasının ob farelerde ve vahşi tip hayvanlarda vücut ağırlığını ve yağ dokusu kütlesini önemli ölçüde azalttığı bulundu. Diyet sonrası kilo kaybının aksine, leptinin yağsız kütleyi azaltmada hiçbir etkisi olmamıştır. Hayvanlardan alınan bu ve sonraki veriler, yağ kütlesi arttığında leptin seviyelerinin arttığını ve böylece gıda alımını baskıladığını, oysa kilo kaybının leptin seviyelerinde bir azalmaya ve bunun sonucunda gıda alımında bir artışa yol açtığını ortaya koymuştur. Bu mekanizma, adipoz doku kütlesinin homeostatik kontrolünü nispeten dar bir aralıkta tutar ve böylece önemli bir evrimsel işleve hizmet eder. İnsanlarda leptin tedavisinin etkileri daha az çalışılmış olsa da, eldeki kanıtlar leptinin insanlarda aynı işlevi gördüğünü düşündürmektedir[42].

Yağ dokusu, leptin üretiminde ve sistemik enerji depolarının yönetiminde merkezi bir role sahiptir[43]. Ob geninin klonlanması ve kodlanmış protein leptinin tanımlanması, beyne adipoz enerji depolarının miktarını işaret eden bir sistem sağlamıştır. Leptin, hipotalamik reseptörler aracılığıyla beslenmeyi engellemek ve termojenezi artırmak için

hareket ederek vücut ağırlığında bir azalmaya neden olur[44]. Üç ayrı adımdan oluşan bir geri besleme düzenleme döngüsü tanımlanmıştır: bir sensör (adipoz hücreler tarafından leptin üretimi) enerji depolarının seviyesini (adipoz doku kütlesinin boyutunu) izler; hipotalamik merkezler, leptin reseptörleri yoluyla leptin sinyalinin yoğunluğunu alır ve entegre eder; sempatik sinir sistemi de dahil olmak üzere efektör sistemler, enerji dengesinin iki ana belirleyicisini, enerji alımını ve enerji harcamasını kontrol eder[44].

1.2.3.1. Leptin Reseptörü

Leptin, 4 sarmal demetli bir sitokindir. İki leptin molekülü, JAK2-STAT3 sinyal kaskadını aktive etmek için bir leptin reseptörü dimerine bağlanır (Şekil 1.17). JAK2, PTP1B tarafından fosforile edilebilir veya deaktive edilebilir. Leptin reseptörü B izoformunun sitoplazmik bölgesindeki üç tirozin kalıntısı, JAK2 tarafından fosforilasyon için hedeflerdir ve çeşitli sinyal molekülleri için kenetlenme bölgeleri sağlar. SHP2 ve SOCS3, Y985'e bağlanır ve zıt yönlerde hareket eder. STAT3, Y1138'e bağlanır ve trans-otofosforile olur, bu da fosfoSTAT3'ün transkripsiyonel hedefleri aktive etmesine yol açar. pSTAT3 aynı zamanda SOCS3'ü indükleyerek LEPR sinyalinin otomatik sonlanmasına ve potansiyel bir leptin reseptör duyarsızlaştırma mekanizmasına yol açar[45].

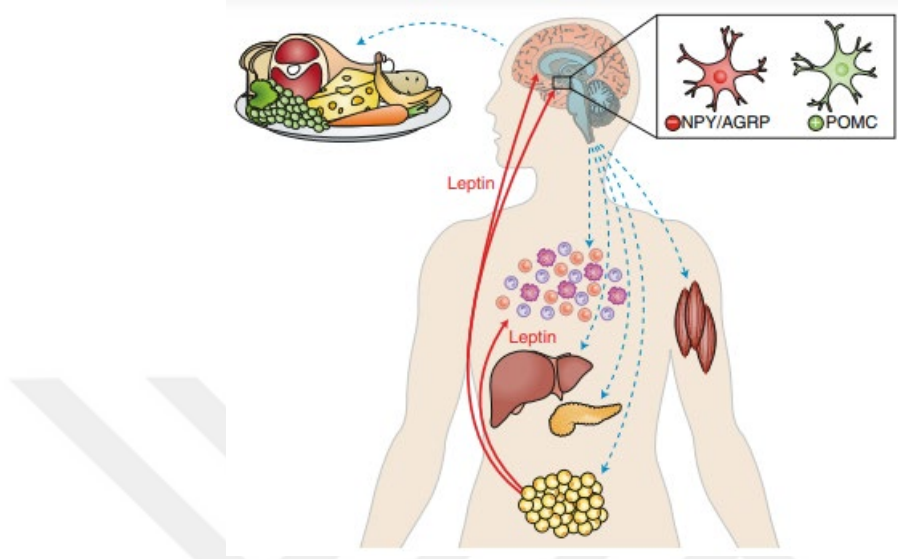


Şekil 1. 2.17. Leptin ve leptin reseptörünün yapısı.

1.2.3.2. Leptin Sinyal İletimi

Leptin, adipoz doku kütlesinin homeostatik kontrolünü sürdüren ve enerji depolarındaki değişiklikleri bir dizi adaptif fizyolojik tepkiye bağlayan negatif geri besleme döngüsündeki afferent sinyaldir (Şekil 1.18). Leptin, yağ dokusu tarafından salgılanır ve

gıda alımını, metabolizmayı ve diğer birçok fizyolojik süreci düzenler. Leptin reseptörünün (LepRb) sinyal formu öncelikle beyinde ifade edilir ve leptinin uç organlar üzerindeki etkilerinin çoğu, merkezi sinir sistemi yoluyla dolaylıdır.



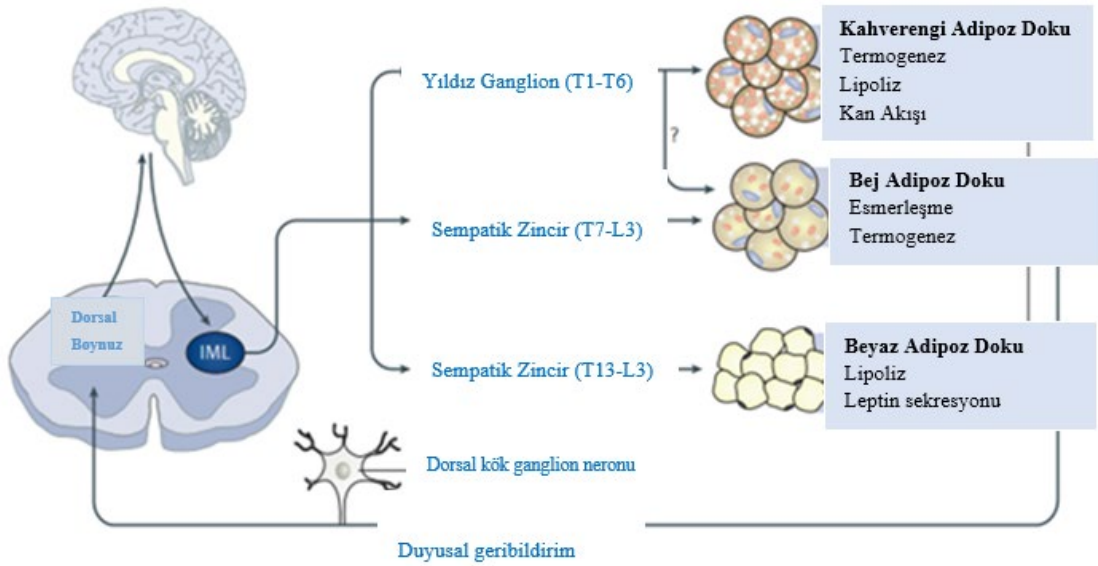
Şekil 1.18. Leptin halkası ve hedef dokular.

Leptin ayrıca merkezi sinir sistemi yoluyla bağışıklık fonksiyonunu düzenler ve aynı zamanda yüksek seviyelerde LepRb ifade eden bağışıklık hücreleri üzerinde doğrudan etki eder. Leptin, anoreksijenik POMC nöronlarını uyarırken oreksijenik NPY/AGRP nöronlarını inhibe ettiği hipotalamusun kavisli çekirdeğindeki anahtar nöral popülasyonların aktivitesini düzenler. Leptin ayrıca diğer beyin bölgelerine de etki eder ve davranış, metabolizmayı, termojenezi, nöroendokrin eksen, bağışıklık fonksiyonunu ve diğer birçok fizyolojik süreci düzenler[42].

1.2.3.3. Yağ Dokusu ile Hipotalamus Arasındaki Döngü

Ob geninin klonlanması ve kodlanmış protein leptinin tanımlanması, beyne adipoz enerji depolarının miktarını gösteren bir sistem sağlamıştır. Leptin, hipotalamik reseptörler yoluyla beslenmeyi engellemek ve termojenezi artırmak için hareket ederek vücut ağırlığında bir azalmaya neden olur (Şekil 1.19). Üç ayrı adımdan oluşan bir geri besleme düzenleme döngüsü tanımlanmıştır: bir sensör (adipoz hücreler tarafından leptin üretimi) enerji depolarının seviyesini (adipoz doku kütlesinin boyutunu) izler; hipotalamik merkezler alır ve entegre leptin reseptörleri aracılığıyla leptin sinyalinin

yoğunluğu; sempatik sinir sistemi de dahil olmak üzere efektör sistemler, enerji dengesinin iki ana belirleyicisini, enerji alımını ve enerji harcamasını kontrol eder[44].



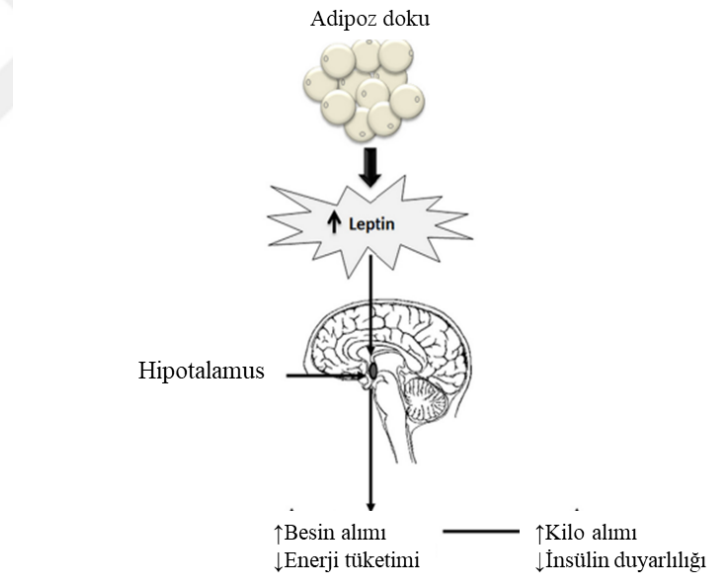
Şekil 1.19. Yağ dokularının sempatik ve duysal innervasyonu [43].

Kahverengi adipoz dokunun (KAD) sempatik innervasyonu servikotorasik gangliondan (T1-T6) kaynaklanır. Hala tartışılmasına rağmen (incelenen türlerdeki farklılık nedeniyle), sempatik torakolomber ganglionlar (T7-L3) gonadal ve inguinal beyaz yağ dokusuna (BAD) (en belirgin indüklenabilir bej yağ dokusu (BeAT) deposudur) yansıtılır. Ayrıca kasık BAD ve KAD innervasyonu arasında benzerlikler olduğu öne sürülür (muhtemelen T1 – T3 ganglionlarında bulunan KAD innerve eden ve BAD innerve eden nöronlarla). Yağ dokularından dorsal kök ganglionu (DRG) yoluyla beyne duysal geri bildirim, BAD lipolizini ve leptin salgılanmasını ve KAD titremeyen termojenezi düzenler. Farelerde bu afferent innervasyonları doğrulamak için ek çalışmalara ihtiyaç vardır. IML, omuriliğin intermediolateral kolonu; L, lomber spinal segment; T, torasik spinal segment[43].

Leptin aynı zamanda hipotalamus yoluyla sempatik sinir sistemini (SNS) düzenleyerek kahverengi yağdaki enerji harcamasını, ayrılma proteininin (UCP) ifadesini artırarak düzenler. Enerji homeostazını düzenlemeye ek olarak, leptin hipotalamik hipofiz fonksiyonunu düzenleyerek tiroid hormonları, büyüme hormonu, kortizol ve seks steroidlerini etkiler[46].

1.2.3.4. Leptin Endokrin Fonksiyonu

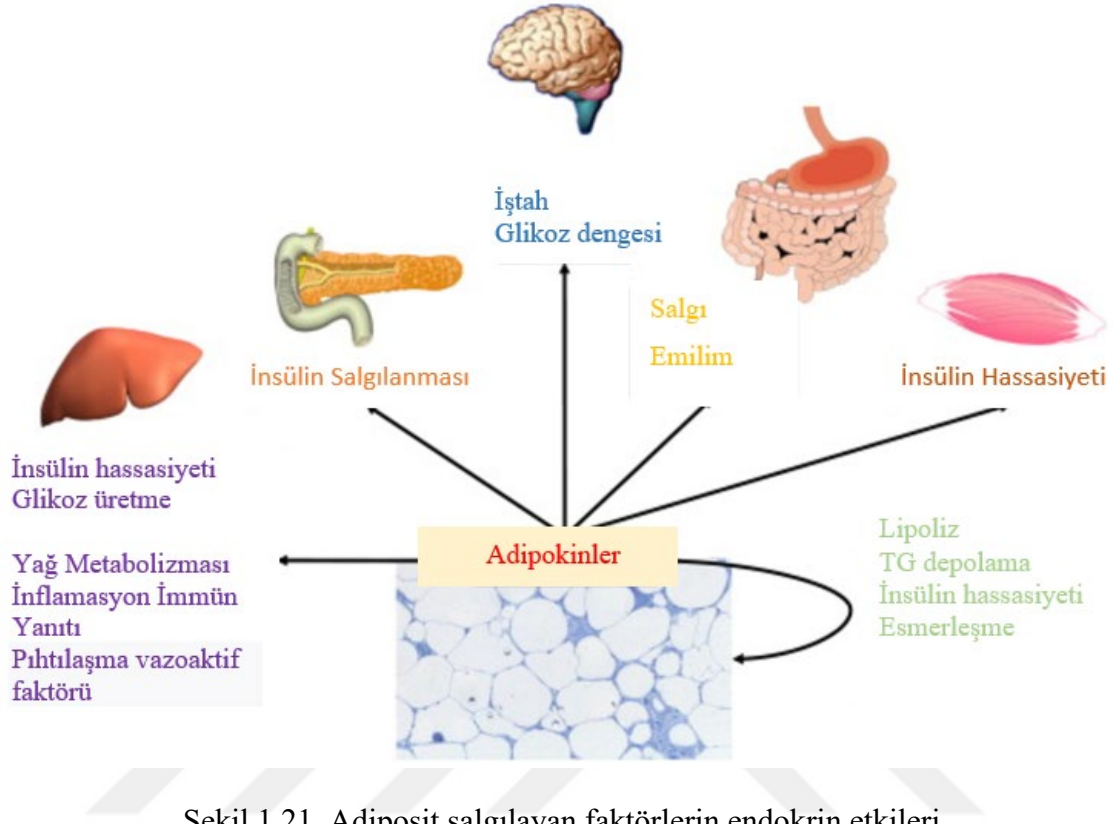
Yağ dokusu ve plazmadaki leptin seviyeleri açlık sırasında hızla düşer. Aşırı kilolu erkeklerde egzersiz ve kalori kısıtlaması ile negatif enerji dengesi sağlandıktan sonra dolaşımdaki leptin düzeylerinin düşmesi, leptin düzeylerinin enerji durumunu yansıttığını göstermektedir (Şekil 1.20). Açlık sırasında düşük leptin seviyeleri, farelerde ve insanlarda hiperfaji, hipogonadotropik hipogonadizm ve tiroid ve büyüme hormonu (GH) seviyelerinin baskılanmasından oluşan metabolik ve hormonal tepkileri tetikler ve bunlar fizyolojik dozlarda leptin ile önlenir. Leptin uygulaması, aç bırakılan farelerde tiroid hormonu, testosteron ve lüteinize edici hormon (LH) seviyelerini ve aç insan gönüllülerde LH pulsatilitesini ve testosteron seviyelerini eski haline getirir[47]. Bu hormon değişiklikleri, hipogonadizm ve pubertal gelişimin başarısızlığı ile sonuçlanan konjenital leptin eksikliğine benzer. Leptin replasmanı, ob/ob farelerde ve leptin eksikliği olan insanlarda ergenlik gelişimini kolaylaştırarak leptinin üremede çok önemli bir rol oynamasını sağlar.



Şekil 1.20. Leptin ve hedeflenen endokrin organı [48].

Leptin ayrıca açlıkla ilişkili ergenlik gecikmesini önler ve normal farelerde ergenliğin başlaması üzerinde izin verici bir etki gösterir. Düşük leptin seviyeleri, hipotalamik amenore ve genelleştirilmiş lipoatrofide bozulmuş leptin pulsatilite ve hipogonadizm ile bağlantılıdır. Leptin tedavisi, hipotalamik amenorede ortalama LH düzeylerini, LH nabız frekansını, estradiol düzeylerini artırır ve anormal tiroid ve kortizol düzeylerini düzeltir (Şekil 1.21). Benzer şekilde, düşük leptin düzeyi ve insülin direnci olan

jeneralize lipodistrofili bireylerde leptin replasmanı, LH ve seks steroid düzeylerini normalleştirir. Bu bulgular, leptinin, enerji depolarını nöroendokrin eksene bağlayan önemli bir sinyal olduğunu düşündürür[47].



Şekil 1.21. Adiposit salgılayan faktörlerin endokrin etkileri.

Adiposit tarafından salgılanan hormonların diğer organlar üzerinde birçok etkisi vardır. Adipoz doku hormonlarının çoğu hem beyaz adipoz doku (BAD) hem de kahverengi adipoz doku (KAD) tarafından üretilse de yalnızca ana menşe yerleri gösterilmektedir. Adiponektin obezitede downregüle edilir ve kronik inflamatuvar durumlarda glukoz homeostazının, insülin duyarlılığının ve organ fonksiyonunun korunması için önemlidir. İştahı baskılayan, periferik insülin direncini artıran, vücut ısını yükselten ve hormonal eksenleri düzenleyen leptinin dolaşımdaki seviyeleri, toplam yağ dokusu kütlesi ile ilişkilidir. Proteaz adipsin, alternatif kompleman yolunun temel bir bileşenidir ve β - hücreleri üzerindeki C3a reseptörleri yoluyla insülin salgılanmasını uyarır. Obezitede, lipid şaperon yağ asidi bağlayıcı protein 4'ün (FABP4) artan plazma seviyeleri, hepatik glukoneogenezi, periferik insülin direncini ve arterlerde plak oluşumunu artırır. Buna karşılık, anti-inflamatuvar yağ asidi palmitoleat seviyeleri obezitede azalır. Hidroksi yağ asitlerinin yağ asidi esterleri (FAHFA'lar), adiposit glukoz taşınmasını ve insülin sekresyonunu artırarak glukoz toleransını artıran yeni bir lipid sınıfıdır. Eksozomal mikroRNA (miR)-99b, hepatik fibroblast büyüme faktörü 21 üretimini baskılayabilirken

miR-92a, KAD için bir biyobelirteç görevi görür. Yağ asidi türevi 12,13-dihidroksi-(9Z) oktadesenoik asidin (12,13-diHOME) üretimi, termojenezi kolaylaştırmak için soğuğa maruz kalmaya yanıt olarak termojenik adipoz dokularda artar. Neuregulin 4 (NRG4), de novo lipogenezi azaltmak ve karaciğer hasarını önlemek için hepatositler üzerinde etki ederek aktifleştirilmiş termojenik yağ dokusundan salınır. Kesikli oklar, parakrin aktiviteyi gösterir; içi dolu oklar endokrin aktiviteyi gösterir[49].

1.2.3.5. Leptinin Kardiyovasküler Bozukluklar Üzerindeki Paradoksal Etkileri

Leptinin gıda alımı ve enerji harcaması üzerindeki güçlü etkileri göz önüne alındığında, leptin tedavisi (eksojen olarak dolaşımdaki leptin seviyelerini artırarak) bir zamanlar diyetle bağlı obezite ve bununla ilişkili metabolik bozukluklar için bir "tedavi" olarak görüldü. Bununla birlikte, obezite ile ilişkili hiperleptinemi ve leptin direnci, leptin tedavisini diyetle bağlı obezitenin tedavisini büyük ölçüde etkisiz hale getirdi. Kardiyovasküler fonksiyon bağlamında, leptin hem dikotom hem de paradoksal etkiler gösterir. Vakaların çoğunda hiperleptinemi, kardiyovasküler bozukluklarda olumsuz sonuçlarla pozitif olarak ilişkilidir. Bununla birlikte, bazı durumlarda leptin, kardiyomiyosit hipertrofisini ve apoptozu azaltarak kardiyokoruyucu etkiler ortaya çıkarabilir[40].

1.2.3.6. Obezite

Obezite, enerji alımının harcanmasına karşı uzun vadeli pozitif dengesizlikten kaynaklanır. Enerji dengesindeki olumlu değişiklikler, leptin ve insülin düzeylerinin artmasına neden olurken, plazma ghrelin düzeyleri düşer. Periferik leptinin tonik kısıtlama uygulamak için merkezi etkinliğinin kaybının, şu anda diyetle bağlı obeziteye neden olan nedensel faktörlerden biri olduğuna inanılmaktadır. Fizyolojik olarak ilgili dozlarda ghrelin uygulaması, pozitif bir enerji dengesine neden olur[50]. Enerji homeostazının sürdürülmesi, gıda alımını ve enerji harcamasını etkileyerek enerji seviyelerini titizlikle koruyan gelişmiş beyin devreleri tarafından sağlanır. 1994 yılında leptin geninin (Lep) tanımlanması, obezite araştırmalarının moleküler çağını başlattı ve enerji homeostazını düzenleyen mekanizmaları daha iyi anlamak için yeni fırsatlar sağladı. Aşırı yağ birikimine katkıda bulunan birden fazla faktörü belirlemeye yönelik muazzam çabalara rağmen, ABD'li yetişkinlerin üçte birinden fazlasının obez olmasıyla obezite salgını kötüleşmeye devam ediyor. Yağ dokusu, leptin üretiminde ve sistemik enerji depolarının yönetiminde merkezi bir role sahiptir. Leptinin MSS üzerindeki

etkilerinin yağ dokularını nasıl etkilediğini ve yağ dokusu metabolizmasının sempatik sinir sisteminden (SNS) nasıl etkilendiğini anlamak, obezite sorununun üstesinden gelmek için yeni bir fırsat sunuyor[43].

Daha yüksek leptin düzeylerinin obezite ile pozitif ilişkili olduğu bulunmuştur. Obezitenin insanlarda hiperleptinemi ve leptin direnci ile ilişkili olduğu ileri sürülmüştür. Buna karşılık, tip 2 diyabet hastalarında yapılan bir çalışma, adiponektin veya leptin konsantrasyonlarında herhangi bir değişiklik bildirmemiştir. Obez çocuklarda adipozite belirteçleri (leptin, adiponektin ve yüksek duyarlıklı C-reaktif protein) arasındaki ilişkiyi araştıran Romanya'da yapılan bir araştırma, metabolik sendromlu obez çocuklarda leptin düzeylerinin, metabolik sendromu olmayan obez çocuklara göre anlamlı derecede yüksek olduğunu bildirmektedir; pediatrik popülasyonda kardiyovasküler riskin öngörücüleri olarak kullanılabilir. ABD'deki obez kadınların, zayıf kontrol deneklerine kıyasla daha yüksek leptin seviyeleri sergiledikleri bildirildi[48].

1.2.3.7. Obezitede Leptin Ekspresyonu

Şiddetli erken obezite, leptin sinyalini etkileyen nadir genetik mutasyonlardan gelişir. Bu tür mutasyonlar sıklıkla doğuştan leptin eksikliğine veya yüksek fakat etkisiz leptin ve leptin direncine yol açar. Hiperleptinemi ve vücut kütlesini azaltmaya karşı direnç, tipik obezitenin iki özelliğidir. Leptin, obezitesi olan bireylerin yağ dokusunda gen seviyesinde aşırı eksprese edilir. Ayrıca, plazma leptin seviyeleri ile vücut yağ yüzdesi arasında güçlü pozitif ilişkiler vardır. Diğer çalışmalar leptin direncine işaret etmektedir. Örneğin, obezitesi olan bireylerde plazma leptin seviyeleri ve ob mRNA içeriği, kilo vermenin ilk zamanlarında azalır, ancak kilo vermeye devam ettikçe artar. Ayrıca leptin tedavisinin kesilmesi beklentinin aksine kilo alımı ve hiperleptinemi ile sonuçlanmaz. Hiperleptinemisinin diyetle ilgili obez (DIO) farelerde kronik kilo alımının MSS sonuçlarını taklit etmediğine dair kanıtlar da vardır[51].

1.2.3.8. Obezitede Leptin Direnci

"Leptin direnci" terimi, 1994 yılında leptinin keşfedilmesinden kısa bir süre sonra ortaya çıkmıştır. Leptin direnci kavramı, obezite durumundan kaynaklanan süreçlerin leptinin etkilerini bozarak obezite oluşumuna katkıda bulunmasını ve tedavinin potansiyel etkinliğini engellemesini ifade eder. Leptin direnci, leptinin hedef hücrelere ulaşamaması, azalmış LEP-R ekspresyonu veya bozulmuş LEP-R sinyali nedeniyle

oluşur. Leptin direncine yol açabilecek bir dizi moleküler ve genetik mekanizma vardır. Nispeten nadir olmasına rağmen, leptin ve reseptörlerini kodlayan genlerde fonksiyon kaybı mutasyonları tanımlanmıştır[51].

Hiperleptinemi, kan-beyin bariyeri boyunca leptin taşınmasının sınırlandırılması veya leptin sinyalini engelleyen negatif geri besleme sinyalleri nedeniyle MSS için etkili bir sinyal değildir. Leptin direnci, gıda mevcudiyeti sınırlı olduğunda açlığın sonuçlarından kaçınmak için bolluk zamanlarında enerji depolamayı kolaylaştırmak için evrim sırasında ortaya çıkmış olabilir[44].

1.2.3.9. Leptin Tedavisi ve Kilo Kaybı

Düşük endojen leptin seviyeleri ile ilişkili çeşitli koşullara sahip kişilerin leptin tedavisi ile kilo verdikleri bulgusu, hormonun insanlardaki fizyolojik rolünü daha da doğrulamaktadır. Ek olarak, düşük endojen leptin düzeylerinin, bir Pima Yerli Amerikalı kohortu arasında müteakip kilo alımını öngördüğü bulunmuştur. Bu bulgular, benzer şekilde düşük seviyelere sahip zayıf ve hatta obez kişilerin leptin tedavisi alarak kilo verme olasılığını artırıyor. Leptinin zayıf sağlıklı bireyler arasında orta derecede kilo kaybına neden olduğu bildirilmiş olsa da bu çalışmada birincil veriler gösterilmemiştir ve yakın zamana kadar zayıf bireylerde leptin tedavisinin sonuçlarını gösteren bir veri seti eksikti. Leptin ile zayıf kişilerde gıda alımını ve yağ dokusu kütesini azaltır,. Gelecekteki çalışmalarda, bu bireyler arasında bir leptin yanıtının öngörücüsü olan endojen leptin düzeyi eşiğini daha ayrıntılı olarak belirlemek önemli olacaktır[42].

1.2.3.10. Leptin Hormonu İle İnsülin Hormonu İlişkisi

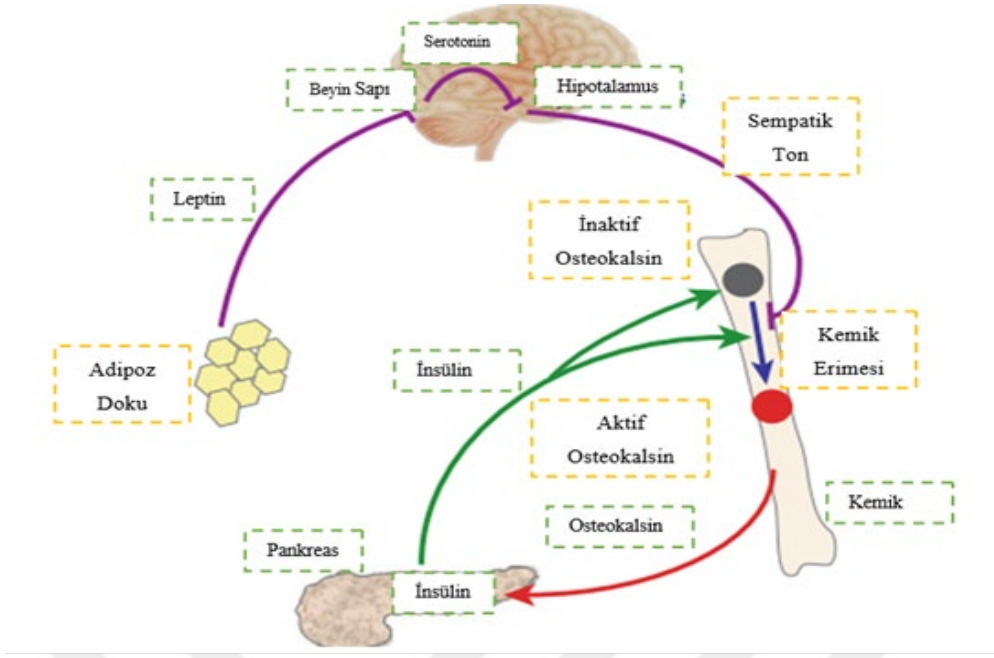
Leptin, merkezi sinir sisteminde bulunan reseptörler aracılığıyla etki eder ve ayrıca farklı dokular üzerinde doğrudan bir etkiye sahiptir. Çalışmalar, pankreas β hücrelerinde leptin reseptörlerinin varlığını göstermektedir, bu da endokrin fonksiyona dâhil olduğunu ve insülin ile ilişkisini düşündürmektedir. Leptinin, pankreas β hücrelerinde leptin reseptörlerini etkileyerek otonom sinir sistemi yoluyla insülin ekspresyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir. Ayrıca, ATP'ye bağlı potasyum kanalları yoluyla hem bazal hem de glikozla uyarılan insülin sekresyonunu inhibe eder. Leptinin cAMP sinyalleşmesini antagonize ettiği ve β hücre stimülasyonuna yanıt olarak hücresel cAMP düzeylerini azalttığı, arttığı düşünülmektedir. Leptinin, AKT ve protein kinaz C

yolları yoluyla β hücrelerinden insülin salgılanmasını antagonize etmesi de mümkündür[48].

1.2.3.11. Leptin Hormonu ile Osteokalsin İlişkisi

Kemik doku ile pankreas arasındaki ilişkisi; osteokalsin ve insülin arasında feedback mekanizması olmadığı için adipositlerden salgılanan leptin hormonunun kontrolü altındadır. Leptin tokluk hormonu olarak bilinir (Şekil 1.22). Adipoz dokudan sirkadyan ritme göre salgılanır. Sabah vakitlerinde minimum seviyelerde salgılanırken, öğlen vaktine doğru yükselir, gece saatlerinde ise pik seviyesine ulaşır. Leptin uyarımı, kemik rezorpsiyonu sonucunda oluşan PH'daki asidik durum kemik matriksinde var olan inaktif formdaki osteoklasinin dekarboksile olup aktif osteokalsine dönüşümünü uyarır [17].

Karboksillenmiş osteokalsin, osteoblastlar tarafından salgılanır ve kemik matrisine bağlanır. Daha sonra kemik rezorpsiyonu sırasında dekarboksilasyon yoluyla salınır ve aktive edilir. Düşük karboksillenmiş, yani aktif olarak salınan osteokalsin, çoğalmalarını artırmak ve insülin üretimini ve salınımını artırmak için pankreas beta hücrelerine ulaşır. Buna karşılık, insülin, osteoblastlar tarafından osteokalsin üretimini uyarır ve kemik rezorpsiyonunun osteoblasta bağlı aktivasyonu yoluyla aktivasyonunu destekler. Tersine, adipositler tarafından salgılanan ve beyin sapı nöronlarına sinyal gönderen leptin, sempatik çıktının negatif bir düzenlemesi olan beyin serotonin üretimini inhibe eder ve bu, sempatik tonusta bir artışa neden olur. Sempatik tonus, kemik rezorpsiyonunun negatif düzenleyicisidir ve bu leptinden bağımsız düzenleyici mekanizma, osteokalsin aktivasyonunu inhibe eder[19].



Şekil 1. 22. Kemik ve enerji metabolizması arasındaki etkileşimin şematik gösterimi.

1.2.4.Yağ Asitleri

Yağın temelini gliserol ve yağ asitleri oluşturur[11]. Yağlar, sıvı yağlar ve lipitler, yağ asitleri (FA), monoasilgliseroller (MG), diasilgliseroller (DG), triasilgliseroller (TG), fosfolipitler (PL), eikosanoidler, resolinler, dokosanoidler, steroller, sterol, esterler, karotenoidler, A ve E vitaminleri, yağ alkoller, hidrokarbonlar ve mum esterleri dâhil olmak üzere çok sayıda organik bileşikten oluşur. Klasik olarak lipitler, organik çözücülerde çözünen maddeler olarak tanımlandı[52].

Diyet yağı, gıda olarak yenen bitki ve hayvan dokularındaki tüm lipitleri içerir. En yaygın yağlar (katı) veya sıvı yağlar (sıvı), esas olarak TG'den oluşan gliserolipidlerdir. TG'ye az miktarda PL, MG, DG ve steroller/sterol esterler eşlik eder. Yağ asitleri, bu lipit varlıklarının ana bileşenlerini oluşturur ve insan beslenmesinde bir enerji kaynağı olarak ve metabolik ve yapısal faaliyetler için gereklidir (Şekil 1.23). En yaygın diyet yağ asitleri, doymamışlık derecesine göre üç geniş sınıfa ayrılmıştır; doymuş yağ asitlerinin (DYA) çift bağı yoktur, tekli doymamış yağ asitlerinin (TDYA) bir çift bağı vardır ve çoklu doymamış yağ asitlerinin (ÇDYA) iki veya daha fazla çift bağı vardır. Genel olarak, bu yağ asitleri çift sayıda karbon atomuna sahiptir ve dallanmamış yapılara sahiptir. Doğal olarak oluşan doymamış yağ asitlerinin çift bağları genellikle cis oryantasyonundadır. Bir cis konfigürasyonu, çift bağlara bağlı hidrojen atomlarının

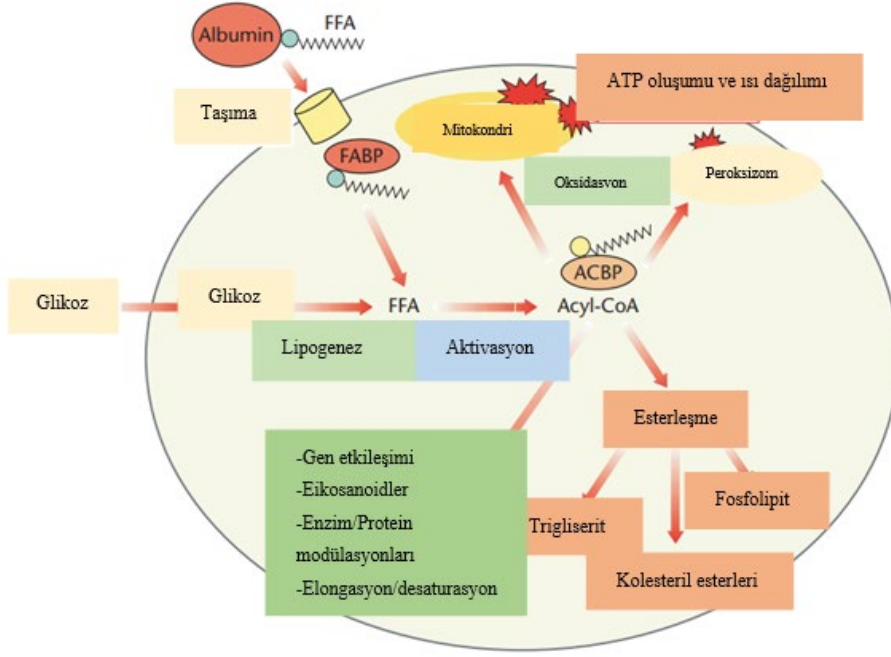
aynı tarafta olduğu anlamına gelir. Hidrojen atomları zıt taraflarda ise, konfigürasyon trans olarak adlandırılır[52].

Yağ asitleri, birçok endüstriyel ülkede toplam enerji alımının %30-35'ini temsil eder ve yağ asitlerinin en önemli besin kaynakları bitkisel yağlar, süt ürünleri, et ürünleri, tahıl ve yağlı balık veya balık yağlarıdır. Hayvanlarda en yaygın doymuş yağ asidi , bitkiler ve mikroorganizmalar palmitik asittir (16:0).

Stearik asit (18:0), hayvanlarda ve bazı mantarlarda önemli bir yağ asidi ve çoğu bitkide küçük bir bileşendir. Miristik asit (14:0), ara sıra ana bileşen olarak yaygın bir şekilde bulunur. 8-10 karbon atomlu daha kısa zincirli doymuş asitler süt ve hindistancevizi triağılglicerollerinde bulunur.

Oleik asit (18:1 o-9), bitki ve hayvanlarda en yaygın monoenoik yağ asididir. Mikroorganizmalarda da bulunur.

Palmitoleik asit (16:1 o-7) ayrıca hayvanlarda, bitkilerde ve mikroorganizmalarda yaygın olarak bulunur ve bazı tohum yağlarında önemli bir bileşendir. Linoleik asit (18:2 o-6), bitki lipitlerinde önemli bir yağ asididir. Hayvanlarda esas olarak diyet bitki yağlarından elde edilir. Araşidonik asit (20:4 o-6), hayvanlar aleminde zar fosfolipitlerinin ana bileşenidir, ancak diyetle çok az bulunur. a-Linolenik asit (18:3 o-3) yüksek bitkilerde (soya fasulyesi yağı ve kolza tohumu yağları) ve alglerde bulunur. Eikosapentaenoik asit (EPA; 20:5 o-3) ve dokosaheksaenoik asit (DHA; 22:6 o-3), deniz yosunları, yağlı balıklar ve balık yağlarının başlıca yağ asitleridir; örneğin DHA, özellikle beyin, retina ve testislerdeki fosfolipitlerde yüksek konsantrasyonlarda bulunur[53].



Şekil 1. 23. Yağ asitlerinin metabolizması [53].

Serbest yağ asitleri (SYA), esas olarak plazma zarındaki protein taşıyıcıları tarafından hücrelere alınır ve hücre içinde yağ asidi bağlayıcı proteinler (FABP) yoluyla taşınır. SYA'lar, asil-CoA bağlayıcı protein (ACBP) aracılığıyla b-oksidasyon (ATP ve ısı olarak enerji oluşumu) için mitokondri veya peroksizomlara veya farklı lipid sınıflarına esterleşme için endoplazmik retikulumla aktarılmadan önce aktive edilir (asyl-CoA). Asyl-CoA veya belirli SYA, gen ekspresyonunu düzenleyen transkripsiyon faktörlerine bağlanabilir veya sinyal moleküllerine (eikosanoidler) dönüştürülebilir. Hücrelerde fazla glukoz/enerji varsa, glukoz yağ asitlerine dönüştürülebilir.

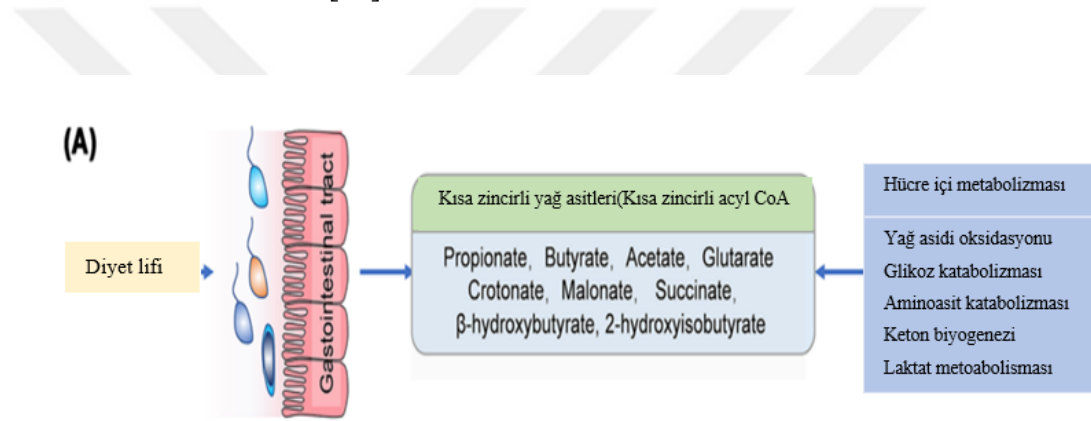
Doymuş yağ asitleri, R-COOH genel formülüne sahiptir. Ayrıca zincir uzunluklarına göre dört alt sınıfa ayrılırlar: kısa, orta, uzun ve çok uzun. Literatürde doymuş yağ asitleri alt sınıfları için kullanılan çeşitli tanımlar vardır. Doymuş yağ asitleri alt sınıfları aşağıdaki şekildedir[52].

- Kısa zincirli yağ asitleri: Üç ila yedi karbon atomlu yağ asitleri.
- Orta zincirli yağ asitleri: Sekiz ila on üç karbon atomlu yağ asitleri.
- Uzun zincirli yağ asitleri: On dört ila yirmi karbon atomlu yağ asitleri.
- Çok uzun zincirli yağ asitleri: Yirmi bir veya daha fazla karbon atomlu yağ asitleri[52].

1.2.4.1.Kısa Zincirli Yağ Asitleri

Kısa zincirli yağ asitleri(KZYA), sindirilmemiş şekerlerin ve diyet lifinin bağırsak bakteri florası tarafından gerçekleştirilen fermentasyonunun sonuçlarıdır[7].

Kısa zincirli yağ asitlerinin alifatik kuyruğunda altıdan daha az karbon bulunur ve bağırsakta en bol bulunanlar asetat (C2), propiyonat (C3) ve bütirat (C4). KZYA'lar, insan ince bağırsağında sindirilmeyen veya sadece kısmen sindirilen karmaşık polisakkaritlerin mikrobiyal fermentasyonunun metabolik bir yan ürünüdür (Şekil1.24). Bu sindirilmeyen polisakkaritler (NDP'ler), bitki hücre duvarlarında bulunur ve ayrıca çözünür ve çözünmez diyet lifleri olarak sınıflandırılır. Çözünür NDP'ler oldukça fermente edilebilirdir ve tipik olarak kalın bağırsakta çözünür liflere göre daha fazla miktarlarda KZYA üretir[54].



Şekil 1.24. KZYA'ların kökeni ve işlevleri [55] .

Diyet, bağırsak mikrobiyomunun metabolitleri ve hücre metabolizması (örn., FA oksidasyonu ve amino asit metabolizması) çeşitli SCFA'lar üretebilir. SCFA'lardan süksinat, β-hidroksibutirat (βHB) ve 2-HIBA da metabolizma sırasında hücrelerde sentezlenebilir.

KZYA'lar sadece enerji kaynağı olarak hizmet etmekle kalmaz, aynı zamanda diğer mekanizmalar yoluyla kardiyovasküler sistemde rol oynar. KZYA'lar, hedef hücreler üzerindeki reseptörleri ile etkileşime girerek hücre içi sinyal yollarını indükleyebilir ve histon ve histon olmayan proteinlerin asilasyonu için asil donörleri olarak hizmet edebilir. KZYA reseptörleri, G proteinine bağlı reseptörlerdir (GPR'ler). Şu anda, GPR41, GPR42, GPR43, GPR91, GPR109A, GPR164 ve olfaktör reseptör 78 (OLFR78) dâhil olmak üzere yedi KZYA reseptörü rapor edilmiştir. Örneğin, GPR41, propiyonat (C3) ve bütirat (C4) için reseptördür, GPR43, bütirat (C4) ve propiyonat

(C3) için reseptördür, GPR109A, bütirat (C4) ve propiyonat ayrıca OLF78 şeklindeyse reseptördür[55].

KZYA'lar, memelilerde enerji metabolizması ve anabolik süreçler için önemli substratlardır ve mikrobiyota çeşitliliğindeki diyetle dayalı değişikliklerin KZYA'larda varyasyonlara yol açtığına dair kanıtlar vardır[56].

1.2.4.2. İnsülin hassasiyeti

Tüm vücut insülin duyarlılığı ölçümleri, çeşitli fare modellerinde KZYA uygulamasından sonra iyileşir. İskelet kasının, insülinle uyarılan glikoz alımının birincil bölgesi olduğu göz önüne alındığında, tüm vücut insülin duyarlılığında gözlenen gelişmeler, kısmen iskelet kası fizyolojisinde KZYA'nın neden olduğu değişikliklere atfedilebilir. KZYA'ların GLUT4 ekspresyonu üzerinde gözlenen etkilerine rağmen, az sayıda çalışma KZYA'ların iskelet kası insülin sinyal yolu üzerindeki etkilerini spesifik olarak araştırmıştır. Butirat uygulamasının, protein kinaz B ve mitojenle aktive olan protein kinazın (hücre içi insülin sinyalinin iki ana dalı) artan fosforilasyonu ve insülin reseptörü substratı 1'in yüksek ekspresyonu ile gösterildiği gibi, L6 miyotüplerinde palmitat tarafından indüklenen insüline dirençli durumu hafiflettiği gösterilmiştir.

İnsülin sinyalinin in vivo olarak bütirat tarafından iyileştirildiği görülmektedir: Yüksek yağlı bir diyetle beslenen C57BL/6J fareleri, diyetle butirat eklendiğinde protein kinaz B ve insülin reseptörü substratı 1'de artan fosforilasyon sergiler[57].

1.2.4.3. Yağ dokusunda kısa zincirli yağ asitlerinin rolü

Adipoz doku aynı zamanda enerji homeostazı üzerinde de önemli bir etkiye sahiptir. KZYA'ların, lipid birikiminin aşağı regülasyonu ve PPAR γ , AP2 ve leptin ekspresyonunun yukarı regülasyonu ile 3T3-L1 preadipositlerinde adipogenezi teşvik ettiği gösterilmiştir. 3T3-L1 preadipositlerinin asetat veya propiyonata maruz bırakılması, farklılaşmanın erken aşamasında nükleer reseptör ekspresyonunda, leptin salgılanmasında ve hücre içi trigliserit birikiminde herhangi bir önemli değişikliği indüklemekte başarısız olduğundan, bu etkiler adipogenezin geç aşamasında meydana geliyor gibi görünmektedir. Son zamanlarda, ölümsüzleştirilmiş kahverengi adipositlerde asetatın pro-adipojenik potansiyeli de rapor edilmiştir[58].

1.2.4.5. Bütirik asit

Bütirik asit ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$), kimya, gıda, ilaç ve hayvan yemi endüstrilerinde önemli uygulamalara sahip, anaerobik bakteriler tarafından doğal olarak üretilen kısa

zincirli uçucu bir yağ asididir[59].Bütirik asit, 4 karbonlu, renksiz, karakteristik kokulu, yağsı bir karboksilik asittir[7].

Bütirat, bağırsak-beyin ekseninde yer alan epitel hücreleri için ana enerji kaynağı olan en "çok yönlü" KZYA'dır. Butirat, antikanserojenik ve anti-enflamatuar etkiler sunar, diyet lifi ve kolorektal kanserin önlenmesi, izlenebilir bir model sistemi temsil edebilir. Lif, kolonik bakteriler tarafından bütirat gibi kısa zincirli yağ asitlerine fermente edilir. Ortaya çıkan bir moleküler yol, konsantrasyonuna ve hücrenin metabolik durumuna bağlı olarak farklı etkilere sahip olan bütiratı içerir. Kolonik kriptlerin tabanının yakınında bulunan düşük-orta konsantrasyonlar, enerji yoluyla hücre çoğalmasını uyarmak için mitokondride kolayca metabolize edilir. Lümenin yakınında bulunan daha yüksek konsantrasyonlar, kolonositin metabolik kapasitesini aşar. Metabolize edilmemiş bütirat çekirdeğe girer ve bir histon deasetilaz (HDAC) olarak işlev görür ve bağırsak bariyerinin işlevinde belirgin bir rol oynar[60].

Uygulamada bütirat düzeyleri bütirat kullanarak, canlı bakteri kültürleri olan probiyotikler kullanarak ve bütirat üreten bakterilerin büyümesini uyaracak prebiyotikler yani lif kullanarak artırılabilir. Prebiyotik kullanımı her zaman mümkün değildir. Disbiyozlu hastalarda, şişkinliği ve sindirim sıkıntısını şiddetlendirdiği için diyet lifi açısından zengin ürünler elimine edilmelidir. Böyle bir durumda en iyi yaklaşım, FODMAP'lere (Fermente Edilebilir Oligo-, Di-, Mono-sakaritler ve Polioller) artan bir ilgi olduğu için hastalar tarafından iyi tolere edilen bir postbiyotik (sodyum bütirat) uygulamak olabilir[60].

Anaerobik bakteriyel fermentasyonun bir ürünü olarak BA, kalın bağırsağın lümeninde milimolar konsantrasyonlara ulaşabilir. Oradan, pasif difüzyon, HCO₃⁻ ile değişim ve protein taşıyıcıları, yani hidrojene bağımlı monokarboksilat taşıyıcı 1 (MCT1) ve sodyum-bağlı monokarboksilat taşıyıcı (SMCT1, aynı zamanda SLC5A8) adlandırılır) dahil olmak üzere çeşitli alım mekanizmaları kullanılarak bağırsak mukozası tarafından verimli bir şekilde alınır. Bütiratın emiliminin, BA'ya anti-ishal özelliği kazandıran sodyum, potasyum ve su emilimini desteklediği de gösterilmiştir[61].

1.2.4.6. Orta Zincirli Yağ Asitleri

Yağların temeli olan yağ asitlerindeki karbon sayısı 2–34 arasında değişiklik göstermektedir. Yağ asidi molekülündeki karbon sayısı, altıdan az ise kısa zincirli, altı ila on arasında ise orta zincirli ve ondan fazla ise uzun zincirli yağ asidi olarak sınıflandırılıp adlandırılmaktadır[62]. Orta zincirli yağ asitleri (OZYA), normal

sıcaklıkta renksiz, şeffaf, tatsız, kokusuz ve düşük viskoziteli 'su benzeri' bir sıvı yağdır. OZYA, hızlı emilimi ve çözünürlüğü nedeniyle malabsorpsiyon sendromlarının diyet tedavisi için 1950'lerde klinik beslenmeye tanıtıldı. MCT, ameliyattan sonra sıvı diyetlerin bir yağ maddesi, böbrek hastalığı olan hastalar için enerji kaynağı ve ilaçların çözücüsü olarak kullanılırdı. Yemeklik yağ olarak kullanımı 1970'li yıllarda başlamış olup, günümüzde gıda katkı maddesi, pigmentlerin temel maddesi, gıda üretiminde kalıp ve yağlama yağı olarak kullanılmaktadır. Bunlar, OZYA'nın yüksek erime özelliği, yüksek stabilite, renksiz ve kokusuz olma özelliği kullanıldı[9].

Oktanoik ve dekanoik asitler gibi orta zincirli yağ asitlerinden oluşan OZYA, lingual ve gastrik lipazlar tarafından kolayca hidrolize edilir. Oluşan orta zincirli yağ asitleri, bağırsak hücrelerinde triaçilgliserolün yeniden sentezi olmaksızın portal sistem yoluyla emilir, ağırlıklı olarak karaciğerde b-oksidasyonuna maruz kalır ve yağ olarak depolanmaz. Sonuç olarak OZYA, pankreas yetmezliği ve yağ malabsorpsiyonu olan hastalar ile pankreatik sıvı ve safra asidi yetmezliği olan erken doğmuş bebekler için iyi bir enerji kaynağı oluşturur[10].

Uzun zincirli yağ asitleri (UZYA) ile karşılaştırıldığında, OZYA kolayca sindirilir ve emilir. UZYA, ince bağırsakta pankreatik lipaz tarafından gliserolün 1,3 ester bağında başlıca 2-monoasilgliserole hidrolize edilir. 2-Monoasilgliserol ve yağ asitleri misellerde çözülür ve ince bağırsak mukoza hücreleri tarafından emilir. Buna karşılık OZYA, pankreatik lipaz tarafından tamamen yağ asitlerine ve gliserole hidrolize edilir ve hızla emilir. Pankreatik sıvı salgısı hastalıklar nedeniyle azaldığında bile, OZYA nispeten iyi sindirilir ve emilir[9]. OZYA, laboratuvar hayvanlarında UZYA'da bulunan genel yemeklik yağa göre vücut yağı olarak daha az birikmektedir, bu da OZYA'nın obeziteyi önlediğini ve yaşam tarzıyla ilgili bozuklukların önlenmesi için yararlı olduğunu düşündürmektedir. Bununla birlikte, insanlarda OZYA tarafından vücut yağ birikiminin baskılanması tam olarak açıklığa kavuşturulmamıştır[9].

Orta zincirli yağ asitlerinin özellikle kolay sindirilme özelliği ve safra asitlerine ihtiyaç duymaması, çeşitli hastalıkların tedavilerinde olumlu etkilerinin olabileceği çalışmalarla söylenmiştir. İnsanlarda termogenezi etkileyerek vücut ağırlığı kontrolüne yardımcı olmakta, diyetle eklenen OZYA takviyesi bağırsak hastalıklarında da inflamasyonu azaltarak belirtileri önleyebilmektedir. Beyin fonksiyonlarının gelişimine yardımcı olması, epilepsi gibi hastalıkların tedavisinde uygulaması zor diyetlerin yerine kullanılabileceğini düşündürmektedir[62].

1.2.4.7. Kaprilik Asit

Orta zincirli yağ asitleri, 6-12 karbon içeren doymuş moleküllerdir. Çift sayılı OZYA'lar, hindistancevizi yağı, hurma çekirdeği, inek sütü ve anne sütü dahil olmak üzere gıdalarda doğal olarak bulunur. Buna karşılık, tek sayılı OZYA'lar öncelikle mevcut öncülerden kimyasal olarak sentezlenir. OZYA'lar antimikrobiyal özellikler sergiler ve bir dizi bakteri türüne karşı geniş spektrumlu aktivite gösterir[63].

Kaprilik asit, hindistancevizi yağı ve keçi sütü ile zenginleştirilmiş orta zincirli (C8) monokarboksilik doymuş bir yağ asididir (OZYA) vegıda endüstrisinde antimikrobiyal ajan olarak da kullanılmaktadır. Ayrıca kaprilik asit, iyi bilinen antiepileptik ilaç valproik asidin düz zincirli bir izomeridir. Kaprilik asit, pasif difüzyon yoluyla bakteriyel hücre zarlarına nüfuz eden ve muhtemelen H⁺-ATPase aktivitesini uyarak ve böylece bakteriyel hücre canlılığını düşürerek sitozolik pH'ı azaltan düşük pH'lı (4.89) zayıf bir asittir[64]. Yapılan araştırmalarda OZYA' doğumdan önce süt salınımında oldukları gösterilmiştir. Prematüre doğum yapan annelerin sütlerindeki OZYA oranları, normal doğum yapan annelerin sütlerindeki oranlardan daha yüksektir. Sütteki OZYA'lar sadece meme bezlerinde bulunan spesifik enzim tioesteraz II aracılığıyla sentezlenirler. Karbon sayısı 10-12 olan yağ asitlerinin doğumdan önce meme bezlerinde (normal doğumdan 1 ve 70 gün önce), çok erken doğum yapmış kadınların kolostrumlarına göre (gestasyonun 26-30. haftalarında) çok daha az seviyelerde bulunması OZYA'ların sentezinin kadın meme bezlerinde başladığını göstermektedir. Anne sütünde bulunan laurik asidin (12:0) mikrobisidal özelliği vardır. Sütteki orta zincirli yağ asitleri konsantrasyonu diyetin bileşimine bağlıdır ve CHO'tan zengin, yağdan fakir beslenen kişilerde OZYA konsantrasyonu yüksektir[11]. OZYA'lar, anne sütü, inek sütü ve hindistancevizi yağı gibi gıdalarda yaygın olarak bulunan kaprilik asit (C8:0) ve kaprik asittir (C10:0). OZYA'lar gliserol ile birleşerek OZYA oluşturur. İnsan çalışmalarında, uzun zincirli trigliserit ile karşılaştırıldığında OZYA'nın vücut kompozisyonunu iyileştirdiği ve vücut yağ içeriğini azalttığı bulunmuştur. Ayrıca OZYA, serum total kolesterol (TC) ve düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol (LDL-C) seviyesini düşürürken, yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol (HDL-C) seviyesini artırır. Daha önce OZYA'nın apoE-/- AS plak oluşumunu azalttığını, AS oluşumunu iyileştirdiğini ve karaciğerde ATP bağlayıcı kaset taşıyıcı A1'in (ABCA1) ekspresyonunu yukarı regüle ettiğini bildirmiştik.[65].

OZYA'ların preduodenal lipaz (insanlarda gastrik veya sıçanlarda lingual) tarafından hızlı gastrointestinal hidrolizi, duodenal absorpsiyona ve karaciğerde hızlı β -oksidasyonun ardından portal venden spesifik taşınmaya yol açar. Bu nedenle periferik dokulara ulaşan diyet OZYA'larının miktarı, UZYA'lara kıyasla sınırlıdır, ancak diyet OZYA'larının bir kısmının gastrik seviyede emildiğinden şüphelenilmektedir. Bağlanmış pilorlu 10 günlük sıçanlara radyoaktif işaretli OZYA'ların uygulanması gerçekten de hızlı bir şekilde mide hücrelerinde ve karaciğerde radyoaktivitenin varlığına yol açtı. Gastrik seviyede absorbe edilen YA'ların miktarı, bu absorpsiyonun mekanizması ve bu YA'ların müteakip gastrik metabolik akıbeti hala tam olarak açıklanamamıştır[66]. 1940'ların başında Ballou ve arkadaşları, CA'nın albümini yüksek sıcaklıklarda stabilize edebildiğini keşfettiler. 0.3 M sodyum kaprilat mevcudiyetinde %25'lik bir albümin çözeltisi 100 °C'de bile görünür bulanıklık göstermedi, aksi halde albüminin şiddetli denatürasyonuna neden olacak bir durum. CA, o zamandan beri albümin çözeltisinin stabilizatörü olarak yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Aslında CA, nispeten düşük konsantrasyonda (örneğin, %25 albümin çözeltisi için 20-40 mM) kayda değer albümin stabilize edici etki göstermeye başlar ve pratikte, kararlı albümin ürünleri için benzer bir düşük CA konsantrasyonu kullanılır. Bu stabilize etme yöntemi, albüminin denatüre edilmeden 60°C'de 10 saat (hepatit virüsünün güvenilir şekilde inaktivasyonu için gerekli bir prosedür) pastörizasyona tabi tutulmasına izin verir[67]. CA ve diğer yağ asitleri çeşitli proteinleri bağlayabilir. Özel bir örnek, temel işlevlerinden biri yağ asitlerini taşımak olan albümindir. Genel olarak, yağ asitleri ve albümin arasındaki bağlanmanın esas olarak hidrofobik etkileşimler yoluyla olduğuna inanılmaktadır. Faroongsarng ve Kongprasertkit, termal stres altında protein denatürasyonu için bir model kullanarak CA'nın insan serum albüminini (HSA) stabilize etmedeki rolünü inceledi. Düşük konsantrasyonlarda CA'nın, geri dönüşümlü açılmaya/yeniden katlanmaya eğilimli alana bağlandığı için geri dönüşümlü açılma oranını azaltarak HSA'yı stabilize ettiğini öne sürdüler[67].

1.2.4.8. Uzun Zincirli Yağ Asitleri

Uzun zincirli yağ asitleri (UZYA'lar), değişen doymunluk derecelerine sahip, 12-20 karbon uzunluğunda esterleşmemiş yağ asitleridir. Besinler ve sinyal molekülleri olarak ikili rolleri nedeniyle, UZYA'lar bakteriyel büyümeyi modüle eder ve çeşitli mekanizmalar yoluyla işlev görür. UZYA'lar, membran biyosentezi için temel yapı taşları olarak hizmet eder ve bazı bakteriyel taksonlar tarafından beta-oksidasyon

yoluyla enerji için katabolize edilebilir. Ek olarak, UZYA'lar, virölans da dahil olmak üzere bakterilerdeki çeşitli işlevleri düzenleyen sinyal molekülleri olarak doğrudan hareket eder. Bazı bakteri taksonları, yayılabilir sinyal faktörleri, çekirdek algılama sinyalleri olarak işlev gören cis-2-doymamış UZYA'lar gibi biyoaktif metabolitler üretmek için UZYA substratlarını değiştirir. Son olarak, bazı UZYA'lar belirli bakteriyel taksonlara karşı antimikrobiyal özellikler sergiler. Böylece, UZYA'lar bakteriyel büyümeyi, metabolizmayı, fizyolojiyi ve davranışları, çevresel sinyaller olarak rolleri de dahil olmak üzere karmaşık şekillerde etkiler[68].

UZYA'larla ilgili bir dizi önceki araştırma yayınlanmış olmasına rağmen, çoğu araştırma UZYA'ları enerji metabolizmasının düzenlenmesinde temel bir besin maddesi olarak kabul etmiştir[69].

1.2.4.9. Oleik asit

Oleik asit (C18:1), toplamda 18 karbonlu, 9. ve 10. karbonlar arasında bir çift bağ bulunan, tekli doymamış yağ asidi çeşididir. Omega-9 (ω -9) olarak da bilinen oleik asit, bitkisel sıvı yağlarda en çok bulunan, örneğin zeytinyağının en önemli yağ asididir. Oleik asit miktarı yüksek olan yağlar, yoğunlukları düşük olduğu için hafiftir ve bu nedenle özellikle pişirme veya kızartma yağı olarak çok fazla kullanılır. Yüksek oleik asitli yağların yüksek linoleik asitli yağlara göre raf ömürlerinin fazla ve sabitliğinin çok olması, oksidasyona daha iyi uyması, kızartma yağı özelliklerinin daha iyi olması, tüketim sayısının daha fazla ve tortu bırakma derecesinin de düşük olması gibi birçok avantajı oleik asitçe zengin yağlara karşı ilgiyi ve isteği arttırmıştır. Örneğin ABD, Arjantin, Fransa İspanya ve Almanya'da artık linoleik asitçe zengin değil oleik asitçe zengin ayçiçeği yağı üretimi ve tüketimi giderek artmaktadır. AB ülkelerinde daha çok yüksek oleik asitli (HO), ABD'de ise daha çok orta oleik asitli (Nu-Sun) ayçiçek yağları tüketilmektedir. Orta oleik ayçiçek yağının kızartma performansının ve lezzetinin daha iyi olduğunu gösteren çalışma bulguları elde edildikten sonra ABD'de orta oleikli ayçiçek yağları tercih edilmeye başlanmıştır. Ayrıca bütün dünyada oleik asitçe zengin yağlar sadece insan ve hayvan beslenmesinde değil sanayide de (biyodizel, aşınmayı önleyici, kayganlaştırıcı, yapıştırıcı, boya, sabun, mum, cila, vernik, deterjan, kauçuk, plastik, kozmetik, parfüm, ilaç, pestisit, mürekkep, vb.) yaygın bir kullanım alanı vardır. Örneğin AB ülkelerinde üretilen biyodizelin %77'si oleik asitçe zengin kolza (kanola) yağından elde edilmektedir[70]. Besinlerde yaygın olarak bulunan doymuş yağ asitleri palmitik (C 16:0) ve stearik (C 18:0), doymamış yağ asitleri oleik (C 18:1), linoleik (C

18:2) ve linolenik (C 18:3) asittir. Tekli doymamış yağ asitlerinde yaygın olan yağ asidi oleik asit ve çoklu doymamış yağ asitlerinde yaygın olan ise linoleik asittir[71]. Omega 3 (alfa-linoleik asit), Omega 6 (linoleik asit) ve Omega 9 (oleik asit)'dan oluşan omega yağ asitlerinin beyin gelişimi, bağışıklık sisteminin güçlenmesi, koroner kalp hastalıklarının önlenmesi gibi fonksiyonları bulunmaktadır. Bu yağ asitlerinin en çok bulunduğu besin maddeleri arasında; Omega-3 yağ asidi açısından balık yağı, keten tohumu, soya ve yeşil yapraklı sebzeler, omega-6 yağ asitleri açısından bitkisel sıvı yağlar, omega-9 yağ asitleri açısından ise, zeytinyağı yer almaktadır[72].



2. GEREÇ ve YÖNTEM

2.1. HAYVANLAR

Çalışmada kullanılan hayvanlar Düzce Üniversitesi Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi'nden temin edilmiştir. Laboratuvarında 23 °C oda ısısında, 60± 5% nem ve 12:12 aydınlık-karanlık döngüsünde optimal değerlerde tutulan, besin ve su alımları serbest olan, 2-3 aylık ve 230±30 gr ağırlığında 49 adet Wistar cinsi erkek sıçan kullanılmıştır.

2.2. MADDELER VE DOZLARI

Çalışmada, bütirik asit, kaprilik asit ve oleik asit olmak üzere üç fark yağ asidi kullanılmıştır. Bu yağ asitlerinden her birinden 100 mg/kg dozu oral olarak verilmiştir. Anestezik olarak 90/10 mg/kg ketamin/ksilazin kullanılmıştır. Tüm ilaçlar günlük olarak hazırlanmıştır.

2.3. DENEY GRUPLARI, MADDELER VE VERİLİŞ YOLLARI

Sıçanlarda oluşturulan gruplar ve yapılan uygulamalar Çizelge 2.1'de açıklanmıştır. Sıçanlar Çizelge 2.1' gösterildiği gibi rastgele 7 alt gruba ayrılmıştır. Bu gruplar, yapılan uygulamalar ve verilen maddeler Çizelge 2.1 ve 2.2'de gösterilmiştir.

Çizelge 2. 1. Oluşturulan gruplar ve uygulamaların içeriği.

Grup No	Grup Adı	Verilen Maddeler	Verilen Miktar	Veriliş Şekli	Hayvan Sayısı
1	Kontrol (K)	Salin	1 ml/kg	Oral	7
2	Bütirik Asit (BA)	Bütirik Asit	100 mg/kg	Oral	7
3	Kaprilik Asit (KA)	Kaprilik Asit	100 mg/kg	Oral	7
4	Oleik Asit (OA)	Oleik Asit	100 mg/kg	Oral	7
5	Bütirik Asit+Kaprilik Asit (BA+KA)	Bütirik Asit+Kaprilik Asit	100 mg/kg +100 mg/kg	Oral	7

Çizelge 2.1. (devamı) Oluşturulan gruplar ve uygulamaların içeriği.

6	Bütirik Asit+Oleik Asit (BA+OA)	Bütirik Asit+Oleik Asit	100 mg/kg +100 mg/kg	Oral	7
7	Kaprilik Asit+Oleik Asit (KA+OA)	Kaprilik Asit+Oleik Asit	100 mg/kg +100 mg/kg	Oral	7

Çizelge 2. 2. Uygulama prosedürü

Grup No	Grup Adı	Uygulama Prosedürü
1	Kontrol (K)	21 günlük çalışma süresince sadece salin uygulaması yapılacaktır
2	Bütirik Asit (BA)	21 günlük çalışma süresince sadece bütirik asit uygulaması yapılacaktır
3	Kaprilik Asit (KA)	21 günlük çalışma süresince sadece kaprilik asit uygulaması yapılacaktır
4	Oleik Asit (OA)	21 günlük çalışma süresince sadece oleik asit uygulaması yapılacaktır
5	Bütirik Asit+Kaprilik Asit (BA+KA)	21 günlük çalışma süresince Bütirik Asit+Kaprilik Asit uygulaması yapılacaktır
6	Bütirik Asit+Oleik Asit (BA+OA)	21 günlük çalışma süresince Bütirik Asit+Oleik Asit uygulaması yapılacaktır
7	Kaprilik Asit+Oleik Asit (KA+OA)	21 günlük çalışma süresince Kaprilik Asit+Oleik Asit uygulaması yapılacaktır

2.4. HAYVANLARIN TARTILMASI

Çalışma süresince yağ asidi uygulamasının hayvanların ağırlık değişimleri üzerindeki etkilerini incelemek amacıyla, hayvanlar çalışmanın başında ve sonunda ağırlıkları ölçülmüştür.

2.5. ÇALIŞMANIN SONLANDIRILMASI

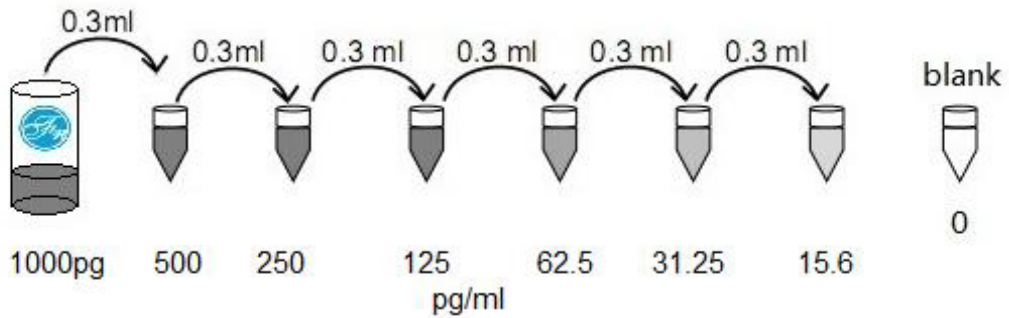
Gruplarda bulunan hayvanlar son uygulamadan sonra ketamin/ksilazin anestezi altında kardiyak puncture metoduyla kalbinden kan alınmıştır. Hayvanlar daha sonra anestezi altında servikal dislokasyon ile sakrifiye edilmiştir. Alınan kan örnekleri 15 dk 4000 rpm de santrifüj edilerek serumları çıkartılarak -80 °C’de analizler yapılincaya kadar saklandı.

2.6. ELISA TESTİ PROSEDÜRÜ

Osteokalsin, insülin ve leptin seviyelerine Elisa (enzyme-linked immunosorbent assay) kitleri ile bakılmıştır.

2.6.1 Elisa Testi Prosedüründe Standartların Hazırlanması

1. Kitler ve lizatlar çalışmaya başlamadan önce oda sıcaklığına getirilmiştir. Oda sıcaklığına getirilen serumlar vorteks ile homojenize edilmiştir.
2. Homojen hale gelen örnekler ürün kullanım protokolündeki öneriler doğrultusunda dilue edilmiştir (Şekil 3).
3. Standartların seyreltilmesi için 6 adet ependorf tüpü hazırlanarak numaralandırılmıştır.
4. Her bir tüpe 300 µl “*standart dilüsyon solüsyonu*” eklenir. Daha sonra bir önceki basamakta hazırlanan orijinal standarttan pipetaj yapılarak sırasıyla 300 µl dilue edilen standartlar ile diğer tüplere 300 µl aktarım yapılmıştır.
5. Sonuçta orijinal standart dahil olmak üzere farklı konsantrasyonda 7 adet standart elde edilmiştir.
6. Bu standartların yoğunluğu sırasıyla 1000 pg/ml, 500 pg/ml, 250 pg/ml, 125 pg/ml, 62.5 pg/ml, 31.25 pg/ml, 15.6 pg/ml olmuştur (ilk konsantrasyona bağlı olarak değişiklik gösterebilir).



Şekil 2. 1. Standart solüsyonların hazırlanmasının şematik gösterimi.

2.6.2 Elisa Testi Prosedüründe Well'lerin Hazırlanması

1. Hazırlanan 7 standartlardan 1. Well (kuyucuk) boş kalacak şekilde yukarıdan aşağıya sırasıyla 100 µl standart eklenmiştir.

2. Daha sonra 100 µl dilue edilen serumlar well'lere eklenmiştir.
3. Hazırlanan mikro elisa plate'nin üstü seal bantla kapatılarak 37 ° C'de 90 dakika inkübe edilmiştir.
4. İnkübasyondan sonra seal bant çıkartılarak plate 3 kez her defasında 350 µl ile manuel olarak yıkanmıştır. (inkübasyon sırasında istenmeyen bağların temizlenmesi ve arındırılması için)
5. Manuel yıkamadan sonra boş well dahil olmak üzere tüm well'lere 100 µl Biotin-antikoru eklenerek üstü seal bantla kapatılıp tekrar 37 ° C'de 60 dakika inkübe edilmiştir.
6. İkinci inkübasyon işleminden sonra seal bant tekrar çıkartılarak plate 3 kez her defasında 350 µl ile manuel olarak yıkanmıştır.
7. Manuel yıkamadan sonra boş well dahil olmak üzere tüm well'lere 100 µl HRP-Streptavidin (SABC) eklenerek üstü seal bantla kapatıldı ve tekrar 37 ° C'de 30 dakika inkübe edilmiştir.
8. Üçüncü inkübasyon sonrası plate 5 kez 350 µl (5 X 350 µl) yıkama solüsyonu ile yıkanmıştır.
9. Manuel yıkamadan sonra boş well dahil olmak üzere tüm well'lere 100 µl TMB substrat eklenerek üstü seal bantla kapatılacak ve tekrar 37 ° C'de 15-30 dakika inkübe edilmiştir. (renk değişimi gözlemlenene kadar)
10. Renk değişimi sonra 50 µl “*stop solüsyonu*” eklenerek reaksiyon sonlandırılmıştır.
11. Renk değişiminden sonra plate 450 nm dalga boyunda spektrofotometre ile okutularak optik yoğunlukları kayıt edilmiştir.

2.7. İSTATİSTİKSEL ANALİZLER

Serum osteokalsin, insülin ve leptin seviyesi değerleri bakımından grupların karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis testi ve farklı olan grupların belirlenmesinde Homojen alt gruplar çoklu karşılaştırma yöntemi kullanıldı. Vücut ağırlıkları Two-Way ANOVA ile analiz edildi. İstatistik anlamlılık düzeyi olarak $P \leq 0.05$ kabul edilmiştir. Analizlerde Prism 9 programı kullanıldı.

3. BULGULAR

3.1. KISA, ORTA, UZUN ZİNCİRLİ YAĞ ASİTLERİNİN OSTEOKALSİN SEVİYESİ ÜZERİNDEKİ ETKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

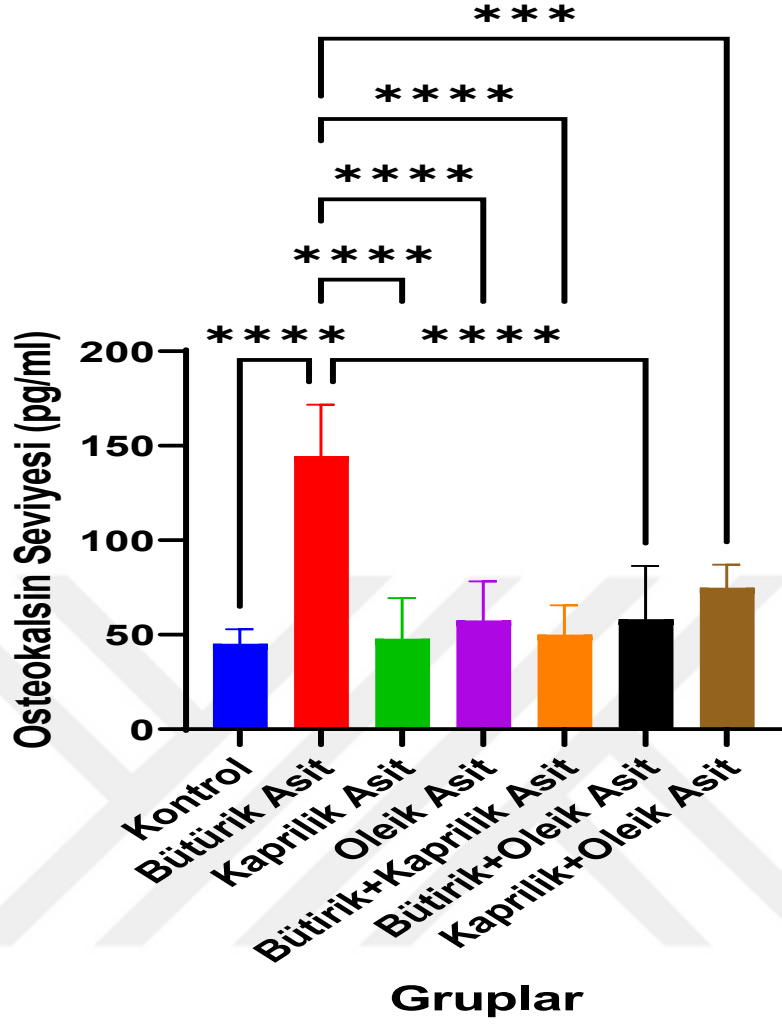
Gruplar osteokalsin seviyesi bakımından karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark belirlendi ($P<0,0001$) (Çizelge 3.1, Şekil 3.1). Sonuçlar daha ayrıntılı olarak incelendiğinde, Bütirik Asit grubunun osteokalsin seviyesi değerleri Kontrol, Kaprilik Asit, Oleik Asit, Bütirik Asit+Kaprilik Asit, Bütirik Asit+Oleik Asit ve Kaprilik Asit+Oleik Asit gruplarına göre istatistiksel olarak daha yüksek olduğu saptandı (p değerleri sırasıyla, $p<0,0001$, $p<0,0001$, $p<0,0001$, $p<0,0001$, $p<0,0001$ ve $p=0,0001$).

Çizelge 3. 1. Kısa, orta, uzun zincirli yağ asitlerinin osteokalsin seviyesi üzerine etkisi ve grupların karşılaştırılmasına ait P değeri

Parametre	Gruplar	N	Ort (pg/ml)	SD	Min (pg/ml)	Maks (pg/ml)	P
Osteokalsin	Kontrol	7	45,28*	7,7	32,59	51,59	<0,0001
	Bütirik Asit	7	144,5	27,2	98,84	167,4	
	Kaprilik Asit	7	47,94*	21,5	23,19	69,70	
	Oleik Asit	7	57,59*	20,7	38,60	90,05	
	Bütirik+Kaprilik Asit	7	50,01*	15,6	30,91	66,48	
	Bütirik+Oleik Asit	7	58,31*	28,1	22,47	86,99	
	Kaprilik+Oleik Asit	7	74,88*	12,2	61,49	92,11	

(*Bütirik Asit grubuna göre anlamlı)

Diğer grupların ortalama osteokalsin seviyeleri Kontrol grubuna göre daha yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi ($P>0,05$) (Çizelge 3.1, Şekil 3.1).



Şekil 3. 1. Kısa, orta, uzun zincirli yağ asitlerinin osteokalsin seviyesi üzerine etkisi (**p=0,0001 ve ****p<0,0001).

3.2. KISA, ORTA, UZUN ZİNCİRLİ YAĞ ASİTLERİNİN LEPTİN SEVİYESİ ÜZERİNDEKİ ETKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

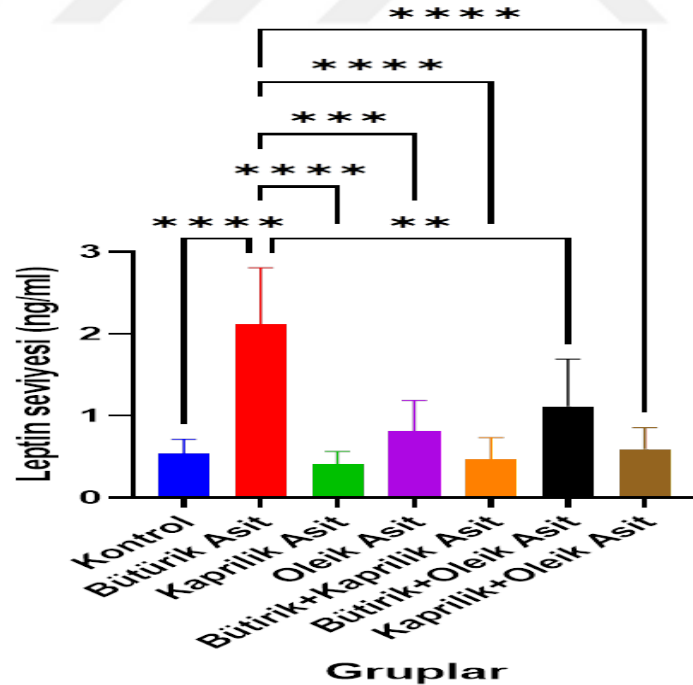
Leptin seviyesinin değerlendirilmesi sırasında grupların karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis testi kullanılırken, farklı olan grupların belirlenmesinde ise Homojen alt gruplar çoklu karşılaştırma yöntemi kullanıldı. Leptin seviyesi bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,0001$) (Çizelge 3.2, Şekil 3.2).

Çizelge 3. 2. Kısa, orta, uzun zincirli yağ asitlerinin leptin seviyesi üzerine etkisi ve grupların karşılaştırılmasına ait P değeri

Parametre	Gruplar	N	Ort (ng/ml)	SD	Min (ng/ml)	Maks (ng/ml)	P
Leptin	Kontrol	7	0,54*	0,2	0,35	0,82	<0,0001
	Bütirik Asit	7	2,11	0,7	1,53	3,22	
	Kaprılık Asit	7	0,41*	0,2	0,21	0,58	
	Oleik Asit	7	0,81*	0,4	0,42	1,29	
	Bütirik+Kaprılık Asit	7	0,47*	0,3	0,29	0,94	
	Bütirik+Oleik Asit	7	1,11*	0,6	0,52	1,76	
	Kaprılık+Oleik Asit	7	0,59*	0,3	0,41	1,00	

(*Bütirik Asit grubuna göre anlamlı)

Sonuçlar daha ayrıntılı olarak incelendiğinde, Bütirik Asit grubunun leptin seviyesi değerleri Kontrol, Kaprılık Asit, Oleik Asit, Bütirik Asit+Kaprılık Asit, Bütirik Asit+Oleik Asit ve Kaprılık Asit+Oleik Asit gruplarına göre istatistiksel olarak daha yüksek olduğu saptandı (p değerleri sırasıyla, $p<0,0001$, $p<0,0001$, $p=0,0004$, $p<0,0001$, $p=0,0089$ ve $p<0,0001$). Bütirik Asit+Oleik Asit grubunun ortalama leptin seviyesi diğer gruplara göre (Bütirik asit grubu hariç) daha yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$) (Çizelge 3.2, Şekil 3.2).



Şekil 3. 2. Kısa, orta, uzun zincirli yağ asitlerinin leptin seviyesi üzerine etkisi (** $p=0,0089$, *** $p=0,0001$ ve **** $p<0,0001$).

3.3. KISA, ORTA, UZUN ZİNCİRLİ YAĞ ASİTLERİNİN İNSÜLİN SEVİYESİ ÜZERİNDEKİ ETKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

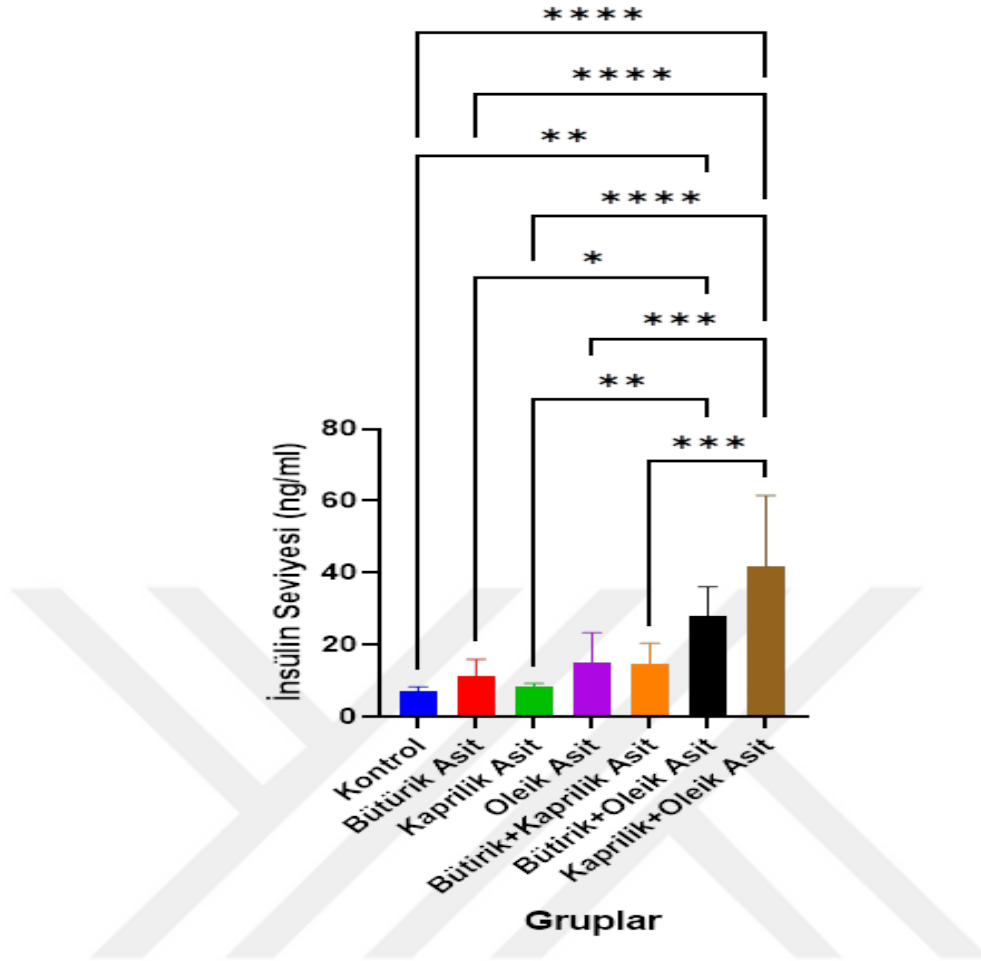
Gruplar insülin seviyesi bakımından karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark belirlendi ($P<0,0001$) (Çizelge 3.3, Şekil 3.3). Sonuçlar daha ayrıntılı olarak incelendiğinde, Kaprilik+Oleik Asit grubunun ortalama insülin seviyesi Kontrol, Bütirik asit, Kaprilik Asit, Oleik Asit ve Bütirik Asit+Kaprilik Asit gruplarına göre istatistiksel olarak daha yüksek olduğu saptandı (p değerleri sırasıyla, $p<0,0001$, $p<0,0001$, $p<0,0001$, $p=0,0002$ ve $p=0,0002$). Aynı zamanda, Bütirik Asit+Oleik Asit grubunun ortalama insülin seviyesi değerleri Kontrol, Bütirik asit ve Kaprilik Asit gruplarından anlamlı derecede daha yüksek olduğu görüldü (P değerleri sırasıyla; $P=0,0055$, $P=0,0438$ ve $p=0,0098$).

Çizelge 3. 3. Egzersiz ve metforminin insülin seviyesi üzerine etkisi ve grupların karşılaştırılmasına ait P değeri

Parametre	Gruplar	N	Ort (pg/ml)	SD	Min (pg/ml)	Maks (pg/ml)	P
İnsülin	Kontrol	7	7,30*#	1,0	5,63	8,32	<0,0001
	Bütirik Asit	7	11,51*#	4,6	6,45	18,72	
	Kaprilik Asit	7	8,42*#	0,9	7,36	9,88	
	Oleik Asit	7	15,08*	8,4	8,24	28,91	
	Bütirik+Kaprilik Asit	7	14,69*	5,8	7,95	25,21	
	Bütirik+Oleik Asit	7	28,20	7,9	20,89	36,63	
	Kaprilik+Oleik Asit	7	41,84	19,7	24,09	76,57	

(*Kaprilik+Oleik Asit grubuna göre anlamlı; #Bütirik+Oleik Asit grubuna göre anlamlı)

Gruplar ayrıntılı incelendiğinde Kontrol grubunun ortalama insülin seviyesi değerleri Bütirik Asit, Kaprilik Asit, Oleik Asit ve Bütirik Asit+Kaprilik Asit gruplarına göre düşük olmasına rağmen, istatistiksel olarak anlamlı değildi ($P>0,05$) (Çizelge 3.3, Şekil 3.3). Benzer şekilde diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).



Şekil 3. 3. Kısa, orta, uzun zincirli yağ asitlerinin insülin seviyesi üzerine etkisi (* $p<0,05$, ** $p<0,005$, *** $p=0,0002$ ve **** $p<0,0001$).

3.4. KISA, ORTA, UZUN ZİNCİRLİ YAĞ ASİTLERİNİN KAN GLİKOZ SEVİYESİ ÜZERİNDEKİ ETKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

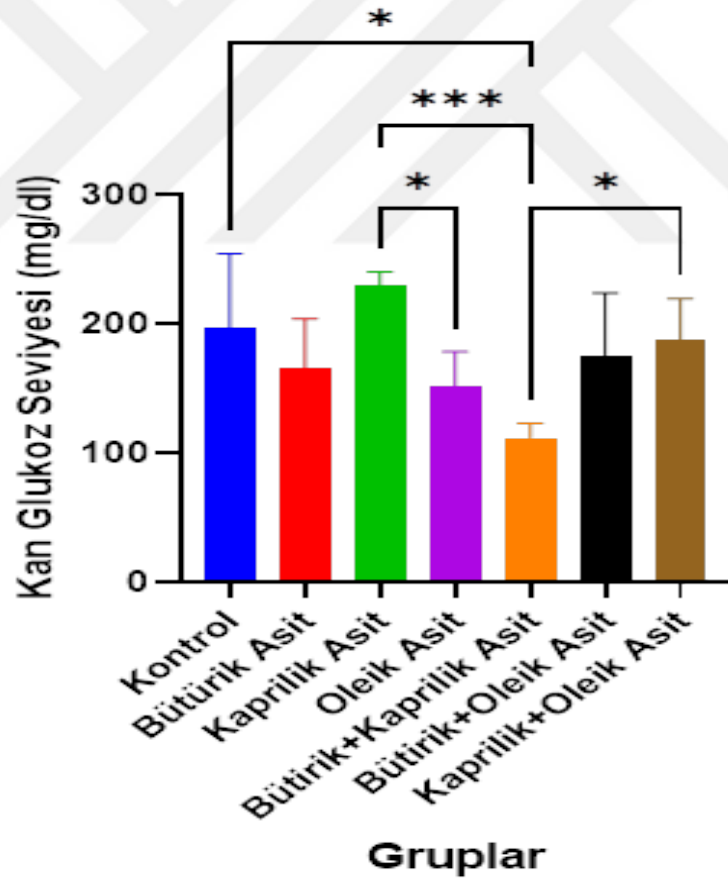
Gruplar kan glukoz seviyesi bakımından karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark belirlendi ($P=0,0010$) (Çizelge 3.4, Şekil 3.4). Sonuçlar daha ayrıntılı olarak incelendiğinde, Bütirik Asit+Kaprilik Asit grubunun ortalama kan glukoz seviyesi değerleri KONTROL, Kaprilik Asit ve Kaprilik Asit+Oleik Asit gruplarına göre istatistiksel olarak daha düşük olduğu saptandı (p değerleri sırasıyla, $p=0,0141$, $p=0,0003$ ve $p=0,0360$). Buna ek olarak Oleik Asit grubunun ortalama kan glukoz düzeyi Kaprilik Asit grubuna göre anlamlı derecede daha düşük olduğu saptandı ($P=0,0300$).

Çizelge 3. 4. Kısa, orta, uzun zincirli yağ asitlerinin kan glukoz seviyesi üzerine etkisi ve grupların karşılaştırılmasına ait P değeri

Parametre	Gruplar	N	Ort (mg/dl)	SD	Min (mg/dl)	Maks (mg/dl)	P
Glukoz	Kontrol	7	196,8*	58,0	146	295	0,0010
	Bütirik Asit	7	166,2	38,1	146	234	
	Kaprilik Asit	7	230,0*#	10,8	219	244	
	Oleik Asit	7	152,4	26,5	123	192	
	Bütirik+Kaprilik Asit	7	112,0	11,5	93	122	
	Bütirik+Oleik Asit	7	176,0	48,4	146	262	
	Kaprilik+Oleik Asit	7	187,8*	32,2	150	236	

(*Bütirik Asit+Kabilik Asit grubuna göre anlamlı; #Oleik Asit grubuna göre anlamlı)

Bütirik Asit ve Bütirik Asit+Oleik Asit gruplarının kan glukoz seviyesi değerleri Bütirik Asit+Kaprilik Asit grubuna göre yüksek olmasına rağmen, istatistiksel olarak anlamlı değildi (p değerleri sırasıyla, p=0,2478 ve p=0,1110) (Çizelge 3.4, Şekil 3.4).



Şekil 3. 4 Kısa, orta, uzun zincirli yağ asitlerinin kan glukoz seviyesi üzerine etkisi (*p<0,05, ***p<0,001).

3.5. KISA, ORTA, UZUN ZİNCİRLİ YAĞ ASİTLERİNİN VÜCUT AĞIRLIĞI ÜZERİNDEKİ ETKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

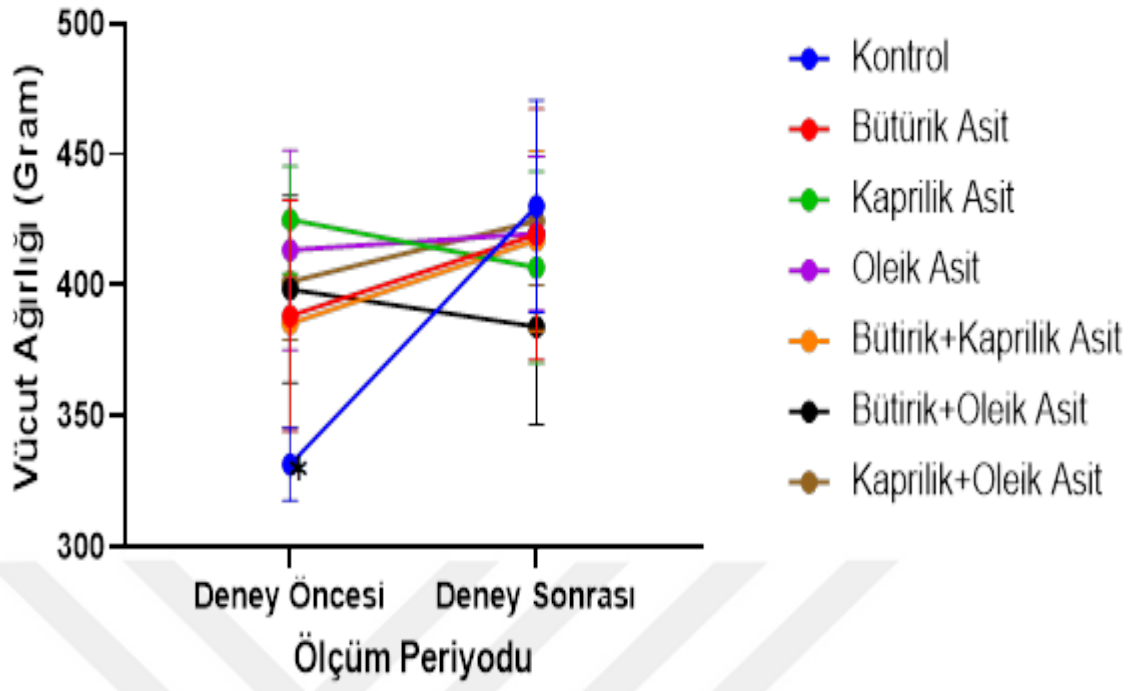
Gruplar kendi içinde deney öncesi ve deney sonrası ortalama ağırlıkları karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0,0085$) (Çizelge 3.5, Şekil 3.5).

Çizelge 3. 5. Kısa, orta, uzun zincirli yağ asitlerinin vücut ağırlığı üzerindeki etkileri ve grupların karşılaştırılmasına ait P değeri

Grup	Zaman	Ortalama (g)	SD	Minimum (g)	Maksimum (g)	P
Kontrol	DÖ	331,4	13,9	315	347	0,0082
	DS	430,2	40,6	383	493	
Bütirik Asit	DÖ	388,2	44,3	315	436	0,7027
	DS	419,3	47,9	340	471	
Kaprilik Asit	DÖ	425,0	20,4	400	451	0,9174
	DS	406,8	36,6	355	457	
Oleik Asit	DÖ	413,4	38,2	357	453	0,999
	DS	419,8	29,4	389	457	
Bütirik+Kaprilik Asit	DÖ	385,2	39,7	321	428	0,6830
	DS	417,0	34,4	356	436	
Bütirik+Oleik Asit	DÖ	398,4	35,9	341	437	0,9935
	DS	384,0	37,3	333	431	
Kaprilik+Oleik Asit	DÖ	401,2	22,2	367	428	0,9082
	DS	424,6	24,6	392	461	

(DÖ: Deney Öncesi; DS: Deney Sonu)

Gruplar daha ayrıntılı incelendiğinde Kontrol grubunun deney sonrası ortalama ağırlık değerleri deney öncesi ortalama ağırlık değerlerinden istatistiksel olarak daha yüksek olduğu belirlendi ($p=0,0002$). Diğer gruplarda ise istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).



Şekil 3. 5. Kısa, Orta, Uzun Zincirli Yağ Asitlerinin vücut ağırlığı üzerindeki etkileri.

4. TARTIŞMA ve SONUÇ

Osteokalsin, leptin ve insülin, vücuttaki metabolik işlevlerin düzenlenmesinde önemli rol oynayan hormonlardır. Bunların yanı sıra, besinlerde bulunan farklı yağ asitleri de metabolik işlevleri etkileyebilir[73]. Kısa zincirli yağ asitleri, orta zincirli yağ asitleri ve uzun zincirli yağ asitleri vücutta farklı şekillerde metabolize edilirler ve çeşitli metabolik etkilere sahiptirler. Son zamanlarda yapılan çalışmalar, kısa ve orta zincirli yağ asitlerinin, özellikle de kokusu ve tadı nedeniyle gıdalara eklenen orta zincirli trigliseritler gibi besin takviyelerinin, sağlıklı bir kilo kontrolüne ve metabolik sağlığa faydaları olduğunu göstermektedir. Bu çalışmada, KZYA, OZYA ve UZYA ile osteokalsin, leptin ve insülin arasındaki ilişki incelenmiştir.

Kısa zincirli yağ asitleri, sağlıklı bağırsak fonksiyonlarının korunması ve inflamasyonun önlenmesi gibi faydalar sağlar [74]. Aynı zamanda, kısa zincirli yağ asitlerinin, leptin hormonunun üretimini artırdığı ve bu sayede iştahı azaltarak kilo kaybına yardımcı olabileceği öne sürülmüştür [75]. Bütirik asit, bağırsakta belirli bakteri türleri tarafından üretilen kısa zincirli bir yağ asididir. Antiinflamatuvar etkileri olduğu ve inflamatuvar barsak hastalığı ve tip 2 diyabet dahil olmak üzere çeşitli hastalıklara karşı korunmaya yardımcı olduğu gösterilmiştir [76]. Hamer ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışma, butirik asidin bağırsak hareketleri ve mukozal bariyer fonksiyonu üzerinde olumlu bir etkisi olduğunu göstermektedir [76]. Bunun yanı sıra, butirik asit, osteokalsin hormonunun üretimini artırdığı için kemik sağlığı için de önemli olabileceğini bildirmiştir. Osteokalsin, kemik hücreleri tarafından üretilen ve enerji metabolizmasının düzenlenmesinde yer alan bir hormondur. Özellikle, osteokalsinin insülin sekresyonunu ve duyarlılığını artırdığı, glikoz toleransını iyileştirdiği ve tip 2 diyabet riskini azalttığı gösterilmiştir [76]. Leptin, yağ hücreleri tarafından salgılanan bir hormondur ve enerji dengesi, iştah kontrolü ve metabolizmanın düzenlenmesinde önemli bir rol oynar. Leptin seviyeleri yüksek olduğunda, beyin tokluk hissini artırarak iştahı bastırır ve enerji tüketimini arttırır. Bu nedenle, leptin direnci olan kişilerde kilo kontrolü daha zor olabilir [77]. Ancak, butirik asidin leptin seviyelerini artırdığı bazı hayvan çalışmaları sonuçlarına dayanarak, bu yağ asidinin insanlar üzerindeki etkileri hala net değildir. Ayrıca, butirik asidin kilo kontrolü üzerindeki etkilerinin tam olarak anlaşılabilmesi için daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir [77][75][78][79][80]. Mevcut çalışmada sadece bütirik asit uygulanan gruplarda osteokalsin ve leptin düzeyi

literatürde olduğu yüksek seviyede olduğu tespit edilmiştir. İnsülin seviyesi ise kontrol grubuna göre daha yüksek olmasına rağmen anlamlı değildi. Benzer şekilde bütirik asit uygulanan gruplarda kan glukoz oranı kontrol grubuna göre daha düşük bulunmasına rağmen anlamlı değildi. Sonuç olarak, butirik asit, osteokalsin, insülin ve leptin arasındaki ilişki, bağırsak sağlığı ve kilo kontrolü üzerindeki etkileri nedeniyle önemlidir. Ancak, bu konuda daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir.

Orta zincirli yağ asitleri, diğer yağ asitlerine göre daha hızlı metabolize edilirler ve enerjiye dönüştürülürler [81]. Bu nedenle, orta zincirli yağ asitlerinin, kilo kontrolü ve enerji harcamasının artırılması için kullanılabileceği düşünülmektedir [82]. Kaprilik asit, birçok gıda maddesi ve bazı yağlar gibi doğal kaynaklarda bulunan bir doymamış yağ asididir. Vücutta enerji üretmek için kullanılır ve aynı zamanda bazı sağlık faydaları sağlar. Özellikle, kaprilik asidin osteokalsin, insülin ve leptin hormonları üzerinde etkili olduğu gösterilmiştir [83][84][85]. Kaprilik asidin, osteokalsin sentezini artırarak kemik sağlığına olumlu etkisi olduğu düşünülmektedir. Ayrıca, kaprilik asidin insülin duyarlılığı üzerinde de etkisi vardır. İnsülin, vücuttaki kan şekerini kontrol etmek için salgılanan bir hormondur. İnsülin duyarlılığı, vücudun insüline tepkisini tanımlar. Kaprilik asidin, insülin duyarlılığını artırarak kan şekerinin daha iyi kontrol edilmesine yardımcı olabilir. Kaprilik asidin, leptin salınımını artırarak kilo kontrolüne yardımcı olabileceği düşünülmektedir. Bir çalışmada, kaprilik asidin obez farelerde insülin duyarlılığı üzerindeki etkileri araştırılmıştır[84]. Araştırmacılar, kaprilik asit tedavisinin, iskelet kasında glikoz alımını ve glikojen sentezini artırarak insülin duyarlılığını düzelttiğini bildirmişlerdir. Bu etkilerin, enerji metabolizmasının ana düzenleyicisi olan AMP ile aktive olan protein kinazın (AMPK) aktivasyonundan kaynaklanabileceğini öne sürmüşlerdir. Mevcut çalışmada kaprilik asit uygulanan gruplarda osteokalsin, leptin ve insülin seviyesini kontrol grubuna göre artırmasına rağmen anlamlı olarak tespit edilmemiştir. Fakat Kaprilik asidin oleik asitle kombine uygulaması insülin seviyesini anlamlı düzeyde artırmıştır. Buna ek olarak kaprilik asit uygulamsı yapılan gruplarda kan glukoz seviyesi daha yüksek bulunmuştur. Sonuç olarak, kaprilik asit ve osteokalsin, insülin ve leptin arasındaki ilişkiler, kemik sağlığı, kan şekeri kontrolü ve kilo kontrolü gibi konularda önemlidir. Ayrıca, kaprilik asidin bu hormonlar üzerindeki etkileri hala net değildir ve daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir. Ancak, bu konuda daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir.

Uzun zincirli yağ asitleri ise, çoğunlukla enerji depolama amacıyla kullanılırlar ve obezite ile ilişkilendirilmişlerdir [86]. Oleik asit, tekli-doymamış bir yağ asidi olup, birçok vücut için birçok sağlıklı yarara sahiptir. Oleik asit, osteokalsin, insülin ve leptin arasındaki ilişki, son yıllarda yapılan araştırmalarla incelenmiştir [87][88][89][90][91]. Oleik asit, kemik sağlığı üzerinde olumlu etkilere sahip olduğu gösterilmiştir. Yapılan bir çalışmada, oleik asit takviyesi alan farelerde kemik mineral yoğunluğunun arttığı ve kemik yapısının güçlendiği görülmüştür [87]. Ayrıca, oleik asit takviyesinin kemik hücrelerinde osteokalsin üretimini ve kemik mineralizasyonunu arttırdığı gösterilmiştir [92]. Yapılan bir çalışmada, obez farelere oleik asit takviyesi verildiğinde insülin direncinin azaldığı görülmüştür [93]. Ayrıca, insanlar üzerinde yapılan bir çalışmada, zeytinyağı tüketiminin insülin direncini azalttığı ve kan şekeri düzeylerini düzenlediği bulunmuştur [94]. Oleik asidin insülin direnci üzerindeki etkisi, hücresel düzeydeki mekanizmalarla açıklanabilir. Oleik asit, hücre zarındaki lipid bileşimini değiştirerek hücre zarı fonksiyonlarını iyileştirir ve insülin reseptörlerinin aktivitesini artırır [95]. Ayrıca, oleik asit, mitokondri fonksiyonlarını da iyileştirerek hücrelerin enerji üretimini artırır ve insülin duyarlılığını artırır [96]. Bazı çalışmalarda ise uzun zincirli yağ asitlerinin insülin direncini artırabileceğini göstermiştir [90]. Bir araştırmada, farelerde osteokalsin eksikliği olanların, leptin direncine sahip oldukları bulunmuştur [90]. Bu sonuçlar, osteokalsinin leptin direnci üzerindeki etkisine işaret etmektedir. Bir diğer araştırmada, farelerde osteokalsin salınımının artırılmasının, insülin duyarlılığı üzerinde olumlu bir etkisi olduğu gösterilmiştir [82]. Mevcut çalışmada oleik asit uygulaması osteokalsin, insülin ve leptin seviyesini kontrol grubuna göre yükseltmesine rağmen anlamlı olarak tespit edilmemiştir. Fakat oleik asit ve Kaprilik asidin kombine uygulaması insülin seviyesi yükseltmiştir. Bununla birlikte oleik asit uygulanan gruplarda kan glukoz seviyesi kontrol grubuna göre daha düşük bulunmuştur. Bununla birlikte, oleik asidin insülin direnci üzerindeki etkisi konusunda daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır. Bazı çalışmalar, oleik asidin insülin duyarlılığını arttırdığını gösterirken, diğer bazı çalışmalar bunun böyle olmadığını öne sürmektedir [97]. Ayrıca, insülin direnci ile ilgili diğer faktörlerin de (örneğin, obezite, fiziksel aktivite seviyesi) etkisi de dikkate alınması gerekmektedir.

Sonuç olarak, osteokalsin, leptin ve insülin arasındaki ilişki oldukça karmaşıktır. Farklı çalışmalar, osteokalsinin leptin direnci üzerinde etkili olabileceğini, farklı türdeki yağ asitlerinin özellikle kısa zincirli yağ asitlerinin tüketiminin osteokalsin salınımını

artırarak insülin duyarlılığına katkıda bulunabileceğini, leptin direncinin azaltılmasına yardımcı olabileceğini ve osteokalsinin insülin direncini azaltabileceğini göstermektedir.



5. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Bütirik asit uygulaması osteokalsin ve leptin seviyesini artırırken, insülin seviyesi üzerinde etkisi gözlemlenmemiştir.
2. Kaprilik asit uygulaması osteokalsin, leptin ve insülin seviyesi üzerinde anlamlı bir etkisi gözlemlenmiştir. Fakat kan glukoz seviyesini artırmıştır.
3. Oleik asit uygulaması osteokalsin, leptin ve insülin seviyesi üzerinde anlamlı bir etkisi gözlemlenmezken, kan glukoz seviyesini azaltmıştır.
4. Her üç yağ grubu uygulamasının aşırı kilo alımı üzerine etkisi gözlemlenmemiştir.
5. Bütirik asit, kaprilik asit ve oleik asidin osteokalsin, leptin ve insülin üzerindeki etkisi, hücresel düzeydeki mekanizmalarla açıklanabilir. Ancak, konu hakkında daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

6. KAYNAKLAR

- [1] T. Reinehr and C. L. Roth, “A new link between skeleton, obesity and insulin resistance: Relationships between osteocalcin, leptin and insulin resistance in obese children before and after weight loss,” *Int. J. Obes.*, cilt 34, no. 5, ss. 852–858, 2010
- [2] L. C. B. Zanatta, C. L. Boguszewski, V. Z. C. Borba, and C. A. M. Kulak, “Osteocalcina, metabolismo energético e da glicose,” *Arq. Bras. Endocrinol. Metabol.*, cilt 58, no. 5, pp. 444–451, 2014
- [3] E. A. Al-Suhaimi and M. A. Al-Jafary, “Endocrine roles of vitamin K-dependent-osteocalcin in the relation between bone metabolism and metabolic disorders,” *Rev. Endocr. Metab. Disord.*, cilt 21, no. 1, ss. 117–125, 2020
- [4] G. Paz-Filho, M.-L. Wong, J. Licinio, and C. Mastronardi, “Leptin therapy, insulin sensitivity, and glucose homeostasis,” *Indian J. Endocrinol. Metab.*, cilt 16, no. 9, p. 549, 2012
- [5] D. Mellitus, “Leptin ve Diyabet,” ss. 35–40, 1994.
- [6] Z. Tüylek, “Arşiv Kaynak Tarama Dergisi Archives Medical Review Journal,” *Arch. Med. Rev. Journal*), cilt 24, no. 3, ss. 274–282, 2018.
- [7] A. Çağlar, O. Tomar, and T. Ekiz, “Bütirik asit: Yapısı, özellikleri ve sağlık üzerine etkileri,” *Kocatepe Vet. Derg.*, cilt 3, no. 10, ss. 213–225, 2017
- [8] R. G. Jensen, A. M. Ferris, C. J. Lammi-Keefe, and R. A. Henderson, “Lipids of Bovine and Human Milks: A Comparison,” *J. Dairy Sci.*, cilt 73, no. 2, ss. 223–240, 1990
- [9] H. Takeuchi, S. Sekine, K. Kojima, and T. Aoyama, “The application of medium-chain fatty acids: Edible oil with a suppressing effect on body fat accumulation,” *Asia Pac. J. Clin. Nutr.*, cilt 17, no. SUPPL. 1, ss. 320–323, 2008
- [10] H. Tsuji, M. Kasai, H. Takeuchi, M. Nakamura, M. Okazaki, and K. Kondo, “Dietary medium-chain triacylglycerols suppress accumulation of body fat in a double-blind, controlled trial in healthy men and women,” *J. Nutr.*, cilt 131, no. 11, ss. 2853–2859, 2001

- [11] P. D. G. K. Araş. Gör. Hülya GÖKMEN*, “Bebek beslenmesinde yağ asitlerinin önemi,” cilt 30, ss. 35–44, 2001.
- [12] A. Mizokami, T. Kawakubo-Yasukochi, and M. Hirata, “Osteocalcin and its endocrine functions,” *Biochem. Pharmacol.*, cilt 132, ss. 1–8, May 2017
- [13] G. Lombardi, S. Perego, L. Luzi, and G. Banfi, “A four-season molecule: osteocalcin. Updates in its physiological roles,” *Endocrine*, cilt 48, no. 2, ss. 394–404, 2015
- [14] M. L. Zoch, T. L. Clemens, and R. C. Riddle, “New insights into the biology of osteocalcin,” *Bone*, cilt 82, ss. 42–49, Jan. 2016, doi: 10.1016/j.bone.2015.05.046.
- [15] S. C. Moser and B. C. J. van der Eerden, “Osteocalcin — A versatile bone-derived hormone,” *Front. Endocrinol. (Lausanne)*, cilt 10, no. JAN, ss. 4–9, 2019
- [16] J. Li, H. Zhang, C. Yang, Y. Li, and Z. Dai, “An overview of osteocalcin progress,” *J. Bone Miner. Metab.*, cilt 34, no. 4, ss. 367–379, 2016
- [17] H. Ö. Gülfidan Coşkun¹ and Sait Polat¹, “Arşiv Kaynak Tarama Dergisi Archives Medical Review Journal,” cilt 24, no. 3, ss. 274–282, 2018.
- [18] I. Kanazawa, “Interaction between bone and glucose metabolism,” cilt 64, no. 1, ss. 1–10, 2017
- [19] P. Ducy, “The role of osteocalcin in the endocrine cross-talk between bone remodelling and energy metabolism,” *Diabetologia*, cilt 54, no. 6, ss. 1291–1297, 2011
- [20] M. Ferron and J. Lacombe, “Regulation of energy metabolism by the skeleton: Osteocalcin and beyond,” *Arch. Biochem. Biophys.*, cilt 561, ss. 137–146, 2014
- [21] K. J. Oldknow, V. E. MacRae, and C. Farquharson, “Endocrine role of bone: Recent and emerging perspectives beyond osteocalcin,” *J. Endocrinol.*, cilt 225, no. 1, ss. R1–R19, 2015
- [22] I. Kanazawa, “Osteocalcin as a hormone regulating glucose metabolism,” *World J. Diabetes*, cilt 6, no. 18, p. 1345, 2015
- [23] H. B. SAVAŞ and F. GÜLTEKİN, “İnsülin Direnci ve Klinik Önemi,” *SDÜ Tıp Fakültesi Derg.*, cilt 24, no. 3, ss. 116–125, 2017
- [24] M. Türkyılmaz, “İnsülin’in Sıçanlarda Üridin Düzeylerine Etkisinin Araştırılması,” 2018.

- [25] H. Yaribeygi, F. R. Farrokhi, A. E. Butler, and A. Sahebkar, "Insulin resistance: Review of the underlying molecular mechanisms," *J. Cell. Physiol.*, cilt 234, no. 6, ss. 8152–8161, 2019
- [26] M. Liu *et al.*, "Biosynthesis, structure, and folding of the insulin precursor protein," *Diabetes, Obes. Metab.*, cilt 20, no. May, ss. 28–50, 2018
- [27] C. R. Park, "Cognitive effects of insulin in the central nervous system," *Neurosci. Biobehav. Rev.*, cilt 25, no. 4, ss. 311–323, Jun. 2001
- [28] D. Thieme and P. Hemmersbach, "Handbook of Experimental Pharmacology: Preface," *Handb. Exp. Pharmacol.*, cilt 195, ss. 209–226, 2010
- [29] A. Ibrahim, "Molecular Physiology of Insulin Function," *J. Endocrinol. Diabetes*, cilt 6, no. 4, ss. 1–9, 2019
- [30] M. M. Qaid and M. M. Abdelrahman, "Role of insulin and other related hormones in energy metabolism—A review," *Cogent Food Agric.*, cilt 2, no. 1, 2016
- [31] V. L. Tokarz, P. E. MacDonald, and A. Klip, "The cell biology of systemic insulin function," *J. Cell Biol.*, cilt 217, no. 7, ss. 2273–2289, 2018
- [32] S. Montague, Carl. O'Rahilly, "Causes and Consequences of Visceral Adiposity," *Diabetes Journals*, no. 49, ss. 883–888, 2000, [Online]. Available: <http://diabetes.diabetesjournals.org/content/diabetes/49/6/883.full.pdf>.
- [33] J. D. McGarry, "Banting Lecture 2001," *Diabetes*, cilt 51, no. 1, ss. 7–18, 2002
- [34] N. Dirckx, M. C. Moorer, T. L. Clemens, and R. C. Riddle, "The role of osteoblasts in energy homeostasis," *Nat. Rev. Endocrinol.*, cilt 15, no. 11, ss. 651–665, 2019
- [35] P. Tangseefa, S. K. Martin, S. Fitter, P. A. Baldock, C. G. Proud, and A. C. W. Zannettino, "Osteocalcin-dependent regulation of glucose metabolism and fertility: Skeletal implications for the development of insulin resistance," *J. Cell. Physiol.*, cilt 233, no. 5, ss. 3769–3783, 2018
- [36] J. S. Flier, "Starvation in the midst of plenty: Reflections on the history and biology of insulin and leptin," *Endocr. Rev.*, cilt 40, no. 1, ss. 1–16, 2018
- [37] Sandra Pereira et al., "ce pt e d us cr ip t Ac ce e us cr t," ss. 1–35, 2019.
- [38] Y. H. Lee, F. Magkos, C. S. Mantzoros, and E. S. Kang, "Effects of leptin and adiponectin on pancreatic β -cell function," *Metabolism.*, cilt 60, no. 12, ss. 1664–1672, 2011

- [39] V. P. Andreev, G. Paz-Filho, M. L. Wong, and J. Licinio, “Deconvolution of insulin secretion, insulin hepatic extraction post-hepatic delivery rates and sensitivity during 24-hour standardized meals: time course of glucose homeostasis in leptin replacement treatment,” *Horm. Metab. Res.*, cilt 41, no. 2, ss. 142–151, 2009
- [40] Diering, Maxson & Mitchell, and Freeman, “乳鼠心肌提取 HHS Public Access,” *Physiol. Behav.*, cilt 176, no. 1, ss. 139–148, 2018
- [41] C. Picó and M. Palou, “Leptin and metabolic programming,” *Nutrients*, cilt 14, no. 1, ss. 12–15, 2022
- [42] J. M. Friedman, “Leptin and the endocrine control of energy balance,” *Nat. Metab.*, cilt 1, no. 8, ss. 754–764, 2019
- [43] A. Caron, S. Lee, J. K. Elmquist, and L. Gautron, “Leptin and brain-adipose crosstalks,” *Nat. Rev. Neurosci.*, cilt 19, no. 3, ss. 153–165, 2018
- [44] E. Jéquier, “Leptin signaling, adiposity, and energy balance,” *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, cilt 967, ss. 379–388, 2002
- [45] Y. Zhang and S. Chua, “Leptin function and regulation,” *Compr. Physiol.*, cilt 8, no. 1, ss. 351–369, 2018
- [46] I. R. Reid, P. A. Baldock, and J. Cornish, “Effects of Leptin on the Skeleton,” *Endocr. Rev.*, cilt 39, no. 6, ss. 938–959, 2018
- [47] H. K. Park and R. S. Ahima, “Physiology of leptin: energy homeostasis, neuroendocrine function and metabolism,” *Metabolism.*, cilt 64, no. 1, ss. 24–34, 2015
- [48] A. A. Ghadge and A. A. Khaire, “Leptin as a predictive marker for metabolic syndrome,” *Cytokine*, cilt 121, no. December 2018, p. 154735, 2019
- [49] L. Scheja and J. Heeren, “The endocrine function of adipose tissues in health and cardiometabolic disease,” *Nat. Rev. Endocrinol.*, cilt 15, no. 9, ss. 507–524, 2019
- [50] V. Popovic and L. H. Duntas, “Brain somatic cross-talk: Ghrelin, leptin and ultimate challengers of obesity,” *Nutr. Neurosci.*, cilt 8, no. 1, ss. 1–5, 2005
- [51] M. Obradovic *et al.*, “Leptin and Obesity: Role and Clinical Implication,” *Front. Endocrinol. (Lausanne).*, cilt 12, no. May, ss. 1–14, 2021
- [52] F. A. O. F. Paper, *Fats and fatty acids in human nutrition. Report of an expert consultation.*, cilt 91. 2010.
- [53] A. C. Rustan and C. A. Drevon, “Fatty Acids: Structures and Properties,” *eLS*, ss.

1–7, 2005

- [54] B. van der Hee and J. M. Wells, “Microbial Regulation of Host Physiology by Short-chain Fatty Acids,” *Trends Microbiol.*, cilt 29, no. 8, ss. 700–712, 2021
- [55] X. F. Chen, X. Chen, and X. Tang, “Short-chain fatty acid, acylation and cardiovascular diseases,” *Clin. Sci.*, cilt 134, no. 6, ss. 657–676, 2020
- [56] C. González-Bosch, E. Boorman, P. A. Zunszain, and G. E. Mann, “Short-chain fatty acids as modulators of redox signaling in health and disease,” *Redox Biol.*, cilt 47, 2021
- [57] J. Frampton, K. G. Murphy, G. Frost, and E. S. Chambers, “Short-chain fatty acids as potential regulators of skeletal muscle metabolism and function,” *Nat. Metab.*, cilt 2, no. 9, ss. 840–848, 2020
- [58] J. Hu, S. Lin, B. Zheng, and P. C. K. Cheung, “ACCEPTED MANUSCRIPT
ACCEPTED MANUSCRIPT Short-chain fatty acids in control of energy metabolism,” ss. 1–31.
- [59] L. Jiang, H. Fu, H. K. Yang, W. Xu, J. Wang, and S. T. Yang, “Butyric acid: Applications and recent advances in its bioproduction,” *Biotechnol. Adv.*, cilt 36, no. 8, ss. 2101–2117, 2018
- [60] E. Stachowska, M. Wiśniewska, A. Dzieżyc, and A. Bohatyrewicz, “Could the use of butyric acid have a positive effect on microbiota and treatment of type 2 diabetes?,” *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.*, cilt 25, no. 13, ss. 4570–4578, 2021
- [61] B. He and R. Moreau, “Lipid-regulating properties of butyric acid and 4-phenylbutyric acid: Molecular mechanisms and therapeutic applications,” *Pharmacol. Res.*, cilt 144, no. April, ss. 116–131, 2019
- [62] A. Bayındır Gümüş and H. Yardımcı, “Bazı Kronik Hastalıklarda Orta Zincirli Yağ Asitlerinin Kullanımı Use of Medium Chain Fatty Acids in Diseases,” *İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Sağlık Bilim. Fakültesi Derg.* 2018; 3(3) 25-29, cilt 3, no. 3, ss. 25–29, 2018.
- [63] J. Wang, N. Huang, J. Xiong, H. Wei, S. Jiang, and J. Peng, “Caprylic acid and nonanoic acid upregulate endogenous host defense peptides to enhance intestinal epithelial immunological barrier function via histone deacetylase inhibition,” *Int. Immunopharmacol.*, cilt 65, no. March, ss. 303–311, 2018
- [64] M. A. Altinoz, A. Ozpinar, and T. N. Seyfried, “Caprylic (Octanoic) Acid as a Potential Fatty Acid Chemotherapeutic for Glioblastoma,” *Prostaglandins*

- Leukot. Essent. Fat. Acids*, cilt 159, no. December 2019, p. 102142, 2020
- [65] X. S. ZHANG *et al.*, “Caprylic Acid Improves Lipid Metabolism, Suppresses the Inflammatory Response and Activates the ABCA1/p-JAK2/p-STAT3 Signaling Pathway in C57BL/6J Mice and RAW264.7 Cells,” *Biomed. Environ. Sci.*, cilt 35, no. 2, ss. 95–106, 2022
- [66] F. Lemarié, E. Beauchamp, G. Drouin, P. Legrand, and V. Rioux, “Dietary caprylic acid and ghrelin O-acyltransferase activity to modulate octanoylated ghrelin functions: What is new in this nutritional field?,” *Prostaglandins Leukot. Essent. Fat. Acids*, cilt 135, no. March, ss. 121–127, 2018
- [67] Y. Li, “The application of caprylic acid in downstream processing of monoclonal antibodies,” *Protein Expr. Purif.*, cilt 153, ss. 92–96, 2019
- [68] M. K. Mitchell and M. Ellermann, “Long Chain Fatty Acids and Virulence Repression in Intestinal Bacterial Pathogens,” *Front. Cell. Infect. Microbiol.*, cilt 12, no. June, ss. 1–9, 2022
- [69] C. Ma, R. Vasu, and H. Zhang, “The Role of Long-Chain Fatty Acids in Inflammatory Bowel Disease,” *Mediators Inflamm.*, cilt 2019, 2019
- [70] Baydar H, “Yağ bitkilerinde oleik asitçe zengin çeşitlerin islahında yaşanan gelişmeler,” ss. 34–39.
- [71] S. Duru and D. Bozdoğan Konuşkan, “Increasing Level of Oleic Acid in Vegetable Oil and It’S Effects on Oil Quality,” *Gıda / J. Food*, no. October, ss. 1–7, 2014
- [72] H. Eseceli, A. Değirmencioglu, and R. Kahraman, “Omega yağ asitlerinin insan sağlığı yönünden önemi,” *Türkiye 9.Gıda Kongresi*, no. 2, ss. 403–406, 2006.
- [73] S. L. Yun *et al.*, “Dysregulation of adipose glutathione peroxidase 3 in obesity contributes to local and systemic oxidative stress,” *Mol. Endocrinol.*, cilt 22, no. 9, ss. 2176–2189, 2008
- [74] S. Tedelind, F. Westberg, M. Kjerrulf, and A. Vidal, “Anti-inflammatory properties of the short-chain fatty acids acetate and propionate: A study with relevance to inflammatory bowel disease,” *World J. Gastroenterol.*, cilt 13, no. 20, ss. 2826–2832, 2007
- [75] E. S. Chambers *et al.*, “Effects of targeted delivery of propionate to the human colon on appetite regulation, body weight maintenance and adiposity in overweight adults,” *Gut*, cilt 64, no. 11, ss. 1744–1754, 2015

- [76] H. M. Hamer, D. Jonkers, K. Venema, S. Vanhoutvin, F. J. Troost, and R. J. Brummer, "Review article: The role of butyrate on colonic function," *Aliment. Pharmacol. Ther.*, cilt 27, no. 2, ss. 104–119, 2008
- [77] G. Den Besten, K. Van Eunen, A. K. Groen, K. Venema, D. J. Reijngoud, and B. M. Bakker, "The role of short-chain fatty acids in the interplay between diet, gut microbiota, and host energy metabolism," *J. Lipid Res.*, cilt 54, no. 9, ss. 2325–2340, 2013
- [78] Y. J. Zhang, S. Li, R. Y. Gan, T. Zhou, D. P. Xu, and H. Bin Li, "Impacts of gut bacteria on human health and diseases," *Int. J. Mol. Sci.*, cilt 16, no. 4, ss. 7493–7519, 2015
- [79] J. M. Friedman, "The function of leptin in nutrition, weight, and physiology," *Nutr. Rev.*, cilt 60, no. 10 I, ss. 1–14, 2002
- [80] P. D. Cani, R. Bibiloni, C. Knauf, A. M. Neyrinck, and N. M. Delzenne, "Changes in gut microbiota control metabolic diet-induced obesity and diabetes in mice," *Diabetes*, cilt 57, no. 6, ss. 1470–81, 2008
- [81] M. P. St-Onge, M. P. St-Onge, A. Bosarge, L. L. T. Goree, and B. Darnell, "Medium Chain Triglyceride Oil Consumption as Part of a Weight Loss Diet Does Not Lead to an Adverse Metabolic Profile When Compared to Olive Oil," *J. Am. Coll. Nutr.*, cilt 27, no. 5, ss. 547–552, 2008
- [82] K. Mumme and W. Stonehouse, "Effects of medium-chain triglycerides on weight loss and body composition: A meta-analysis of randomized controlled trials," *J. Acad. Nutr. Diet.*, cilt 115, no. 2, ss. 249–263, 2015
- [83] J. He *et al.*, "Short-chain fatty acids and their association with signalling pathways in inflammation, glucose and lipid metabolism," *Int. J. Mol. Sci.*, cilt 21, no. 17, ss. 1–16, 2020
- [84] K. A. Page *et al.*, "Medium-chain fatty acids improve cognitive function in intensively treated type 1 diabetic patients and support in vitro synaptic transmission during acute hypoglycemia," *Diabetes*, cilt 58, no. 5, ss. 1237–1244, 2009
- [85] M. Milanski *et al.*, "Saturated fatty acids produce an inflammatory response predominantly through the activation of TLR4 signaling in hypothalamus: Implications for the pathogenesis of obesity," *J. Neurosci.*, cilt 29, no. 2, ss. 359–370, 2009

- [86] N. Stefan, K. Kantartzis, and H. U. Häring, “Causes and metabolic consequences of fatty liver,” *Endocr. Rev.*, cilt 29, no. 7, ss. 939–960, 2008
- [87] et al. Baek KH, Cho HJ, Kim SY, Effects of oleic acid supplementation on bone mineral density and bone marrow adiposity in ovariectomized rats. *Menopause*. 2016;23(3):330-336.
- [88] D. Garcia-Galiano, B. C. Borges, S. J. Allen, and C. F. Elias, “PI3K signalling in leptin receptor cells: Role in growth and reproduction,” *J. Neuroendocrinol.*, cilt 31, no. 5, ss. 1–8, 2019
- [89] P. Mera *et al.*, “Osteocalcin Signaling in Myofibers Is Necessary and Sufficient for Optimum Adaptation to Exercise,” *Cell Metab.*, cilt 23, no. 6, ss. 1078–1092, 2016
- [90] N. K. Lee *et al.*, “Endocrine Regulation of Energy Metabolism by the Skeleton,” *Cell*, cilt 130, no. 3, ss. 456–469, 2007
- [91] P. Ducy *et al.*, “Leptin inhibits bone formation through a hypothalamic relay: A central control of bone mass,” *Cell*, cilt 100, no. 2, ss. 197–207, 2000
- [92] C. W. Cheng, K. T. Tang, W. F. Fang, and J. D. Lin, “Synchronized expressions of serum osteopontin and B cell–activating factor in autoimmune thyroid disease,” *Eur. J. Clin. Invest.*, cilt 49, no. 7, ss. 1–10, 2019
- [93] R. Pastor, C. Bouzas, and J. A. Tur, “Beneficial effects of dietary supplementation with olive oil, oleic acid, or hydroxytyrosol in metabolic syndrome: Systematic review and meta-analysis,” *Free Radic. Biol. Med.*, cilt 172, no. June, ss. 372–385, 2021
- [94] L. Schwingshackl, A. M. Lampousi, M. P. Portillo, D. Romaguera, G. Hoffmann, and H. Boeing, “Olive oil in the prevention and management of type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis of cohort studies and intervention trials,” *Nutr. Diabetes*, cilt 7, no. 4, ss. e262-6, 2017
- [95] J. A. Chavez and S. A. Summers, “A ceramide-centric view of insulin resistance,” *Cell Metab.*, cilt 15, no. 5, ss. 585–594, 2012, doi: 10.1016/j.cmet.2012.04.002.
- [96] Bernal-Lopez RM, Olivares-Morales A, Rosado JL. Oleic Acid in the Modulation of Osteoporosis
- [97] R. C. ZAMBLAZI, R. PRZYBYLSKI, M. WEBER ZAMBLAZI, and C. BARBOSA MENDONÇA, “Fatty Acid Composition of Vegetable Oils and

Fats,” Bol. do Cent. Pesqui. Process. Aliment., cilt 25, no. 1, ss. 111–120, 2007



7. ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı Soyadı :Cemre Nur CEYLAN

Yabancı Dili :İngilizce

ÖĞRENİM DURUMU

Derece	Alan	Okul/Üniversite	Mezuniyet Yılı
Y. Lisans	Fizyoloji Anabilim Dalı	Düzce Üniversitesi	2023
Lisans	Fizyoterapi ve Rehabilitasyon	Bahçeşehir Üniversitesi	2018
Lise		Akçakoca Anadolu Öğretmen Lisesi	2014