

**SIÇANLARDA KISA, ORTA, UZUN ZİNCİRLİ YAĞ ASİTLERİNİN
BÜYÜME HORMONU, İNSÜLİN BENZERİ BÜYÜME FAKTÖRÜ
1, İNSÜLİN VE HORMONA DUYARLI LİPAZ DÜZEYLERİNE
ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

AYŞEGÜL EMİR

**YÜKSEK LİSANS TEZİ
FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**DANIŞMAN
DR. ÖĞR. ÜYESİ ÖZGE BEYAZÇİÇEK**

DÜZCE, 2024

T.C.
DÜZCE ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ

SIÇANLARDA KISA, ORTA, UZUN ZİNCİRLİ YAĞ ASİTLERİNİN
BÜYÜME HORMONU, İNSÜLİN BENZERİ BÜYÜME FAKTÖRÜ
1, İNSÜLİN VE HORMONA DUYARLI LİPAZ DÜZEYLERİNE
ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Ayşegül EMİR 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 Özge BEYAZÇİÇEK

Düzce Üniversitesi

Jüri Üyeleri

Dr. Öğr. Üyesi Özge BEYAZÇİÇEK

Düzce Üniversitesi

Prof. Dr. Şerif DEMİR

Düzce Üniversitesi

Doç. Dr. Ayhan ÇETİNKAYA

Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi

Tez Savunma Tarihi: 18/01/2024

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.

18 Ocak 2024

Ayşegül EMİR

TEŞEKKÜR

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

Tez çalışmam boyunca değerli katkılarını esirgemeyen Hocam Prof. Dr. Şerif DEMİR'e, Hocam Dr. Öğr. Üyesi Ersin BEYAZÇİÇEK'e en içten dileklerimle şükranlarımı sunarım. 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 sevgili dönem arkadaşlarıma ve dostlarıma sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Tüm eğitim hayatım boyunca yanımda olan, daima beni destekleyen çok sevdiğim annem Hanife EMİR'e babam İlhan EMİR'e kardeşlerim Melih Can EMİR ve Betül EMİR'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Bu tez çalışması, Düzce Üniversitesi BAP- 2023.04.01.1393 numaralı Bilimsel Araştırma Projesiyle desteklenmiştir.

18 Ocak 2024

Ayşegül EMİR

İÇİNDEKİLER

Sayfa No



LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ

ŞEKİL LİSTESİ.....	viii
ÇİZELGE LİSTESİ.....	ix
KISALTMALAR VE SİMGELER	x
ÖZET	xii
ABSTRACT	xiii
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	5
2.1. BÜYÜME HORMONU (GH, SOMATOTROPİN, SOMATOTROPİK HORMON, STH)	5
2.1.1. Büyüme Hormonu.....	5
2.1.2. Büyüme Hormonunun Sentezi.....	6
2.1.3. Büyüme Hormonu Salgısının Hormonal Kontrolü.....	8
2.1.4. Büyüme Hormonu Reseptörleri	9
2.1.5. Pankreas ve GH Arasındaki Hormonal İlişki	11
2.1.6. GH ve Glikoz Metabolizması Arasındaki İlişki	12
2.1.7. GH ve İnsülin Hormonu Arasındaki İlişki	14
2.1.8. Adipoz Doku ve GH Arasındaki Hormonal İlişki.....	14
2.1.9. GH ile IGF-1 Arasındaki İlişki	16
2.2. İNSÜLİN	16
2.2.1. İnsülin Sentezi ve Salgılanması.....	17
2.2.2. İnsülin Reseptörü	18
2.2.3. İnsülinin Etkileri.....	19
2.2.4. İnsülin Direnci.....	20
2.2.5. İnsülin Direnci ile GH Hormonu Arasındaki İlişki	21
2.2.6. İnsülin ile IGF-1 Hormonu Arasındaki İlişki.....	21
2.2.7. İnsülin ile HSL Hormonu Arasındaki İlişki	22
2.3. IGF-1 (İNSÜLİN BENZERİ BÜYÜME FAKTÖRÜ 1)	22
2.3.1. İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü 1	22

2.3.1.1. IGF-1 Kimyasal Yapısı.....	23
2.3.1.2. IGF-1 Geni.....	23
2.3.1.3. IGF Bağlayıcı Proteinler (IGFBP'ler)	24
2.3.2. IGF-1 Reseptörü ve Sinyal İletimi.....	24
2.3.3. IGF-1 Endokrin Fonksiyonu.....	25
2.4. HORMONA DUYARLI LİPAZ (HSL)	25
2.5. YAĞ ASİTLERİ (YA)	27
2.5.1. Kısa Zincirli Yağ Asitleri (KZYA)	29
2.5.2. Serbest Yağ Asitleri ve İnsülin hassasiyeti	31
2.5.3. Bütirik Asit	31
2.5.4. Orta Zincirli Yağ Asitleri (OZYA).....	33
2.5.5. Kaprilik Asit.....	34
2.5.6. Uzun Zincirli Yağ Asitleri (UZYA).....	35
2.5.7. Oleik asit (OA)	35
3. MATERYAL VE METOD.....	38
3.1. HAYVANLAR.....	38
3.2. MADDELER VE DOZLARI	38
3.3. DENEY GRUPLARI, MADDELER VE VERİLİŞ YOLLARI	38
3.4. HAYVANLARIN TARTILMASI.....	39
3.5. ÇALIŞMANIN SONLANDIRILMASI	39
3.6. ELISA TESTİ PROSEDÜRÜ	40
3.7. İSTATİSTİKSEL ANALİZLER	40
4. BULGULAR	41
4.1. KISA, ORTA, UZUN ZİNCİRLİ YAĞ ASİTLERİNİN GH SEVİYESİ ÜZERİNDEKİ ETKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ.....	41
4.2. KISA, ORTA, UZUN ZİNCİRLİ YAĞ ASİTLERİNİN İNSÜLİN SEVİYESİ ÜZERİNDEKİ ETKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ.....	43
4.3. KISA, ORTA, UZUN ZİNCİRLİ YAĞ ASİTLERİNİN IGF-1 SEVİYESİ ÜZERİNDEKİ ETKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ.....	44
4.4. KISA, ORTA, UZUN ZİNCİRLİ YAĞ ASİTLERİNİN HSL SEVİYESİ ÜZERİNDEKİ ETKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ.....	46
4.5. KISA, ORTA, UZUN ZİNCİRLİ YAĞ ASİTLERİNİN KAN GLİKOZ SEVİYESİ ÜZERİNDEKİ ETKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ	49

4.6. KISA, ORTA, UZUN ZİNCİRLİ YAĞ ASİTLERİNİN VÜCUT AĞIRLIK DEĞİŞİMİ ÜZERİNDEKİ ETKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ.....	51
5. TARTIŞMA	53
6. SONUÇ	58
7. KAYNAKLAR.....	59
ÖZGEÇMİŞ.....	77



ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa No

Şekil 2. 1. GH'nin endokrin düzenlenmesi ve terapötik blokaj [26].....	7
Şekil 2. 2. Büyüme hormonunun (GH) pulsatil salgılanmasını kontrol eden nöroendokrin faktörler [28].	8
Şekil 2. 3. GHR sinyal iletimi [26].	10
Şekil 2. 4. İnsülin sentezi ve salgılanma süreci [84].....	17
Şekil 2. 5. Adipoz depolamayı teşvik etmek için insülinin pleiotropik etkileri [98].	20
Şekil 2. 6. Büyüme hormonu eksen kaskadı [111].	23
Şekil 2. 7. Hormona duyarlı lipazın düzenlenmesi [148].	26
Şekil 2. 8. Üç ana kısa zincirli yağ asidi asetat (C2), propiyonat (C3) ve bütiratın (C4) kimyasal formülü, moleküler ağırlığı ve 3 boyutlu yapısı. (3 boyutlu yapıda atomlar beyaz renkte hidrojen, gri renkte karbon ve kırmızı renkte oksijen olarak görünür.) [154].	31
Şekil 2. 9. Bütiratın temel etkilerinin özeti ve kolon ve periferik dokulardaki potansiyel etki mekanizmaları; karaciğer, iskelet kası ve yağ dokusu [171].	32
Şekil 2. 10. Bütiratın iskelet kası fizyolojisi üzerindeki etkileri [171].	33
Şekil 2. 11. Kaprilik Asit (Oktanoik Asit) [177].	35
Şekil 2. 12. Oleik Asit [181].	36
Şekil 2. 13. Sızma zeytinyağının yağ asitleri profiline etkisi [182].	37
Şekil 4. 1. Kısa, orta, uzun zincirli yağ Asitlerinin GH seviyesi üzerine etkisi (*p<0,05, **p<0,01 ve ***p<0,001).	42
Şekil 4. 2. Kısa, orta, uzun zincirli yağ asitlerinin insülin seviyesi üzerine etkisi (*p<0,05).	44
Şekil 4. 3. Kısa, orta, uzun zincirli yağ asitlerinin IGF-1 seviyesi üzerine etkisi (*p<0,05, **p<0,01 ve ***p<0,001).	46
Şekil 4. 4. Kısa, orta, uzun zincirli yağ asitlerinin HSL seviyesi üzerine etkisi *p<0,05, **p=0,01 ve ***p<0,001).	48
Şekil 4. 5. Kısa, orta, uzun zincirli yağ Asitlerinin glikoz seviyesi üzerine etkisi (*p<0,05, **p<0,01 ve ***p<0,001).	50
Şekil 4. 6. Kısa, orta, uzun zincirli yağ asitlerinin vücut ağırlığı üzerindeki etkileri	52

ÇİZELGE LİSTESİ

Sayfa No

Çizelge 3. 1. Oluşturulan Gruplar ve Uygulamaların İçeriği.....	38
Çizelge 3. 2.Uygulama Prosedürü	39
Çizelge 4. 1. Kısa, orta, uzun zincirli yağ asitlerinin GH seviyesi üzerine etkisi ve grupların karşılaştırılmasına ait P değeri	41
Çizelge 4. 2. Kısa, orta, uzun zincirli yağ asitlerinin insülin seviyesi üzerine etkisi ve grupların karşılaştırılmasına ait P değeri	43
Çizelge 4. 3. Kısa, orta, uzun zincirli yağ asitlerinin IGF-1 seviyesi üzerine etkisi ve grupların karşılaştırılmasına ait P değeri	45
Çizelge 4. 4. Kısa, orta, uzun zincirli yağ asitlerinin HSL seviyesi üzerine etkisi ve grupların karşılaştırılmasına ait P değeri	47
Çizelge 4. 5. Kısa, orta, uzun zincirli yağ asitlerinin glikoz seviyesi üzerine etkisi ve grupların karşılaştırılmasına ait P değeri	49
Çizelge 4. 6. Kısa, orta, uzun zincirli yağ asitlerinin vücut ağırlığı üzerindeki etkileri ve grupların karşılaştırılmasına ait P değeri	51

KISALTMALAR VE SİMGELER

AA	Araşidonik asit
AdipoR	Adiponektin reseptörü
AG	Açillenmiş ghrelin
ALA	Alfa-linolenik asit
AMPK	AMP ile aktifleşen protein kinaz
ATP	Adenozin trifosfat
BHE	Büyüme hormonu eksikliği
cAMP	Siklik adenozin monofosfat
CNS	Merkezi sinir sistemi
CoA	Koenzim A
DEHB	Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu
DHA	Dokosaheksaenoik asit
EGFR	Epidermal büyüme faktörü reseptörü
EPA	Eikosapentaenoik asit
EPH	Efrin
ET-1	Endotelin
FAK	Fokal adezyon kinaz
GH	Büyüme hormonu
GHR	Büyüme hormonu reseptörü
GHRH	Büyüme hormonu salgılayan hormon
GHS	GH uyarıcıları
GLUT2	Glikoz taşıyıcı 2
GSK3	Glikojen sentaz kinaz 3
HSL	Hormona duyarlı lipaz
IGF-1	İnsülin benzeri büyüme faktörü-1
IGFBP	IGF-bağlayıcı protein
IMTG	İntramiyoselüler triaçilgliserol
IR	İnsülin reseptörü
IRS	İnsülin reseptör substratı
JAK2	Janus kinaz 2
KZYA	Kısa zincirli yağ asitleri
LBM	Yağsız vücut kütlesi
LC-PUFA	Çoklu doymamış yağ asitleri
LCT	Uzun zincirli trigliserit
MAP	Mitojenle aktive olan protein
MAPK	Mitojenle aktifleştirilen protein kinaz
MCT	Orta zincirli triasilgliserit
MEK	Mitojenle aktifleştirilen protein kinaz
MetS	Metabolik sendrom
MUFA	Tekli doymamış yağ asitleri
OEA	Oleoiletanolamid
OFA	Oligo doymamış yağ asitleri
OO	Zeytinyağı
OZYA	Orta zincirli yağ asitleri
PI3K	Fosfatidilinositol-3 kinaz
PKA	Protein kinaz A
PLC	Fosfolipaz C
PPARa	Peroksizom proliferatörle aktive olan reseptör alfa

PRL	Prolaktin
REM	Hızlı göz hareketi
SNAP	Sinaptozomal ilişkili protein
SOCS	Sitokin sinyal proteinleri
SREBP	Steroid düzenleyici element bağlayan protein
SST	Somatostatin
STAT	Sinyal dönüştürücü ve transkripsiyon aktivatörü
SWS	Yavaş dalga uykusu
SYA	Serbest yağ asidi
SYAR	Serbest yağ asidi reseptörü
TG	Fareleri Transgenik Fareler
TG	Trigliserit
UZYA	Uzun zincirli yağ asitleri
VAMP	Vezikülle ilişkili membran proteini
VDCC	Voltaja bağlı Ca^{2+} kanalları
VLDL	Çok düşük yoğunluklu lipoprotein

ÖZET

SIÇANLARDA KISA, ORTA, UZUN ZİNCİRLİ YAĞ ASİTLERİNİN BÜYÜME HORMONU, İNSÜLİN BENZERİ BÜYÜME FAKTÖRÜ 1, İNSÜLİN VE HORMONA DUYARLI LİPAZ DÜZEYLERİNE ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Ayşegül EMİR

Düzce Üniversitesi
Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, Fizyoloji Anabilim Dalı
Yüksek Lisans Tezi
Danışman: Dr. Öğr. Üyesi Özge BEYAZÇİÇEK

Ocak 2024, 76 sayfa

Kombine kısa (KZYA), orta (OZYA) ve uzun (UZYA) zincirli yağ asitlerinin büyüme hormonu (GH), insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1), insülin ve hormona duyarlı lipaz (HSL) gibi hormonların serum/doku konsantrasyonu üzerindeki etkilerine dair veriler azdır. Bu çalışmanın amacı kısa, orta ve uzun zincirli yağ asitlerinin kombine kullanımının GH, IGF, İnsülin ve HSL salgılanması üzerindeki etkilerini araştırmaktır. Bu amaçla çalışmada kısa zincirli yağ asitlerinden bütirik asit (BA), orta zincirli yağ asitlerinden kaprilik asit (KA) ve uzun zincirli yağ asitlerinden oleik asit (OA) kullanıldı. Çalışmada 56 adet erkek wistar cinsi sıçan kullanıldı. Sıçanlar rastgele kontrol grubu, bütirik asit grubu (BA), kaprilik asit grubu (KA), oleik asit grubu (OA), bütirik asit+kaprilik asit grubu (BA+KA), bütirik asit+oleik asit grubu (BA+OA), kaprilik asit+oleik asit grubu (KA+OA) ve bütirik asit+kaprilik asit+oleik asit grubu (BA+KA+OA) olmak üzere 8 alt gruba ayrıldı ve 21 gün süresince sıçanlara oral olarak uygulandı. Çalışma sonunda sıçanlardan alınan serum örneklerinden GH, IGF, İnsülin ve HSL düzeyleri ELİSA yöntemi ile belirlendi. BA uygulaması GH, IGF1, insülin seviyelerini düşürürken HSL seviyesi üzerinde anlamlı bir etkisi gözlemlenmedi. KA uygulaması HSL seviyesini artırırken GH, İnsülin ve IGF-1 seviyeleri üzerinde ise anlamlı bir etki saptanmadı. OA uygulaması GH, HSL seviyesini artırırken IGF-1 ve insülin üzerinde anlamlı bir etki göstermedi. KA uygulaması glikoz seviyesini artırırken BA ve OA uygulamaları glikoz seviyeleri üzerinde anlamlı bir etki göstermedi. BA, KA ve OA uygulamalarının ağırlık üzerine etkisi gözlemlenmedi. Yağ asitlerinin kombine uygulanması GH seviyesini artırırken, insülin, IGF-1 ve HSL seviyelerini azalttı. Sonuç olarak, kısa, orta ve uzun zincirli yağ asitlerinin GH, IGF-1, HSL ve insülin üzerindeki etkilerini gözleyebilmek için daha uzun süreli ve kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Bütirik asit, Kaprilik asit, Oleik asit, GH, IGF, İnsülin, HSL

ABSTRACT

INVESTIGATION OF THE EFFECTS OF SHORT, MEDIUM, LONG CHAIN FATTY ACIDS ON GROWTH HORMONE, INSULIN LIKE GROWTH FACTOR 1, INSULIN AND HORMONE SENSITIVE LIPASE LEVELS IN RATS

Ayşegül EMİR

Duzce University

Graduate School, Department of Physiology

Master's Thesis

Supervisor: Assist. Prof. Dr. Ozge BEYAZCICEK

January 2024, 76 pages

There are few data on the effects of combined short (SCFA), medium (MCFA) and long (LCFA) chain fatty acids on serum/tissue concentrations of hormones such as growth hormone (GH), insulin-like growth factor-1 (IGF-1), insulin and hormone-sensitive lipase (HSL). The aim of this study was to investigate the effects of combined use of short, medium and long chain fatty acids on GH, IGF, insulin and HSL secretion. For this purpose, butyric acid (BA) from short chain fatty acids, caprylic acid (CA) from medium chain fatty acids and oleic acid (OA) from long chain fatty acids were used. In the study, 56 male wistar rats were used. The rats were randomly divided into 8 subgroups as control group, butyric acid group (BA), caprylic acid group (CA), oleic acid group (OA), butyric acid+caprylic acid group (BA+CA), butyric acid+oleic acid group (BA+OA), caprylic acid+oleic acid group (CA+OA) and butyric acid+caprylic acid+oleic acid group (BA+CA+OA) and administered orally to rats for 21 days. At the end of the study, GH, IGF, insulin and HSL levels were determined by ELISA method in serum samples obtained from rats. BA administration decreased GH, IGF1, insulin levels, while no significant effect on HSL level was observed. CA administration increased HSL levels, but had no significant effect on GH, insulin and IGF-1 levels. OA treatment increased GH, HSL levels, but had no significant effect on IGF-1 and insulin levels. CA treatment increased glucose levels, while BA and OA treatments had no significant effect on glucose levels. BA, CA and OA treatments had no effect on weight. Combined administration of fatty acids increased GH levels, but decreased insulin, IGF-1 and HSL levels. In conclusion, more long-term and comprehensive studies are needed to observe the effects of short, medium and long chain fatty acids on GH, IGF-1, HSL and insulin.

Keywords: Butyric acid, Caprylic acid, Oleic acid, GH, IGF, Insulin, HSL

1. GİRİŞ

Yağ asitleri yağların yapı taşlarıdır ve sayıları 2 ile 34 arasında değişen karbon içermektedirler. Yağ asitleri yapısında bulunan karbon sayısına göre sınıflandırılırlar. Karbon sayısı altıdan azsa kısa zincirlidir. Altı ve on arasında karbon içeriyorsa orta zincirlidir. Ondan daha fazla karbon içeriyorsa uzun zincirlidir [1].

Kısa zincirli yağ asitleri (KZYA) 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 (asetik asit (C2), propiyonik asit (C3), bütirik asit (C4), valerik asit (C5) ve kaproik asit (C6)) kısa zincirli yağ asitleri, diyet ve bağırsak mikrobiyotasının kompozisyonuna bağlı olarak değişik miktarlarda üretilmektedir [2].

Bütirik asit, 4 karbonlu, renksiz, karakteristik kokulu, yağsı bir karboksilik asittir. Suda çözünür ve odada hafif uçucudur. "Tereyağı asidi" olarak da bilinen bütirik asit sütte doğal olarak bulunmaktadır. Bütirik asidin birçok hastalığın modülasyonunda önemli bir rol oynadığı bildirilmektedir [2].

Orta zincirli yağ asitleri (OZYA'lar), 6 ile 12 arasında karbona sahip yağ asitlerinden oluşurlar. Pankreas enzimlerine ve safra tuzlarına gereksinim duymadan sindirilebilirler. İnce bağırsağa ulaştıkları anda yağ asidi formundadırlar. Bu sebepten dolayı hemen karaciğere taşınırlar ve karaciğerde metabolize edilirler. Orta zincirli yağ asitlerinin son zamanlarda Tip 2 DM, epilepsi, anoreksiya nevroza, yağ metabolizması bozuklukları, obezite bozuklukları inflamatuvar bağırsak hastalıkları gibi bazı kronik hastalıklara çözüm olarak alternatif tedavi amaçlı kullanılabileceği düşünülmektedir [1].

Orta zincirli yağ asitleri, çoğunlukla süt ve süt ürünleri de dahil olmak üzere diyetteki trigliseritlerden kaynaklanır. Çoğunlukla glikoliz, lipogenez veya glukoneogenezin uyarılması üzerinde önleyici bir etki ile ortaya çıktığı gibi, karbonhidratların ve lipidlerin doku metabolizmasını modüle eder [3].

Kaprilik asit (oktanoik asit, C8: 0), kaproik asit (C6: 0) ve kaprik asit (C10: 0) orta zincirli doymuş yağ asitleri sınıfına aittir. OZYA'lar, süt ürünlerinde ve hurma çekirdeği ve hindistancevizi yağları gibi özel yağlarda bulunan karakteristik besin maddeleridir [4].

OZYA'ların metabolik özgülükleri, yağ dokusunda yüksek katabolizma ve düşük doku depolanmasına yol açan faydalı fizyolojik etkiler ile ilişkilendirilmiştir [5].

Aşırı kilolu insanlarda, OZYA'lardan zengin eşit kalorili diyetlerin alımının, uzun zincirli yağ asitleri açısından zengin benzer diyetlere kıyasla yağlanmayı azalttığı ve enerji tüketimini artırdığı gösterilmiştir [6].

Uzun zincirli yağ asitleri (UZYA) başta kas ve karaciğer olmak üzere birçok organ için ana enerji kaynağını temsil eder. Çoğu doku yalnızca küçük miktarlarda depo lipidleri içerdiğinden, enerji üretimi çoğunlukla yağ dokusundan olmak üzere sürekli yağ asitlerinin sağlanmasına bağlıdır. Yağ asitleri lipoliz yoluyla üretilir, kanda albümine bağlanarak taşınır ve plazma zarında bulunan taşıma proteinlerinin aracılık ettiği bir süreçte dokular tarafından alınır [7].

Diyabetli bireyler üzerinde araştırmalar kapsamında eikosapentaenoik asit (EPA) ve dokosaheksaenoik asit (DHA) içeren balık yağlarından elde edilen uzun zincirli çoklu doymamış yağ asitlerinden olan omega-3 yağ asitlerinin glisemik kontrolü etkilemediği fakat bu yağ asitlerinin diyabetli bireylerin lipid profilini iyileştirdiği ve bu etkisiyle trombosit agregasyonunu değiştirdiği ve kardiyovasküler mortaliteyi azalttığı sonucuna varılmıştır [8].

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 arttırırken, total kan kolesterol konsantrasyonunu düşürür. Ayrıca gastrointestinal sistemde besin öğelerinin emilimini kan glikoz ve insülin konsantrasyonlarını normal sınırlar içerisinde tutarak düzenler [9].

Büyüme hormonu (GH) ön hipofizde bulunan somatotrop hücrelerince salgılanan bir hormondur. Aynı zamanda 191 aminoasit içerir ve polipeptit yapıdadır. GH'nin en önemli işlevi lineer büyümeyi sağlamaktır. Hormonal etkilerini insulin benzeri büyüme faktörü-1(IGF-1) vasıtası ile gerçekleştirir. GH, amino asit alımını uyarıcı etkiye sahiptir. Doğrudan mRNA transkripsiyonunu ve translasyonunu hızlandırıcı etki gösterir ve protein yapımının artmasını sağlar. Enerji kaynağı olarak yağların kullanılmasını sağlar ve bu sebeple protein yıkımını azaltmış olurlar [10].

GH aynı zamanda yağ dokusundan serbest yağ asitlerinin serbestlenmesini sağlar ve asetil koenzim A'ya dönüşümünü kolaylaştırır. Bu yolla da enerji sağlamış olur. Büyüme hormonu proteinleri koruyucu etkisiyle büyümeyi ve gelişmeyi artıran önemli bir mekanizmadır. Hiperglisemik ve diyabetojenik etkilerini de karbonhidrat metabolizması üzerine gösterir. Hücrelere glikoz alımını azaltmaya sebep olur [10].

İnsülin benzeri büyüme faktörleri (IGF) etkilerini çoğunlukla lokal olarak gösteren ve özgül hücrelerde büyümeyi uyarıcı etkiye sahip küçük yapılı peptitlerdir. Primer aminoasit dizilimleri birbirlerine ve insan proinsüline benzer. Yapısal ve fonksiyonel bakıldığında büyüme faktörler ailesi üyeleridir. Büyüme hormonuna bağımlı peptit grubudur. Büyüme hormonunun anabolik etkilerine ve hücrenin mitoz ile bölünmesini sağlayan etkilere yol açarlar [11].

IGF-1, karaciğerde sentezlenir ve üretimi GH'nin kontrolü altındadır. Aynı zamanda kana sekrete edilir. IGF-1 periferel dokularda (örneğin kemik doku) da otokrin ve parakrin sentezlenmesini sağlar. IGF-1 ve IGF-2 birbirinden farklı reseptörlere sahiptir. İnsülin ve IGF-1 reseptörlerinin benzerlik oranı ise ortalama %38 civarındadır [11].

İnsülin hormonu pankreatik beta hücreleri tarafında üretilir ve granüllerde depo edilir. Daha sonra kana salınır. Kan glikoz düzeyinin artmasıyla beta hücreleri insülin salınımını uyarır. Salgılanma uyarısı devam ettiği sürece buna cevaben aktif insülin sentezi başlar. Glikoz, insülinin sentezlenmesini sağlayan ve salınımını uyaran en önemli etkidir. Otonomik sinir sisteminin gösterdiği kolinerjik etkiler ile glikozun pankreas hücre metabolizmasına olan etkileri birlikte etki göstererek beta hücrelerinden insülin salgılanmasını sağlar [12].

İnsülinin sekrete olmasını sağlayan maddelere örnek olarak intestinal hormonlar, bazı aminoasitler (arjinin, lösin) ve sulfonilüre grubu bazı ajanlar verilebilir. Fakat bu maddelerin insülin sentezi üzerine etkileri yoktur. Amino asitlerin transmembran ulaşımı, karaciğer ve iskelet kaslarında glikojen oluşumu, protein ve nükleik asit sentezi, glikozun trigliseridlere dönüşümü insülinin anabolik hormon olarak etki ettiği işlevlerdir. İnsülinin metabolizma üzerine başlıca işlevi; vücut ağırlığında büyük orana sahip kalp ve çizgili kas hücrelerine, fibroblast, yağ hücreleri üzerinden glikoz taşınmasını sağlamak ve transport hızını arttırmaktır [13].

İnsülin, lipoprotein lipaz aktivitesini uyarır ve dolaşımdan fazla miktarda trigliserit içeren şilomikronların temizlenmesini sağlar. Lipoprotein lipaz kasların ve yağ hücrelerinin

endotel kılcallarında bulunur ve dolaşımda bulunan lipoproteinlerdeki trigliseritleri hidroliz eder. Kas ve yağ hücrelerince oluşan bu yağ asitleri alınır, okside olurlar veya depolanırlar. İnsülin, lipoprotein lipazı adipoz dokuda aktive eder fakat iskelet kasında baskılar. İnsülin ayrıca serbest yağ asitlerinin tekrar trigliseritlere dönüşmesini uyarır. Bu durum, yağ hücrelerine insülin bağımlı mekanizma ve glikozun geçişi ile olur [13].

Hormona duyarlı lipaz (HSL), triaçilgliseroller, diaçilgliseroller, monoaçilgliseroller ve kolesteril esterlerin yanı sıra diğer lipid ve suda çözünür substratları hidrolize edebilen hücre içi nötr bir lipazdır. HSL aktivitesi translasyon sonrası fosforilasyon ve ayrıca translasyon öncesi mekanizmalar tarafından düzenlenir. Enzim, yağ dokusunda ve steroidojenik dokularda yüksek düzeyde eksprese edilir; kalp ve iskelet kası, makrofajlar ve adacıklarda daha düşük miktarlarda eksprese edilir [14].

Literatürde kombine kısa, orta ve uzun yağ asitlerinin GH, IGF, insülin ve HSL gibi hormonların serum/doku konsantrasyonu üzerindeki etkilerine dair veriler azdır. Aynı zamanda yağ asidi çeşidinin GH, IGF, İnsülin ve HSL salgılanması üzerindeki sinerjik etkilerini değerlendiren yayınlanmış herhangi bir yayına literatürde rastlanılmamıştır. Bu çalışmanın amacı kısa, orta ve uzun zincirli yağ asitlerinin GH, IGF, İnsülin ve HSL düzeylerine etkisinin araştırılmasıdır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. BÜYÜME HORMONU (GH, SOMATOTROPİN, SOMATOTROPİK HORMON, STH)

2.1.1. Büyüme Hormonu

İnsan büyüme hormonu (GH), hipotalamusun kontrolünde hipofiz bezinden salgılanan peptit bir hormondur. GH reseptörüne bağlanarak doğrudan etkilere neden olarak veya GH etkilerinin en önemli aracısı olan insülin benzeri büyüme faktörü I'n (IGF-I) üretimini başlatarak etki eder. Büyüme hormonu öncelikle çocuklarda ve ergenlerde uzunlamasına büyümeyi teşvik eder. Ancak yetişkin yaşamı boyunca çeşitli önemli metabolik işlevlere de sahiptir [15].

İnsan büyüme hormonu (GH) ilk olarak 1945'te insan hipofiz bezinden izole edildi ve hipopitüitarizmli çocukların büyümesini desteklediği bulundu. Hipopitüitarizmi olan kişilerde GH kullanımında artan yağsız vücut kütlesi, artan güç ve artan egzersiz kapasitesi görülmektedir [16].

Büyüme hormonu yağsız vücut kütlesini artırır, yağ kütlesini azaltır, egzersiz toleransını ve maksimum oksijen alımını artırır, kas gücünü artırır ve doğrusal büyümeyi geliştirir. GH uyarıcıları (GHS'ler), çocuklarda büyüme hızını artırabilir, iştahı canlandırabilir, zayıf durumdaki ve obez bireylerde yağsız kütleyi geliştirebilir, kemik döngüsünü azaltabilir, yağlanmayı artırabilir, serbest kütle ve uykuyu iyileştirir. Fakat insülin duyarlılığındaki azalmalar nedeniyle kan şekerinde artışlara sebep olabilir [17].

GH yüksekliği; protein sentezini, doku büyümesini ve hücre çoğalmasını düzenleme gibi işlevlerine ek olarak, metabolizma üzerinde derin etkiler gösterir. Bu bağlamda GH, beyaz yağ dokusunda lipolizi uyarır ve insülinin glisemik kontrol üzerindeki etkilerini antagonize eder [18]. Çok sayıda beyin bölgesinde, özellikle metabolizmayı kontrol eden hipotalamik çekirdeklerde, GH'ye duyarlı nöronlar geniş bir dağılım göstermektedir. GH; Beynin gıda alımı, enerji harcaması ve glisemi ve nöroendokrin değişikliklerinin düzenlenmesinde önemlidir [18].

Büyüme hormonu, etkilerinin tümü olmasa da bir kısmı insülin benzeri büyüme faktörü-I (IGF-I) aracılığıyla gerçekleşir. Hem GH hem de IGF-I, büyüme ve kemik metabolizmasının düzenlenmesinde önemli roller oynar ve dolayısıyla kemik kütlesinin

düzenleyicileridir [19]. Kemik kütlesi, çocukluk boyunca istikrarlı bir şekilde artar ve 20'li yaşların ortalarında zirveye ulaşır. Akabinde yaşamın ileri dönemlerinde hızlanan yavaş bir düşüş yaşanır. Çocukluk döneminde kemik kütlesindeki birikim, kemik büyümesi ve kemiğin yeniden şekillenmesinin bir kombinasyonudur. Kemik remodelingi, osteoblastlar tarafından yeni kemik oluşumu ve osteoklastlar tarafından kemik rezorpsiyonu sürecidir. GH doğrudan ve IGF-I aracılığıyla osteoblast proliferasyonunu ve aktivitesini uyarır, kemik oluşumunu teşvik eder. Ayrıca osteoklast farklılaşmasını ve aktivitesini uyararak kemik erimesini destekler [19].

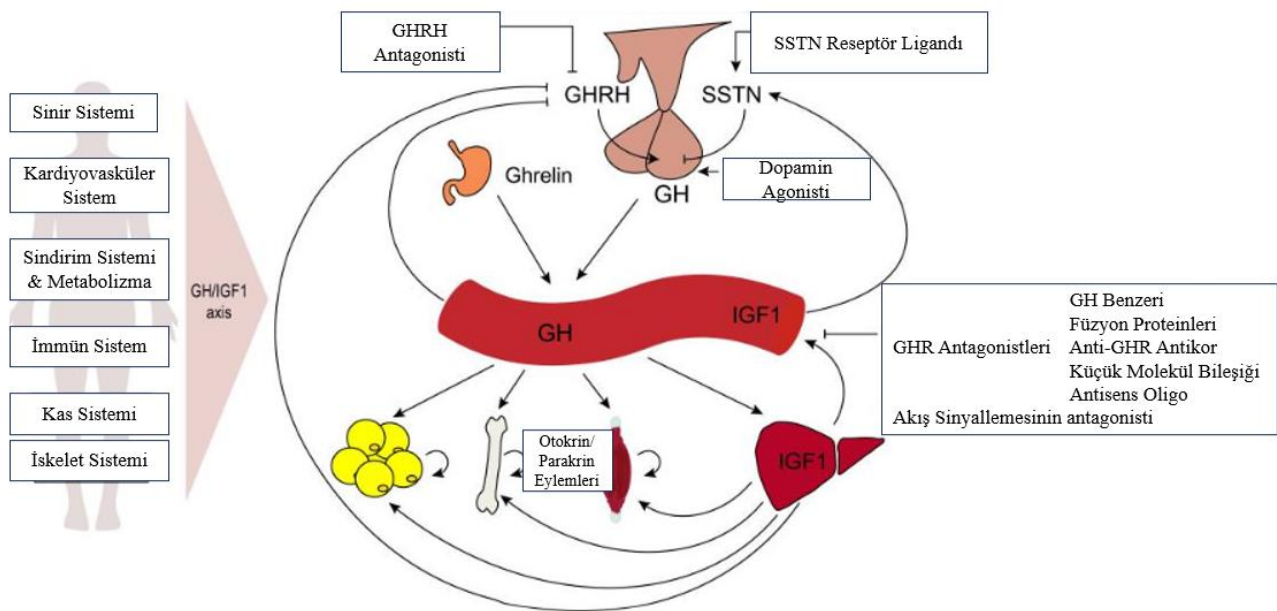
GH'nin yokluğu, kemiğin yeniden şekillenmesinde azalmaya ve kemik mineral yoğunluğunun kademeli olarak kaybolmasına neden olur. Kemik büyümesi öncelikle epifiz büyüme plakalarında meydana gelir ve kondrositlerin çoğalması ve farklılaşmasının bir sonucudur. GH'nin bu kondrositler üzerinde doğrudan etkileri vardır, ancak bu işlevi öncelikle bu hücrelerin çoğalmasını ve matris üretimini uyaran IGF-I aracılığıyla düzenler. GH eksikliği, kemik büyümesini ve dolayısıyla kemik kütlesinin birikmesini ciddi şekilde sınırlar [19].

2.1.2. Büyüme Hormonunun Sentezi

GH, ön hipofizin somatotrop hücrelerinden pulsatil bir şekilde salınır. Salınım öncelikle hipotalamik hormonlar, büyüme hormonu salgılayan hormon (GHRH; pozitif düzenleme) ve somatostatin (negatif düzenleme) tarafından düzenlenir (Şekil 2.1) [20].

Büyüme hormonu salgılayan hormon (GHRH), somatotrop hücrelerde G protein-bağlı reseptör (GHRHR) ile etkileşime girerek siklik adenosin monofosfat (cAMP) sinyal yolunu aktive eden ve GH mRNA transkripsiyonunun ve salınımının artmasına yol açan bir peptid hormonudur. GHRH, hipofiz bezine özgü POU homeodomain transkripsiyon faktörü Pit-1'i yukarı regüle eder ve bu da GH1, GHRHR ve Pit -1'i transkripsiyonel olarak yukarı regüle eder. Somatotrop hücrelerde GHRHR sinyalinin aktivasyonu aynı zamanda hücre dışı Ca^{2+} akışının bir sonucu olarak GH'nin salgı keseciklerinden salınmasını da indükler [20]. Kısa ve uzun geri besleme döngülerinden oluşan karmaşık bir dizi, GH salgılanmasını olumsuz yönde düzenler. Dolaşımdaki artan GH ve IGF1 seviyeleri, somatostatin reseptörleri ile etkileşime giren ve ön hipofizden GH salgılanmasını inhibe eden somatostatin salınımını uyarır [20].

Dolaşıma salındıktan sonra GH, hücre yüzeyindeki GHR'nin yanı sıra karaciğer, kas, kemik ve yağ dokusu gibi hedef dokulardaki ilgili prolaktin reseptörüne bağlanır ve onu aktive eder. Hedef dokulardan, özellikle de karaciğerden salgılanan insülin benzeri büyüme faktörü 1'in (IGF1) temel düzenleyicisidir. Artan serum GH ve IGF1, GHRH'nin inhibisyonuna, somatostatin salınımına ve sonuç olarak hipofizden GH salgısının inhibisyonuna yol açan geri bildirim döngüleri üretir. Endokrin sistem ana salgı yolu olmakla birlikte, GH ayrıca otokrin ve parakrin etkilere sahip olduğu birçok ekstrapituiter dokuda da eksprese edilir [23-25].



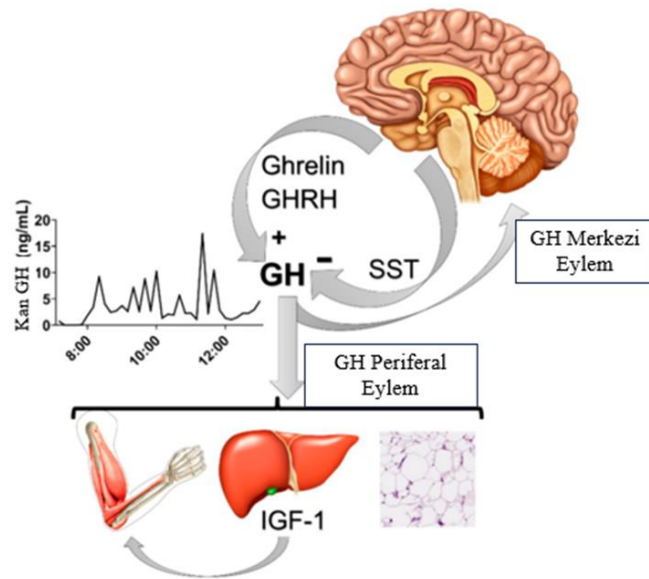
•

7

2.1.3. Büyüme Hormonu Salgısının Hormonal Kontrolü

Somatotrop hücreler tarafından büyüme hormonu salgılanması; hipotalamik düzenleyici peptidler, hedef bez hormonları ve parakrin veya otokrin tarzda etki eden çeşitli büyüme faktörleri arasındaki etkileşime bağlıdır (Şekil 2.2). Büyüme hormonu salgılayan hormonun (GHRH'nin) reseptörüne bağlanması, protein kinaz A'nın (PKA) aktivasyonuna yol açmaktadır. GHRH hem hipofiz hücrelerinde hem de GHRH reseptörünü aşırı eksprese eden bir hücre hattında mitojenle aktive olan protein (MAP) kinazı aktive etmektedir [27].

Büyüme hormonu salgılatıcı reseptörün endojen ligandı olan Ghrelin hem sıçanlarda hem de insanlarda plazma GH seviyeleri üzerinde belirgin bir uyarıcı etki göstermektedir. Aynı zamanda, GH salgılanmasının beslenme durumundan önemli ölçüde etkilenmektedir. Leptin, GH salgılanmasının düzenlenmesinde yer alan ve böylece büyüme ve metabolizma için entegre bir düzenleyici sistem sağlayan, yağ dokusu tarafından üretilen önemli bir sinyal olarak ortaya çıkmıştır [27].



Şekil 2. 2. Büyüme hormonunun (GH) pulsatil salgılanmasını kontrol eden nöroendokrin faktörler [28].

Ghrelin ve GH salgılayan hormon (GHRH), hipofiz GH salgılanmasını uyarırken, somatostatin (SST) bunu inhibe eder [28].

GH, karaciğerden insülin benzeri büyüme faktörü 1 (IGF-1) salgılanmasının uyarılmasının somatik büyümenin kontrolünde önemli bir rol oynadığı merkezi ve periferik etkilere (örneğin karaciğer, kas ve beyaz yağ dokusu üzerinde) sahiptir [28].

2.1.4. Büyüme Hormonu Reseptörleri

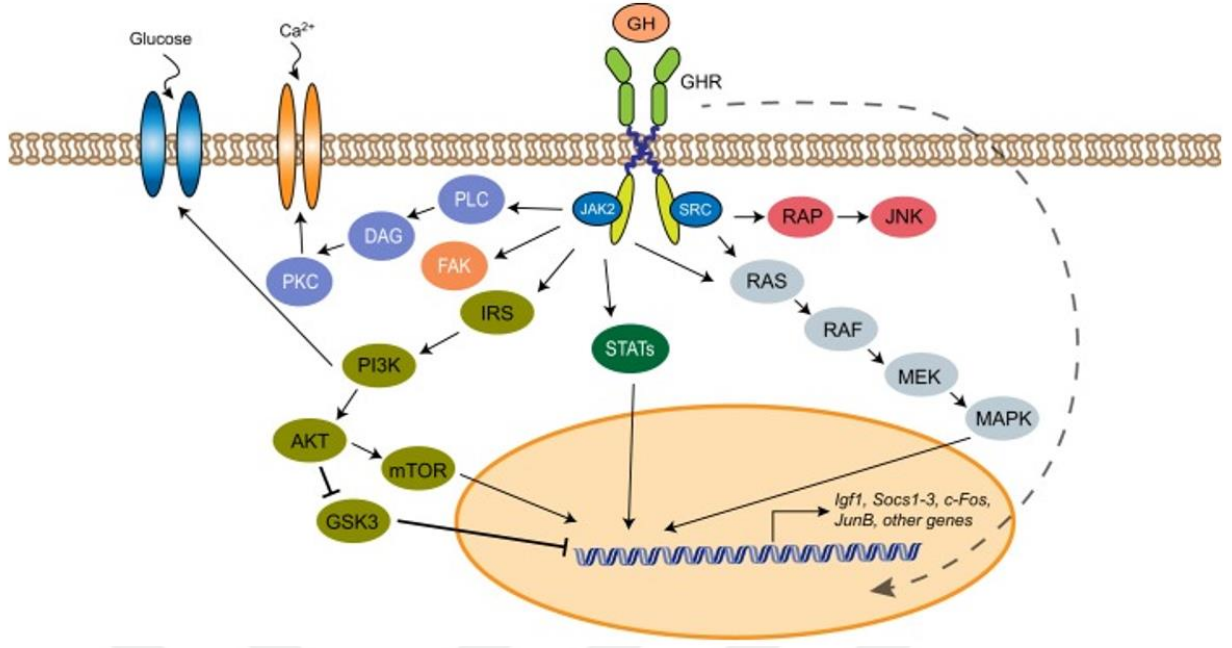
Büyüme hormonu reseptörü (GHR), içsel kinaz aktivitesinden yoksun olan ve aktivasyon için reseptör olmayan tirozin kinaz Janus kinaz 2'nin (JAK2) görevlendirilmesini gerektiren bir tip I sitokin reseptörüdür [29-32].

Önemli kanıtlar aynı zamanda SRC ailesi kinazlarının, özellikle LYN'nin reseptöre alındığını da desteklemektedir. Bu kinazlar GHR sinyal iletimine katılır [29] [30].

Predimerize edilmiş bir GHR homodimeri, reseptör için farklı afinitelere sahip olan iki bağlanma bölgesi aracılığıyla GH ligandı ile etkileşime girer. Bağlanma, reseptör transmembran alanında rotasyonel bir değişikliğe yol açar, bu da reseptörün sitoplazmik alanıyla bağlantılı iki JAK2 molekülünün transfosforilasyonuna ve aktivasyonuna yol açar [33] [34].

Fosforile edilmiş JAK2 daha sonra GHR'nin sitoplazmik alanındaki tirozinleri fosforile eder ve bu sinyal moleküllerinin reseptöre alımını kolaylaştırır. GH tarafından aktive edilen birincil sinyal yolu, JAK-STAT (sinyal dönüştürücü ve transkripsiyon aktivatörü) yoludur (Şekil 2.3) [31].

GH sinyaliyle aktive edilen STAT molekülleri STAT1, 3, 5a ve 5b'dir. Kullanılan diğer anahtar sinyal yolları, mitojenle aktifleşen protein kinaz (MAPK) ve fosfatidilinositol 3-kinaz/AKT/rapamisininin memeli hedefi (PI3K/AKT/mTOR) yollarının yanı sıra JAK2 ile etkileşime giren bir iskele proteini olan SH2B1β'dir ve hücre iskeletinde GH'nin neden olduğu değişikliklere aracılık eder [31].



Şekil 2. 3. GHR sinyal iletimi [26].

Aktive edildikten sonra GHR sinyal iletimi, sitokin sinyal proteinleri 1-3'ün (SOCS1-3) baskılayıcısı tarafından aşağı doğru düzenlenir; bunlar reseptörün yaygınlaşmasını ve bozulmasını kolaylaştıran negatif düzenleyicilerdir. Reseptörün aşağı regülasyonu ayrıca çeşitli protein tirozin fosfatazlar ve aktive edilmiş STAT'ların protein inhibitörü (PIAS) tarafından fosforilasyon yoluyla da meydana gelir [29]. İnsan GH'si, GHR'yi aktive etmenin yanı sıra, ikinci bir sitokin reseptörü olan prolaktin reseptörünü bağlayabilir ve aktive edebilir [35]. GHR ayrıca diğer birçok büyüme faktörü ve hormon reseptörüyle çapraz iletişim kurar ve/veya kompleksler oluşturur (Şekil 2.5). GH, epidermal büyüme faktörü reseptörünün (EGFR) fosforilasyonunu artırır ve aşağı yönde ERK sinyalini destekler [36-38]. GH uyarımı ile aktive edilen ve çözünebilir bir IGF1 reseptörü hücre dışı alan fragmanı tarafından inhibe edilen bir GHR-JAK2-IGF1 reseptör kompleksinin olduğu öne sürülmüştür [39] [40]. Androjen reseptörü aynı zamanda prostat kanseri hücrelerinde STAT5 ve SOCS2 seviyesinde GH sinyalleme ile çapraz iletişim kurar [41].

Yakın zamanda, Efrin (Eph) reseptör tirozin kinaz ailesinin bir üyesi olan EphA4'ün GHR ile etkileşime girebileceği de gösterilmiştir [42]. EphA4'ün GHR ve JAK2 ile bir kompleks oluşturduğu ve GH'ye yanıt olarak IGF1 üretimini arttırdığını görülmüştür [42]. Ayrıca Stuart Frank'ın laboratuvarında yapılan son çalışmalar, GHR ve prolaktin reseptörünün, bazı hücre hatlarında GH sinyal iletimini etkileyebilecek

karmaşık heteromultimerik yapılar oluşturduğunu göstermiştir [43] [44].

Sentetik büyüme hormonu salgılatıcıları (GHS), büyüme hormonu salgılatıcı reseptörüne (GHS-R) bağlanarak büyüme hormonu salınımını uyarır. Bu reseptörün endojen ligandı olan Ghrelin, GH sekresyonunu kontrol eden yeni bir endokrin yolun parçasıdır. Bununla birlikte, ghrelin/GHS-R sisteminin ana fizyolojik işlevi, enerji homeostazının kontrolü ile ilgilidir. GHS-R, G-proteinine bağlı reseptörler ailesine aittir [45]. Büyüme hormonu salgılatıcı reseptörünün (GHSR) sentetik agonistleri, yaşlılarda GH salınımının pulsatil modelini canlandırır ve obez deneklerde yağsız kütleyi arttırır, ancak yağ kütlesini arttırmaz [46].

2.1.5. Pankreas ve GH Arasındaki Hormonal İlişki

GH reseptörü aracılığıyla hareket eden büyüme hormonu, karbonhidrat metabolizmasında ve doğum sonrası büyümeyi desteklemede önemli rol oynamaktadır. Yapılan bir çalışmada GHR geni eksikliği olan (GHR $-/-$) farelerin, ciddi büyüme geriliği ve orantılı cücelik sergilediği görüldü. Büyüme hormonu eylemlerinin fizyolojik düzeyini değerlendirmek için GHR $-/-$ fareleri, glikoz metabolizması ve pankreatik adacık işlevindeki fenotiplerini araştırmak için kullanıldığında yetişkin GHR $-/-$ farelerinin kan şekeri, insülin seviyelerinde ve insülin mRNA birikiminde önemli düşüşler görüldü [47]. Pankreas bölümlerinin immünohistokimyasal analizi, adacıkların önemli ölçüde daha küçük olmasına rağmen normal dağılımını gösterdi. GHR $-/-$ farelerde bulunan adacıkların ortalama boyutu, vahşi tip yavrulardakinin yalnızca üçte biri kadardı. GHR $-/-$ farelerde Toplam β -hücre kütlesi, 4,5 kat azaldı , bu onların vücut boyutlarındaki azalmadan önemli ölçüde daha fazlaydı [47]. Pankreatik adacık kütlesindeki bu azalmanın, proliferasyon ve hücre büyümesindeki azalmalarla ilişkili olduğu görüldü. Büyüme hormonu sinyalinin pankreas adacık boyutunu korumak, adacık hormonu üretimini uyarmak ve normal insülin duyarlılığını ve glikoz homeostazını sürdürmek için gerekli olduğu görüldü. Büyüme hormonu reseptör geninin bozulması, farelerde pankreas adacık boyutunun azalmasına ve insülin duyarlılığının artmasına neden olmaktadır [47]. Pankreas adacık β hücrelerinin işlev bozukluğu ve yıkımı, diyabetin ayırt edici özelliğidir. β hücre büyümesini ve antiapoptozu düzenleyen hücre sinyallerinin daha iyi anlaşılması, β hücre kütlesinin korunması ve genişletilmesi yoluyla diyabet için terapötik stratejilerin geliştirilmesine olanak sağlamaktadır. GH ve IGF-I, karmaşık bir fizyolojik ilişkiyi paylaşır ve her ikisi de β -hücre fonksiyonunda yer alır. GH ve IGF-I, biyolojik etkilerini, ilgili reseptörlere (GHR ve IGF-IR) bağlanarak ve ardından

sinyal yollarına bağlanarak gösterir [48].

Yapılan bir çalışmada, kültürlenmiş β -hücrelerinin potansiyel GH-IGF-I sinyalizasyonu üzerine etkileri araştırılmıştır. GH; spesifik olarak GHR, Janus kinaz 2 (GH/GHR sinyallemesine bağlı reseptör olmayan bir kinaz) ve IGF-IR içeren bir protein kompleksi oluşumunu desteklemektedir [48]. Ayrıca GH ve IGF-I hem sinyal transdüserini hem de transkripsiyon 5 ve Akt yollarının aktivatörünü sinerjistik olarak aktive eder. Eşzamanlı olarak, β -hücreleri daha güçlü bir şekilde çoğalır ve tek başına GH veya IGF-I'e karşı kombinasyon halinde GH ve IGF-I'e maruz kaldıklarında serum yoksunluğunun neden olduğu apoptozdan daha iyi korunur. GH ve IGF-I tarafından arttırılmış proliferatif etkiler, izole edilmiş adacıklarda doğrulanmıştır [48].

Pankreatik Langerhans adacıklarındaki insülin üreten β hücrelerinin fonksiyon bozukluğu ve yıkımından kaynaklanan bozulmuş insülin sekresyonu, diyabette hipergliseminin gelişiminde merkezi bir rol oynar [49]. Tip 2 diyabet (en yaygın tip), ilerleyici β hücre fonksiyon bozukluğu ve β hücre kütlelerinde azalma ile karakterizedir [50] [51]. β hücre kütlelerinin, β hücre büyümesi (önceden var olan β hücrelerinden replikasyon ve öncü hücrelerden neogenez) ile β hücre ölümü (apoptoz ve nekroz) arasındaki sabit bir denge tarafından yönetildiği iyi bilinmektedir [52]. β -hücre kütlesi metabolik duruma ve insülin talebine yanıt olarak değişir. Artan kanıtlar, IGF-I ve GH gibi büyüme faktörlerinin ve hormonların, β hücresi büyümesi, hayatta kalma, farklılaşma ve insülin salgılanmasının önemli araçları olduğunu göstermektedir [53-56]. Bununla birlikte, altta yatan sinyal iletim yolları tam olarak anlaşılamamıştır. Bu nedenle, β hücre çoğalmasına ve antiapoptoza katkıda bulunan sinyalleme hususlarının daha iyi anlaşılması, β hücre kütlelerinin korunması ve genişletilmesi yoluyla diyabet için terapötik stratejilerin geliştirilmesine izin vermek açısından gerekli olacaktır [48].

Sonuç olarak; GH'nin spesifik olarak β hücrelerinde GHR-JAK2-IGF-IR protein kompleksinin oluşumunu indüklediği, GH ve IGF-I'in, akut β hücre sinyallemesinde sinerji oluşturduğu, GH ve IGF-I'in birlikte tedavisinin β hücre büyümesini ve antiapoptozu artırdığı, β hücrelerinde IGF-IR'nin yıkılmasının, GH'nin neden olduğu STAT5 aktivasyonunu duyarsızlaştırdığı görülmüştür [48].

2.1.6. GH ve Glikoz Metabolizması Arasındaki İlişki

Büyüme hormonunun (GH) insanlarda pleiotropik fonksiyonları vardır. GH/insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-I) eksen, doğum sonrası büyümenin ana

düzenleyicisidir, ancak vücut kompozisyonunun, kas ve kemik metabolizmasının düzenlenmesi gibi başka temel metabolik etkilere de sahiptir. Ayrıca, emilim sonrası durumda, GH, metabolizmayı glikoz ve proteinden lipit kullanımına değiştirmek için esas olarak lipolizi ve lipit oksidasyonunu uyararak etki eder. Yapılan çalışmalarda, GH uygulamasını lipoliz ve aynı zamanda insülin direnci ve nispeten kalıcı hipergliseminin takip ettiği bildirilmektedir [57-59]. GH'nin indüklediği lipoliz, özellikle kaslarda insülinle uyarılan glikoz alımını inhibe ederek, GH'nin insülin karşıtı etkilerinin en önemli belirleyicisi olarak görünmektedir [60] [61]. GH aynı zamanda; kastan veya yüksek tek kullanımlık serbest yağ asitlerinden kaynaklanan periferik insülin duyarlılığındaki bozulma sonucunda sağlıklı insanlarda hepatik insülin duyarlılığını azaltabilir ve hiperinsülineminin anti-lipolitik etkilerini dengeleyebilir. Bu etkilerin bazıları doğrudan eylemlerdir, diğerleri ise IGF-I aracılığıdır [57].

Gece GH'nin hormonal salınımı ve glikoz kontrolü, belirli uyku aşamalarının oluşumuna bağlıdır [62]. İnsan uykusu, hızlı göz hareketi (REM) uykusundan ve REM olmayan (NREM) uykunun 1, 2 ve 3. aşamalarından oluşur. REM dışı uykunun daha derin evresi sırasında, yani yavaş dalga uykusu (YDU) veya evre NREM 3 sırasında, hem uyanırken hem de REM uykusuna göre beyin glikoz kullanımı ve sempatik sinir aktivitesi azalır ve parasempatik sinir aktivitesi artar. Hipofiz-adrenal aktivite inhibe edilirken, YDU büyüme hormonu (GH) seviyelerinde güçlü yükselmelerle ilişkilidir [63]. Bu nedenle, YDU toplam vücut glikoz regülasyonunda önemli bir rol oynamaktadır [64].

GH doğrudan ve IGF-I, insülin ve serbest yağ asitlerinin (SYA) uyarılması yoluyla anabolik etkiler gösterir [57]. GH'nin neden olduğu IGF-I ve insülin uyarımı; anabolik depolama ve yağsız vücut kütlelerinin (LBM), yağ dokusu ve glikojen rezervlerinin büyümesi için önemlidir. Açlık ve diğer katabolik durumlar sırasında, GH ağırlıklı olarak SYA'nın salınımını ve oksidasyonunu uyarır, bu da glikoz ve protein oksidasyonunun azalmasına ve LBM ve glikojen depolarının korunmasına yol açar. GH'nin en belirgin metabolik etkisi, lipoliz ve SYA düzeylerinde belirgin bir artıştır [57].

Açılmış ghrelin (AG), GH salgılatıcı reseptör tip 1a'nın doğal bir ligandı olarak keşfedilmiştir ve şimdi önemli bir oreksijenik faktör olarak kabul edilmektedir. GH sekresyonunun ve iştahın uyarılmasının yanı sıra, insülin sekresyonunun, glikoz ve lipid metabolizmasının modülasyonu dahil olmak üzere başka merkezi ve periferik eylemler gerçekleştirir [65]. İnsanlarda AG'ye sürekli maruz kalma, somatotrop sekresyonunu artırır ama aynı zamanda lipolizi inhibe etmesine rağmen glikoz metabolizmasını

kötüleştirebilir [65].

2.1.7. GH ve İnsülin Hormonu Arasındaki İlişki

Büyüme hormonu (GH), insülin duyarlılığının önemli bir modülatörüdür. Bu modülatör etkide birden fazla mekanizmanın yer aldığı görülmektedir. GH, doğrudan insülin reseptörü (IR) ile etkileşime girmez, ancak GH fazlalığı durumları, genel olarak IR seviyelerinde bir azalmaya ve kinaz aktivitesinde bozulmaya neden olan hiperinsülinemi ile ilişkilidir [66].

GH, insülinin tersi yönde hareket eden, karaciğer ve böbrekler tarafından glikoz üretimini artıran ve periferik dokulardan glikoz alımını azaltan, dolayısıyla hiperglisemik bir hormon olan insülin karşı düzenleyici hormonlardan biridir. Akromegalide olduğu gibi fazla olduğunda glikoz intoleransına ve diyabete neden olur [67]. Beklendiği gibi, GH eksikliği olan hastalarda özellikle erken çocukluk döneminde hipoglisemi görülür, ancak GH aynı zamanda bir lipolitik hormon olduğundan, bu hastalar daha yüksek vücut yağ yüzdeleri ile obez hale gelmektedir [67].

Büyüme hormonu eksikliği olan yetişkinlerde artan insülin duyarlılığı, büyüme hormonu replasman tedavisi ile azaltılır. Uzun süreli büyüme hormonu replasman tedavisinin büyüme hormonu eksikliği (BHE) hastalarında artan insülin duyarlılığında, önemli bir azalmaya neden olduğu görülmüştür [68].

Metabolik olarak GH, katabolik etkisinin depolanmış trigliseritlerin serbest yağ asitlerine (SYA) parçalanmasına neden olduğu adipoz dışındaki çoğu dokuda anabolik etkiyi destekler. GH, çeşitli moleküler yollar yoluyla insülin etkisini antagonize eder. Kronik GH salgısı, insülinin anti-lipolitik etkisini baskılar ve sistemik dolaşıma SYA akışını artırır; böylece insülin direnci de dahil olmak üzere patofizyolojik sorunlara neden olan lipotoksisteyi teşvik eder [69].

2.1.8. Adipoz Doku ve GH Arasındaki Hormonal İlişki

Büyüme hormonu salgılatıcıları (GHS'ler), GH salgılanmasını ve gıda alımını uyarır. GHS reseptörü (GHS-R) mRNA'sı, esas olarak hipotalamusun arkuat çekirdeğinde (Arc), ventromedial çekirdeğinde ve hipofizde tanımlanmıştır [70].

Adiponektin; antidiyabetik, antiaterojenik, antiinflamatuvar ve antianjiyojenik özellikler sergileyen, adipokinler olarak bilinen adipoz dokuyla ilgili hormon ailesinin bir üyesidir. Adiponektin etkileri, birincil olarak, çeşitli dokularda eksprese edilen iki

reseptöre, AdipoR1 ve AdipoR2'ye bağlanma yoluyla aracılık eder. Benzer şekilde, adiponektin ekspresyonu adipositlerde ve ayrıca tavuk hipofizi dahil olmak üzere çeşitli ekstra adipoz dokularda tespit edilmiştir. Adipositlerde adiponektin salgılanması ve adiponektin reseptörü ifadesinin hipofiz hormonları tarafından düzenlendiği gösterilmiştir [71]. Adiponektinin hem GH hem de luteinleştirici hormon (LH) sekresyonu üzerindeki etkilerine bakıldığında adiponektinin, kısa süreli (4 saat) uygulandığı hücre kültürlerinde hem grelin kaynaklı GH salınımını hem de GnRH ile uyarılan LH salınımını inhibe ettiği görülmüştür [71].

GH eksikliği olan yetişkinlerde GH replasmanı, metabolik durumda bir iyileşme ile sonuçlanır. GH, GH eksikliği olmayan obez yetişkinlerde visseral adipoziteyi de azaltabilir. Kan IGF-I düzeyi düşük olan erkeklerde suprafizyolojik GH tedavisinin metabolik sendrom ve visseral adipozite üzerindeki etkilerine ve GH tedavisi kesildikten sonra bu etkilerin kalıcılığına bakıldığında; GH tedavisi sırasında açlık insülini, glikoz ve insülin direnci için kantitatif insülin duyarlılığı kontrol indeksinin arttığı görüldü [72]. GH'nin şişmanlık ve visseral adipozite üzerindeki etkilerinin, GH'nin kesilmesinden kısa bir süre sonra ortadan kalktığı görüldü. Ancak ağırlıklarının, başlangıca göre ve plasebo grubuyla karşılaştırıldığında artmaya devam ettiği görüldü. Bu veriler, GH tedavisinin visseral yağlanmada küçük ama istatistiksel olarak anlamlı düşüşler ve yağsız kütle ve vücut ağırlığında artış ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Visseral olarak obez deneklerde, suprafizyolojik GH uygulamasının etkili bir tedavi olmadığı görüldü. [72].

Adiponektin yağ dokusundan salgılanan bir hormondur. Obezite ve insülin direnci ile serum seviyeleri düşer [73]. Prolaktin (PRL) ve büyüme hormonu (GH) insülin duyarlılığını etkileyebileceğinden [74], bu hormonların insan adipoz dokusundaki adiponektinin düzenlenmesi üzerindeki etkilerine bakıldığında; Adiponektin salgılanmasının, in vitro kültürlenmiş insan yağ dokusunda PRL ve GH tarafından önemli ölçüde baskılandığı görüldü. Ayrıca, PRL, kültürlenmiş insan adipoz dokusunda adiponektin reseptörü 1 (AdipoR1) mRNA ekspresyonunu arttırdı ve GH, AdipoR2 ekspresyonunu azalttı. GH eksprese eden transgenik farelerde ve PRL eksprese eden dişi farelerde, serum adiponektin seviyeleri azaldı [75]. Aksine, GH reseptörü eksikliği olan farelerde yüksek adiponektin seviyeleri bulunurken [76], PRL reseptörü eksikliği olan fareler etkilenmedi [77]. Sonuç olarak hem PRL hem de GH, insan adipoz dokusunda in vitro ve farelerde in vivo olarak adiponektin salgılanmasını azalttığı görüldü. Azalmış serum adiponektin seviyeleri, insülin direnci ile ilişkilidir [78].

2.1.9. GH ile IGF-1 Arasındaki İlişki

GH, karaciğerden insülin benzeri büyüme faktörü 1 (IGF-1) salgılanmasının uyarılmasının somatik büyümenin kontrolünde önemli bir rol oynadığı merkezi ve periferik etkilere (örneğin karaciğer, kas ve beyaz yağ dokusu üzerinde) sahiptir. İkisinin birlikte çalıştığı mekanizmaların ise hem kardiyovasküler sistem hem de kanser oluşumu üzerine etkileri de mevcuttur [28].

Büyüme hormonu (GH)/insülin benzeri büyüme faktörü 1 (IGF-1) eksenini kardiyak büyümeyi düzenler, miyokardiyal kontraktileti uyarır ve vasküler sistemi etkiler. GH/IGF-1 eksenini, hücre içi kalsiyum mevcudiyetini artırarak ve kasılma proteinlerinin ekspresyonunu düzenleyerek kalp kontraktilesini kontrol eder; protein sentezini artırarak kardiyak büyümeyi uyarır, nitrik oksit sistemini aktive ederek ve endotel bağımlı olmayan eylemleri düzenleyerek sistemik vasküler direnci değiştirir [79].

Büyüme hormonu (GH), insülin benzeri büyüme faktörü I (IGF-I) ve insülin, tümör büyümesini ve ilerlemesini destekleme potansiyeline sahiptir. Epidemiyolojik çalışmalardan elde edilen kanıtlar, artan dolaşımdaki IGF-I seviyeleri ile belirli kanser riskinde hafif bir artış arasındaki ilişkiyi desteklemektedir [80].

GH ve IGF-I, kemik homeostazının önemli düzenleyicileridir ve normal uzunlamasına kemik büyümesi ve kemik kütlelerinin elde edilmesinde merkezi öneme sahiptir. GH direkt olarak iskelet hücrelerine etki edebilmesine rağmen, etkilerinin çoğuna sistemik dolaşımda bulunan ve periferik dokular tarafından sentezlenen IGF-I aracılık eder [81].

IGF-I'in mevcudiyeti, IGF bağlayıcı proteinler tarafından düzenlenir. IGF-I, osteoblastın farklılaşmış işlevini ve kemik oluşumunu geliştirir. Yetişkin GH eksikliği, yüksek vertebral ve vertebral olmayan kırık riski ile düşük kemik döngüsü osteoporozuna neden olur ve düşük kemik kütlesi, GH replasmanı ile kısmen tersine çevrilebilir. Akromegali, özellikle hipogonadizm ile birlikte olan hastalarda kemik kaybına ve vertebral kırıklara yol açabilen yüksek kemik döngüsü ile karakterizedir [81].

2.2. İNSÜLİN

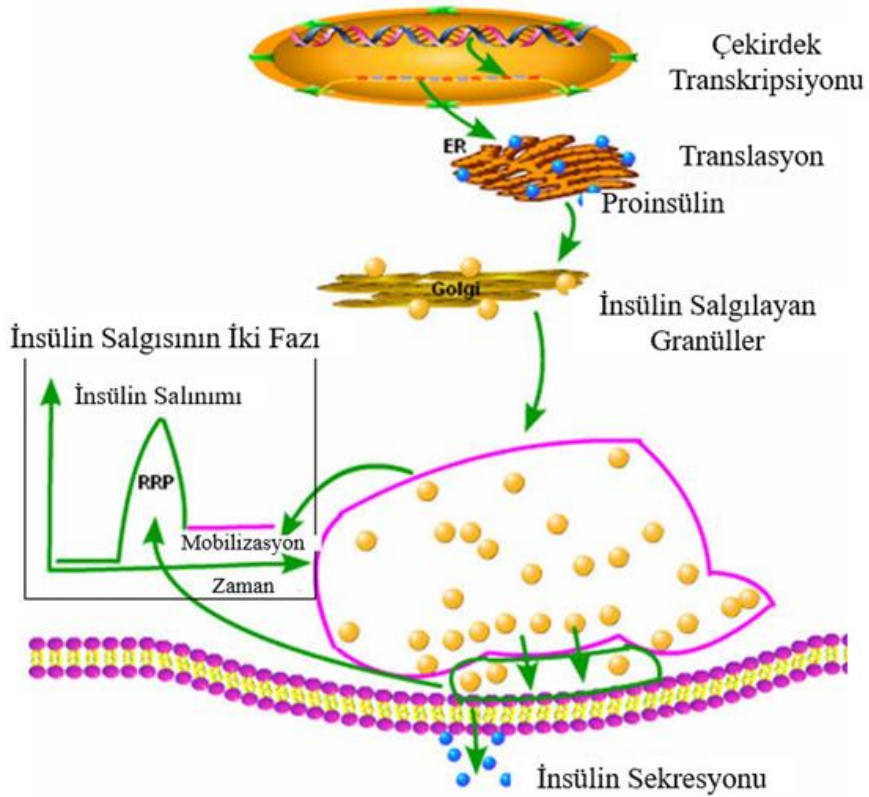
İnsülin, pankreas Langerhans adacıklarının β hücreleri tarafından salgılanan bir peptid hormondur ve hücresel glikoz alımını kolaylaştırarak, karbonhidrat, lipid ve protein

metabolizmasını düzenleyerek ve mitojenik etkileriyle hücre bölünmesini ve büyümesini teşvik ederek normal kan glikoz seviyelerini korumaktadır [82].

2.2.1. İnsülin Sentezi ve Salgılanması

Pankreatik β hücre disfonksiyonu, hem tip 1 hem de tip 2 diyabetin patogeneğinde önemli bir rol oynamaktadır. B-hücrelerinde üretilen insülin, metabolizmanın kritik bir düzenleyicisidir. İnsülin, preproinsülin olarak sentezlenir ve proinsüline işlenir. Proinsülin daha sonra insülin ve C-peptide dönüştürülür ve talep üzerine salınmayı bekleyen sekreter granüllerinde saklanır (Şekil 2.4) [83].

İnsülin esas olarak glikoza yanıt olarak salgılanırken, serbest yağ asitleri ve amino asitler gibi diğer besinler glikozun neden olduğu insülin sekresyonunu artırabilir. Ayrıca melatonin, östrojen, leptin, büyüme hormonu ve glukagon benzeri peptit-1 gibi çeşitli hormonlar da insülin sekresyonunu düzenler [83]. Bu nedenle, β -hücresi vücutta besin metabolizmasını ve endokrin sistemi birbirine bağlayan metabolik bir merkezdir. Hücre içi $[Ca^{2+}]$ artışı birincil insülin salgılama sinyali olmasına rağmen, cAMP sinyaline bağlı mekanizmalar da insülin salgılanmasının düzenlenmesinde kritik öneme sahiptir [83].



Şekil 2. 4. İnsülin sentezi ve salgılanma süreci [84].

Preproinsülin mRNA transkripsiyonundan sonra, preproinsülin ER'de sentezlenir ve proinsüline dönüştürülür, proinsülin Golgi aparatı yoluyla taşınır ve proinsülinin insülin ve c-peptide işlendiği olgunlaşmamış klatriin kaplı granüller halinde paketlenir. Olgunlaşmamış granüller daha sonra kristalize insülin içeren olgun granüllere dönüşebilir. Glikoz uyarımından sonra insülin granülleri, hızla başlatılan ancak geçici bir birinci faz ve sürekli bir ikinci fazdan oluşan iki karakteristik faz sergiler [84].

İlk olarak sıçan midesinde izole edilen, 28 amino asitlik yeni bir bağırsak-beyin peptididi olan Ghrelin, hem normal hem de diyabetik sıçanların pankreasından insülin salgılanmasında büyük ve önemli artışlara neden olmaktadır [85].

β -hücrelerinde, insülin salınımı için ana uyarıcı, yemekten sonra yükselen kan şekeri seviyeleridir [86]. Dolaşımdaki kan şekeri, β -hücrelerinin yüzeyinde bulunan kolaylaştırıcı glikoz taşıyıcı GLUT2 (SLC2A2) tarafından alınır. Glikoz, hücre içine girdikten sonra, glikolize uğrar, böylece adenosin trifosfat (ATP) üretilir ve bu da ATP/ADP oranının artmasına neden olur. Bu değiştirilmiş oran daha sonra ATP'ye duyarlı K^+ - kanallarının (K_{ATP} - kanalları) kapanmasına yol açar [87]. Uyarılmamış koşullar altında, bu kanallar pozitif yüklü K^+ 'ı taşıyarak dinlenme potansiyelinin korunmasını sağlamak için açıktır. İyonlar konsantrasyon gradyanlarını hücre dışına indirirler. Kapanma üzerine, dışa doğru yönlendirilen K^+ akımının büyüklüğündeki azalma, zarın depolarizasyonunu ortaya çıkarır, bunu voltaja bağlı Ca^{2+} kanallarının (VDCC'ler) açılması izler. Hücre içi kalsiyum konsantrasyonlarındaki artış, sonunda insülin içeren granüllerin zarla füzyonunu ve ardından içeriklerinin salınmasını tetikler [87].

Tüm salgılama süreci iki fazlıdır ve ilk faz glikoz uyarısından yaklaşık 5 dakika sonra zirve yapar ve insülinin büyük kısmı bu birinci faz sırasında salınır. Biraz daha yavaş olan ikinci aşamada, kalan insülin salgılanır [88-90]. İnsülin, stimülasyonun ardından plazma zarının yakınına toplanan büyük yoğun çekirdekli veziküllerde depolanır. Böylece insülin kolayca elde edilebilir [91] [92]. İnsülin içeren büyük yoğun çekirdekli veziküllerin füzyonuna aracılık eden anahtar moleküller, 25 kDa'lık sinaptosomal ilişkili protein (SNAP-25), sintaksin-1 ve sinaptobrevin 2'dir (veya vezikülle ilişkili membran proteini (VAMP2)) [93].

2.2.2. İnsülin Reseptörü

İnsülin reseptörleri (IR'ler) ve insülin sinyal proteinleri, merkezi sinir sistemi (CNS)

boyunca geniş bir şekilde dağılmıştır. İnsülin reseptörü, temel olarak hücre farklılaşması, büyümesi ve metabolizmasının önemli düzenleyicileri olan transmembran sinyal proteinlerinin ligandla aktive olan reseptörü ve tirozin kinaz ailesinin bir üyesidir. İnsülin reseptörü, onu bu geniş reseptör ailesinin diğer üyelerinden ayıran bir dizi benzersiz fizyolojik ve biyokimyasal özelliğe sahiptir [94]. İnsülin reseptörünün ana fizyolojik rolü metabolik regülasyon gibi görünmektedir, oysa diğer tüm reseptör tirozin kinazlar hücre büyümesini ve/veya farklılaşmasını düzenlemektedir. Reseptör tirozin kinazları, aynı kökenli ligandları tarafından allosterik olarak düzenlenir ve dimerler olarak işlev görür. İnsülin reseptörü dışındaki tüm durumlarda, bu dimerler kovalent değildir, ancak insülin reseptörleri, disülfid bağları ile fonksiyonel dimerler olarak kovalent olarak korunur [94].

2.2.3. İnsülinin Etkileri

İnsülinin dokular üzerindeki başlıca etkileri şunlardır:

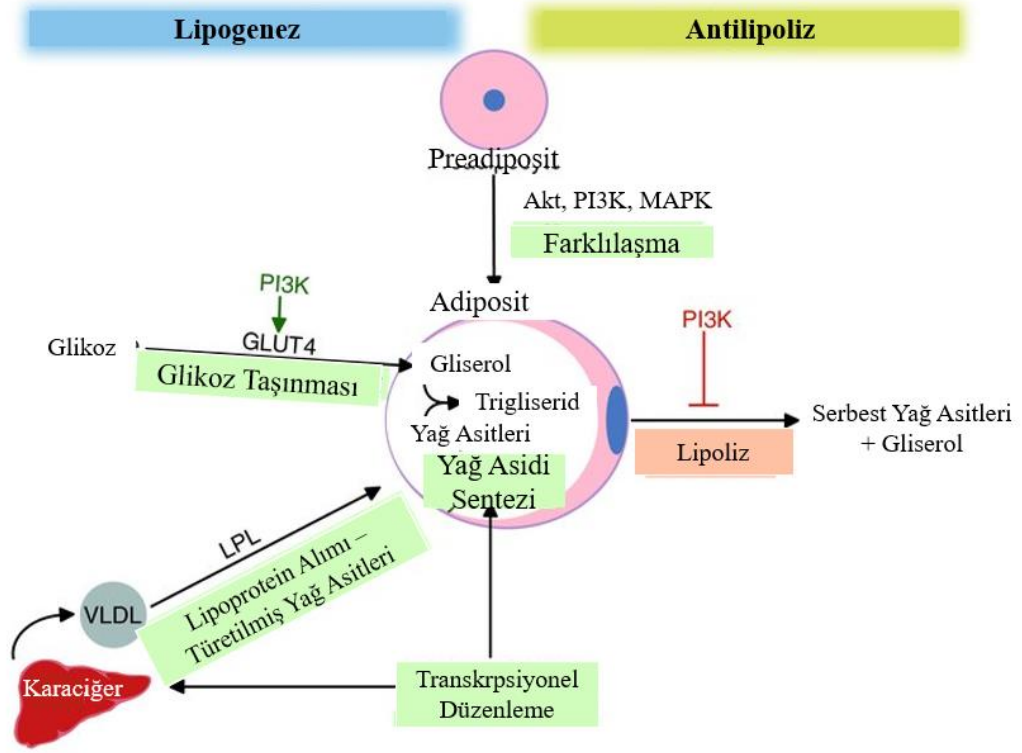
(1) Karbonhidrat metabolizması: Yağ dokusu ve kasta glikozun hücre zarından geçiş hızını artırır, kas ve yağ dokusunda glikoliz oranını artırır. Yağ dokusu, kas ve karaciğer dahil olmak üzere bir dizi dokuda glikojen sentezi hızını uyarır. Ayrıca kas ve karaciğerde glikojen yıkım hızını azaltır, karaciğerde glikojenoliz ve glukoneogenez hızını inhibe eder [95].

(2) Lipid metabolizması: Yağ dokusunda lipoliz oranını azaltır ve dolayısıyla plazma yağ asidi seviyesini düşürür, insanlarda çok az da olsa dokularda yağ asidi ve triaçilgliserol sentezini uyarır, karaciğerde çok düşük yoğunluklu lipoprotein oluşum hızını artırır, kandan yağ dokusu ve kas içine trigliserit alımını artırır. Kas ve karaciğerde yağ asidi oksidasyon oranını azaltır, karaciğerde kolesterol sentez oranını artırır [95].

(3) Protein metabolizması: Bazı amino asitlerin dokulara taşınma hızını artırır. Kas, yağ dokusu, karaciğer ve diğer dokularda protein sentez hızını artırır, üre oluşum hızını azaltır [95]. İnsülinin bu etkileri karbonhidrat, yağ ve protein sentezini teşvik etmeye yarar [95].

İnsülin, adiposit biyolojisinin hemen hemen tüm yönlerinin kritik bir düzenleyicisidir ve adipositler, insüline en yüksek düzeyde yanıt veren hücre tiplerinden biridir. İnsülin, adiposit trigliserit depolarını, preadipositlerin adipositlere farklılaşmasını sağlar ve olgun adipositlerde glikoz taşınmasını ve trigliserit sentezini (lipogenez) uyarmanın yanı sıra lipolizi inhibe etmek de dahil olmak üzere bir dizi mekanizma ile teşvik eder [96].

İnsülin ayrıca yağ dokusunda lipoprotein lipaz aktivitesini uyararak dolaşımdaki lipoproteinlerden türetilen yağ asitlerinin alımını artırır. İnsülinin metabolik etkilerine, protein fosforilasyonu ve işlevindeki hızlı değişikliklerin yanı sıra gen ifadesindeki değişiklikleri içeren geniş bir dokuya özgü eylemler dizisi aracılık eder (Şekil 2.5) [97].



Şekil 2. 5. Adipoz depolamayı teşvik etmek için insülinin pleiotropik etkileri [98].

2.2.4. İnsülin Direnci

İnsülin direnci klinik olarak, bilinen bir miktarda eksojen veya endojen insülinin, bir bireyde normal bir popülasyonda olduğu kadar glikoz alımını ve kullanımını artıramaması olarak tanımlanır. İnsülin etkisi, insülinin plazma zarı reseptörüne bağlanmasının bir sonucudur ve hücre boyunca bir dizi protein-protein etkileşimi ile iletilir. Protein-protein etkileşimlerinin iki ana kademesi, hücre içi insülin etkisine aracılık eder: biri ara metabolizmanın düzenlenmesinde yer alır ve diğeri büyüme süreçlerinin ve mitozların kontrolünde rol oynar [99].

İnsülin direnci ve insülin direnci sendromu gelişiminin altında yatan olası nedenler olarak çeşitli mekanizmalar öne sürülmüştür. Bunlar şunları içerir: (1) insülin etki kaskadındaki bir veya daha fazla proteinin genetik anormallikleri (2) fetal yetersiz beslenme ve (3) visseral adipozite artışıdır. İnsülin direnci, genellikle "İnsülin Direnci Sendromu" veya "Metabolik Sendrom" olarak adlandırılan bir dizi kardiyovasküler-metabolik anormalliğin parçası olarak ortaya çıkar. Bu anormallikler kümesi, insülin direnci geliştiren bireyin genetik geçmişine bağlı olarak tip 2 diyabet, ateroskleroz, hipertansiyon veya polikistik over sendromu gelişimine yol açabilir [99].

İnsülin direnci, normal veya yüksek bir insülin seviyesinin zayıflatılmış bir biyolojik tepki üretmesi olduğu için genel olarak bu ifade insülin aracılı glikoz atılmasına karşı bozulmuş duyarlılığı belirtir. Telafi edici hiperinsülinemi, kas ve yağ dokusunda periferik insülin direnci ortamında normal kan glikoz seviyelerini korumak için pankreatik β hücre sekresyonu arttığında ortaya çıkar [82].

2.2.5. İnsülin Direnci ile GH Hormonu Arasındaki İlişki

Obezitede, periferik insülin direncine eşlik eden hiperinsülinemi büyüme hormonu (GH) sekresyonunun azalmasına neden olurken, artan hepatik GH duyarlılığı nedeniyle toplam IGF-I seviyeleri nispeten değişmez. IGF-bağlayıcı protein (IGFBP)-1 seviyeleri, obezitede insülin seviyelerindeki artışa bağlı olarak baskılanır ve düşük seviyeler, birkaç yıl sonra tip 2 diyabet gelişiminin habercisi olarak görülmektedir [100].

2.2.6. İnsülin ile IGF-1 Hormonu Arasındaki İlişki

Ağırlıklı olarak büyüme hormonu (GH) tarafından uyarıldığında karaciğerde sentezlenen IGF-I, genellikle dolaşımda IGF-bağlayıcı protein 3'e (IGFBP-3) bağlanır [101]. IGF-I, insülin ile neredeyse %50 amino asit dizisi homolojisine sahiptir ve hemen hemen aynı hipoglisemik yanıtı ortaya çıkarır [102] [103].

IGF-I'in insülin duyarlılığı üzerindeki etkisi ve bunun tip 2 diyabetle ilişkisine bakıldığında, düşük IGF-I serum konsantrasyonları veya düşük IGF-I- olan hastalarda insülin direnci, metabolik sendrom (MetS) ve tip 2 diyabet riskinin daha yüksek olduğu görülmüştür [104].

Genel olarak, IGF-I'in glikoz homeostazının kontrolündeki etkileri iyi bilinmektedir. Hayvan modelleri, hepatik IGF-I üretiminin silinmesinin, %80 oranında azalmış IGF-I seviyeleri ile sonuçlandığını, hiperinsülinemiye ve anormal glikoz klirensine yol açtığını göstermiştir [105] [106].

2.2.7. İnsülin ile HSL Hormonu Arasındaki İlişki

Hormona duyarlı lipaz (HSL), enerji talebi dönemlerinde yağ dokusunda bulunan üç lipazdan biridir. HSL, merkezi ve periferik sistemler aracılığıyla insülin düzenlemesi ile sıkı bir şekilde kontrol edilir [107].

İnsülin, HSL izoform transkripsiyonunu yalnızca diferansiyel olarak düzenlemekle kalmaz, aynı zamanda protein kinaz A (PKA) ve endotelini (ET-1) uyararak HSL fosforilasyonunu post-transkripsiyonel olarak etkiler ve büyüme hormonunun (GH) aktivitesini düzenleyerek dolaylı olarak ekspresyonunu kontrol eder [107].

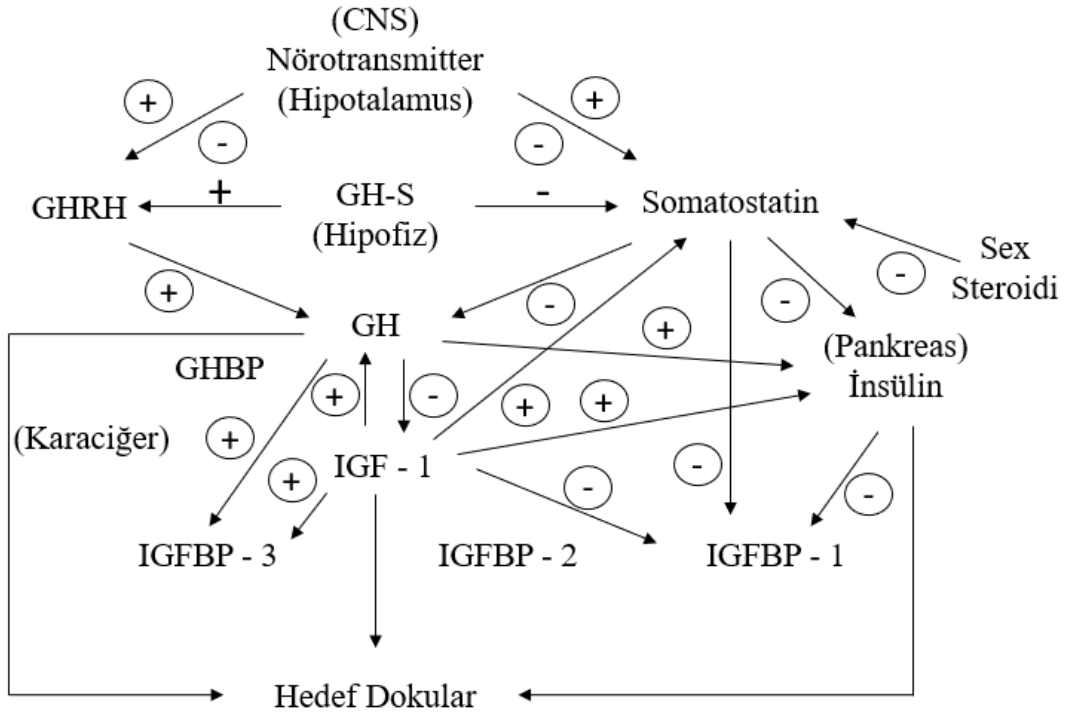
Farklı hücre tiplerinde hormona duyarlı lipaz ekspresyonunun eksikliği ve değişimleri, yüksek seviyelerde trigliseritlere neden olur; bu da insülin sinyallesinde değişiklikler ve lipid hidrolizinde düzensizlik (dislipidemi) dahil olmak üzere tüm vücut homeostazisi üzerinde derin etkilere yol açar [108]. Bu durumlar, yağ dokusu kütlesinin genişlemesine neden olan ve insülin duyarlılığını azaltan, lipolizin düzensizliğine neden olabilecek obezite, insülin direnci, tip 2 diyabet ve hiperlipidemi gibi insan hastalıklarıyla doğrudan bağlantılıdır [109].

2.3. IGF-1 (İNSÜLİN BENZERİ BÜYÜME FAKTÖRÜ 1)

2.3.1. İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü 1

IGF-1, hipofiz GH'sinin protein anabolik ve doğrusal büyümeyi teşvik edici etkisine aracılık eden önemli bir büyüme hormonudur. GH, karaciğerde insülin benzeri büyüme faktörü 1'in (IGF-1, somatomedin C olarak da adlandırılır) üretimini indükler ve diğer birçok dokuda IGF-1'in parakrin üretimini düzenler (Şekil 2.6) [110].

Doğuştan IGF-1 eksikliği olan yenidoğanlar (42-47 cm) sağlıklı bebeklere göre (49-52 cm) biraz daha kısa doğmaktadır. Bu nedenle IGF-1 intrauterin lineer büyüme üzerinde etkilidir [111]. Çocukluk boyunca IGF-1 eksikliği cüceliğe neden olur (tedavi edilmezse nihai boy, kadınlarda 100-135 cm ve erkek hastalarda 110-142 cm) [111] ve üst/alt vücut oranı anormal derecede yüksektir [112].



Şekil 2. 6. Büyüme hormonu eksen kaskadı [110].

Bebeklik döneminde, büyüme hormonu olmayan/IGF-1'e bağlı büyüme hızı nispeten yüksek (ancak yaşa göre düşük) olduğunda, IGF-1 uygulamasının neden olduğu değişikliğin daha büyük çocuklara göre daha azdır [110].

2.3.1.1. IGF-1 Kimyasal Yapısı

IGF'ler, relaksin ve alt omurgasızlardan izole edilmiş birkaç peptid içeren insülinle ilişkili bir peptid ailesinin üyeleridir [113]. IGF-1, 7649 Da moleküler ağırlığa sahip 70 amino asitten oluşan küçük bir peptittir. İnsüline benzer şekilde, IGF-1'de disülfid bağları ile bağlanmış bir A ve B zinciri vardır. C peptid bölgesi 12 amino aside sahiptir. İnsülinle olan yapısal benzerlikleri, IGF-1'in insülin reseptörüne bağlanma (düşük afinite ile) yeteneğini açıklamaktadır [114].

2.3.1.2. IGF-1 Geni

IGF-1 geni, 12q23-23 kromozomunun uzun kolundadır [115] [116]. İnsan IGF-1 geni, iki lider ekzon dahil olmak üzere altı ekzondan oluşur ve iki promotöre sahiptir [117].

2.3.1.3. IGF Bağlayıcı Proteinler (IGFBP'ler)

Plazmada, IGF'lerin %99'u, dokulara serbest IGF-1'in mevcudiyetini modüle eden bir bağlayıcı protein ailesiyle kompleks oluşturur. Altı bağlayıcı protein vardır [118]. İnsanlarda, dolaşımdaki IGF-1'in neredeyse %80'i, bir IGF-1 molekülü, bir IGFBP-3 molekülü ve 88 kDa'lık bir protein molekülünden oluşan üçlü bir kompleks olan IGFBP-3 tarafından taşınır [119]. IGFBP-1, insülin ve IGF-1 tarafından düzenlenir [120]. IGFBP-3, esas olarak GH tarafından düzenlenir, ancak bir dereceye kadar IGF-1 tarafından da düzenlenir [121].

IGFBP'ler, IGF-I ve IGF-II'yi bağlayan, evrimsel olarak korunmuş ilişkili proteinlerin bir ailesidir. IGFBP'ler, IGF-I ve IGF-II için diferansiyel afiniteye sahiptir ve IGF'lerin hücrel etkilerini modüle eder [101] [118]. IGF'leri bağlayarak, IGFBP'ler büyüme faktörünü ayırabilir ve hücre yüzeyi reseptörleri ile etkileşimlerini engelleyebilir. [122] [123].

2.3.2. IGF-1 Reseptörü ve Sinyal İletimi

IGF-I, ligandla aktive olan ve tirozin kinaz aktivitesine sahip bir transmembran glikoprotein tetrameri olan IGF-IR aracılığıyla sinyal iletimini gerçekleştirir. Ligandın bağlanması üzerine, IGF-IR dimerize olur ve otofosforilasyona uğrar, bu da insülin reseptör substratı (IRS)-1 ve IRS-2'nin aktivasyonuna yol açar [124]. IRS-1 ve -2, IGF-I'nin osteoblastlardaki etkilerine aracılık eder. IGF-I, Akt aktivasyonunu indükleyen fosfatidilinositol-3 kinaz yolunu ve p38, Jun-N-terminal kinazları ve ERK 1/2'yi aktive eden MAPK yolunu kullanır [125-127]. Her yolun kullanımı, kültür koşullarına ve hücrenin farklılaşma aşamasına bağlıdır. IGF-IR sayısı ve afinitesi hormonlar ve büyüme faktörleri tarafından düzenlenir. Osteoblastlarda IGF-IR; platelet kaynaklı büyüme faktörü (PDGF), glukokortikoidler ve 1,25-dihidroksivitamin D3 tarafından modüle edilir [128-130].

İnsan IGF-1 reseptörü, 15q25–26 kromozomunun uzun kolunun sonunda 100 kb'den fazla genomik DNA'yı kapsayan tek bir kopya genin ürünüdür. Gen 21 ekzon içerir ve organizasyonu yapısal olarak ilişkili insülin reseptörünükine benzer [131]. Tip 1 IGF reseptör geni, embriyogenez sırasında hemen hemen tüm dokular ve hücre tipleri tarafından ifade edilir [132]. Karaciğer, en yüksek IGF-1 ligand ekspresyonuna sahip organdır. Tip 1 IGF reseptörü, iki hücre dışı yayılan α alt biriminden ve transmembran β alt biriminden oluşan bir heterotetramerdir. α alt birimleri, IGF-1 için bağlanma

bölgelerine sahiptir ve disülfid bağları ile bağlanır. β alt biriminin kısa bir hücre dışı alanı, bir transmembran alanı ve bir hücre içi alanı vardır. Hücre içi kısım, sinyal iletim mekanizmasını oluşturan bir tirozin kinaz alanı içerir. İnsülin reseptörüne benzer şekilde, IGF-1 reseptörü ligand kaynaklı otofosforilasyona uğrar [133]. Aktive edilmiş IGF-1 reseptörü, insülin reseptörü substrat 1 (IRS-1) gibi diğer tirozin içeren substratları fosforile edebilir ve fosfatidilinositol-3 kinaz (PI3-kinaz), Grb2 (büyüme faktörü reseptörü) yoluyla bir dizi enzim aktivasyonunu sürdürür [134].

2.3.3. IGF-1 Endokrin Fonksiyonu

IGF-1'in çoğu karaciğer tarafından salgılanır ve diğer dokulara taşınarak bir endokrin hormon görevi görür. IGF-1 ayrıca kıkırdak hücreleri de dahil olmak üzere diğer dokular tarafından da salgılanır ve lokal olarak bir parakrin hormon olarak etki eder [135]. Ayrıca IGF-1'in bir onkogen olarak otokrin bir şekilde hareket edebildiği varsayılmaktadır [136].

2.4. HORMONA DUYARLI LİPAZ (HSL)

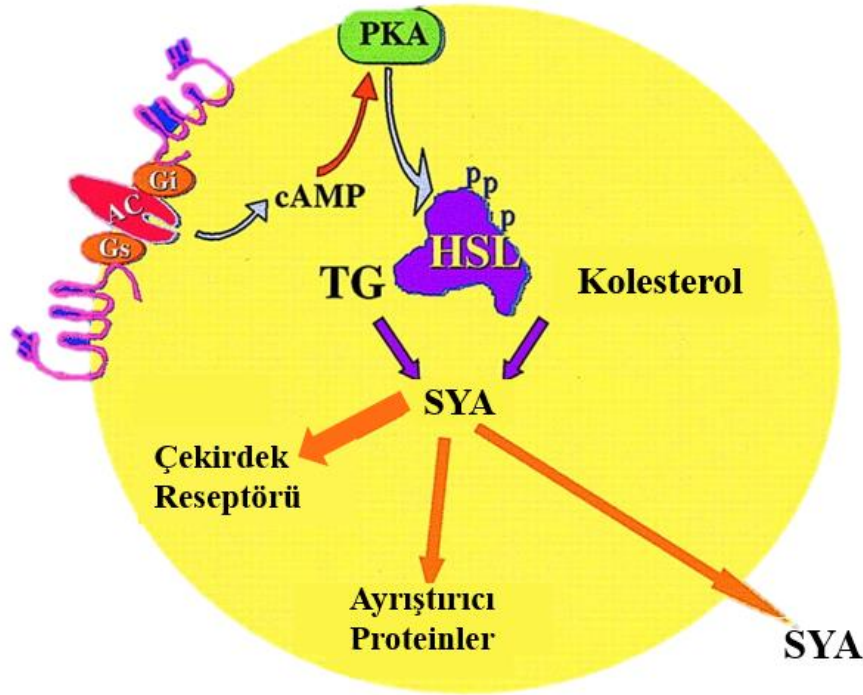
Hormona duyarlı lipaz (HSL); triasilgliserol, diasilgliserol, monoasilgliserol, kolesterol gibi geniş kapsamlı substratların hidrolizini katalize ederek ve çoğu doku için önemli bir enerji kaynağı olan yağ dokusundan serbest yağ asitlerini (SYA) dolaşıma salmaktan sorumlu hücre içi bir lipazdır [137]. HSL; adrenal yumurtalık, testis ve pankreas gibi çeşitli diğer dokulara ek olarak yağ dokusunda yüksek düzeyde eksprese edilir ve iskelet kaslarında, kalp kaslarında ve makrofajlarda daha az miktarda bulunur [138].

HSL'nin aktivitesi, enerji talebine dayalı nöronal ve hormonal etki tarafından sıkı bir şekilde düzenlenir ve protein kinaz A'ya bağımlı geri dönüşümlü cAMP serin fosforilasyonu bu aktiviteye aracılık eder (Şekil 2.7) [139]. HSL, adrenerjik/noradrenerjik stimülasyona yanıt olarak cAMP'ye bağımlı protein kinaz A tarafından aktive edilir [140]. HSL fosforilasyonu hidrolitik aktivitenin artmasına, HSL'nin sitozolden lipid damlacık yüzeyine translokasyonuna ve depolanmış triasilgliserollerin hidrolizine yol açar [141]. Ayrıca HSL, insülini uyaran adipositler tarafından inhibe edilir, bu da serbest yağ asitleri ve gliserol atılımının azalmasına neden olur [142].

Ayrıca, farklı hücre tiplerinde hormona duyarlı lipaz ekspresyonunun eksikliği ve değişimleri, yüksek seviyelerde trigliseritlere neden olur; bu da, insülin sinyalizasyonunda değişiklikler ve lipid hidrolizinde düzensizlik (dislipidemi) dahil olmak üzere tüm vücut homeostazisi üzerinde derin etkilere yol açar [108]. Bu kusurlar,

yağ dokusu kütlesinin genişlemesine neden olan ve insülin duyarlılığını azaltan, lipolizin düzensizliğine neden olabilecek obezite, insülin direnci, tip 2 diyabet ve hiperlipidemi gibi insan hastalıklarıyla doğrudan bağlantılıdır [109].

Lipolitik hızdaki artışa (yüksek HSL aktivitesi) bağlı olarak artan plazma serbest yağ asitleri, karaciğer tarafından çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL) üretimini artırarak lipid profillerine zarar verebilir ve dislipidemiye yol açabilir [143] [144]. Dokudaki insülin duyarlılığını azaltır ve insülin direnci gelişimine, tip 2 diyabete ve diğer metabolik anormalliklere neden olur [145]. HSL eksikliğinde bu durumun sonucu olarak, yağ dokusunda peroksizom proliferatörüyle aktive edilen reseptör (PPAR)- γ sinyali azalır, bu da adipogenez ve lipid sentezinde azalmaya neden olur. Yağ dokusunun lipid depolama kapasitesi sınırlıdır; ayrıca dolaşımdaki yağ asitleri karaciğere taşınarak ektopik lipid birikimine ve dislipidemi ve diyabet gibi metabolik fonksiyon bozukluklarına yol açar [143] [146].



Şekil 2. 7. Hormona duyarlı lipazın düzenlenmesi [147].

2.5.YAĞ ASİTLERİ (YA)

Yağ asitleri (YA), uzun bir hidrokarbon zincirine sahip karboksilik asittir. Trival/ortak adları veya Uluslararası Temel ve Uygulamalı Kimya Birliği (International Union of Pure and Applied Chemistry / IUPAC) adları ile anılabilirler. IUPAC terminolojisinde, karboksil karbona C-1 adı verilir. Alternatif olarak, karbon pozisyonları C-1'den α , β , γ , δ , ϵ , vb. olarak ifade edilebilir ve karboksil karbondan en uzaktaki karbon ω (omega) olarak adlandırılır [148]. Yağ asitleri, hidrokarbon zincirinin uzunluğuna göre kısa, orta, uzun ve çok uzun zincirli olarak sınıflandırılabilir. Ayrıca C–C çift bağının varlığına göre de sınıflandırılabilirler: doymuş YA'da C–C çift bağı yoktur; doymamış YA, en az bir C–C çift bağına sahiptir; tekli doymamış YA, yalnızca bir C – C çift bağına sahiptir; çoklu doymamış YA, birden fazla C – C çift bağına sahiptir. Çift bağların konumları Δn ile gösterilir. Burada n, her bir C – C çift bağ çiftinin daha düşük numaralı karbonunu belirtir. Çift bağ, hidrokarbon zincirinde bir bükülme oluşturan trans veya cis olarak var olabilir [148].

Diyetteki yağ asitlerinin beynin yağ asidi bileşimini etkilediği uzun zamandır bilinmektedir. Son yıllarda, yağ asitlerinin tüketiminin beyne nöral gelişim, nöroprotektif etkiler ve çok sayıda nörolojik bozukluğun potansiyel tedavisi gibi pek çok açıdan faydalı olduğu ileri sürülmüştür [148].

Uzun zincirli yağ asitlerinin (UZYA'lar) diyetle alınması, insülin direncinde ve diyabet riskinde nedensel bir rol oynar. UZYA'lar lipid birikimini ve insülin direncini artırırken, orta zincirli yağ asitleri (OZYA'lar) açısından zengin diyetler, insülin etkisi üzerinde çok az zararlı etkiyle birlikte artan oksidatif metabolizma ve azalan yağlanma ile ilişkilendirilmiştir [149]. Diyetteki yağ alt tipleri arasındaki bu farklılıkların altında yatan moleküler mekanizmaları araştırıldığında; OZYA ile tedavi edilen hücrelerde daha az lipid birikimi ile mitokondriyal oksidatif kapasitede artış ve UZYA ile tedavi edilen hücrelere göre daha az oksidatif stres görüldü [149].

Ayrıca OZYA ile beslenen farelerde, UZYA ile beslenen farelere kıyasla artan enerji harcaması, azalmış yağlanma ve daha iyi glikoz toleransı belirlendi. Diyetteki OZYA'lar mitokondride solunumu arttırdı, aynı zamanda reaktif oksijen türlerinin oluşumunda bir azalma ve ardından düşük oksidatif hasar oluştu [149].

Çizelge 2.1. Kısa orta ve uzun zincirli yağ asitlerinin sınıflandırılması ve kimyasal formüllerinin gösterimi [150].

Zincir	Yağ Asidi	Kimyasal Formül
Kısa Zincirli	Asetik asit (asetat)	CH ₃ -COOH
	Bütirik asit (bütirat)	CH ₃ -(CH ₂) ₂ -COOH
	Propiyonik asit (propiyonat)	CH ₃ CH ₂ COOH
	Valerik asit (valerat, Pentanoik asit)	CH ₃ (CH ₂) ₃ COOH
Orta Zincirli	Kaproik Asit	CH ₃ -(CH ₂) ₄ -COOH
	Kaprilik Asit	CH ₃ -(CH ₂) ₆ -COOH
	Kaprik Asit	CH ₃ -(CH ₂) ₈ -COOH
Uzun Zincirli	Laurik Asit	CH ₃ -(CH ₂) ₁₀ -COOH
	Miristik Asit	CH ₃ -(CH ₂) ₁₂ -COOH
	Palmitik Asit	CH ₃ -(CH ₂) ₁₄ -COOH
	Stearik Asit	CH ₃ -(CH ₂) ₁₆ -COOH
	Araşidik Asit	CH ₃ -(CH ₂) ₁₈ -COOH
	Behenik Asit	CH ₃ -(CH ₂) ₂₀ -COOH
	Lignoserik Asit	CH ₃ -(CH ₂) ₂₂ -COOH
	Melisik Asit	CH ₃ -(CH ₂) ₂₈ -COOH

Bulgular, UZYA'ların aksine, OZYA'ların oksidatif stresi artırmadan mitokondrinin içsel solunum kapasitesini arttırdığını göstermektedir. Bu etkiler potansiyel olarak diyetteki OZYA'ların yararlı metabolik etkilerine katkıda bulunur [149].

Kısa ve orta zincirli yağ asitleri (KZYA'lar ve OZYA'lar), hücrel sinyal fonksiyonlarından bağımsız olarak, memelilerde enerji metabolizmasının ve anabolik süreçlerin önemli substratlarıdır. KZYA'lar çoğunlukla kolonik bakteriler tarafından üretilir ve ağırlıklı olarak enterositler ve karaciğer tarafından metabolize edilirken, OZYA'lar çoğunlukla aralarında süt ve süt ürünlerinin de bulunduğu diyet trigliseritlerinden kaynaklanır [151].

Uzun zincirli yağ asitlerinin aksine, KZYA'ların ve OZYA'ların hücrel metabolizması, daha az ölçüde yağ asidi bağlayıcı proteinlere bağlıdır. KZYA'lar ve OZYA'lar, glikoliz üzerinde çoğunlukla inhibe edici bir etki ve lipogenez veya glukoneogenezin uyarılması yönünde bir etki ile birlikte karbonhidratların ve lipidlerin doku metabolizmasını modüle eder [151].

Yağ asitlerinin organizmalarda sinyal faktörleri olarak enerji depolamak, biyofilmlerin bileşimine katılmak ve organizmaların çeşitli yaşam aktivitelerini düzenlemek gibi birçok önemli işlevi vardır. Yağ asidi zincirinde doymamış bağ olup olmamasına göre doymuş yağ asitleri ve doymamış yağ asitleri olarak ayrılırlar [152]. Genel olarak doymuş yağ asitlerinin insan sağlığına zararlı olduğuna inanılırken, doymamış yağ asitlerinin bazı hastalıkların gelişimini etkili bir şekilde engellediğine inanılmaktadır. Doymamış yağ asitleri, doğal yenilebilir kaynaklarda yaygın olarak bulunur ve çeşitli kullanımlara ve biyolojik aktivitelere sahiptir. Doymamış yağ asitlerinin oksidatif stres, inflamasyon, kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalıklar, kanser ve osteoporozu önlemede iyi bir terapötik değere sahip olduğu bulunmuştur [152]. Akdeniz diyeti de yüksek oranda doymamış yağ asitleri içerir. Akdeniz diyetinde bulunan büyük miktarlardaki omega-3 doymamış yağ asitleri insan sağlığı üzerinde yararlı bir etkiye sahiptir. Ayrıca yağ asitleri zincirinin uzunluğunun da aktivitesi üzerinde belirli bir etkisi vardır. Kısa zincirli yağ asitlerinin ve orta zincirli yağ asitlerinin (C4-C10), uzun zincirli yağ asitleriyle karşılaştırıldığında daha faydalı veya nötr etkiye sahip olduğu görülmektedir [152].

2.5.1. Kısa Zincirli Yağ Asitleri (KZYA)

Bağırsak mikrobiyotası, trilyonlarca bakteri, mantar ve virüsten oluşan çok çeşitli komensal mikroorganizmaları kapsar. Bu mikrobiyal popülasyon, konakçı ile simbiyoz halinde bir arada bulunur ve ilgili metabolitlerin insan sağlığı üzerinde derin etkileri vardır. Bu bağlamda, bağırsak mikrobiyotası metabolik, endokrin ve bağışıklık fonksiyonlarının düzenlenmesinde çok önemli bir rol oynar [153]. Kısa zincirli yağ asitleri, diyet lifinin bağırsak mikrobiyota metabolizmasının bir ürünüdür ve türevleri antikonvülsan olarak kullanılır. 2 ila 5 karbon atomu zinciri arasında değişen, diğer yağ asidi türlerinin aksine, KZYA (Uçucu yağ asitleri olarak da bilinir) doğal olarak bağırsakta gastrointestinal mikrobiyom tarafından lif metabolizmasının ürünleri olarak ortaya çıkar (Şekil 2.8). Diyetle alınan KZYA'nın kaynağı, sindirilemeyen karbonhidratların bağırsak mikrobiyotası tarafından fermentasyonudur. Bu da başlıca asetik asit, propiyonik asit ve bütirik asit üretimiyle sonuçlanır [148].

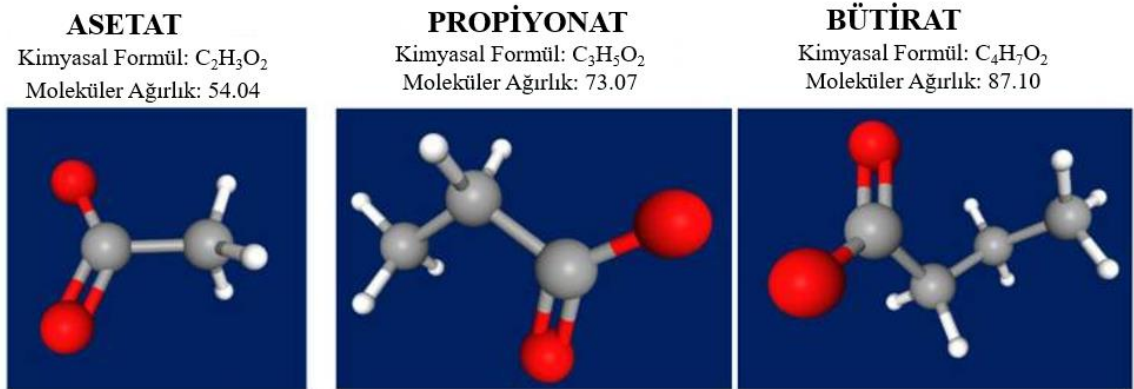
Üç KZYA, amino asit metabolizmasından küçük miktarlarda (<%1) üretilir [154]. KZYA'ların fekal atılımı, toplam KZYA'ların yaklaşık %5'ini oluşturur. Mikrobiyal türler, KZYA profilinin şekillendirilmesinde rol oynar. Bakteri türleri laktat ve süksinatı alır ve bunları propiyonatlara dönüştürür [155]. Bol miktarda *Bacteroides spp.* propionat [156] ve asetat [157] üretimi ile ilişkilidir. Bütirat ise esas olarak *Firmicutes filumu* [157]

tarafından üretilir. Lifin KZYA'lara kolonik fermantasyonu, pH seviyelerini düşürür, fekal asitleşmeyi arttırır ve bağırsak mikrobiyota taksonlarının büyümesini ve çeşitliliğini arttırır [158]. KZYA'lar, bağırsakta diyet lifi ve dirençli nişastanın fermantasyonundan yapılır. Birkaç metabolik yolu modüle ederler ve obezite, insülin direnci ve tip 2 diyabet ile ilgilidirler. Bu nedenle diyet, bağırsak mikrobiyota kompozisyonunu ve aktivitesini, KZYA üretimini ve metabolik etkilere sahip olabilir [153].

Kısa zincirli yağ asitlerinin (KZYA) bağırsak ve metabolik sağlığın korunmasında önemli bir rol oynadığı bilinmektedir. KZYA, asetat, propiyonat ve bütirat, sindirilemeyen karbonhidratların mikrobiyal fermantasyonundan üretilir. KZYA üretimi; lümen pH'ını, mukus üretimini düzenleyerek, epitel hücreleri için yakıt sağlayarak ve mukozal bağışıklık fonksiyonu üzerindeki etkileriyle bağırsak bütünlüğü için esastır [159]. KZYA ayrıca iştah regülasyonu, enerji harcaması, glikoz homeostazı ve immünomodülasyon ile ilgili bir dizi dokuya özgü mekanizma yoluyla konakçının metabolik sağlığını doğrudan modüle eder. Bu nedenle, artan bir mikrobiyal KZYA üretimi bir sağlık yararı olarak kabul edilebilir [159]. KZYA'lar, anti-inflamatuvar etkiler gösterir ve yağ dokusunda kan dolaşımından bağışıklık hücrelerinin sızmasını önler. Ek olarak, T hücrelerinin proliferasyonunu ve aktivasyonunu inhibe eder ve antijen sunan hücrelerin yapışmasını önler [160].

Bağırsak bakteri metabolizmasının ürünleri olan kısa zincirli yağ asitleri (KZYA'lar), bağırsak disbiyozunun teşhisinde özellikle önemlidir. Hamilelik sırasında, enerji homeostazının korunması ile ilgili metabolik değişiklikler, gelişmekte olan fetüs, gelecekteki metabolik kaderi ve annenin sağlığı için temel öneme sahiptir [161]. KZYA'lar, G-protein reseptörleri aracılığıyla vücudun enerji dengesini düzenleyen sinyal molekülleri olarak işlev görür. GPR41 reseptörleri, mikroflora yoluyla metabolizmayı etkilerken, GPR43 reseptörleri ise diyet, mikroflora, gastrointestinal sistem, bağışıklık ve inflamatuvar yanıt arasında moleküler bir bağlantı olarak kabul edilmektedir. Bağırsak mikroflorasının yağ depolanmasına ve ayrıca gebelik insülin direncinin oluşumuna katkıda bulunabileceği olası mekanizma, aç kalmaya bağlı adipoz faktörünün ekspresyonunu bloke etmektedir [161]. KZYA'lar, özellikle GPR yoluyla propiyonik asit, hamile kadınlarda fetüsün gelişimini ve metabolik programlamasını belirler. Hamilelik sırasında lipid metabolizmasını düzenleyen mekanizmalar, obez kişilerde ve bozulmuş mikrobiyom ve metabolitleri olanlardaki metabolizmaya

benzemektedir. Hamilelik sırasında KZYA'ların ve metabolik bozuklukların etkileri bu nedenle anne sağlığı ve yenidoğan gelişimi için kritik öneme sahiptir [161].



Şekil 2. 8. Üç ana kısa zincirli yağ asidi asetat (C2), propiyonat (C3) ve bütiratın (C4) kimyasal formülü, moleküler ağırlığı ve 3 boyutlu yapısı. (3 boyutlu yapıda atomlar beyaz renkte hidrojen, gri renkte karbon ve kırmızı renkte oksijen olarak görünür.) [153].

2.5.2. Serbest Yağ Asitleri ve İnsülin hassasiyeti

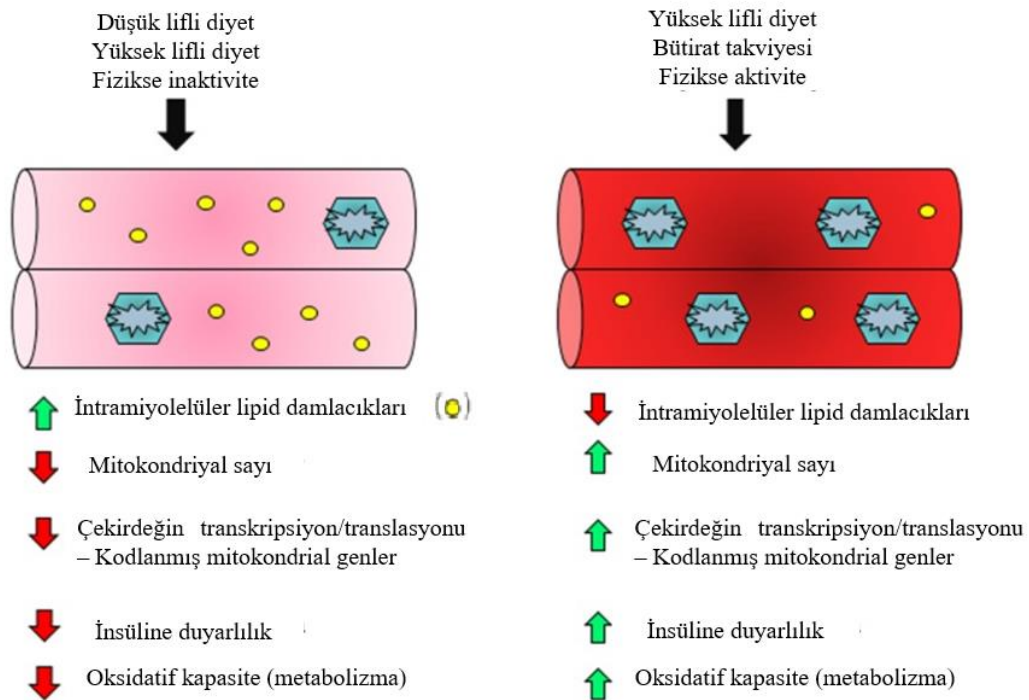
SYA'lar sadece inkretin sekresyonunu uyarmakla kalmaz, aynı zamanda yağ asidi metabolizması yoluyla insülin salımını modüle eder. Uzun zincirli SYA'lar insülin sekresyonunu artırmasına rağmen, kısa zincirli SYA'lar bunu inhibe eder [162].

Pankreatik β -hücrelerindeki G-protein-bağlı serbest yağ asidi reseptörü (SYAR) 1 ile uzun zincirli SYA'ların bağlanması ve etkileşimi, fosfolipaz C (PLC)'nin aktivasyonuna yol açar. PLC daha sonra fosfatidilinositol-4,5-bifosfatı hidrolize eder (PIP 2) diasilgliserol ve inositol-1,4,5-trifosfata (IP 3) dönüştür ve endoplazmik retikulumdaki bir kalsiyum kanalına kenetlenir. Ardından Ca^{2+} 'nın sitozole salınması hücre içi Ca^{2+} konsantrasyonunu artırır ve bu da sonunda insülin sekresyonunu tetikler. Buna karşılık, kısa zincirli SYA'lar, azalan glikoz oksidasyonu ve ardından azalan ATP/ADP oranı nedeniyle glikozla uyarılan insülin sekresyonunu inhibe eder [162].

2.5.3 Bütirik Asit

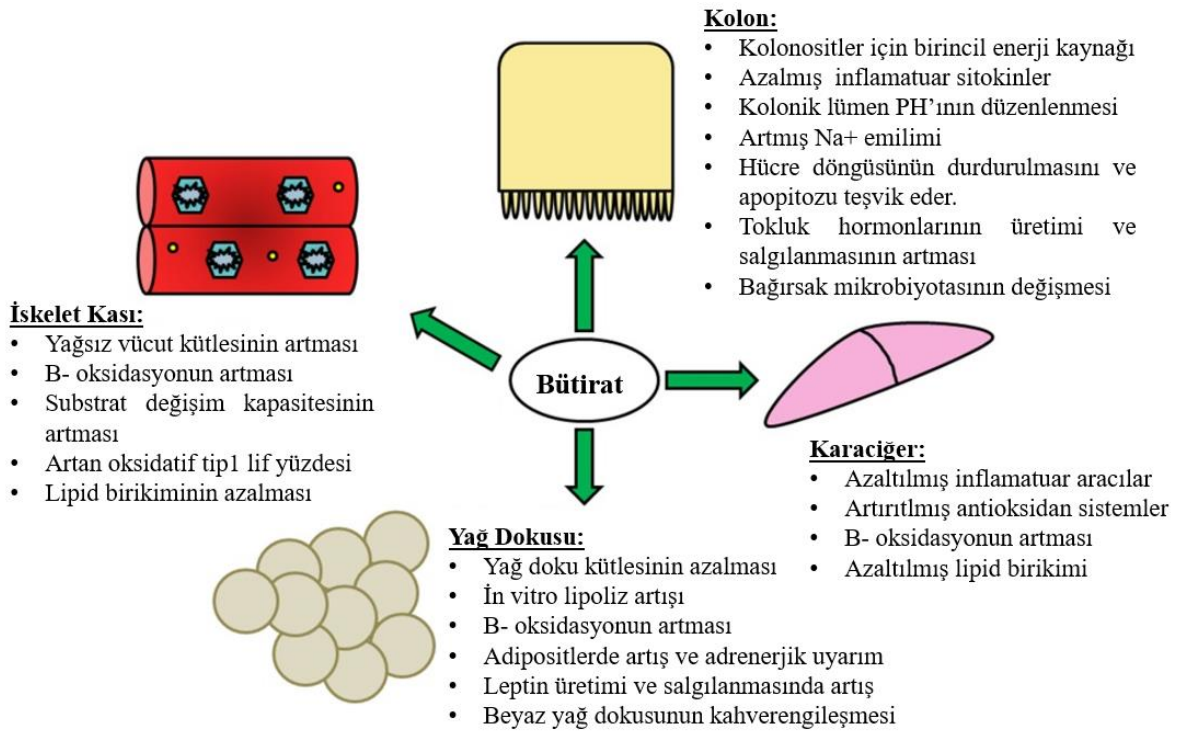
Bütirik asit, geniş uygulamaları olan dört karbonlu bir organik asittir. Petrol bazlı hammaddelerden kemosentez ile üretilmektedir. Bununla birlikte, yenilenebilir hammaddelerden bütirik asidin fermantasyon yoluyla üretimi, gıdalarda, ilaçlarda, hayvan yemi katkı maddelerinde ve kozmetiklerde yeşil ürünler ve doğal içerikler için ilgi görmektedir [163]. Bütirik, asetik ve propiyonik asitler, insan kolonundaki kısa

zincirli yağ asitlerinin (KZYA'lar) yaklaşık %83'ünü oluşturur [164] ve asetat-propionat-bütirat dengesi, tipik bir oran ile nispeten sabittir (60 : 25 : 10) [165]. Kısa zincirli yağ asitleri, gastrointestinal sistemin epitelyumu tarafından hızla emilir. Kalın bağırsakta absorpsiyon, hem aktif hem de pasif taşıma ile çekumda ve çıkan kolonda en yüksek seviyelere ulaşır (Şekil 2.9) [166] [167]. Sigmoid kolonda ve rektumda bütirik asit üretim seviyeleri düşüktür. Bütirat kolon epitel hücreleri için tercih edilen enerji kaynağıdır [168]. Probiyotikler, prebiyotikler ve lif açısından zengin, dengeli bir diyet tercih edilen bütirat kaynağıdır. Dirençli nişastanın özellikle butirojenik olduğu bulunmuştur [169]. Artan diyet lifi tüketimi, obezite ve insülin direncinin iyileştirilmesi de dahil olmak üzere birçok yararlı etki ile ilişkilendirilmiştir. Bu etkiler, kolonda diyet lifinin fermentasyonu sırasında propionat, asetat ve bütirat dahil olmak üzere kısa zincirli yağ asitlerinin artan üretimiyle ilişkilidir. Tek başına bütiratın oral ve diyet takviyesi, yüksek yağ diyetinin neden olduğu obeziteyi ve insülin direncini önlemektedir [170].



Şekil 2. 9. Bütiratın temel etkilerinin özeti ve kolon ve periferik dokulardaki potansiyel etki mekanizmaları; karaciğer, iskelet kası ve yağ dokusu [170].

Kısmen öğütülmüş tahıl ve tohumlarda, pişmemiş patatesten, yeşil muzda ve çeşitli sebzelerde doğal olarak bulunur. Bütirat üretiminde yer alan bakteri türleri *Clostridium spp.*, *Eubacterium spp.*, *Fusobacterium spp.*, *Butyrivibrio spp.*, *Megasphaera elsdenii*, *Mitsuokella multiacida*, *Roseburia intestinalis*, *Faecalibacterium prausnitzii* ve *Eubacterium hallii'dir* [169]. Son zamanlarda, yüksek oranda işlenmiş gıdaların alımındaki artış, basit şekerler açısından zengin düşük lifli gıda ürünlerinin bağırsak lümeninde düşük seviyelerde bütirat üretimine neden olduğu gözlemlenmiştir. Bu nedenle, bütirat takviyesi potansiyel olarak diyet alımına iyi bir alternatif sunmaktadır (Şekil 2.10) [171].



Şekil 2. 10. Bütiratın iskelet kası fizyolojisi üzerindeki etkileri [170].

2.5.4. Orta Zincirli Yağ Asitleri (OZYA)

Orta zincirli yağ asitleri (OZYA'lar), 6-12 karbon atomlu doymuş yağ asitleridir. Bunlar; heksanoik veya kaproik asit (C6:0), oktanoik veya kaprilik asit (CA) (C8:0), dekanolik veya kaprik asit (C10:0) ve dodekanoik veya laurik asit (C12:0)tir [172].

OZYA'lar ve orta zincirli triasilgliseritler (MCT'ler); yağ malabsorbsiyonu, zayıf sindirim, kistik fibrozla ilgili metabolik zorluklar, Crohn hastalığı, kolit ve enteritten şikayetçi olan hastaların tıbbi durumu için enteral ve parenteral beslenmede kullanılır. Bunun nedeni, hem KZYA'ların hem de OZYA'ların gıdadaki sıvı

ve katı yağlardan pankreas lipazı tarafından daha kolay salınmasıdır [172].

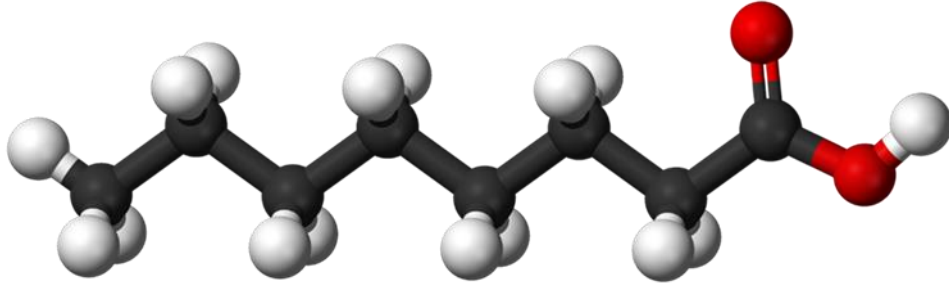
OZYA, gastrointestinal mikroplar tarafından üretilmek yerine yutulmaları gerektiğinden KZYA'dan farklıdır. Hindistan cevizi yağı, en yaygın OZYA kaynaklarından biridir. Diğer çoğu yağın aksine, hindistancevizi yağı ağırlıklı olarak doymuş OZYA zincirleri içerir ve en yaygın olanı Laurik Asittir. Hindistan cevizi yağı, kolayca bulunabilmesi ve ucuz olmasının yanı sıra epilepsi gibi nörolojik bozuklukların potansiyel tedavisinde kullanılmaktadır [148]. Diyet yağlarında karışım olarak tüketilen orta zincirli yağ asitleri, ketojenik diyetle ihtiyaç duymadan ketogenezi indükleyebilir. Glikoz eksikliği nedeniyle, nöronal hücre ölümünü önlemek için alternatif bir enerji kaynağı sağlama potansiyeline sahiptir [148].

OZYA, hücre solunuma ve ATP oksidatif oluşumuna UZYA'dan farklı şekilde katılır. GI kanalındaki yoğun sindirim ve emilim nedeniyle, OZYA kan dolaşımına uzun zincirli trigliseritlerden (LCT) ve UZYA'dan önemli ölçüde daha hızlı girer [173]. Albüminlerle birleşerek taşınırlar ve yağ dokusunda depolanmadan metabolize edilerek karaciğere ulaşırlar. Ayrıca, hepatositlerde, KZYA ile birlikte OZYA, spesifik taşıma proteinlerine bağlanmadan iç mitokondriyal membrana nüfuz ederek mitokondriye girer. Mitokondriyal matriste OZYA, koenzim A (CoA) tiyoesterleri ile bir transesterifikasyon reaksiyonunda aktive edilir [173].

OZYA'lar karaciğer tarafından hızla oksitlenir ve dolayısıyla UZYA'lardan daha az obezogeniktir. Bu nedenle orta zincirli trigliseritler parenteral beslenmede yaygın olarak kullanılır ve vücut için hızla erişilebilir bir enerji kaynağı sağlar [174].

2.5.5. Kaprilik Asit

Kaprilik asit (oktanoik asit, C8:0), kaproik asit (heksanoik asit, C6:0) ve kaprik asidi (dekanoik asit, C10:0) da içeren orta zincirli doymuş yağ asitleri (OZYA) sınıfına aittir. OZYA'lar, süt ürünlerinde, hurma çekirdeği ve hindistancevizi yağları gibi spesifik yağlarda bulunan karakteristik besinlerdir. Kaprilik asit, trigliseritlerin (TG) sn -1 ve -3 pozisyonlarını bulunduran hindistancevizi yağında (yağ asitlerinin %6-10'u) ve hurma çekirdeği yağında (YA'ların %2-5'i) bol miktarda bulunur [175]. Süt, memeli türleri arasında güçlü farklılıklar olan tek kaprilik asit hayvan kaynağıdır. Kaprilik asit, insan sütündeki yağ asitlerinin yaklaşık %0,5'ini, inek sütünde %1-2'sini, keçi sütünde %3'ünü, siçan sütünde %5-6'sını ve tavşan sütünde 15-18'ini temsil eder (Şekil 2.11) [175].



Şekil 2. 11. Kaprilik Asit (Oktanoik Asit) [176].

2.5.6. Uzun Zincirli Yağ Asitleri (UZYA)

Uzun zincirli yağ asitleri genellikle diyetle omega yağ asitleri olarak bulunur. Nöronal hücre zarlarını oksidatif hasardan koruyan bir antioksidan ve beyinde bir anti-inflamatuar aracı olarak işlev görürler [148].

OZYA gibi, UZYA'nın da (13-22 karbon), en yaygın olarak çoklu doymamış omega-3 veya omega-6 yağ asitleri biçiminde alınması gerekir. Bu yağ asitleri, sinir hücrelerinin kuru ağırlığının %15 ila %30'unu oluşturur [148]. Daha yüksek diyet alımının ve uzun zincirli ω -3 çoklu doymamış yağ asitlerinin (LC-PUFA'ların) plazma seviyesi sağlıklı yaşlı popülasyonlarda beyin atrofisini yavaşlatıcı etkiye sahiptir [177]. Daha yüksek ω -3 LC-PUFA alımı, nispeten daha büyük gri madde hacmi ile ilişkilendirilmektedir [177].

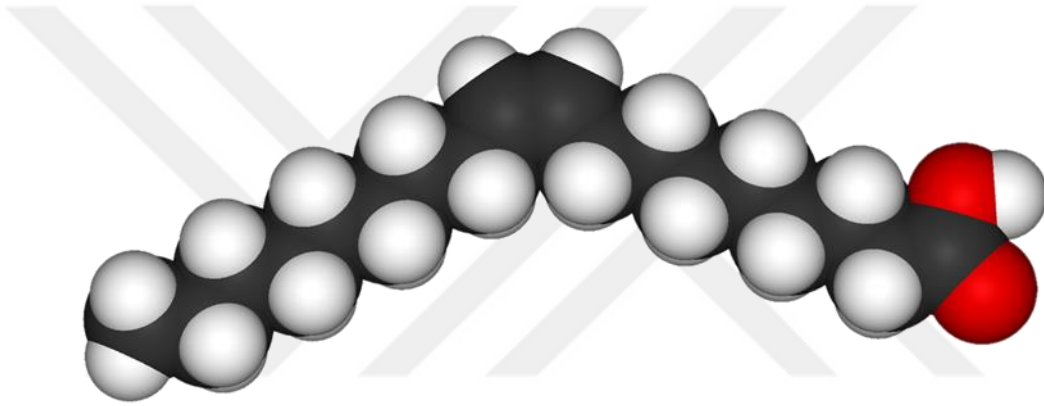
Omega-3 yağ asitleri uzun zincirli, çoklu doymamış yağ asitlerinin bir sınıfıdır. Hepsinde çift karbon-karbon bağı vardır. Omega-3 ailesini eikosapentaenoik asit (EPA), dokosaheksaenoik asit (DHA), ve alfa-linolenik asit (ALA) oluşturur. EPA ve DHA öncelikle yağlı balıklarda bulunur; ALA keten tohumu, ceviz ve soya fasulyesinde bol miktarda bulunur. İnsan vücudu küçük miktarları dönüştürebilir. ALA'nın sadece yaklaşık %5'i EPA'ya dönüştürülür ve %0,5'ten azı DHA'ya dönüştürülür [178].

2.5.7. Oleik asit (OA)

Akdeniz diyeti 2010 yılında UNESCO tarafından 'İnsanlığın Somut Olmayan Kültürel Mirası' olarak kabul edilmiştir. Zeytinyağı, yüksek nutrasötik değeri nedeniyle bu diyetin en karakteristik besinidir. Zeytinyağının olumlu etkileri genellikle küçük bileşenlerine atfedilmiştir; ancak oleik asit (OA) içeriği (%70-80) birçok sağlık özelliğinden sorumludur. OA, hücre zarı akışkanlığını, reseptörleri, hücre içi sinyal yollarını ve gen

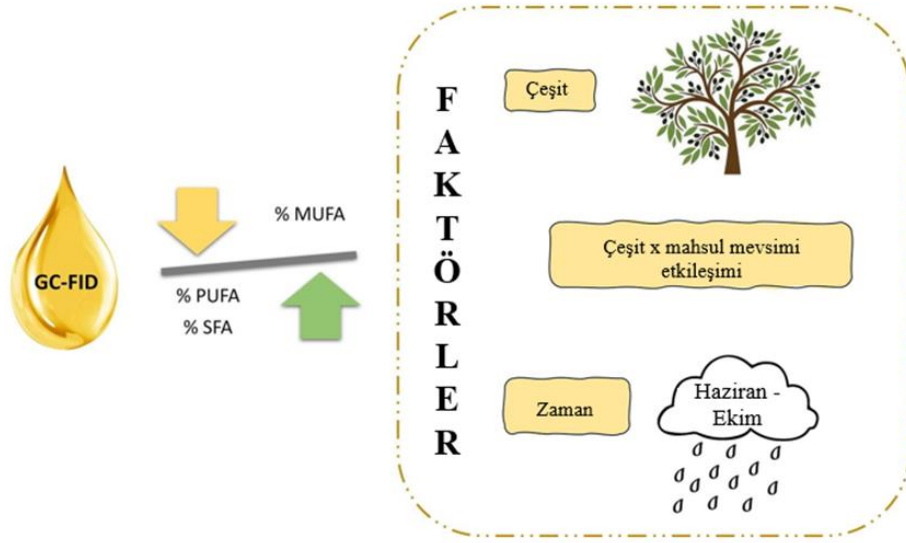
ekspresyonunu etkiler. OA, antioksidan enzimlerin hem sentezini hem de aktivitelerini doğrudan düzenleyebilir [179].

Antiinflamatuvar etki, proinflamatuvar sitokinlerin inhibisyonu ve antiinflamatuvar olanların aktivasyonu ile ilişkili olabilir. OA'dan türetilen oleoiletanolamid (OEA), peroksizom proliferatörle aktive olan reseptör alfa (PPAR α) nükleer reseptörünün endojen bir ligandıdır [179]. OEA, diyetteki yağ alımını ve enerji homeostazını düzenler ve bu nedenle obezitenin tedavisi için potansiyel bir terapötik ajan olduğu öne sürülmüştür (Şekil 2.12). OEA'nın antiinflamatuvar ve antioksidan etkileri vardır. Zeytinyağının yararlı etkileri, OEA'nın eylemleriyle ilişkili olabilir. OA, mikroRNA ekspresyonunu düzenleyerek yararlı anti-inflamatuvar etkiler gösterebilir [179].



Şekil 2. 12. Oleik Asit [180].

Oksidatif stres, vücuttaki oksidasyon ve antioksidasyon arasındaki dengesizliğin oksidasyona meyletmesi durumudur ve bu da vücutta çok sayıda oksidasyon ara maddesine neden olur. İnatçı oksidatif stres kronik inflamasyona neden olacağından kanser, diyabet, nörolojik ve pulmoner hastalıklar vb. birçok kronik hastalığın gelişmesine neden olacaktır. Oleik asit ve DHA gibi doymamış yağ asitlerinin iltihaplanmayı önleyebileceği görülmüştür (Şekil 2.13) [152].



Şekil 2. 13. Sızma zeytinyağının yağ asitleri profiline etkisi [181].

3. MATERYAL VE METOD

3.1. HAYVANLAR

Çalışmada kullanılacak olan 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 56 adet Wistar cinsi erkek sıçan kullanılmıştır. Bu çalışma Düzce Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Başkanlığı tarafından 27.07.2022 tarihinde gerçekleştirilen toplantı Karar No:2022/07/03 ile etik onay doğrultusunda gerçekleştirilmiştir.

3.2. 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 intramüsküler 90/10 mg/kg ketamin/ksilazin kullanılmıştır. Tüm ilaçlar günlük olarak hazırlanmıştır.

3.3. DENEY GRUPLARI, MADDELER VE VERİLİŞ YOLLARI

Sıçanlarda oluşturulan gruplar ve yapılacak uygulamalar Çizelge 3.1 ve Çizelge 3.2'de açıklanmıştır.

Çizelge 3. 1. Oluşturulan Gruplar ve Uygulamaların İçeriği

Grup No	Grup Adı	Verilen Maddeler	Verilen Miktar	Veriliş Şekli	Verilen Süre	Hayvan Sayısı
1	Kontrol (K)	Salin	1 ml/kg	Oral	21 Gün	7
2	Bütirik Asit (BA)	Bütirik Asit	100 mg/kg	Oral	21 Gün	7
3	Kaprilik Asit (KA)	Kaprilik Asit	100 mg/kg	Oral	21 Gün	7
4	Oleik Asit (OA)	Oleik Asit	100 mg/kg	Oral	21 Gün	7
5	Bütirik Asit+Kaprilik Asit (BA+KA)	Bütirik Asit +Kaprilik Asit	100 mg/kg +100 mg/kg	Oral	21 Gün	7
6	Bütirik Asit+Oleik Asit (BA+OA)	Bütirik Asit +Oleik Asit	100 mg/kg +100 mg/kg	Oral	21 Gün	7
7	Kaprilik Asit+Oleik Asit (KA+OA)	Kaprilik Asit +Oleik Asit	100 mg/kg +100 mg/kg	Oral	21 Gün	7

8	Bütirik Asit+Kaprilik Asit+Oleik Asit (BA+KA+OA)	Bütirik Asit +Kaprilik Asit +Oleik Asit	100 mg/kg +100 mg/kg +100 mg/kg	Oral	21 Gün	7
---	--	---	---------------------------------------	------	--------	---

Çizelge 3. 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.
8	Bütirik Asit+Kaprilik Asit+Oleik Asit (BA+KA+OA)	21 günlük çalışma süresince Bütirik Asit+Kaprilik Asit+Oleik Asit uygulaması yapılacaktır.

3.4. HAYVANLARIN TARTILMASI

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

3.5. ÇALIŞMANIN SONLANDIRILMASI

Gruplarda bulunan hayvanlar son uygulamadan 24 saat 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 yapılncaya kadar saklanmıştır.

3.6. ELISA TESTİ PROSEDÜRÜ

GH, IGF, İnsülin ve HSL seviyelerine ELİSA (enzyme-linked immunosorbent assay) kitleri ile bakılmıştır. ELİSA Kitleri SunRed (Shanghai SunRed Biological Technology, China)’dan tedarik edilmiştir.

3.7. İSTATİSTİKSEL ANALİZLER

Serum insülin, IGF-1, HSL, GH ve glikoz seviyesi değerleri bakımından grupların karşılaştırılmasında Tek Yönlü Varyans Analizi (ANOVA) ve farklı olan grupların belirlenmesinde Tukey-Kramer Çoklu Karşılaştırma Testi kullanılmıştır. Vücut ağırlıklarının karşılaştırılmasında İki Faktörlü Varyans Analizi (Two-Way ANOVA) ve farklı olan grupların belirlenmesinde Šídák Çoklu Karşılaştırma Testi ile analiz edilmiştir. İstatistik anlamlılık düzeyi olarak $P \leq 0.05$ kabul edilmiştir. Analizlerde Prism 9 programı kullanılmıştır.

4. BULGULAR

4.1. KISA, ORTA, UZUN ZİNCİRLİ YAĞ ASİTLERİNİN GH SEVİYESİ ÜZERİNDEKİ ETKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

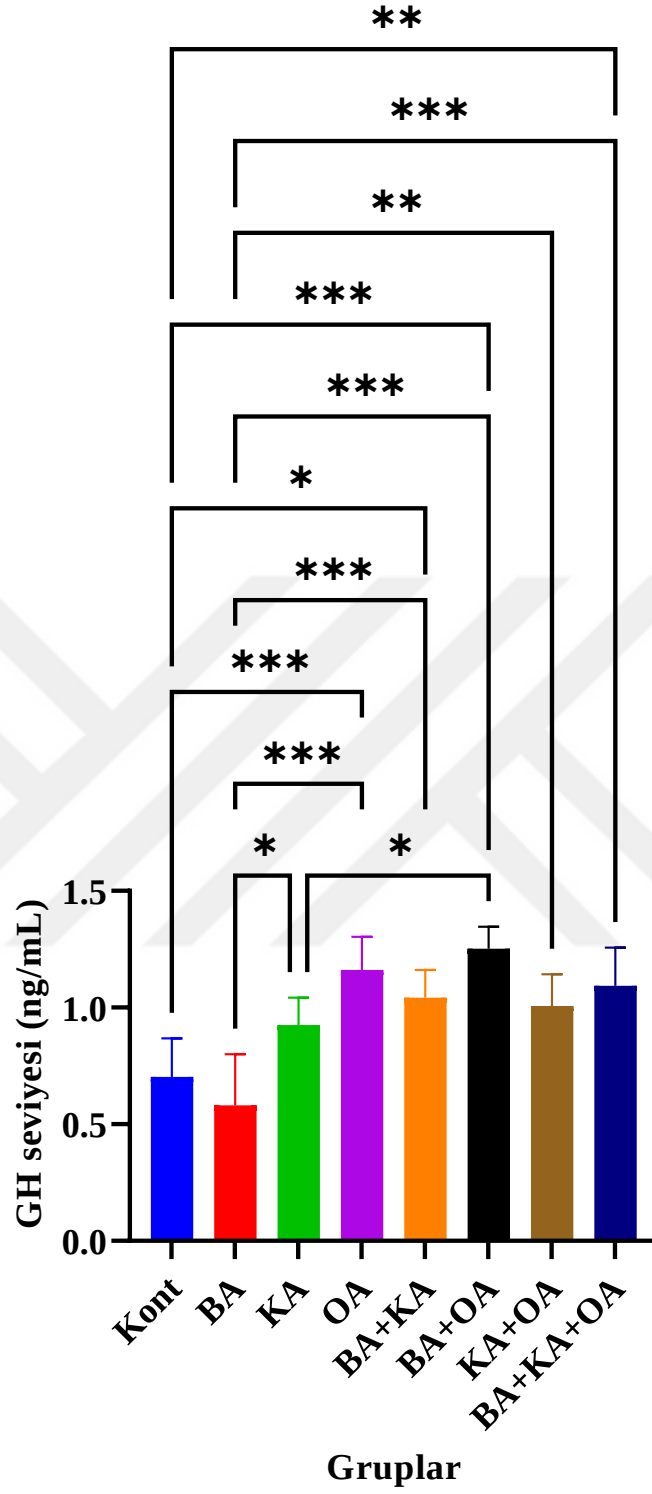
Gruplar GH seviyesi bakımından karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark belirlendi ($P<0,001$) (Çizelge 4.1, Şekil 4.1). Sonuçlar daha ayrıntılı olarak incelendiğinde, OA, BA+KA, BA+OA ve BA+KA+OA gruplarının ortalama GH seviyelerinin Kont grubuna göre istatistiksel olarak daha yüksek olduğu saptandı (p değerleri sırasıyla, $p<0,001$, $p=0,02$, $p<0,001$ ve $p=0,005$).

Çizelge 4. 1. Kısa, orta, uzun zincirli yağ asitlerinin GH seviyesi üzerine etkisi ve grupların karşılaştırılmasına ait P değeri

Parametre	Gruplar	N	Ort	SD	Min	Maks	P
GH (ng/mL)	Kont	7	0,70	0,17	0,51	0,84	<0,001
	BA	7	0,58	0,22	0,40	0,96	
	KA	7	0,93 [#]	0,12	0,80	1,11	
	OA	7	1,16 ^{*#}	0,14	1,01	1,33	
	BA+KA	7	1,04 ^{*#}	0,12	0,91	1,22	
	BA+OA	7	1,25 ^{*#Δ}	0,09	1,13	1,39	
	KA+OA	7	1,01 [#]	0,14	0,83	1,16	
	BA+OA+KA	7	1,09 ^{*#}	0,16	0,91	1,25	

(*Kont grubuna göre anlamlı; [#]BA grubuna göre anlamlı; ^ΔKA grubuna göre anlamlı)

BA grubunun ortalama GH seviyesinin KA, OA, BA+KA, BA+OA, KA+OA ve BA+KA+OA grubuna göre istatistiksel olarak daha düşük olduğu saptandı (p değerleri sırasıyla, $p=0,02$, $p<0,001$, $p<0,001$, $p<0,001$, $p=0,002$ ve $p<0,001$). Benzer şekilde KA grubunun ortalama GH seviyesinin BA+OA grubuna göre istatistiksel olarak daha düşük olduğu belirlendi ($p=0,03$) (Çizelge 4.1, Şekil 4.1).



Şekil 4. 1. Kısa, orta, uzun zincirli yağ Asitlerinin GH seviyesi üzerine etkisi (* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ ve *** $p < 0,001$).

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

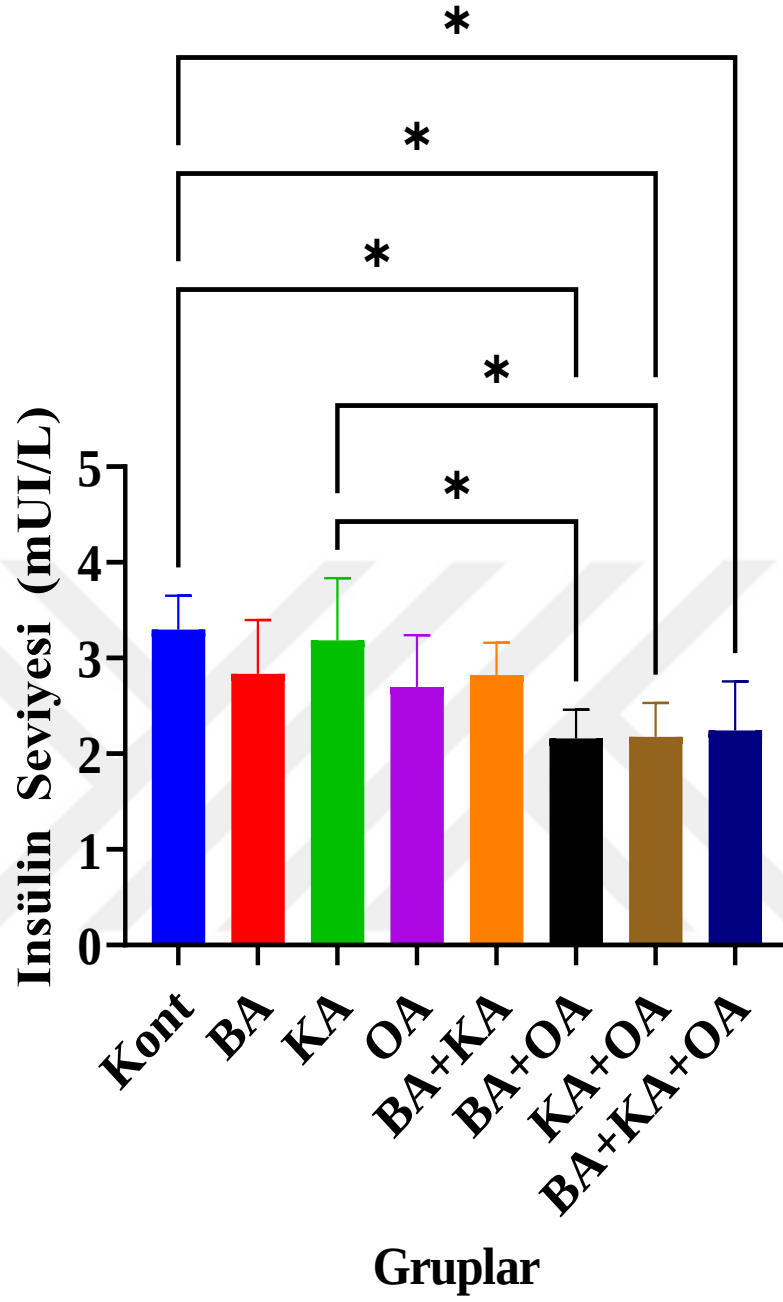
Gruplar insülin seviyesi bakımından karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark belirlendi ($P=0,001$) (Çizelge 4.2, Şekil 4.2). Sonuçlar daha ayrıntılı olarak incelendiğinde, BA, KA+OA ve BA+KA+OA gruplarının insülin seviyesi değerlerinin Kont grubuna göre istatistiksel olarak daha düşük olduğu saptandı (p değerleri sırasıyla, $p=0,02$, $p=0,02$ ve $p=0,03$). Buna ek olarak BA+OA ve KA+OA gruplarının ortalama insülin seviyelerinin KA grubuna göre daha düşük olduğu belirlendi ($p=0,04$ ve $p=0,04$).

Çizelge 4. 2. Kısa, orta, uzun zincirli yağ asitlerinin insülin seviyesi üzerine etkisi ve grupların karşılaştırılmasına ait P değeri

Parametre	Gruplar	N	Ort	SD	Min	Maks	P
İnsülin (mUI/L)	Kont	7	3,3	0,4	2,9	3,8	0,001
	BA	7	2,8*	0,6	2,2	3,3	
	KA	7	3,2	0,6	2,2	3,8	
	OA	7	2,7	0,5	2,4	3,7	
	BA+KA	7	2,8	0,3	2,3	3,1	
	BA+OA	7	2,2 [#]	0,3	1,9	2,6	
	KA+OA	7	2,2* [#]	0,4	1,9	2,8	
	BA+OA+KA	7	2,2*	0,5	1,4	2,7	

(*Kont grubuna göre anlamlı; [#] KA grubuna göre anlamlı)

Diğer grupların ortalama insülin seviyeleri Kont grubuna göre daha düşük olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi ($P>0,05$) (Çizelge 4.2, Şekil 4.2).



Şekil 4. 2. Kısa, orta, uzun zincirli yağ asitlerinin insülin seviyesi üzerine etkisi (*p<0,05)

4.3. KISA, ORTA, UZUN ZİNCİRLİ YAĞ ASİTLERİNİN IGF-1 SEVİYESİ ÜZERİNDEKİ ETKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

IGF-1 seviyesi bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,001$) (Çizelge 4.3, Şekil 4.3). Sonuçlar daha ayrıntılı olarak incelendiğinde, BA+KA+OA grubunun IGF-1 seviyesi değerlerinin Kont, KA, OA ve BA+KA

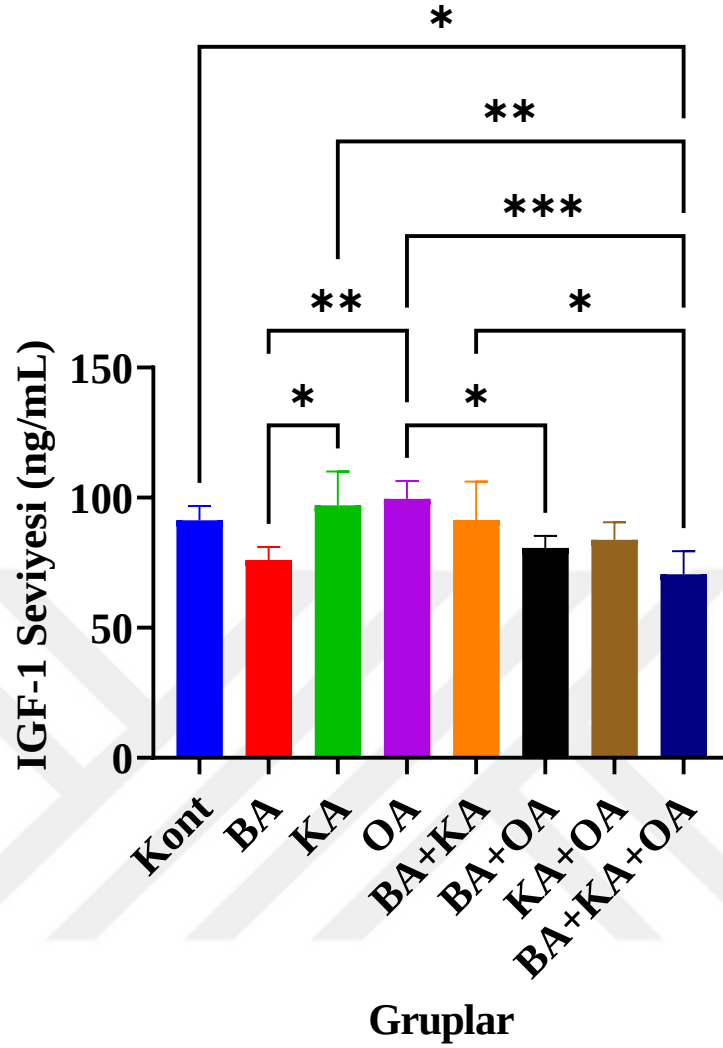
gruplarına göre istatistiksel olarak daha düşük olduğu saptandı (p değerleri sırasıyla, p=0,02, p=0,001, p<0,001 ve p=0,02).

Çizelge 4. 3. Kısa, orta, uzun zincirli yağ asitlerinin IGF-1 seviyesi üzerine etkisi ve grupların karşılaştırılmasına ait P değeri

Parametre	Gruplar	N	Ort	SD	Min	Maks	P
IGF-1 (ng/mL)	Kont	7	91,3 ^Δ	5,5	83,4	98,3	<0,001
	BA	7	76,1	5,0	67,4	79,4	
	KA	7	97,1* ^Δ	13,0	86,7	116,8	
	OA	7	99,6* ^Δ	6,9	91,6	107,0	
	BA+KA	7	91,5 ^{#Δ}	14,7	71,2	107,5	
	BA+OA	7	80,7	4,6	77,1	88,2	
	KA+OA	7	83,8	6,8	77,2	91,8	
	BA+OA+KA	7	70,5	8,8	59,4	79,3	

(*BA grubuna göre anlamlı; #OA grubuna göre anlamlı; ^ΔBA+KA+OA grubuna göre anlamlı)

Benzer şekilde BA grubunun IGF-1 seviyesi değerlerinin KA ve OA gruplarına göre istatistiksel olarak daha düşük olduğu saptandı (p değerleri sırasıyla, p=0,01 ve p=0,005). Buna ek olarak BA+KA grubunun IGF-1 seviyesi değerlerinin OA gruplarına göre istatistiksel olarak daha düşük olduğu belirlendi (p=0,04). Diğer gruplar arasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p>0,05) (Çizelge 4.3, Şekil 4.3).



Şekil 4. 3. Kısa, orta, uzun zincirli yağ asitlerinin IGF-1 seviyesi üzerine etkisi (* $p<0,05$, ** $p<0,01$ ve *** $p<0,001$).

4.4. KISA, ORTA, UZUN ZİNCİRLİ YAĞ ASİTLERİNİN HSL SEVİYESİ ÜZERİNDEKİ ETKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

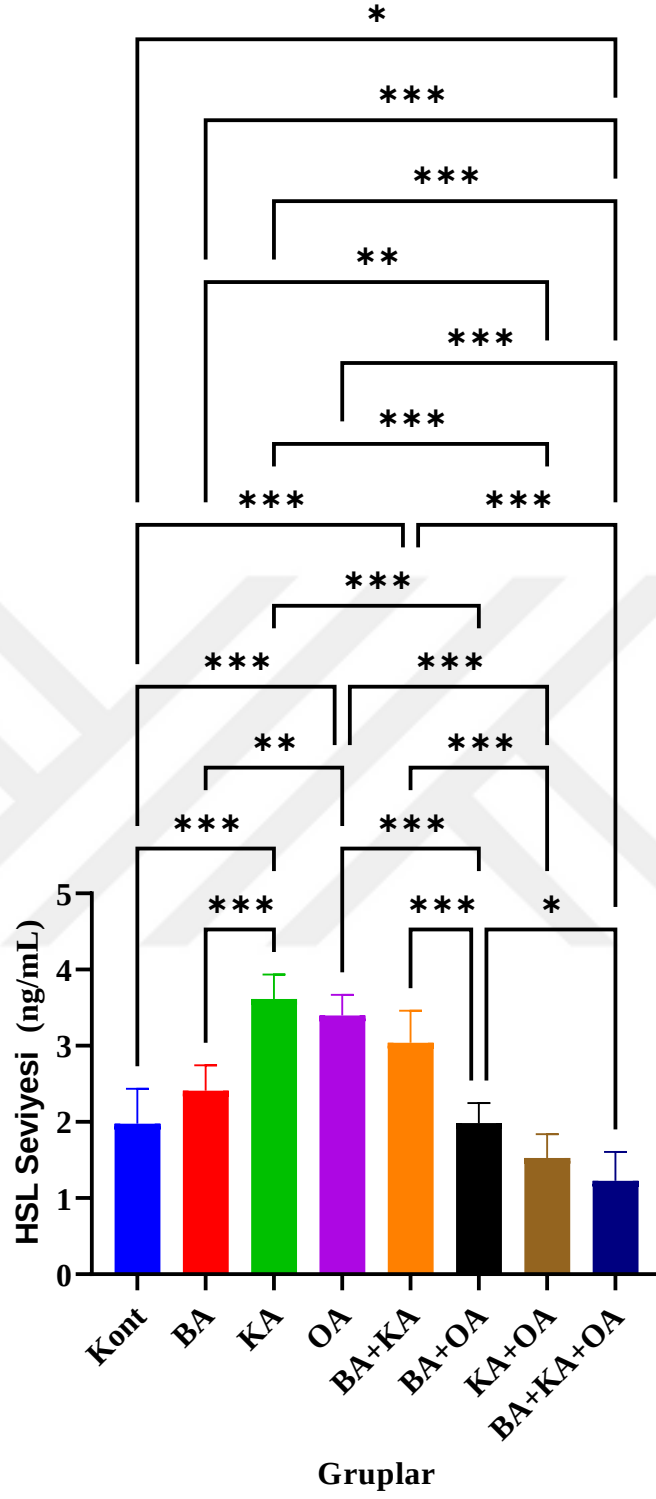
Gruplar HSL seviyesi bakımından karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark belirlendi ($P<0,001$) (Çizelge 4.4, Şekil 4.4). Sonuçlar daha ayrıntılı olarak incelendiğinde, BA+KA+OA grubunun ortalama HSL seviyelerinin Kont, BA, KA, OA, BA+KA ve BA+OA gruplarına göre istatistiksel olarak daha düşük olduğu saptandı (p değerleri sırasıyla, $p=0,04$, $p<0,001$, $p<0,001$, $p<0,001$ ve $p=0,03$). Bunun aksine KA grubunun ortalama HSL seviyesinin Kont, BA, BA+OA ve KA+OA gruplarına göre istatistiksel olarak daha yüksek olduğu saptandı ($p<0,001$).

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

Parametre	Gruplar	N	Ort	SD	Min	Maks	P
HSL (ng/mL)	Kont	7	2,0* [#] ^Δ	0,5	1,4	2,5	<0,001
	BA	7	2,4* [#] ^Δ	0,3	2,0	2,9	
	KA	7	3,6 ^Δ	0,3	3,2	3,9	
	OA	7	3,4 ^Δ	0,3	3,2	3,8	
	BA+KA	7	3,0 ^Δ	0,4	2,4	3,4	
	BA+OA	7	2,0* [#] ^Δ	0,3	1,7	2,3	
	KA+OA	7	1,5* ⁺	0,3	1,3	2,0	
	BA+OA+KA	7	1,2	0,4	0,6	1,6	

(*KA grubuna göre anlamlı; [#]OA grubuna göre anlamlı; ⁺BA+KA grubuna göre anlamlı; ^ΔBA+KA+OA grubuna göre anlamlı)

Buna ek olarak, OA grubunun ortalama HSL seviyesinin Kont, BA ve BA+OA gruplarına göre istatistiksel olarak daha yüksek olduğu saptandı (p değerleri sırasıyla, p<0,001, p=0,002 ve p<0,001,). BA+KA grubunun ortalama HSL seviyesinin ise Kont, BA+OA ve KA+OA gruplarına göre istatistiksel olarak daha yüksek olduğu belirlendi (p<0,001). Diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p>0,05).



Şekil 4. 4. Kısa, orta, uzun zincirli yağ asitlerinin HSL seviyesi üzerine etkisi * $p < 0,05$, ** $p = 0,01$ ve *** $p < 0,001$)

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

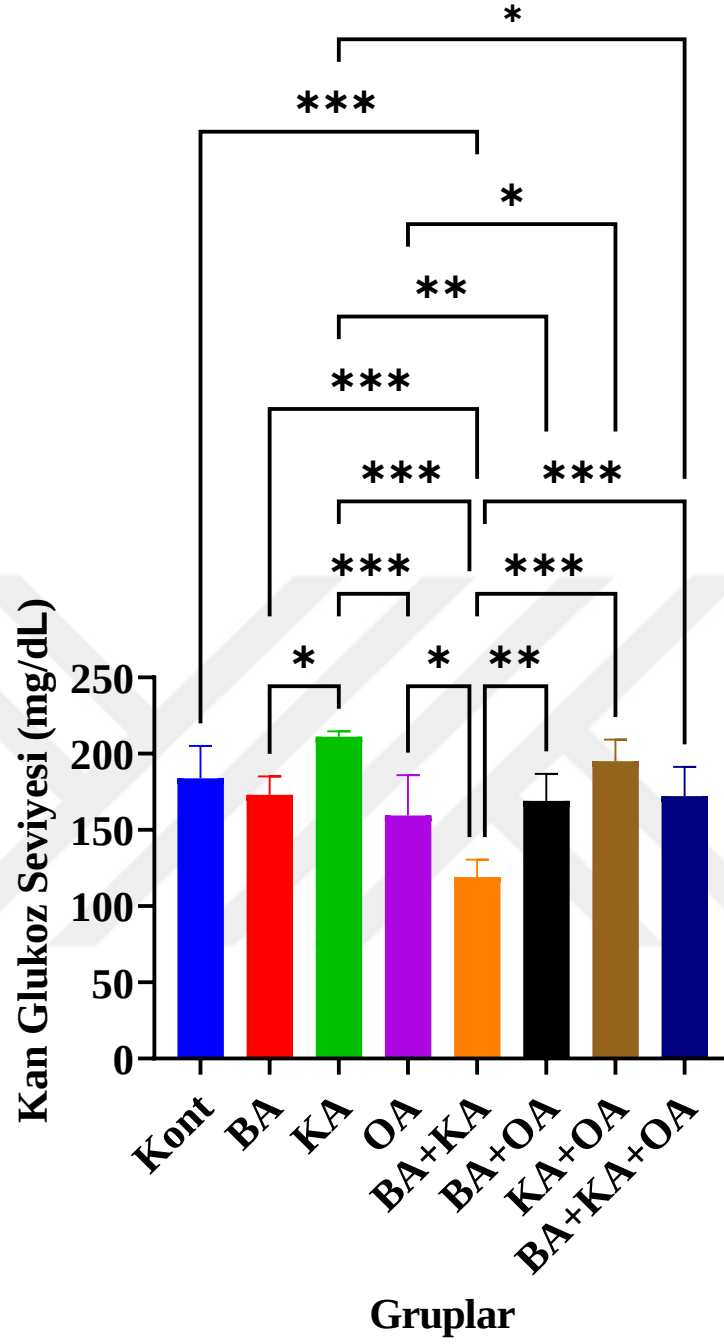
Gruplar kan glikoz seviyesi bakımından karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark belirlendi ($P<0,001$) (Çizelge 4.5, Şekil 4.5). Sonuçlar daha ayrıntılı olarak incelendiğinde, BA+KA grubunun ortalama glikoz seviyesinin Kont, BA, KA, OA, BA+OA, KA+OA ve BA+KA+OA grubuna göre istatistiksel olarak daha düşük olduğu saptandı (p değerleri sırasıyla, $p<0,001$, $p<0,001$, $p<0,001$, $p=0,01$, $p<0,001$, $p<0,001$ ve $p<0,001$).

Çizelge 4. 5. Kısa, orta, uzun zincirli yağ asitlerinin glikoz seviyesi üzerine etkisi ve grupların karşılaştırılmasına ait P değeri

Parametre	Gruplar	N	Ort	SD	Min	Maks	P
Glikoz (mg/dL)	Kont	7	183,8 [#]	21,3	153	206	<0,001
	BA	7	173,0 ^{*#}	12,1	154	186	
	KA	7	211,2 [#]	3,6	206	216	
	OA	7	159,4 [#]	26,5	130	199	
	BA+KA	7	119,0	11,5	100	129	
	BA+OA	7	169,0 ^{*#}	17,7	153	199	
	KA+OA	7	195,0 ^{*#}	14,2	180	213	
	BA+OA+KA	7	172,2 ^{*#}	19,2	156	204	

(*KA grubuna göre anlamlı; [#]BA+KA grubuna göre anlamlı)

KA grubunun ortalama glikoz seviyesinin BA, BA+OA ve BA+KA+OA grubuna göre istatistiksel olarak daha yüksek olduğu saptandı (p değerleri sırasıyla, $p=0,02$, $p=0,01$ ve $p=0,02$). Diğer gruplar arasında ise istatistiksel fark belirlenmedi ($p>0,05$) (Çizelge 4.5, Şekil 4.5).



Şekil 4. 5. Kısa, orta, uzun zincirli yağ Asitlerinin glikoz seviyesi üzerine etkisi
(*p<0,05, **p<0,01 ve ***p<0,001).

4.6. KISA, ORTA, UZUN ZİNCİRLİ YAĞ ASİTLERİNİN VÜCUT AĞIRLIK DEĞİŞİMİ ÜZERİNDEKİ ETKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

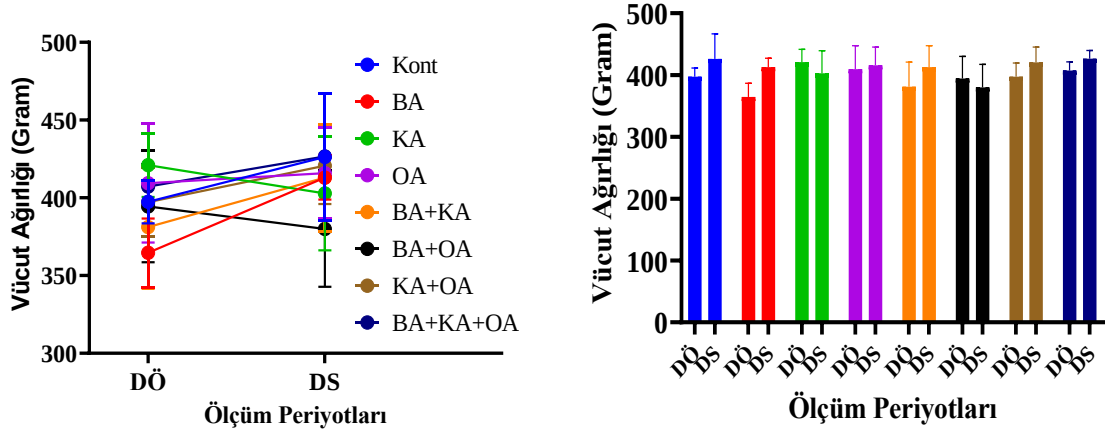
Gruplar kendi içinde deney öncesi ve deney sonrası ortalama ağırlıkları karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,07$) (Çizelge 4.6, Şekil 4.6).

Çizelge 4. 6. 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
Kont	DÖ	397,4	13,9	381	413	0,065
	DS	426,2	40,6	379	489	
BA	DÖ	364,6	22,1	333	393	0,08
	DS	413,0	14,2	391	426	
KA	DÖ	421,0	20,4	396	447	0,96
	DS	402,8	36,6	351	453	
OA	DÖ	409,4	38,2	353	449	>0,99
	DS	415,8	29,4	385	453	
BA+KA	DÖ	381,2	39,7	317	424	0,52
	DS	413,0	34,4	352	432	
BA+OA	DÖ	394,4	35,9	337	433	0,99
	DS	380,0	37,3	329	427	
KA+OA	DÖ	397,2	22,2	363	424	0,84
	DS	420,6	24,6	388	457	
BA+OA+KA	DÖ	407,2	14,0	391	426	0,94
	DS	426,6	13,0	413	446	

(DÖ: Deney Öncesi; DS: Deney Sonu)

Genel olarak deney sonrası ölçümlerden elde edilen ağırlıklar deney öncesi ölçümlerinden daha yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$). Bunun aksine KA ve BA+OA grubunun deney sonrası ağırlıkları deney öncesi ağırlıklarından daha düşük olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0,05$).



Şekil 4. 6. Kısa, orta, uzun zincirli yağ asitlerinin vücut ağırlığı üzerindeki etkileri

5. TARTIŞMA

İnsanların beslenmesinde, kan dolaşımında, insan hücrelerinde ve dokularında çeşitli yağ asitleri bulunur. Kısa zincirli yağ asitleri, orta zincirli yağ asitleri ve uzun zincirli yağ asitleri enerji kaynakları ve membran bileşenleridir. Hücre ve doku metabolizmasını, fonksiyonunu hormonal ve diğer sinyallere duyarlılığı etkileyen biyolojik aktivitelere sahiptirler. Her ne kadar geleneksel olarak yağ asitlerinin kalp-damar hastalıkları ile ilgili sağlık üzerindeki etkisine ilgi duyulsa da, artık yağ asitlerinin tip 2 diyabet gibi metabolik hastalıklar, inflamatuvar hastalıklar ve kanser gibi bir dizi başka hastalığı da etkilediği bilinmektedir [182]. Bu çalışmada, KZYA, OZYA ve UZYA ile büyüme hormonu, insülin benzeri büyüme faktörü 1, insülin ve hormona duyarlı lipaz arasındaki ilişki incelenmiştir.

Yağ asitleri ile endokrin sistem arasında önemli etkileşimler bulunmaktadır. Hormonlar yağ asitlerinin metabolizmasını ve doku lipidlerinin yağ asidi kompozisyonunu etkiler. İnsülin ve büyüme hormonu lipid metabolizmasında rol oynayan başlıca hormonlardandır. Bu hormonların konsantrasyonları, diyabet ve kardiyovasküler hastalık gibi kronik dejeneratif durumlarda değişir ve bu da doku lipidlerinde değişikliklere yol açar [183].

Kısa zincirli yağ asitleri (KZYA'lar), asetat (C2), propiyonat (C3) ve bütirat (C4), bağırsakta anaerobik bakteri fermentasyonunun ana metabolik ürünleridir. KZYA'lar, bağırsak epitel hücrelerindeki önemli rollerine ek olarak gastrointestinal (GI) kanaldaki elektrolit ve su Emilimi gibi farklı süreçleri modüle eder [184]. Yapılan bir çalışmada bir kısa zincirli yağ asidi olan bütirik asidin, GPR41/43 aktivasyonu ve hücre içi Ca^{2+} birikimi yoluyla hipofiz hücrelerinde büyüme hormonu (GH) salgılanmasını arttırdığını bulmuşlardır [185]. Bu, bütirik asidin, açlık sırasında GH'nin esas olarak artan lipoliz ve protein tutulmasını içeren metabolik adaptasyonlarında ikincil bir aracı olarak görev yaptığı hipotezine yol açmaktadır [186]. GH ağırlıklı olarak SYA'ların salınımını ve oksidasyonunu uyarır. GH'nin en belirgin metabolik etkisi, lipoliz ve SYA düzeylerinde belirgin bir artıştır [57]. Plazma zarının bileşimi, hücrelerin insülin ve vazoaktif bağırsak peptidi gibi metabolik açıdan önemli hormonlara duyarlılığını etkiler. Lipidlerin ve değiştirilmiş plazma membran bileşiminin GH salgılatıcı reseptör (GHSR) aktivasyonu üzerindeki etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada; oligo doymamış yağ asitlerinin (OFA'lar), zarların yapısını bozarak onları daha akışkan hale getirdiği,

GHSR hücrelerinin 18C OFA oleik ve linoleik asit ile uzun süreli (96 saat) ancak akut olmayan şekilde işlenmesinin, reseptörün greline duyarlılığında önemli bir artışa neden olduğu görüldü. Ghrelin ise yalnızca hipofiz bezinde değil aynı zamanda dolaşımdaki pankreas, mide ve T hücreleri gibi periferik dokularda da G protein-bağlı reseptör GH salgılatıcı reseptör tip 1a'yı aktive eden, metabolik olarak düzenlenen bir hormondur. [187]. Kaprilik asit (oktanoik asit, C8:0), orta zincirli doymuş yağ asitleri (OZYA'lar) sınıfına aittir. Süt ürünleri ve hindistancevizi yağı gibi spesifik yağlar, diyetteki kaprilik asidin doğal kaynaklarıdır. Daha yakın zamanlarda, kaprilik asidin, oreksijenik etkiye sahip bilinen tek peptit hormonu olan ghrelini oktanoile ettiği gösterilmiştir [175]. Mevcut çalışmada OA, BA+KA, BA+OA ve BA+KA+OA uygulamasının GH seviyesini artırdığı gözlemlenmiştir. Bu veriler literatürle uyumluluk göstermektedir. Fakat sadece BA uygulanan grupta GH seviyesi azalmıştır. Bu fark büyük olasılıkla literatürdeki çalışmaların genelde hücre hatlarında yapılmış olmasından kaynaklanmaktadır. Çünkü in vivo ortamdaki çalışmamızda kontrol edilemeyen çok sayıda mekanizmanın devreye girmesi sonucu in vitro ortamdan daha farklı sonuçların ortaya çıkmasına neden olmaktadır.

İnsülin benzeri büyüme faktörleri (IGF'ler), büyüme hormonu (GH) ile etkileşim halinde embriyonal gelişimde ve doğum sonrası büyümede rol alır. IGF-1 doğrudan kas kütlesini, kemik yoğunluğunu ve kemiklerin yapısını artırır. Bağırsak mikrobiyotası, kemiklerin gelişimini ve yeniden şekillenmesini destekleyen IGF-1'in salgılanmasını tetikler. Mikrobiyal fermente liflerde üretilen kısa zincirli yağ asitleri, IGF-1 salgılanmasını indükler; bu da mikrobiyal aktivitenin IGF-1 yoluyla kemik sağlığını da etkilediğini açıklar. IGF-1 ayrıca doğrudan ve dolaylı glikoz düşürücü etkiye sahiptir. Kastaki serbest yağ asidi oksidasyonunu artırır, serbest yağ asidinin karaciğere akışını azaltır, insülin sinyalini iyileştirir, hepatik glikoz çıkışının azalmasına neden olur ve insülin duyarlılığını artırır [188]. Mevcut çalışmada kombine uygulanan her üç yağ asidinin de IGF-1 seviyesini azalttığını göstermektedir. Bu büyük olasılıkla yağ asitlerinin GH seviyesini artışına bağlı olabilir. Kanda artmış büyüme hormonu IGF-1 üzerinde inhibitör etkiye neden olabilir. Fakat literatürde orta ve uzun zincirli yağ asitlerinin IGF-1'e etkisiyle ilgili çalışma bulunmadığından karşılaştırma yapılamamıştır.

Yapılan çalışmalar, propiyonik asit ve bütirik asitle desteklenen yüksek yağlı diyetin insülin duyarlılığını iyileştirdiğini ve obezite ve insülin direncinin gelişmesine karşı koruduğunu göstermektedir [189] [190]. Ek olarak, bütirik asitle tedavi edilen obez

farelerin yağ içeriğinde azalma görülmüştür. Bu durum, vücut ağırlığı kaybı ve gelişmiş insülin toleransı ile tutarlıdır ve bütirik asidin diyet kaynaklı obezitenin tedavisinde bir rol oynadığını ortaya koymaktadır. KZYA'lar aynı zamanda yağ asitlerinin ve gliserolün triačilgliserol depo damlacıklarından serbest bırakıldığı ve hücreden salındığı, besin yoksunluğu ve stres zamanlarında adipositler tarafından gerçekleştirilen karmaşık bir metabolik işlem olan lipolizi engellemekte, insülinle uyarılan glikoz alımını artırmaktadır [191] [192]. Son çalışmalar, yağ asitlerinin, insülin reseptör substrat-1 (IRS-1) ile ilişkili fosfatidilinositol 3-kinazın (PI3-kinaz) insülin aktivasyonunu bloke ederek iskelet kasında insülin direncini indüklediğini göstermiştir [193]. Yapılan bir çalışmanın sonucuna göre pankreasta bol miktarda ifade edilen bir G-protein-bağlı reseptör olan GPR40'ın, uzun zincirli SYA'lar için bir reseptör olarak işlev görmektedir. Ayrıca, uzun zincirli SYA'ların, GPR40'ı aktive ederek pankreas β hücrelerinden glikozla uyarılan insülin salgılanmasını güçlendirdiği görülmüştür [194]. Bir araştırmada serbest yağ asitlerindeki akut yükselmelerin insülin sekresyonunu uyardığı, ancak uzun süreli lipit maruziyetinin hem in vitro hem de in vivo hayvan çalışmalarında β hücresi fonksiyonunu bozduğu görülmüştür [195]. Obezite ve yüksek düzeyde serbest yağ asitleri insülin klirensini azaltmaktadır. Yapılan bir çalışmada, bazı yaygın serbest yağ asitleri ve bunların asil-koenzim A tioesterlerinin, erkek Sprague Dawley sıçanlarının karaciğerlerinden kısmen saflaştırılmış insülin parçalayıcı enzim üzerindeki etkisi incelenmiştir. Araştırmanın sonuçları, hücre içi uzun zincirli yağ asidi (C16-C20) konsantrasyonları yükseldiğinde, insülin metabolizmasını azaltmak ve sağlam hücrelerde insülin etkisini değiştirmek için doğrudan insülin parçalayıcı enzim üzerinde etkili olabileceğini göstermektedir. Bu mekanizmanın, yüksek yağ asitleri ve obezite ile görülen hiperinsülinemi ve insülin direncine katkıda bulunabileceği düşünülmektedir [196]. Orta zincirli yağ asitlerinin insüline etkisi ile ilgili bir çalışma ise bulunmamıştır. Mevcut çalışmada gruplar insülin seviyesi bakımından incelendiğinde, BA, KA+OA ve BA+KA+OA uygulanan gruplarının insülin seviyesi değerlerinin düşük olduğu saptanmıştır. Bu bulgularımız literatürle uyumluluk göstermektedir.

Hormona duyarlı lipaz (HSL), yağ asitlerinin hücre içi depolardan mobilizasyonunda anahtar bir enzimdir [197]. Lipid metabolizması, lipid sentezi için substratların sağlanması halinde KZYA'lar tarafından düzenlenir. KZYA'ların AMP ile aktifleşen protein kinazı (AMPK) aktive ettiğine dair göstergeler vardır. MPK'nın ise hormona duyarlı lipazı (HSL) ve adipoz triglierid lipazı (ATGL) etkileyerek lipoliz sürecini pozitif

olarak düzenlediği kanıtlanmıştır [161] [198] . Bir çalışmada orta zincirli yağ asitleri içeren trigliseridlerinin, c57bl/6j farelerinin beyaz adipoz dokusunda hormona duyarlı lipaz aktivitesini ve ekspresyonunu artırdığı görülmüştür [199]. HSL nakavt çalışmalarında da, HSL'nin çıkarılmasıyla lipolizin bozulduğu ve lipogenezde ciddi bir azalma olduğu görülmüştür [200]. Literatürde uzun zincirli yağ asitlerinin hormona duyarlı lipaz üzerine etkisiyle ilgili bir çalışmaya rastlanmamıştır. Mevcut çalışmada gruplar HSL seviyesi bakımından incelendiğinde, BA, KA ve OA'nın tek başına uygulanması HSL seviyesi artırırken, kombine uygulanması tam tersi etkiye neden olduğu görülmüştür. Bu durum uzun süre boyunca yüksek dozda (200 veya 300 mg/kg) yağ asitlerinin uygulanmasından kaynaklanabilir.

Sağlıklı kadınlarda serbest yağ asitlerinin glikoz alımı ve kullanımı üzerine etkilerine bakılan bir çalışmada; plazma SYA'larının 4 saat boyunca yüksek fizyolojik aralığa akut yükselişlerinin, sağlıklı normal kilolularda insülinle uyarılmış glikoz alımı ve glikojen sentezinin yaklaşık %40 inhibisyonuna yol açtığı görüldü. Yedi hamile kadınla yapılan bir çalışmada SYA'ların, insülinle uyarılan glikoz alımını %42 oranında inhibe ettiği görüldü [201]. Yapılan başka bir çalışmada da yüksek konsantrasyonlarda yağ asitlerinin glikoz kullanımını engellediği görülmüştür [202]. İzole hepatositler ve perfüze edilmiş sıçan karaciğeri üzerinde yapılan bir in vitro çalışma, KZYA'ların ve OZYA'ların, karbonhidratların ve lipidlerin hepatik metabolizmasını modüle ettiğini göstermiştir. Böylece bütirik asidin ve kaprilik asidin glikolizi inhibe ettiği görülmüştür [151]. Başka bir çalışmada, kemirgenlerde OZYA'ların, yüksek yağlı aşırı beslenme sırasında glikoz homeostazisi üzerinde koruyucu etkileri olduğu gösterilmiştir. Ayrıca diyetteki küçük miktarlardaki orta zincirli yağ asitlerinin insanlarda kalori fazlalığı sırasında insülin direncine karşı koruma sağladığı görülmüştür [203]. Mevcut çalışmada BA+KA uygulaması yapılan sıçanların kan glikoz seviyesinin düşük olduğu belirlenmiştir. Bunun aksine sadece KA uygulaması kan glikoz seviyesini artırmıştır.

Orta zincirli yağ asitleri (OZYA'lar; 6:0-12:0), laurik asit (12:0) dışında ağırlıklı olarak hızlı metabolize olan gruba aittir [204]. Yakın zamanda yapılan sistematik bir inceleme, OZYA'lar açısından zengin diyetlerin, uzun zincirli yağ asitleri ile karşılaştırıldığında önemli ölçüde daha yüksek HDL kolesterol konsantrasyonlarına yol açtığını, ancak trigliseritler, LDL kolesterol veya toplam kolesterol konsantrasyonları üzerinde hiçbir etkisinin olmadığını göstermiştir [205]. Diyetteki orta zincirli yağ asitleri, besinsel açıdan ilgi görmektedir. Sebebi ise bitkisel yağlardan elde edilen uzun zincirli

yağ asitlerine kıyasla, diyetteki orta zincirli triasilgliserollerden (MCT'ler) daha kolay emilmeleridir [206]. OZYA'lar bağırsak epitel hücrelerinin yenilenmesini ve onarımını teşvik etmek, bağırsak mukozal bariyer fonksiyonunun bütünlüğünü korumak ve inflamasyonu ve stresi azaltmak için doğrudan emilebilir ve hızlı enerji sağlayabilir [207]. Orta zincirli yağ asitleri karaciğerde kolaylıkla oksitlenir. Hayvan ve insan çalışmaları, OZYA'nın hızlı oksidasyon oranının daha fazla enerji harcamasına yol açtığını göstermiştir. Hayvan çalışmalarının çoğu, uzun zincirli yağ asitlerine (UZYA) göre OZYA ile daha yüksek enerji harcamasının olduğunu, birkaç aylık tüketimden sonra daha az vücut ağırlığı artışına ve yağ depolarının boyutunun azalmasına yol açtığını da göstermiştir. Ayrıca, hem hayvan hem de insan deneyleri, orta zincirli trigliseritlerin (MCT), uzun zincirli trigliseritlere (LCT) kıyasla daha fazla doyurucu etkisi olduğunu göstermektedir [6]. Yapılan başka bir çalışmada OZYA'ların sindirim ve emilimlerinin hızlı olduğu ve enerji harcamasını artırarak vücutta yağ birikimini baskıladığı görülmüştür [6]. Uzun zincirli trigliseride kıyasla orta zincirli trigliserit tüketimiyle yağ oksidasyonunda daha fazla artış, daha düşük başlangıç vücut ağırlığı ve daha fazla deri altı yağ dokusu kaybı görülmektedir [208]. KZYA'ların uygulanmasının glikoz homeostazisinde ve vücut ağırlığının azalmasıyla sonuçlandığı rapor edilmiştir. Her üç temel KZYA'nın (propiyonat, asetat ve bütirat) da diyet kaynaklı obeziteye karşı koruma sağladığı gösterilmiştir [209]. MCT'ler, adipogenik genlerin yanı sıra peroksizom proliferatörüyle aktiveleştirilen reseptör- γ 'nın aşağı regülasyonu yoluyla yağ kütlesini azaltır. Son çalışmalar OZYA'ların vücut ağırlığını ve özellikle vücut yağını azaltma potansiyelini doğrulamaktadır. Yapılan çalışmalar OZYA'ların lipoprotein sekresyonunu azalttığını göstermektedir. Ancak MCT'lerin açlık kolesterolü ve trigliserit düzeylerini artırdığı gözlenmiştir [210]. Deneysel çalışmalar MCT'lerin tüketiminin termojenezi artırarak yağ oksidasyonu yoluyla yağ birikimini baskıladığını göstermektedir [211]. Mevcut çalışmada ise genel olarak deney sonrası ölçümlerden elde edilen ağırlıklar deney öncesi ölçümlerinden daha yüksek olmasına rağmen anlamlı fark saptanmamıştır. Sadece KA ve BA+OA uygulanan grupların ağırlıkları deney öncesi ölçümlerine göre önemli olmayan bir azalma tespit edilmiştir.

6. SONUÇ

1. Bütirik asit uygulaması GH, IGF1, insülin seviyelerini düşürürken HSL seviyesi üzerinde anlamlı bir etkisi gözlemlenmemiştir.
2. Kaprilik asit uygulaması. HSL seviyesini artırırken GH, İnsülin ve IGF-1 seviyeleri üzerinde ise anlamlı bir etki göstermemiştir.
3. Oleik asit uygulaması GH, HSL seviyesini artırırken IGF-1 ve insülin üzerinde anlamlı bir etki göstermemiştir.
4. Kaprilik asit uygulaması glikoz seviyesini artırırken bütirik asit ve oleik asit uygulamaları glikoz seviyeleri üzerinde anlamlı bir etki göstermemiştir.
5. Bütirik asit, kaprilik asit ve oleik asit uygulamalarının ağırlık üzerine etkisi gözlemlenmemiştir.
6. Yağ asitlerinin kombine uygulanması GH seviyesini artırırken, insülin, IGF-1 ve HSL seviyelerini azaltmıştır.

Sonuç olarak, kısa, orta ve uzun zincirlik yağ asitlerinin GH, IGF-1, HSL ve insülin üzerindeki etkilerini gözleyebilmek için daha uzun süreli ve kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

7. KAYNAKLAR

- [1] A. Bayındır Gümüş & H. Yardımcı, "Bazı kronik hastalıklarda orta zincirli yağ asitlerinin kullanımı," *İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi*, c. 3, sayı 3, ss. 25-29, 2018.
- [2] A. Çağlar, O. Tomar & T. Ekiz, "Bütirik asit: Yapısı, özellikleri ve sağlık üzerine etkileri," *Kocatepe Veteriner Dergisi*, c.10, sayı 3, ss. 213-225, 2017.
- [3] P. Schönfeld & L. Wojtczak, "Short- and medium-chain fatty acids in energy metabolism: the cellular perspective," *Journal of Lipid Research*, c. 57, sayı 6, ss. 943-954, 2016.
- [4] H. Takeuchi, S. Sekine, K. Kojima & T. Aoyama, "The application of medium-chain fatty acids: edible oil with a suppressing effect on body fat accumulation," *Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition*, c. 17, suppl. 1, ss. 320-3, 2008.
- [5] H. Tsuji, K. Michio, T. Hiroyuki, N. Masahiro, O. Mitsuko & K. Kazuo, "Dietary medium-chain triacylglycerols suppress accumulation of body fat in a double-blind, controlled trial in healthy men and women," *The Journal of Nutrition*, c. 131, sayı 11, ss. 2853-9, 2001.
- [6] M.P. St-Onge & P.J. Jones, "Physiological effects of medium-chain triglycerides: potential agents in the prevention of obesity," *The Journal of Nutrition*, c. 132, sayı 3, ss. 329-32, 2002.
- [7] J. Kerner & C. Hoppel, "Fatty acid import into mitochondria," *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular and Cell Biology of Lipids*, c. 1486, sayı 1, ss. 1-17, 2000.
- [8] H. Öngün Yılmaz, "Tip 1 Diyabette Tıbbi Beslenme Tedavisi," *Türkiye Klinikleri Beslenme ve Diyetetik - Özel Konular - Diyabet Özel Sayısı, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, O.Ü.S.B.F., İstanbul*, c. 3, sayı 3, ss. 164-72, 2017.
- [9] G. Ünal & M. Açu, "Uzun zincirli omega-3 yağ asitleri (epa ve dha) ve oleik asidin sütün zenginleştirilmesinde kullanımı", *Academic Food Journal, Ege Üniversitesi, Ziraat Fakültesi, Süt Teknolojisi Bölümü, Bornova, İzmir*, 2012.
- [10] Z. Hekimsoy, "Büyüme Hormonu ve Etkileri," *Türkiye Klinikleri Dahili Tıp Bilimleri Dergisi - Akromegali Özel Sayısı, C.B.Ü.T.F. Endokrinoloji BD, Manisa*, c. 3, sayı 37, ss. 5-9, 2007.
- [11] R. Çolak, "İnsülin benzeri büyüme faktörleri ve insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı proteinler," *Türkiye Klinikleri Journal of Internal Medical Sciences*, c. 3, sayı 37, ss. 10-17, 2007.
- [12] H.B. Savaş & F. Gültekin, "İnsülin Direnci ve Klinik Önemi," *SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi*, c. 24, sayı 3, ss. 116-125, 2017.

- [13] İ. Pazarbaşı, "Sağlıklı Bireylerde Bitter Çikolatanın Kan Glikoz Ve İnsülin Düzeyleri Üzerine Etkisi," *Yüksek lisans tezi, Hacettepe Üniversitesi*, 2015.
- [14] F.B. Kraemer & W.J. Shen, "Hormone-sensitive lipase," *Journal of Lipid Research*, c. 43, sayı 10, ss. 1585-1594, 2002.
- [15] M. Bidlingmaier, J. Suhr, A. Ernst, Z. Wu, A. Keller, C.J. Strasburger & A. Bergmann, "High-sensitivity chemiluminescence immunoassays for detection of growth hormone doping in sports," *Clinical Chemistry*, c. 55, sayı 3, ss. 445-453, 2009.
- [16] A.R. Nicholls & R.I.G. Holt, "Growth hormone and insulin-like growth factor-1," *Sports Endocrinology, Karger*, c. 47, ss. 101-114, 2016.
- [17] J.T. Sigalos & A.W. Pastuszak, "The safety and efficacy of growth hormone secretagogues," *EurAsian Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, c. 6, sayı 1, ss. 45-53, 2018.
- [18] J.J. Donato, F. Wasinski, I.C. Furigo, M. Metzger & R. Frazao, "Central regulation of metabolism by growth hormone," *Journal of Cell*, c. 10, sayı 1, ss. 129, 2021.
- [19] R.C. Olney, "Regulation of bone mass by growth hormone," *Medical and Pediatric Oncology*, c. 41, sayı 3, ss. 228-234, 2003.
- [20] V.S. Bonert & S. Melmed, "Chapter 4 - Growth Hormone, in The Pituitary (Fourth Edition)," S. Melmed, Editor, Academic Press., ss. 85-127, 2017.
- [21] S. Okada & J.J. Kopchick, "Biological effects of growth hormone and its antagonist," *Trends in Molecular Medicine*, c. 7, sayı 3, ss. 126-132, 2001.
- [22] K.Y. Ho, J.D. Veldhuis, R. Furlanetto, W.S. Evans, K.G. Alberti & M.O. Thorner, "Fasting enhances growth hormone secretion and amplifies the complex rhythms of growth hormone secretion in man," *The Journal of Clinical Investigation*, c. 81, sayı 4, ss. 968-975, 1988.
- [23] J.K. Perry, B.S. Zümrüt, H.C. Mertani & P.E. Lobie, "The oncogenic potential of growth hormone," *Growth Hormone & IGF Research*, c. 16, sayı 5-6, ss. 277-289, 2006.
- [24] S.J.E. Harvey, "Extrapituitary growth hormone," *Journal of Endocrine*, c. 38, sayı 3, ss. 335-359, 2010.
- [25] J.K. Perry, D.X. Liu, Z.S. Wu, T. Zhu & P.E. Lobie, "Growth hormone and cancer: an update on progress," *Current Opinion in Endocrinology & Diabetes and Obesity*, c. 20, sayı 4, ss. 307-313, 2013.
- [26] A. Lu, J.U. Flanagan, R.J. Langley, M.P. Hay & J.K. Perry, "Targeting growth hormone function: strategies and therapeutic applications," *Signal Transduction and Targeted Therapy*, c. 4, sayı 1, ss. 3, 2019.

- [27] M. Pombo, C.M. Pombo, B. Garcia, E. Caminos, E. Gualillo, C.V. Alvarez, F.F. Casanueva & C. Dieguez, "Hormonal Control of Growth Hormone Secretion," *Hormone Research*, c. 55, Suppl. 1, ss. 11-16, 2004.
- [28] J.J. Donato, F. Wasinski, I.C. Furigo, M. Metzger & R. Frazao, "Central Regulation of Metabolism by Growth Hormone," *Journal of Cells*, c. 10, sayı 1, 2021.
- [29] F. Dehkhoda, C.M. Lee, J. Medina & A.D. Brooks, "The growth hormone receptor: mechanism of receptor activation, cell signaling, and physiological aspects," *Frontals in Endocrinology*, c.9, ss. 35, 2018.
- [30] A.J. Brooks & M.J. Waters, "The growth hormone receptor: mechanism of activation and clinical implications," *Nature Reviews Endocrinology*, c. 6 sayı 9, ss. 515-525, 2010.
- [31] C. Carter-Su, J. Schwartz & L.S. Argetsinger, "Growth hormone signaling pathways," *Growth Hormone & IGF Research*, c. 28, ss. 11-15, 2016.
- [32] T. Zhu, Elk. Goh, R. Graichen, L. Ling & P.E. Lobie, "Signal transduction via the growth hormone receptor," *Journal of Cell*, c. 13, sayı 9, ss. 599-616 2001.
- [33] M.J. Waters & A.J. Brooks, "JAK2 activation by growth hormone and other cytokines," *Journal of Biochemistry*, c. 466, sayı 1, ss. 1-11, 2015.
- [34] A.J. Brooks, W. Dai, D. Abankwa, Y. Chhabra, R.A. Pelekanos...& M.J. Waters, "Mechanism of activation of protein kinase JAK2 by the growth hormone receptor," *Journal of Science*, c. 344, sayı 6185, ss. 1249783, 2014.
- [35] V. Goffin, K.T. Shiverick, P. Kelly & J.A. Dövuş, "Sequence-function relationships within the expanding family of prolactin, growth hormone, placental lactogen, and related proteins in mammals," *Endocrine Reviews*, c. 17, sayı 4, ss. 385-410, 1996.
- [36] X. Li, Y. Huang, J. Jiang & S.J. Frank, "Synergy in ERK activation by cytokine receptors and tyrosine kinase growth factor receptors," *Journal of Cell Sinyalling*, c. 23, sayı 2, ss. 417-424, 2011.
- [37] Y. Huang, S.O. Kim, J. Jiang & S.J. Frank, "Growth hormone-induced phosphorylation of epidermal growth factor (EGF) receptor in 3T3-F442A cells: modulation of EGF-induced trafficking and signaling," *Journal of Biological Chemistry*, c. 278, sayı 21, ss. 18902-18913, 2003.
- [38] T. Yamauchi, K. Ueki, K. Tobe, H. Tamemoto, N. Sekine...& T. Kadowaki, "Tyrosine phosphorylation of the EGF receptor by the kinase Jak2 is induced by growth hormone," *Journal of Molecular and Cellular Endocrinology*, c. 390(6655), ss. 91-96, 1997.
- [39] Y. Gan, A. Buckels, Y. Liu, Y. Zhang, A.J. Paterson...& S.J. Frank, "Human GH

- receptor-IGF-1 receptor interaction: implications for GH signaling," *Journal of Molecular Endocrinology*, c. 28, sayı 11, ss. 1841-1854, 2014.
- [40] Y. Huang, S.O. Kim, N. Yang, J. Jiang & S.J. Frank, "Physical and functional interaction of growth hormone and insulin-like growth factor-I signaling elements," *Journal of Molecular Endocrinology*, c. 18, sayı 6, ss. 1471-1485, 2004.
 - [41] D. Iglesias-Gato, Y.C. Chuan, P. Wikström, S. Augsten, N. Jiang...& A. Flores-Morales, "SOCS2 mediates the cross talk between androgen and growth hormone signaling in prostate cancer," *Journal of Carcinogenesis*, c. 35, sayı 1, ss. 24-33, 2014.
 - [42] X. Jing, T. Sawada, Q. Chen, K. Lida, K. Furushima...& K. Sakaguchi, "Crosstalk of humoral and cell-cell contact-mediated signals in postnatal body growth," *Cell Reports Article*, c. 2, sayı 3, ss. 652-665, 2012.
 - [43] Y. Liu, Y. Zhang, J. Jiang, P.E. Lobie, R. Paulmurugan...& S.J. Frank, "GHR/PRLR heteromultimer is composed of GHR homodimers and PRLR homodimers," *Journal of Molecular Endocrinology*, c.30, sayı 5, ss. 504-517, 2016.
 - [44] J. Xu, D. Sun, J. Jiang, L. Deng, Y. Zhang...& S.J. Frank, "The role of prolactin receptor in GH signaling in breast cancer cells," *Journal of Molecular Endocrinology*, c. 27, sayı 2, ss. 266-279, 2013.
 - [45] S. Petersenn, "Structure ve regulation of the growth hormone secretagogue receptor," *Journal of Minerva Endocrinologica*, c. 27, sayı 4, ss. 243-256, 2002.
 - [46] Y. Sun, P. Wang, H. Zheng & R.G. Smith, "Ghrelin stimulation of growth hormone release and appetite is mediated through the growth hormone secretagogue receptor," *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, c. 101, sayı 13, ss. 4679-4684, 2004.
 - [47] J.L. Liu, K.T. Coschigano, K. Robertson, M. Lipsett, Y. Guo...& Y.L. Liu, "Disruption of growth hormone receptor gene causes diminished pancreatic islet size and increased insulin sensitivity in mice," *Endocrine Society, Endocrine Reviews*, c. 28, sayı 3, ss E405-E413, 2004.
 - [48] F. Ma, Z. Wei, C. Shi, Y. Gan, J. Lu...& Y. Huang "Signaling cross talk between growth hormone (GH) and insulin-like growth factor-I (IGF-I) in pancreatic islet β -cells," *Journal of Molecular Endocrinology*, cilt. 25, sayı 12, ss. 2119-33, 2011.
 - [49] E.J.P. de Koning, S. Bonner-Weir & T.J. Rabelink, "Preservation of β -cell function by targeting β -cell mass," *Trends in Pharmacological Sciences*, c. 29, sayı 4, ss. 218-227, 2008.
 - [50] R.A. DeFronzo, "Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus," *Medical Clinics of North America*, c. 88, sayı 4, ss. 787-835, 2004.

- [51] M. Prentki & C.J. Nolan, "Islet β cell failure in type 2 diabetes," *Journal of Clinical Investigation*, c. 116, sayı 7, ss. 1802-1812, 2006.
- [52] C.J. Rhodes, "Type 2 diabetes-a matter of β -cell life and death?," *Journal of Sciences*, c. 307, sayı 5708, ss. 380-384, 2005.
- [53] C.J. Rhodes, "IGF-I and GH post-receptor signaling mechanisms for pancreatic beta-cell replication," *Journal of Molecular Endocrinology*, c. 24, sayı 3, ss. 303-311, 2000.
- [54] J.H. Nielsen, "Molecular basis for islet development, growth, and regeneration," *The Journal of Diabetes and Obesity*, c. 5, sayı 2, ss. 97-107, 1998.
- [55] J.H. Nielsen, E.D. Galsgaard, A. Møldrup, B.N. Friedrichsen, N. Billestrup...& C. Carlsson, "Regulation of beta-cell mass by hormones and growth factors," *Current Diabetes Reviews*, c. 50, suppl. 1, ss. S25, 2001.
- [56] R.C. Vasavada, J.A. Gonzalez-Pertusa, Y. Fujinaka, N. Fiaschi-Taesch, I. Cozar-Castellano & A. Carcia- Ocana, "Growth factors and beta cell replication," *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, c. 38, sayı 5-6, ss. 931-950, 2006.
- [57] N. Møller & J.O.L. Jørgensen, "Effects of Growth Hormone on Glucose, Lipid, and Protein Metabolism in Human Subjects," *Endocrine Reviews*, c. 30, sayı 2, ss. 152-177, 2009.
- [58] D. LeRoith & S. Yakar, "Mechanisms of disease: metabolic effects of growth hormone and insulin-like growth factor 1," *Nature Clinical Practice Endocrinology & Metabolism*, c. 3, sayı 3, ss. 302-310, 2007.
- [59] C.R. Oliveira, R.A. Meneguz-Moreno, M.H. Aguiar-Oliveira & J.A. Barreto-Filho, "Emerging role of the GH/IGF-I on cardiometabolic control," *Journal of Cells*, c. 97, ss. 434-439, 2011.
- [60] M. Segerlantz, M. Bramnert, P. Manhem, E. Laurila & L.C. Groop, "Inhibition of the rise in FFA by Acipimox partially prevents GH-induced insulin resistance in GH-deficient adults," *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, c. 86, sayı 12, ss. 5813-5818, 2001.
- [61] M. Bramnert, M. Segerlantz, E. Laurila, J.R. Dugaard & Leif Groop, "Growth hormone replacement therapy induces insulin resistance by activating the glucose-fatty acid cycle," *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, c. 88, sayı 4, ss. 1455-1463, 2003.
- [62] C. Gronfier & G. Brandenberger, "Ultradian rhythms in pituitary and adrenal hormones: their relations to sleep," *Sleep Medicine Reviews*, c. 2, sayı 1, ss. 17-29, 1998.
- [63] M.H. Kryger, T. Roth & W.C. Dement, "Principles and practice of sleep medicine," Philadelphia (Pa.): Elsevier Saunders, Van Cauter, E., *Endocrine*

Physiology, 2005.

- [64] L. Morselli, R. Leproult, M. Balbo & K. Spiegel, "Role of sleep duration in the regulation of glucose metabolism and appetite," *Journal of Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, c. 24, sayı 5, ss. 687-702, 2010.
- [65] F. Broglio, F. Prodami, F. Riganti, C. Gottero, S. Destefanis...& E. Ghigo, "The continuous infusion of acylated ghrelin enhances growth hormone secretion and worsens glucose metabolism in humans," *Journal of Endocrinological Investigation*, c. 31, sayı 9, ss. 788-794, 2008.
- [66] F.P. Dominici, D.P. Argentino, M.C. Munoz, J.G. Miquet, A. Sotelo & D. Turyn, "Influence of the crosstalk between growth hormone and insulin signalling on the modulation of insulin sensitivity," *Growth Hormone & IGF Research*, c. 15, sayı 5, ss. 324-336, 2005.
- [67] H.M. Garmes & A.R. Castillo, "Insulin signaling in the whole spectrum of GH deficiency," *Archives of Endocrinology and Metabolism*, c. 63, sayı 6, ss. 582-591, 2020.
- [68] M. Riedl, B. Ludvik, G. Pacini, M. Clodi, H. Kotzmann...& B. Luger, "The increased insulin sensitivity in growth hormone-deficient adults is reduced by growth hormone replacement therapy," *European Journal of Clinical Investigation*, c. 30, sayı 9, ss. 771-778, 2000.
- [69] R. Sharma, J.J. Kopchick, V. Puri & V.M. Sharma, "Effect of growth hormone on insulin signaling," *Journal of Molecular and Cellular Endocrinology*, c. 518, ss. 111038, 2020.
- [70] Y. Shuto, T. Shibasaki, A. Otagiri, H. Kuriyama, H. Ohata...& I. Wakabayashi, "Hypothalamic growth hormone secretagogue receptor regulates growth hormone secretion, feeding, and adiposity," *The Journal of Clinical Investigation*, c. 109, sayı 11, ss. 1429-36, 2002.
- [71] F. Rodriguez-Pacheco, A.J. Martinez-Fuentes, S. Tovar, L. Pinilla, M. Tena-Sempere...& M.M. Malagon, "Regulation of pituitary cell function by adiponectin," *The Journal of Endocrinology*, c. 148, sayı 1, ss. 401-10, 2007.
- [72] M. Pasarica, J.J. Zachwieja, L. Dejonge, S. Redman & S.R. Smith, "Effect of growth hormone on body composition and visceral adiposity in middle-aged men with visceral obesity," *The Journal of Clinical Endocrinology Metabolism*, c. 92, sayı 11, ss. 4265-70, 2007.
- [73] P.A. Donohoue & O. Ali, "Chapter 90 - Disorders of the Body Mass, in Emery and Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics (Sixth Edition)," D. Rimoin, R. Pyeritz, and B. Korf, Editors, *Academic Press: Oxford.*, ss. 1-37, 2013.
- [74] I. Kyrou, H.S. Mattu K. Chatha & H.S. Randeva, "Chapter 7 - Fat Hormones, Adipokines, in Endocrinology of the Heart in Health and Disease," J.C. Schisler, C.H. Lang, and M.S. Willis, Editors, *Academic Press.*, ss. 167-205, 2017.

- [75] M. Ascoli & D. Puett, "Chapter 2 - The Gonadotropin Hormones and Their Receptors, in Yen & Jaffe's Reproductive Endocrinology (Sixth Edition)," J.F. Strauss and R.L. Barbieri, Editors, *W.B. Saunders: Philadelphia*. ss. 35-55, 2009.
- [76] H.F. de Jong & J. Hofland, "Protein and Peptide Hormone Action, in Encyclopedia of Endocrine Diseases (Second Edition)," I. Huhtaniemi and L. Martini, Editors, *Academic Press: Oxford*. ss. 43-50, 2019.
- [77] M.P. Gillam & M.E. Molitch, "Chapter 5 - Prolactin, in The Pituitary (Third Edition)," S. Melmed, Editor, *Academic Press: San Diego*. ss. 119-166, 2011.
- [78] L. Nilsson, N. Binart, M. Bohlolly-Y, M. Bramnert, E. Egecioğlu...& H. Billig, "Prolactin and growth hormone regulate adiponectin secretion and receptor expression in adipose tissue," *Biochemical and Biophysical Research Communications*, c. 331, sayı 4, ss. 1120-1126, 2005.
- [79] G. Castellano, F. Affuso, P. Di Conza & S. Fazio, "The GH/IGF-1 axis and heart failure," *Current Cariology Reviews*, c. 5, sayı 3, ss. 203-215, 2009.
- [80] P.E. Clayton, I. Banerjee, P.G. Murray & A.G. Renehan, "Growth hormone, the insulin-like growth factor axis, insulin and cancer risk," *Turkish Journal of Endocrinology and Metabolism*, c. 7, sayı 1, ss. 11-24, 2011.
- [81] A. Giustina, G. Mazziotti & E. Canalis, "Growth Hormone, Insulin-Like Growth Factors and the Skeleton," *Endocrine Reviews*, c. 29, sayı 5, ss. 535-559, 2008.
- [82] G. Wilcox, "Insulin and insulin resistance," *The Clinical Biochemist Reviews*, c. 26, sayı 2, ss. 19-39, 2005.
- [83] Z. Fu, E.R. Gilbert, & D. Liu, "Regulation of insulin synthesis and secretion and pancreatic Beta-cell dysfunction in diabetes," *Hacettepe Journal of Biology and Chemistry*, c. 9, sayı 1, ss. 25-53, 2013.
- [84] J. Ren, P. Jin, E. Wang, E. Liu, D.M. Harlan, X. Li & D.F. Stroncek, "Pancreatic islet cell therapy for type I diabetes: Understanding the effects of glucose stimulation on islets in order to produce better islets for transplantation," *Journal of translational medicine*, c. 5, ss. 1, 2007.
- [85] E. Adeghate & A.S. Ponery, "Ghrelin stimulates insulin secretion from the pancreas of normal and diabetic rats," *Journal of Neuroendocrinology*, c. 14, sayı 7, ss. 555-560, 2002.
- [86] M. Komatsu, M. Takei, H. Ishii & Y. Sato, "Glucose-stimulated insulin secretion: A newer perspective," *Journal of Diabetes Investigation*, c. 4, sayı 6, ss. 511-516, 2013.
- [87] J.C. Henquin, "Triggering ve amplifying pathways of regulation of insulin secretion by glucose," *Journal of Diabetes*, c. 49, sayı 11, ss. 1751-1760, 2000.

- [88] E. Cerasi & R. Luft, "The plasma insulin response to glucose infusion in healthy subjects and in diabetes mellitus," *European Journal of Endocrinology*, c. 55, sayı 2, ss. 278-304, 1967.
- [89] D. Porte & A.A. Pupo, "Insulin responses to glucose: evidence for a two pool system in man," *The Journal of Clinical Investigation*, c. 48, sayı 12, ss. 2309-2319, 1969.
- [90] D.L. Curry, L.L. Bennett & G.M. Grodsky, "Dynamics of insulin secretion by the perfused rat pancreas," *Journal of Endocrinology*, c. 83, sayı 3, ss. 572-584, 1968
- [91] M. Hao, X. Li, M.A. Rizzo, J.V. Rocheleau, B.M. Dawant & D.W. Piston, "Regulation of two insulin granule populations within the reserve pool by distinct calcium sources," *Journal of Cell Science*, c. 118, sayı 24, ss. 5873-5884, 2005.
- [92] C.S. Olofsson, S.O. Göpel, S. Barg, J. Galvanovskis, X. Ma, A. Salehi, P Rorsman & L. Eliasson, "Fast insulin secretion reflects exocytosis of docked granules in mouse pancreatic B-cells," *Cellular and Molecular Life Sciences*, c. 444, ss. 43-51, 2002.
- [93] A.R. Saltiel, J.E. Pessin & D.C. Thurmond, "Regulation of insulin action and insulin secretion by Snare-mediated vesicle exocytosis," *İnsülin Etki Mekanizmaları*, ss. 52-70, 2007.
- [94] J. Lee & P.F. Pilch, "The insulin receptor: structure, function, and signaling," *International Journal of Molecular Sciences*, c. 266, sayı 2, ss. C319-C334, 1994.
- [95] E.A. Newsholme & G. Dimitriadis, "Integration of biochemical and physiologic effects of insulin on glucose metabolism," *Journal of Nutrients*, c. 109, Suppl 2, ss. S122-S134, 2001.
- [96] G.M. Reaven, "Pathophysiology of insulin resistance in human disease," *Eurasian Journal of Biological and Chemical Sciences*, c. 75, sayı 3, ss. 473-486, 1995.
- [97] S. Paradis & G. Ruvkun, "Caenorhabditis elegans Akt/PKB transduces insulin receptor-like signals from AGE-1 PI3 kinase to the DAF-16 transcription factor," *Genes&Development*, c. 12, sayı 16, ss. 2488-2498, 1998.
- [98] B.B. Kahn & J.S. Flier, "Obesity and insulin resistance," *International Journal of Health Services Research and Policy*, c. 106, sayı 4, ss. 473-481, 2000.
- [99] H.E. Lebovitz, "Insulin resistance: definition and consequences," *Experimental and clinical endocrinology and diabetes: official journal*, c. 109, Suppl 2, ss. S135-S148, 2001.
- [100] M.S. Lewitt, M.S. Dent & K. Hall, "The Insulin-Like Growth Factor System in Obesity, Insulin Resistance and Type 2 Diabetes Mellitus," *Journal of Clinical Medicine*, c. 3, sayı 4, ss. 1561-74, 2014.
- [101] J.I. Jones & D.R. Clemmons, "Insulin-like growth factors and their binding

proteins: biological actions," *Endocrine Reviews*, c. 16, sayı 1, ss. 3-34, 1995.

- [102] S. Boulware, W.V. Tamborlane, N.J. Rennert, N. Gesundheit & R.S. Sherwin, "Comparison of the metabolic effects of recombinant human insulin-like growth factor-I and insulin, Dose-response relationships in healthy young and middle-aged adults," *The journal of clinical investigation*, c. 93, sayı 3, ss. 1131-1139, 1994.
- [103] J. Sierra-Johnson, A. Romero-Corral, V.K. Somers, F. Lopez-Jimenez, A. Malarstig...& A. Hamsten, "IGF-I/IGFBP-3 ratio: a mechanistic insight into the metabolic syndrome," *Clinical Science*, c. 116, sayı 6, ss. 507-512, 2009.
- [104] M.S. Sandhu, A.H. Heald, J.M. Gibson, J.K. Cruickshank, D.B. Dunger & N.J. Wareham, "Circulating concentrations of insulin-like growth factor-I and development of glucose intolerance: a prospective observational study," *The Lancet - Mechanisms of Disease*, c. 359, sayı 9319, ss. 1740-1745, 2002.
- [105] K. Sjogren, K. Wallenius, J.L.Liu, M. Bohlooly-Y, G. Pacini...& C. Ohlsson, "Liver-derived IGF-I is of importance for normal carbohydrate and lipid metabolism," *Diabetes*, c. 50, sayı 7, ss. 1539-1545, 2001.
- [106] S. Yakar, J.L. Liu, A.M. Fernandez, Y. Wu, A.V. Schally...& D. LeRoith, "Liver-specific igf-1 gene deletion leads to muscle insulin insensitivity," *Diabetes*, c. 50, sayı 5, ss. 1110-1118, 2001.
- [107] Y.L. Lan, J.C. Lou, W. Lyu & B. Zhang, "Update on the synergistic effect of HSL and insulin in the treatment of metabolic disorders," *Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism*, c.10, ss. 2042018819877300, 2019.
- [108] J.S. Albert, L.M. Yerges-Armstrong, R.B. Horenstein, T.I. Pollin, S. Chai...& C.M. Damcott, "Null mutation in hormone-sensitive lipase gene and risk of type 2 diabetes," *The New England Journal of Medicine*, c. 370, sayı 24, ss. 2307-2315, 2014.
- [109] D.B. Savage, K.F. Petersen & G.I. Shulman, "Disordered lipid metabolism and the pathogenesis of insulin resistance," *Physiological Reviews*, c. 87, sayı 2, ss. 507-520, 2007.
- [110] Laron, Z., "Insulin-like growth factor 1 (IGF-1): a growth hormone," *Molecular Pathology*, c. 54, sayı 5, ss. 311-6, 2001.
- [111] Ö. Korkmaz, M. Tosyalı, A. Berdeli, D. Gökşen & Ş. Darcan, "Laron Syndrome 5 cases. Clinical and molecular evaluation," *Journal of Behcet Uz Children's Hospital*, c. 6, sayı 3, ss. 219-222, 2016.
- [112] Z. Laron, "Laron-type dwarfism (hereditary somatomedin deficiency): a review," *Advances in Internal Medicine and Pediatrics*, c. 51, ss. 117-50, 1984.
- [113] T.L. Blundell & R.E. Humbel, "Hormone families: pancreatic hormones and homologous growth factors," *Nature*, c. 287, sayı 5785, ss. 781-787, 1980.

- [114] E. Rinderknecht & R.E. Humbel, "The amino acid sequence of human insulin-like growth factor I and its structural homology with proinsulin," *The Journal of Biological*, c. 253, say1 8, ss. 2769-2776, 1978.
- [115] J.E. Brissenden, A. Ullrich & U. Francke, "Human chromosomal mapping of genes for insulin-like growth factors I and II and epidermal growth factor," *Nature*, c. 310, say1 5980, ss. 781-784, 1984.
- [116] P.E. Mullis, M.S. Patel, P.M. Brickell, P.C. Hindmarsh & C.G. Brook, "Growth characteristics and response to growth hormone therapy in patients with hypochondroplasia: genetic linkage of the insulin-like growth factor I gene at chromosome 12q23 to the disease in a subgroup of these patients," *Clinical Endocrinology*, c. 34, say1 4, ss. 265-274, 1991.
- [117] P. Rotwein, "Structure, evolution, expression and regulation of insulin-like growth factors I and II," *Journal of Growth Factors*, c. 5, say1 1, ss. 3-18, 1991.
- [118] V. Hwa, Y. Oh & R.G. Rosenfeld, "The insulin-like growth factor-binding protein (IGFBP) superfamily," *Endocrine Reviews*, c. 20, say1 6, ss. 761-787, 1999.
- [119] M.S. Lewitt, H. Saunders, J.L. Phuyal & R.C. Baxter, "Complex formation by human insulin-like growth factor-binding protein-3 and human acid-labile subunit in growth hormone-deficient rats," *Endocrinology*, c. 134, say1 6, ss. 2404-2409, 1994.
- [120] Z. Laron, A.M. Suikkari, B. Klinger, A. Silbergeld, A. Pertzalan, M. Seppala & V.A. Koivisto, "Growth hormone and insulin-like growth factor regulate insulin-like growth factor-binding protein-1 in Laron type dwarfism, growth hormone deficiency and constitutional short stature," *Acta Endocrinologica*, c. 127, say1 4, ss. 351-358, 1992.
- [121] H. Kanety, A. Karasik, B. Klinger, A. Silbergeld & Z. Laron, "Long-term treatment of Laron type dwarfs with insulin-like growth factor-1 increases serum insulin-like growth factor-binding protein-3 in the absence of growth hormone activity," *Acta Endocrinologica*, c. 128, say1 2, ss. 144-149, 1993.
- [122] D.L. Andress & R.S. Birnbaum, "Human osteoblast-derived insulin-like growth factor (IGF) binding protein-5 stimulates osteoblast mitogenesis and potentiates IGF action," *The Journal of Biological Chemistry*, c. 267, say1 31, ss. 22467-22472, 1992.
- [123] J.I. Jones, A. Gockerman, W.H. Busby, C. Camacho-Hubner & D.R. Celemmons, "Extracellular matrix contains insulin-like growth factor binding protein-5: potentiation of the effects of IGF-I," *The Journal of Cell Biology*, c. 121, say1 3, ss. 679-687, 1993.
- [124] T.E. Adams, V.C. Epa, T.P. Garrett & C.W. Ward, "Structure and function of the type 1 insulin-like growth factor receptor," *Cellular and Molecular Life Sciences: CMLS*, c. 57, ss. 1050-1093, 2000.

- [125] L.M. Chuang, M.G. Myers, G.A. Seidner, M.J. Birnbaum, M.F. White & C.R. Kahn, "Insulin receptor substrate 1 mediates insulin and insulin-like growth factor I-stimulated maturation of *Xenopus* oocytes," *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, c. 90, sayı 11, ss. 5172-5175, 1993.
- [126] M.G. Myers, X.J. Sun, B. Cheatham, B.R. Jachna, E.M. Glasheen, J.M. Backer & M.F. White, "IRS-1 is a common element in insulin and insulin-like growth factor-I signaling to the phosphatidylinositol 3'-kinase," *Endocrinology*, c.132, sayı 4, ss. 1421-1430, 1993.
- [127] A. Grey, Q. Chen, X. Xu, K. Callon & J. Cornish, "Parallel phosphatidylinositol-3 kinase and p42/44 mitogen-activated protein kinase signaling pathways subserve the mitogenic and antiapoptotic actions of insulin-like growth factor I in osteoblastic cells," *Endocrinology*, c. 144, sayı 11, ss. 4886-4893, 2003.
- [128] A. Bennett, T. Chen, D. Feldman, R.L. Hintz & R.G. Rosenfeld, "Characterization of insulin-like growth factor I receptors on cultured rat bone cells: regulation of receptor concentration by glucocorticoids," *Endocrinology*, c.115, sayı 4, ss. 1577-1583, 1984.
- [129] H. Kurose, K. Yamaoka, S. Okada, S. Nakajima & Y. Seino, "1, 25-Dihydroxyvitamin D3 [1, 25-(OH) 2D3] increases insulin-like growth factor I (IGF-I) receptors in clonal osteoblastic cells. Study on interaction of IGF-I and 1, 25-(OH) 2D3," *Endocrinology*, c. 126, sayı 4, ss. 2088-2094, 1990.
- [130] M. Rubini, H. Werner, E. Gandini, C.T. Roberts, D. LeRoith & R. Baserga, "Platelet-derived growth factor increases the activity of the promoter of the insulin-like growth factor-1 (IGF-1) receptor gene," *Experimental Cell Research*, c. 211, sayı 2, ss. 374-379, 1994.
- [131] S. Seino, M. Seino, S. Nishi & G.I. Bell, "Structure of the human insulin receptor gene and characterization of its promoter," *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, c. 86, sayı 1, ss. 114-8, 1989.
- [132] C.A. Bondy, H. Werner, C.T. Roberts & D. LeRoith, "Cellular pattern of insulin-like growth factor-I (IGF-I) and type I IGF receptor gene expression in early organogenesis: comparison with IGF-II gene expression," *Molecular Endocrinology*, c. 4, sayı 9, ss. 1386-98, 1990.
- [133] H. Kato, T.N. Faria, B. Stannard, C.T. Roberts & D. LeRoith, "Essential role of tyrosine residues 1131, 1135 and 1136 of the insulin-like growth factor-I (IGF-I) receptor in IGF-I action," *Molecular Endocrinology*, c. 8, sayı 1, ss. 40-50, 1994.
- [134] D. LeRoith, H. Werner, D. Beitner-Johnson & C.T. Roberts, "Molecular and cellular aspects of the insulin-like growth factor I receptor," *Endocrine Reviews*, c. 16, sayı 2, ss. 143-63, 1995.
- [135] A. Nilsson, J. Isgaard, A. Lindahl, A. Dahlström, A. Skottner & O.G. Isaksson,

- "Regulation by growth hormone of number of chondrocytes containing IGF-I in rat growth plate," *Science*, c. 233, sayı 4763, ss. 571-4, 1986.
- [136] R. Baserga, "The IGF-I receptor in cancer research," *Experimental Cell Research*, c. 253, sayı 1, ss. 1-6, 1999.
 - [137] R. Zimmermann, A. Lass, G. Haemmerle & R. Zechner, "Fate of fat: the role of adipose triglyceride lipase in lipolysis," *Biochimica et Biophysica Acta*, c. 1791, sayı 6, ss. 494-500, 2009.
 - [138] A. Lass, R. Zimmermann, M. Oberer & R. Zechner, "Lipolysis—a highly regulated multi-enzyme complex mediates the catabolism of cellular fat stores," *Progress in Lipid Research*, c. 50, sayı 1, ss. 14-27, 2011.
 - [139] J.A. Viscarra & R.M. Ortiz, "Cellular mechanisms regulating fuel metabolism in mammals: role of adipose tissue and lipids during prolonged food deprivation," *Metabolism: Clinical and Experimental*, c. 62, sayı 7, ss. 889-897, 2013.
 - [140] E.P. Mottillo, X.J. Shen & J.G. Granneman, "Role of hormone-sensitive lipase in β -adrenergic remodeling of white adipose tissue," *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, c. 293, sayı 5, ss. E1188-E1197, 2007.
 - [141] S.J. Yeaman, "Hormone-sensitive lipase-new roles for an old enzyme," *The Biochemical Journal*, c. 379, sayı 1, ss. 11-22, 2004.
 - [142] J. Langfort, T. Ploug, J. Ihlemann, C. Holm & H. Galbo, "Stimulation of hormone-sensitive lipase activity by contractions in rat skeletal muscle," *Biochemical Journal*, c. 351, sayı 1, ss. 207-214, 2000.
 - [143] R. Zimmermann, G. Haemmerle, E.M. Wagner, J.G. Strauss, D. Kratky & R. Zechner, "Decreased fatty acid esterification compensates for the reduced lipolytic activity in hormone-sensitive lipase-deficient white adipose tissue," *Journal of Lipid Research*, c. 44, sayı 11, ss. 2089-2099, 2003.
 - [144] G. Shattat & P. Journal, "A review article on hyperlipidemia: types, treatments and new drug targets," *Biomedical and Pharmacology Journal*, c. 7, sayı 1, ss. 399-409, 2015.
 - [145] V.T. Samuel, K.F. Petersen & G.I. Shulman, "Lipid-induced insulin resistance: unravelling the mechanism," *Lancet*, c. 375, sayı 9733, ss. 2267-2277, 2010.
 - [146] K. Ström, T.E. Gundersen, O. Hansson, S. Lucas, C. Fernandez, R. Blomhoff & C. Holm, "Hormone-sensitive lipase (HSL) is also a retinyl ester hydrolase: evidence from mice lacking HSL," *FASEB Journal*, c. 23, sayı 7, ss. 2307-2316, 2009.
 - [147] A.R. Saltiel, "Another hormone-sensitive triglyceride lipase in fat cells?," *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, c. 97, sayı 2, ss. 535-537, 2000.

- [148] E. Lei, K. Vacy & W.C. Boon, "Fatty acids and their therapeutic potential in neurological disorders," *Neurochemistry International*, c. 95, ss. 75-84, 2016.
- [149] M.K. Montgomery, B. Osborne, S.H.J. Brown, L. Small, T.W. Mitchell, G.J. Cooney & N Turner, "Contrasting metabolic effects of medium- versus long-chain fatty acids in skeletal muscle," *Journal of Lipid Research*, c. 54, sayı 12, ss. 3322-33, 2013.
- [150] T.W.G. Solomons, C.B.Fryhle & S.A. Snyder, "Solomons' Organic Chemistry," G. Okay, Y. Yıldırım, Çeviri Editörü, *Organik Kimya, (Organik Chemsty)*, 7. Basımdan Çeviri, Literatür Yayıncılık, ISBN 975-8431-87-0. ss. 1142-1151, 2002.
- [151] P. Schönfeld & L. Wojtczak, "Short-and medium-chain fatty acids in energy metabolism: the cellular perspective," *Journal of Lipid research*, c. 57, sayı 6, ss. 943-954, 2016.
- [152] Y. Liu, N. shen, H. Xin, L. Yu, Q. Xu & Y. Cui, "Unsaturated fatty acids in natural edible resources, a systematic review of classification, resources, biosynthesis, biological activities and application," *Food Bioscience*, c. 53, ss. 102790, 2023.
- [153] P. Portincasa, L. Bonfrate, M. Vacca, M. DeAngelis, I. Farella...& A. DiCiaula, "Gut Microbiota and Short Chain Fatty Acids: Implications in Glucose Homeostasis," *International Journal of Molecular Sciences*, c. 23, sayı 3, 2022.
- [154] P. Louis & H.J. Flint, "Formation of propionate and butyrate by the human colonic microbiota," *Environmental Microbiology*, c. 19, sayı 1, ss. 29-41, 2017.
- [155] B. Dalile, L.V. Oudenhove, B. Vervliet & K. Verbeke, "The role of short-chain fatty acids in microbiota-gut-brain communication," *Nature Reviews Gastroenterology&Hepatology*, c. 16, sayı 8, ss. 461-478, 2019.
- [156] A. Salonen, L. Lahti, G. Holtrop, K. Korpela, S.H. Duncan...& W.M. DeVos, "Impact of diet and individual variation on intestinal microbiota composition and fermentation products in obese men," *The Isme Journal*, c. 8, sayı 11, ss. 2218-30, 2014.
- [157] O.A. Baothman, M.A. Zamzami, I. Taher, J. Abubaker & M. Abu-Farha, "The role of Gut Microbiota in the development of obesity and Diabetes," *Lipids in Health and Disease*, c. 15, ss. 108, 2016.
- [158] A.W. Walker, S.H. Duncan, E.C. McWilliam Leitch, M.W. Child & H.C. Flint, "pH and peptide supply can radically alter bacterial populations and short-chain fatty acid ratios within microbial communities from the human colon," *Applied and Environmental Microbiology*, c. 71, sayı 7, ss. 3692-700, 2005.
- [159] E.E. Blaak, E.E. Canfora, S.Theis, G.Frost, A.K. Groen...& K. Verbeke, "Short chain fatty acids in human gut and metabolic health," *Beneficial Microbes*, c. 11, sayı 5, ss. 411-455, 2020.

- [160] K. Meijer, P. DeVos & M.G. Priebe, "Butyrate and other short-chain fatty acids as modulators of immunity: what relevance for health?," *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*, c. 13, sayı 6, ss. 715-721, 2010.
- [161] M. Ziętek, Z. Celewicz & M. Szczuko, "Short-Chain Fatty Acids, Maternal Microbiota and Metabolism in Pregnancy," *Nutrients*, c. 13, sayı 4, ss. 1244, 2021.
- [162] P.V. Röder, B. Wu, Y. Liu & W. Han, "Pancreatic regulation of glucose homeostasis," *Experimental&Molecular Medicine*, c. 48, sayı 3, ss. e219, 2016.
- [163] L. Jiang, H. Fu, H.K. Yang, W. Xu, J. Wang & S.T. Yang, "Butyric acid: Applications and recent advances in its bioproduction," *Biotechnology Advances*, c. 36, 8, ss. 2101-2117, 2018.
- [164] G. Rechkemmer, K. Rönnaue & W.V. Engelhardt, "Fermentation of polysaccharides and absorption of short chain fatty acids in the mammalian hindgut," *Comparative biochemistry and Physiology*, c. 90, sayı 4, ss. 563-568, 1988.
- [165] W. Scheppach, P. Bartram, A. Richter, F. Richter, H. Liepold...& H. Kasper, "Effect of short-chain fatty acids on the human colonic mucosa in vitro," *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, c. 16, sayı 1, ss. 43-48, 1992.
- [166] C.C. Roy, C.L. Kien, L. Bouthillier & E. Levy, "Short-chain fatty acids: ready for prime time?," *Nutrition in Clinical Practice*, c. 21, sayı 4, ss. 351-366, 2006.
- [167] A.N. Charney, L. Micic & R.W. Egnor, "Nonionic diffusion of short-chain fatty acids across rat colon," *The American Journal of Physiology*, c. 274, sayı 3, ss. G518-G524, 1998.
- [168] W.E. Roediger, "Role of anaerobic bacteria in the metabolic welfare of the colonic mucosa in man," *Gut*, c. 21, sayı 9, ss. 793-798, 1980.
- [169] G.L. Hold, A. Schwiertz, R.I. Aminov, M. Blaut & H.J. Flint, "Oligonucleotide probes that detect quantitatively significant groups of butyrate-producing bacteria in human feces," *Applied and Environmental*, c. 69, sayı 7, ss. 4320-4324, 2003.
- [170] S.M. McNabney & T.M. Henagan, "Short Chain Fatty Acids in the Colon and Peripheral Tissues: A Focus on Butyrate, Colon Cancer, Obesity and Insulin Resistance," *Nutrients*, c. 9, sayı 12, ss. 1348, 2017.
- [171] A.R. Bird, M.A. Conlon, C.T. Christophersen & D.L. Topping, "Resistant starch, large bowel fermentation and a broader perspective of prebiotics and probiotics," *Beneficial Microbes*, c. 1, sayı 4, ss. 423-431, 2010.
- [172] A. Esperón-Rojas, L.G. Mendoza-Sánchez & H.S. García, "Chapter 17 - Structured acylglycerides emulsifiers with bioactive fatty acids as food ingredients, in Value-Addition in Food Products and Processing Through Enzyme Technology," M. Kuddus and C.N. Aguilar, Editors, *Academic Press.*, ss. 221-

233, 2022.

- [173] A. Tarasiuk, M. Świerczyński & M. Salaga, "Chapter 8 - Vegetable oils and oilseeds, in Natural Plant Products in Inflammatory Bowel Diseases," R.d.P. do Nascimento, M. Roberto, Editors, *Academic Press.*, ss. 215-237, 2023.
- [174] M.S.W.Xiang, J.K. Tan & L. Macia, "Chapter 11 - Fatty Acids, Gut Bacteria, and Immune Cell Function, in The Molecular Nutrition of Fats," V.B. Patel, Editor, *Academic Press.*, ss. 151-164, 2019.
- [175] F. Lemarié, E. Beauchamp, G. Drouin, P. Legrand & V. Rioux, "Dietary caprylic acid and ghrelin O-acyltransferase activity to modulate octanoylated ghrelin functions: What is new in this nutritional field?," *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids*, c.135, ss. 121-127, 2018.
- [176] Jynto ve B. Mills, Derived from File:Caproic-acid-3D-balls.png, P.D., 2010. <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=9205284>.
- [177] D.J. Bos, S.J.T. von Montfort, B. Oranje, S. Durston & P.A.M. Smeets, "Effects of omega-3 polyunsaturated fatty acids on human brain morphology and function: what is the evidence?," *European Neuropsychopharmacology*, c. 26, sayı 3, ss. 546-561, 2016.
- [178] E.J. Chan & L. Cho, "What can we expect from omega-3 fatty acids?, " *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, c. 76, sayı 4, ss. 245, 2009.
- [179] C. Santa-María, S. Lopez-Enriquez, I. Geniz, M. Moreno, F. Palomares...& G. Alba, "Update on Anti-Inflammatory Molecular Mechanisms Induced by Oleic Acid," *Nutrients*, c. 15, sayı 1, ss. 224, 2023.
- [180] L. Sohns, Oleic-acid-3D-vdW. png, 2020. <https://tr.m.wikipedia.org/wiki/Dosya:Oleic-acid-3D-vdW.png>
- [181] S. Tomé-Rodríguez, F. Barba-Palomeque, C.A. Ladesma-Escobar, H. Miho, C.M. Diez & F. Priego-Capote, "Influence of genetic and interannual factors on the fatty acids profile of virgin olive oil," *Food Chemistry*, c. 422, ss. 136175, 2023.
- [182] P.C. Calder, "Functional roles of fatty acids and their effects on human health," *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, c. 39, ss. 18S-32S, 2015.
- [183] S.J. Bhathena, "Relationship between fatty acids and the endocrine system," *BioFactors*, c. 13, sayı 1-4, ss. 35-39, 2000.
- [184] M.A. Vinolo, H.G. Rodrigues, R.T. Nachbar & R. Curi, "Regulation of inflammation by short chain fatty acids," *Nutrients*, c. 3, sayı 10, ss. 858-876, 2011.
- [185] M.C. Miletta, V. Petkovic, A. Eble, R.A. Ammann, C.E. Flück & P.E. Mullis, "Butyrate increases intracellular calcium levels and enhances growth hormone release from rat anterior pituitary cells via the G-protein-coupled receptors GPR41

and 43," *Plos One*, c. 9, sayı 10, ss. e107388, 2014.

- [186] Y.P. Silva, A. Bernardi & R.L. Frozza, "The role of short-chain fatty acids from gut microbiota in gut-brain communication," *Frontiers in Endocrinology*, c. 11, ss. 25, 2020.
- [187] P.J. Delhanty, A. van Kerkwijk, M. Huisman, B. van de Zande, M. Verhoef-Post...& A.J. van der Lely, "Unsaturated fatty acids prevent desensitization of the human growth hormone secretagogue receptor by blocking its internalization.," *American Journal of Physiology Endocrinology and Metabolism*, c. 299, sayı 3, ss. E497-E505, 2010.
- [188] T. Halmos & I. Suba, "The physiological role of growth hormone and insulin-like growth factors," *Orvosi hetilap*, c. 160, sayı 45, ss. 1774-1783, 2019.
- [189] Z. Gao, J. Yin, J. Zhang, R.E. Ward, R.J. Martin...& J. Ye, "Butyrate improves insulin sensitivity and increases energy expenditure in mice," *Diabetes*, c. 58, sayı 7, ss. 1509-1517, 2009.
- [190] H.V. Lin, A. Frassetto, E.J. Kowalik, A.R. Nawrocki, M.M. Lu...& D.J. Marsh, "Butyrate and propionate protect against diet-induced obesity and regulate gut hormones via free fatty acid receptor 3-independent mechanisms," *Plos One*, c. 7, sayı 4, ss. e35240, 2012.
- [191] E. Heimann, M. Nyman & E. Degerman, "Propionic acid and butyric acid inhibit lipolysis and de novo lipogenesis and increase insulin-stimulated glucose uptake in primary rat adipocytes," *Adipocyte*, c. 4, sayı 2, ss. 81-88, 2015.
- [192] A.E. Jenkins-Kruchten, A. Bennaars-Eiden, J.R. Ross, W.J. Shen, F.B. Kraemer & D.A. Bernlohr, "Fatty acid-binding protein-hormone-sensitive lipase interaction: Fatty acid dependence on binding," *The Journal of Biological Chemistry*, c. 278, sayı 48, ss. 47636-47643, 2003.
- [193] C. Yu, Y. Chen, G.W. Cline, D.Zhang, H. Zong...& G.I. Shulman, "Mechanism by which fatty acids inhibit insulin activation of insulin receptor substrate-1 (IRS-1)-associated phosphatidylinositol 3-kinase activity in muscle," *The Journal of Biological Chemistry*, c. 277, sayı 52, ss. 50230-50236, 2002.
- [194] Y. Itoh, Y. Kawamata, M. Harada, M. Kobayashi, R. Fujii...& M. Fujino, "Free fatty acids regulate insulin secretion from pancreatic β cells through GPR40," *Nature*, c. 422, sayı 6928, ss. 173-176, 2003.
- [195] S. Kashyap, R. Belfort, A. Gastaldelli, R. Berria, M. Bajaj...& K. Cusi, "A Sustained Increase in Plasma Free Fatty Acids Impairs Insulin Secretion in Nondiabetic Subjects Genetically Predisposed to Develop Type 2 Diabetes," *Diabetes*, c. 52, sayı 10, ss. 2461-2474, 2003.
- [196] F.G.Hamel, J.L. Upward & R.G. Bennett, "In vitro inhibition of insulin-degrading enzyme by long-chain fatty acids and their coenzyme A thioesters," *Endocrinology*, c. 144, sayı 6, ss. 2404-2408, 2003.

- [197] M.E. Casado, O. Pastor, P. Mariscal, A. Canfran-Duque, F.B. Kraemer...& R. Busto, "Hormone-sensitive lipase deficiency disturbs the fatty acid composition of mouse testis," *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids*, c. 88, sayı 3, ss. 227-233, 2013.
- [198] J. He, P. Zhang, L. Shen, L. Niu, Y. Tan...& L. Zhu, "Short-chain fatty acids and their association with signalling pathways in inflammation, glucose and lipid metabolism," *International Journal of Molecular Sciences*, c. 21, sayı 17, ss. 6356, 2020.
- [199] Y. Liu, C. Xue, Y. Zhang, Q. Xu, X. Yu...& C. Guo, "Triglyceride with Medium-Chain Fatty Acids Increases the Activity and Expression of Hormone-Sensitive Lipase in White Adipose Tissue of C57BL/6J Mice," *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*, c. 75, sayı 10, ss. 1939-1944, 2011.
- [200] F.B. Kraemer & W.J. Shen, "Hormone-Sensitive Lipase Knockouts," *Nutrition & Metabolism*, c. 3, sayı 1, ss. 12, 2006.
- [201] P. Staehr, O. Hother-Nielsen, B.R. Landau, V. Chandramouli, J.J. Holst & H. Beck-Nielsen, "Effects of free fatty acids per se on glucose production, gluconeogenesis and glycogenolysis," *Diabetes*, c. 52sayı 2, ss. 260-267, 2003.
- [202] K.N. Frayn, "The glucose–fatty acid cycle: a physiological perspective," *Biochemical Society Transactions*, c. 31, sayı 6, ss. 1115-1119, 2003.
- [203] A.M. Lundsgaard, A.M. Fritzen, K.A. Sjoberg, M. Kleinert, E.A. Richter & B. Kiens, "Small amounts of dietary medium-chain fatty acids protect against insulin resistance during caloric excess in humans," *Diabetes*, c. 70, sayı 1, ss. 91-98, 2021.
- [204] K.M. McKenzie, C.M. Lee, J. Mijatovic, M.M. Haghighi & M.R. Skilton, "Medium-Chain Triglyceride Oil and Blood Lipids: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Trials," *The Journal of Nutrition*, c. 151, sayı 10, ss. 2949-2956, 2021.
- [205] N. Panth, K.A. Abbott, C.B. Dias, K. Wynne & M.L. Garg, "Differential effects of medium- and long-chain saturated fatty acids on blood lipid profile: a systematic review and meta-analysis," *The American Journal of Clinical Nutrition*, c. 108, sayı 4, ss. 675-687, 2018.
- [206] T. Tholstrup, C. Ehnholm, M. Jauhiainen, M. Petersen, C.E. Hoy, P. Lund & B. Sandström, "Effects of medium-chain fatty acids and oleic acid on blood lipids, lipoproteins, glucose, insulin, and lipid transfer protein activities," *The American Journal of Clinical Nutrition*, c. 79, sayı 4, ss. 564-569, 2004.
- [207] M. Jia, Y. Zhang, Y. Gao & X. Ma, "Effects of Medium Chain Fatty Acids on Intestinal Health of Monogastric Animals," *Current Protein&Peptide Science*, c. 21, sayı 8, ss. 777-784, 2020.

- [208] M.P. St-Onge & P.J.H. Jones, "Greater rise in fat oxidation with medium-chain triglyceride consumption relative to long-chain triglyceride is associated with lower initial body weight and greater loss of subcutaneous adipose tissue," *International Journal of Obesity*, c. 27, sayı 12, ss. 1565-1571, 2003.
- [209] C.S. Byrne, E.S. Chambers, D.J. Morrison & G. Frost, "The role of short chain fatty acids in appetite regulation and energy homeostasis," *International Journal of Obesity*, c. 39, sayı 9, ss. 1331-1338, 2015.
- [210] B. Marten, M. Pfeuffer & J. Schrezenmeir, "Medium-chain triglycerides," *International Dairy Journal*, c. 16, sayı 11, ss. 1374-1382, 2006.
- [211] K. Nagao & T. Yanagita, "Medium-chain fatty acids: Functional lipids for the prevention and treatment of the metabolic syndrome," *Pharmacological Research*, c. 61, sayı 3, ss. 208-212, 2010.



ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı Soyadı : Ayşegül EMİR

Yabancı Dili : İngilizce

ÖĞRENİM DURUMU

Derece	Alan	Okul/Üniversite	Mezuniyet Yılı
Y. Lisans	Fizyoloji	Düzce Üniversitesi	2024
Lisans	Fizyoterapi ve Rehabilitasyon	Trakya Üniversitesi	2020
Lise		Düzce Anadolu Öğretmen Lisesi	2016