

Metabolik Sendromla İlişkili Enflamasyon Belirteçleri

Emine İncilay TORUNOĞLU¹, Gül Fatma YARIM²

Geliş Tarihi / Received: 17.07.2022, Kabul Tarihi / Accepted: 10.08.2022

ÖZ

Metabolik sendrom, insülin direnci, merkezi ve abdominal obezite, hipertansiyon ve aterosklerotik dislipidemiye içeren bir dizi biyokimyasal, metabolik ve klinik anormallikler bütünü olup kronik böbrek hastalığı, aterosklerotik kardiyovasküler hastalık, gut ve obstrüktif uyku apnesi ile güçlü bir ilişkiye sahiptir. Metabolik sendrom, küresel acil sağlık sorunlarının ilk sıralarında yerini korumaktadır. Metabolik sendromun patogenezinde kronik düşük dereceli enflamasyonun ve bağışıklık sisteminin aktivasyonunun rol oynadığı kabul edilmektedir. Obezite varlığında, yağ dokusu, karaciğer, kas ve pankreas başlıca enflamasyon bölgeleridir. Bağışıklık hücreleri, sitokinler ve adipokinler metabolik sendromla ilişkili hayati komplikasyonları tetiklemektedir. Obezite sırasında yükselen sitokinler ve adipokinler insülin direncine neden olarak metabolik sendromun ilerlemesine katkıda bulunmaktadır. Metabolik sendromun tanısında ve prognozunda enflamatuvar biyobelirteçlerin dolaşım düzeyleri önem arz etmektedir. Enflamasyonun kontrolü, metabolik sendromla ilgili birçok patolojinin yönetimine destek olmaktadır. Metabolik sendromla ilişkili enflamasyon belirteçleri olan C-reaktif protein, seruloplazmin, fibrinojen, albumin, ferritin, interlökin (IL)-1 alfa, IL-1 beta, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, tümör nekroz faktör-alfa, plazminojen aktivatör inhibitörü-1, omentin, resistin, visfatin, apelin, kemerin, ghrelin, leptin ve adiponektine odaklanan bu derlemede literatür irdelenerek güncel bilgi sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: adipokin, enflamasyon, metabolik sendrom, sitokin.

Inflammation Markers Associated with Metabolic Syndrome

ABSTRACT

The metabolic syndrome is a complex of biochemical, metabolic, and clinical abnormalities, including insulin resistance, central and abdominal obesity, hypertension, and atherogenic dyslipidemia, and is strongly related with chronic kidney disease, atherosclerotic cardiovascular disease, obstructive sleep apnea and gout. Metabolic syndrome remains at the top of the global emergency health problems. It is acknowledged that immune system activation and persistent low-grade inflammation contribute to the pathophysiology of the metabolic syndrome. In the presence of obesity, adipose tissue, liver, muscle, and pancreas are the main sites of inflammation. Immune cells, cytokines, and adipokines trigger vital complications associated with metabolic syndrome. Cytokines and adipokines that rise during obesity contribute to the progression of metabolic syndrome by causing insulin resistance. Circulating levels of inflammatory biomarkers are important in the diagnosis and prognosis of metabolic syndrome. Control of inflammation supports the management of many pathologies associated with metabolic syndrome. In this review, which focuses on C-reactive protein, ceruloplasmin, fibrinogen, albumin, ferritin, interleukin (IL)-1 alpha, IL-1 beta, IL-6, IL-8, IL-10, tumor necrosis factor-alpha, plasminogen activator inhibitor-1, omentin, resistin, visfatin, apelin, chemerin, ghrelin, leptin, and adiponectin, which are markers of inflammation associated with metabolic syndrome, current information was presented by examining the literature.

Keywords: adipokine, cytokine, inflammation, metabolic syndrome.

¹ Doktora Öğrencisi, Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Samsun, Türkiye.
ORCID: 0000-0003-4641-0067

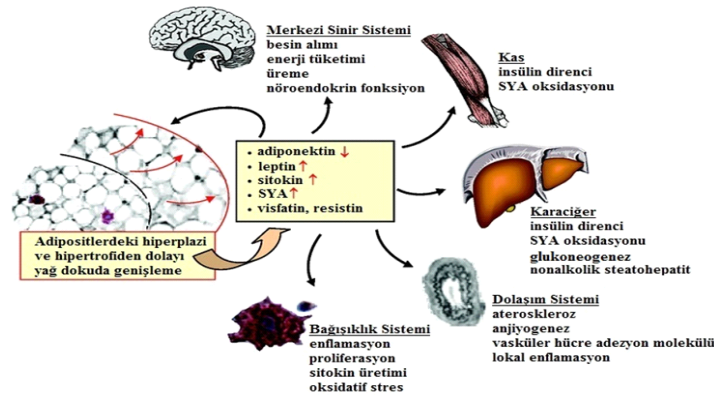
² Prof. Dr., Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Samsun, Türkiye. Mail:
gulyarim@omu.edu.tr (Sorumlu Yazar) ORCID: 0000-0003-4050-429X

GİRİŞ

Metabolik sendrom, hiperglisemi, insülin direnci, diyabet, obezite, dislipidemi, karın bölgesi yağlanması, hipertansiyon, koroner arter hastalığı gibi kardiyometabolik risk faktörleri ile karakterize metabolik bir bozukluk olup endotel disfonksiyonu, prooksidan, protrombotik ve enflamatuar süreçleri de kapsamaktadır. Prevalansı, obezite ve diyabet prevalansının da artışıyla paralel olarak tüm dünyada giderek artan metabolik sendromun, düşük dereceli sistemik enflamasyonla, enflamatuar sinyal yollarının aktivasyonu, anormal sitokin üretimiyle ve artmış akut faz yanıtla karakterize olduğu bilinmektedir (Siegel ve ark., 2014; Song ve ark., 2014; Sun ve ark., 2014; Guarner ve ark., 2015; León-Pedroza ve ark., 2015; Mirhafez ve ark., 2015; Song ve ark., 2019; Malik ve ark., 2022; Zaki ve ark., 2022).

METABOLİK SENDROMLA İLİŞKİLİ ENFLAMASYON BELİRTEÇLERİ

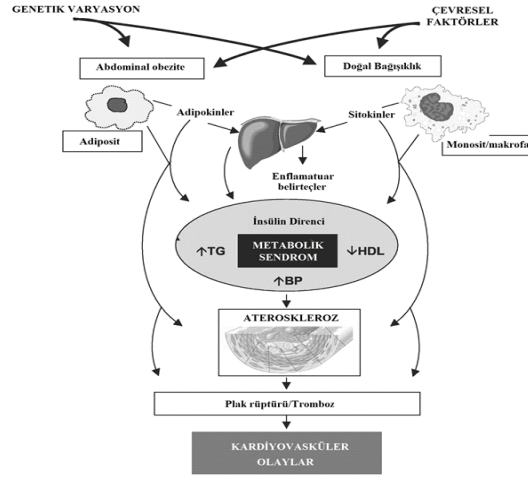
Metabolik sendrom gelişimine neden olan ve adipositlerdeki hiperplaziden ve hipertrofidan kaynaklanan yağ dokudaki genişleme, sitokin, adiponektin, visfatin, resistin gibi moleküllerin dolaşım ve doku düzeylerini değiştirerek enflamasyona neden olmaktadır. Metabolik sendroma eşlik eden enflamasyonun merkezi sinir sistemini etkileyerek besin alımını, enerji tüketimini, üremeyi ve nöroendokrin fonksiyonları etkilediği bilinmektedir. Enflamatuar süreçte katkıda bulunan moleküllerin dolaşım düzeylerinin artışı kaslarda ve karaciğer dokusunda insülin direncine ve serbest yağ asidi oksidasyonuna, karaciğerde glukoneogeneze ve non-alkolik steatohepatite yol açmaktadır. Bağışıklık sistemi hücrelerinden sitokin salınımını uyararak oksidatif strese neden olmaktadır. Ateroskleroz ve anjiyogeneze katkıda bulunarak dolaşım sistemi bozuklukları ile sonuçlanmaktadır (Körner ve ark., 2007). Adipositokinlerin metabolik sendrom bileşenlerine katkısı Şekil 1’de sunuldu.



Şekil 1. Adipositokinlerin metabolik sendrom bileşenlerine katkısı (Körner ve ark., 2007).

Abdominal obezite ve doğal bağışıklık, karaciğer, iskelet kası ve bağışıklık hücrelerinde leptin, adiponektin, resistin gibi adipokinleri ve TNF- α ve IL-6 gibi sitokinleri modüle ederek insülin direnci, kronik enflamasyon ve metabolik sendrom bileşenlerinin gelişiminde önemli rol oynamaktadır. Buna ek olarak, monosit/makrofaj ve adiposit türevi faktörlerin, aterosklerotik kardiyovasküler olayların gelişimini hızlandıran doğrudan aterotrombotik etkileri de olabilmektedir. Genetik varyasyonlar ve

çevresel faktörler, abdominal adipoziteyi, doğal bağışıklığı, glukoz ve lipoprotein metabolizmasını ve vasküler fonksiyonu etkileyerek ateroskleroz gelişimine neden olmaktadır (Reilly ve Rader, 2003). Metabolik sendromdaki aterosklerotik kardiyovasküler hastalığın patofizyolojisi Şekil 2’de sunuldu.



Şekil 2. Metabolik sendromdaki aterosklerotik kardiyovasküler hastalığın patofizyolojisi (Reilly ve Rader, 2003).

Metabolik sendromla ilişkili olduğu bilimsel çalışmalar ile kanıtlanmış olan başlıca enflamasyon belirteçleri; C-reaktif protein, seruloplazmin, fibrinojen, albumin, ferritin olmak üzere akut faz proteinleri ile interlökin (IL)-1 alfa, IL-1 beta, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, tümör nekroz faktör-alfa gibi sitokinler, plazminojen aktivatör inhibitörü-1, omentin, resistin, visfatin, apelin, kemerin, ghrelin, leptin ve adiponektin olarak bilinmektedir.

1. AKUT FAZ PROTEİNLERİ

1.1. C-reaktif protein

Karaciğer kökenli akut faz proteini olan C-reaktif protein (CRP) enflamasyonun hassas bir belirteci olarak kabul edilmekte ve yüksek serum CRP düzeyi enflamasyonun varlığını yansıtmaktadır (Pepys ve ark., 2003). C-reaktif protein, diyabet ve metabolik sendromun belirteçleri arasında yer almaktadır (Dezayee ve ark., 2016; Malik ve ark., 2022; Suzuki ve ark. 2014). Metabolik sendromun değerlendirilmesinde serum CRP düzeyinin serum düşük dansiteli lipoprotein (LDL) kolesterol düzeyi ve bel çevresi ölçüsünden daha duyarlı olduğu ifade edilmektedir (Sigdel ve ark., 2014). Serum C-reaktif protein düzeyi kardiyovasküler riskin belirlenmesinde düşük dansiteli lipoprotein (LDL)-kolesterol düzeyinden daha güçlü bir belirteçtir (Ridker ve ark., 2002). Ergenlerde metabolik sendrom ve serum CRP konsantrasyonu arasında ilişki olduğu ve metabolik bozuklukların gelişiminde enflamasyonun erken bir bulgu olabileceği rapor edilmiştir (da Cruz ve ark., 2013). Metabolik sendrom, yüksek serum CRP ve kronik böbrek hastalığı arasında ilişki bulunmaktadır (Yang ve ark., 2014). Depresyon hastalarında metabolik sendrom sıklığı ile yüksek serum CRP düzeyinin ilişkili olduğu saptanmıştır (Stanojević ve ark., 2013). Koreli kadınlarda yağlanmadan bağımsız olarak metabolik sendrom gelişiminde yüksek hassasiyetli-CRP düzeyinin önemli rol oynadığı bildirilmiştir (Song ve ark., 2019).

Obez bireylerde diyetdeki glisemik yükün azaltılması serum CRP düzeyini düşürmekte, obezite, kardiyovasküler hastalık ve diyabetin önlenmesine veya tedavisine katkı sağlamaktadır (Pereira ve ark., 2004).

1.2. Seruloplazmin

Seruloplazmin bakır taşıyan bir metalloenzim olup enflamasyon ve doku hasarında yanıt gösteren bir akut faz proteindir (Hellman ve Gitlin, 2002). Seruloplazminin antioksidan aktivite sergileyerek dokuları oksidatif hasardan koruduğu bilinmektedir. Bilimsel çalışmalar, seruloplazmin ile diyabet ve hiperlipidemi gibi metabolik bozukluklar arasında korelasyon bulunduğunu ve seruloplazminin bu bozuklukların fizyolojik ve patolojik süreçlerinde rol oynadığını göstermektedir. Tip 2 diyabetli hastalarda serum seruloplazmin ve tokluk glukoz seviyeleri arasında anlamlı bir pozitif korelasyon bulunmakta ve diyabet hastalarında serum seruloplazmin düzeyi diyabeti değerlendirmek için rutin tanı panelinin bir parçası olarak kabul görmektedir (Sharma ve ark., 2019). Seruloplazmin düzeyi açlık glukozu, total kolesterol, trigliserit ile pozitif, yüksek dansiteli lipoprotein (HDL)-kolesterol ile negatif korelasyon göstermektedir. Diyabet hastalarında yüksek seruloplazmin düzeyi kardiyovasküler risk faktörü olarak kabul edilmektedir (Kim ve ark., 2002). Diyabetik retinopatili hastalarda serum seruloplazmin düzeylerinin oksidatif stres göstergesi olarak kullanılabileceği ancak serum seruloplazmin seviyelerinin hastalığın şiddeti ile ilişkili olmadığı öne sürülmüştür (Satyanarayana ve ark., 2021). Bazal serum seruloplazmin düzeyinin tip 2 diyabetli hastalarda diyabetik nefropatinin ilerlemesi bakımından bağımsız bir belirteç olduğu öne sürülmüştür (Lee ve ark., 2015). Bu hipotez, oksidatif stresteeki artışın ve düşük yoğunluklu lipoprotein oksidatif modifikasyonunun diyabetin ilerlemesi ile ilişkili olmasına ve seruloplazminin oksidasyon derecesini yansıtabilmesine bağlanmıştır (Wada ve Makino, 2013). Obez kadınlarda diyet yoluyla kilo verilmesinin ardından plazma seruloplazmin seviyelerinde düşüş gözlemlenmiştir (Tajik ve ark., 2012). Ortalama 13,2±1,2 yaşındaki sağlıklı (n=489 kız ve n=441 erkek) ve metabolik sendromlu (n=30 kız ve n=16 erkek) 976 ergenden oluşan kesitsel bir çalışmada, yüksek serum seruloplazmin seviyelerinin gelecekte kardiyovasküler hastalık riski taşıyan olguları belirlemek için yararlı bir parametre olabileceği ifade edilmektedir (Gonzalez-Jimenez ve ark., 2016).

1.3. Fibrinojen

Fibrinojen, kanın pıhtılaşmasında görev alan, karaciğer tarafından üretilen bir protein olup enflamasyona, doku hasarına ve bazı patolojik durumlara yanıt olarak kan seviyeleri yükselmektedir (Weisel, 2005). Yüksek fibrinojen düzeyinin, protrombotik duruma katkıda bulunarak metabolik sendrom gelişiminde önemli rol oynadığı ve kardiyovasküler hastalık gelişimi için bağımsız bir risk faktörü olduğu ileri sürülmektedir (Ford, 2003; Jixiang ve ark. 2010). Metabolik sendromlu hastalarda serum fibrinojen konsantrasyonunun anlamlı derecede yüksek olduğu bildirilmiştir (Ford, 2003; Mahendra ve ark., 2015). Kadınlarda obezite, dislipidemi, hipertansiyon ve metabolik sendrom insidansının, serum fibrinojen konsantrasyonuna bağlı olarak erkeklerden daha yüksek olduğu ve kadınlarda metabolik

sendromun bağımsız bir risk faktörü olduğu öne sürülmüştür (Ding ve ark., 2015). Metabolik sendromlu şizofreni hastalarında serum fibronojen konsantrasyonlarının yükseldiği rapor edilmiştir (Pavlović ve ark., 2013). Obstrüktif uyku apnesi sendromlu obez hastalarda serum fibronojen konsantrasyonunun önemli düzeyde artmış olduğu belirlenmiştir (Başoğlu ve ark., 2011). Metabolik sendromlu olgularda serum fibrinojen ve faktör VIII düzeylerinde anlamlı artış olmaktadır (Khunger ve ark., 2020). Plazma fibrinojen konsantrasyonunun HbA1c ile önemli ölçüde pozitif ve HDL-kolesterol ile negatif korelasyon gösterdiği, diyabetik periferik nöropatinin etiyolojisinde fibrinojen gen polimorfizmlerinin önemli olduğu öne sürülmüştür (Vojtková ve ark., 2021). Beş yıllık bulgulara dayanarak elde edilen geniş bir kohort çalışmasının bulguları fibrinojenin, diyabetli koroner arter hastalıklı bireylerde kardiyak mortalite ile ilişkili olduğunu göstermiştir (Yuan ve ark., 2021).

1.4. Albumin

Albumin, başlıca karaciğerden sentezlenen, kolloid onkotik basıncın düzenlenmesi, vasküler geçirgenliğin korunması, pıhtılaşmanın modülasyonu, endojen ve ekzojen maddelerin taşıyıcısı olması gibi önemli görevler üstlenen bir proteindir (Throop ve ark., 2004). Metabolik sendromun ilk evresinde yüksek serum albumin düzeyinin bu sendromun riskiyle ilişkili olduğu, ileri evrede ise serum albumin konsantrasyonundaki artışın anılan sendrom riskine karşı koruyucu bir faktör olabileceği bildirilmiştir (Jin ve ark., 2016). Serum albumin konsantrasyonundaki artışın, metabolik sendromlu olmayan bireylerde dahi erken glisemik bozulmaya ve tip 2 diyabete ilerlemeye karşı koruma sağlayabileceği öne sürülmüştür (Jun ve ark., 2017). Serum albumin düzeyinin metabolik sendrom prevalansı ile pozitif, erken karotid ateroskleroz prevalansı ile negatif ilişkili olduğu belirlenmiştir (Ishizaka ve ark., 2006). Serum albumin düzeyi ile insülin direnci arasındaki pozitif ilişkinin, insüline dirençli koşullar altında karaciğerde artmış albumin üretiminin bir sonucu olabileceği rapor edilmiştir (Bae ve ark., 2013). Yüksek serum albumin düzeyinin metabolik sendrom riskiyle pozitif ilişkili olduğu ortaya konulmuştur (Cho ve ark., 2012). Orta yaşlı ve yaşlı Çinli popülasyonda metabolik sendromla düşük dereceli albuminuri insidansı arasında ilişki bulunduğu rapor edilmiştir (Ren ve ark., 2021). Sağlıklı Koreli yetişkinlerde serum albumin düzeyi ile insülin direnci parametreleri arasında önemli bir pozitif ilişki saptanmıştır (Bae ve ark., 2013). Diyabetin tanısında standart testler olan açlık glukoz ve hemoglobin A1c mevcut olmadığında glikolize albumin kullanımına artan bir ilgi bulunmaktadır (Fang ve ark., 2022).

1.5. Ferritin

Artmış serum ferritin konsantrasyonu ile hipertansiyon, tip 2 diyabet, abdominal obezite ve hiperlipidemi arasında pozitif bir ilişki olduğu tespit edilmiştir (Jin ve ark., 2015). Artan serum ferritin konsantrasyonunun, hem erkeklerde hem de kadınlarda metabolik sendromun gelişimi ile ilişkili olduğu ve bel çevresi ile serum ferritin konsantrasyonu arasında pozitif bir korelasyon olduğu rapor edilmiştir. Metabolik sendromlu erkeklerde serum ferritin düzeyinin metabolik sendromlu kadınlara kıyasla yüksek olduğu saptanmıştır (Hämäläinen ve ark., 2014). Serum ferritin düzeyinin metabolik sendrom

prevalansıyla bağlantılı olduğu belirlenmiştir (Jehn ve ark., 2004). Yüksek serum ferritin konsantrasyonlarının serum glukoz ve insülin düzeyi ve insülin direnci testi ile pozitif ilişki gösterdiği tespit edilmiştir (Padwal ve ark., 2015). Postmenopozal kadınlarda yüksek demir depoları metabolik sendrom ile pozitif ilişkilidir (Choi ve ark., 2005). Yüksek serum ferritin seviyeleri ile metabolik sendrom prevalansı artmakta ve serum ferritinin metabolik sendrom ve insülin direnci için bir kriter olabileceği öne sürülmektedir (Chen ve ark., 2017). Çocukluk boyunca ferritin seviyeleri cinsiyete göre değişen ilişkilerle birlikte ergenlikteki metabolik sendrom ve kardiyometabolik risk ile pozitif ilişkilidir (Suárez-Ortegón ve ark., 2019). Obez yetişkinlerde serum ferritin düzeylerinin adipoz doku disfonksiyonu ile ilişkili olduğu ve ferritinin obez bireylerde adipoz doku disfonksiyonu geliştirme riski için önemli bir erken gösterge olabileceği vurgulanmaktadır (Ding ve ark., 2022).

2. SİTOKİNLER

Metabolik sendromun tanısında ve prognozunda rol oynayan başlıca sitokinlerin interlökin (IL)-1, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12 ve tümör nekroz faktör alfa (TNF- α) olduğu bilimsel çalışmalarla ortaya konulmuştur (Auguet ve ark., 2020; Bao ve ark., 2015; Barcelos ve ark., 2019; Basinska ve ark., 2015; Bruun ve ark., 2000; Ghanbari ve ark., 2021; Ghareeb ve ark., 2021; Jarecki ve ark., 2021; Martinez-Hervas ve ark., 2015; Nikolajuk ve ark., 2015; Opal ve DePalo, 2000; Straczkowski ve ark., 2002).

2.1. IL-1 α ve IL-1 β

IL-1 α ve IL-1 β immün regülasyonda rol oynayarak enflamatuar süreçlere katkıda bulunmaktadır. IL-1 α , proenflamatuar etki gösteren hücre içi transkripsiyon düzenleyici bir sitokindir. IL-1 β , TNF- α ile sinerjik davranarak hücrelerde proenflamatuar yanıtları aktive ederek akut cevabını uyarmaktadır (Barksby ve ark., 2007). Obez ve insüline dirençli fare modellerinin yağ dokusunda IL-1 β ekspresyonunun artmış olduğu ve bu artışın adipoz doku hücrelerinde insülin direncinin gelişimine katkıda bulunduğu rapor edilmiştir (Lagathu ve ark., 2006). Metabolik sendromlu hastalarda IL-1 α ve IL-1 β serum konsantrasyonları anlamlı derecede yükselmektedir (Mirhafez ve ark., 2015). Obez bireylerde IL-1 α normal ağırlıklı bireylere göre belirgin şekilde yükselmiştir (Raymond ve ark., 2000). IL-1 α ve IL-1 β 'nin eksik olduğu farelerde steatozun steatohepatite ve karaciğer fibrozuna dönüşümünün belirgin ölçüde azaldığı rapor edilmiştir. Araştırmacılar, IL-1 α eksik farelerdeki bu koruyucu etkinin, karaciğerdeki yüksek kolesterol düzeylerine rağmen görüldüğünü ve IL-1 α eksikliğinin plazma serum amiloid A düzeyini ve enflamatuar yanıtta rol alan P-selektin, IL-6 ve TNF- α gibi enflamatuar moleküllerin mRNA ekspresyonlarını azalttığını ifade etmişlerdir (Kamari ve ark., 2011). Obezitede, IL-1 α ve IL-1 β , adipositlerin işlevini bozarak insülin direncini artırabilmektedir. Son yıllarda, IL-1'i baskılayarak obezite ile ilişkili enflamatuar komplikasyonları tedavi etmeye yönelik yaklaşımlara başvurulmaktadır (Ghanbari ve ark., 2021).

2.2. IL-6

Makrofajlar ve fibroblastlar tarafından üretilen, hem proenflamatuar hem de anti-enflamatuar sitokin IL-6'nın serum düzeyindeki artışın diyabet oluşumunda rol oynadığı bilinmektedir (Pradhan ve

ark., 2001; Rotter ve ark., 2003). Sağlıklı köpeklere göre, diyabetli köpeklerin serumunda IL-6 konsantrasyonu daha yüksektir (Kim ve ark., 2015). Yüksek yağlı ve tuzlu diyet ile beslenen ratlarda serum IL-6 konsantrasyonunun açlık insülin düzeyi, insülin direnci testi, LDL-kolesterol, total kolesterol, triaçilgliserol, iç organ yağ kütlesi ve vücut ağırlığı ile ilişkili olarak belirgin derecede yükseldiği bildirilmiştir (Bao ve ark., 2015). Atlarda metabolik sendromda IL-6'nın serum düzeyinin ve adipoz dokudaki ekspresyonunun korelasyon göstererek artmış olduğu rapor edilmiştir (Basinska ve ark., 2015). IL-6'nın glukoz atılması, lipoliz, oksidatif metabolizma ve enerji harcanması dahil olmak üzere metabolizmanın pek çok sürecini düzenlediği bilinmektedir. Farelerde miyeloid hücreler tarafından salgılanan IL-6'nın yağ dokusunda makrofaj birikimini inhibe ettiği, ancak adipositler veya kas tarafından salgılanan IL-6'nın yağ dokusunda makrofaj birikimini desteklediği bildirilmiştir (Han ve ark., 2020).

2.3. IL-8

Proenflamatuar bir sitokin olan IL-8 makrofajlar ve monositlerden salınmakta ve enflamatuar süreçlerde rol oynamaktadır. Anti-diyabetik ajanların, yağ doku hücrelerinden IL-8 üretimini baskılayarak kardiyovasküler risk faktörlerinin etkilerini azalttığı rapor edilmiştir (Bruun ve ark., 2000). Obezite tablosunda yüksek plazma IL-8 düzeyinin insülin direnci testi ve HDL kolesterol gibi obezite parametreleriyle, yağ kütlesiyle ve kardiyovasküler bozuklukla ilişkili olduğu belirlenmiştir (Straczowski ve ark., 2002; Kim ve ark., 2006). Ratlarda yüksek fruktozlu diyetle indüklenen metabolik sendrom modelinde proenflamatuar sitokin olan IL-8 düzeyinin arttığı bildirilmiştir (Ajiboye ve ark., 2016). Kalp yetmezliği olan hastalarda metabolik sendromun bulunuşu ile birlikte plazma IL-8 düzeyinin arttığı rapor edilmiştir (Shin ve ark., 2009). Subklinik hipotiroidizmi olan kadınlarda insülin direnci indeksleri IL-8 ile negatif ilişkilidir (Stoica ve ark., 2022). Morbid obezitesi olan kadın kohortunda yüksek plazma IL-8 seviyeleri non-alkolik hepatosteatoz tanısı ile ilişkilendirilmiştir (Auguet ve ark., 2020).

2.4. IL-10

IL-10, başlıca myeloid kökenli hücreler tarafından ve kısmen T ve B lenfositler tarafından üretilen bağışıklık yanıtlarını düzenleyen antienflamatuar bir sitokin olup proenflamatuar sitokinlerin salınımını baskılamakta ve insülin duyarlılığı üzerine etki göstermektedir (Opal ve DePalo, 2000). Kadınlarda obeziteye bağlı olarak dolaşım IL-10 konsantrasyonunun yükseldiği bildirilmiştir (Esposito ve ark., 2003). Metabolik sendromlu hastalarda anlamlı şekilde artmış serum IL-10 düzeyleri belirlenmiştir (Calcaterra ve ark., 2009). Diyabetik hastalarda serum IL-10 düzeylerinin yükseldiği tespit edilmiştir (Forte ve ark., 2010). Metabolik sendromlu yaşlı erkeklerde serum IL-10 konsantrasyonlarının düşük olduğu saptanmıştır (Chen ve ark., 2008). Düşük dolaşım IL-10 düzeyinin insülin direncinin ve metabolik sendromun patogenezinde rol oynadığı bildirilmiştir (Ye ve ark., 2006). Obez kadınların düşük serum IL-10 değerine sahip olduğu rapor edilmiştir (Zaki ve ark., 2022). Yüksek IL-10 seviyelerinin daha düşük şiddetli koroner arter hastalığı insidansı ile ilişkili olduğu, IL-10'un

antiinflamatuar etkisi aracılığıyla koruyucu bir etki gösterdiği ileri sürülmüştür (Barcelos ve ark., 2019).

2.5. IL-12

Adipoz dokudan sentezlenen proenflamatuar bir sitokin olan IL-12'nin plazma düzeyi insülin bağımlı ve insülin bağımlı olmayan diyabette yükselmektedir. Kilolu ve obez bireylerde normal kilolu bireylere göre serum IL-12 konsantrasyonunun serum glukoz, trigliserit, insülin, total kolesterol düzeyleri ile bel çevresi ve vücut yağ yüzdesi gibi obezite kriterleriyle ilişkili olarak yüksek olduğu belirlenmiştir (Suárez-Álvarez ve ark., 2013). Obez kadınlarda IL-12/IL-12 p40 sistemi lipit bozukluklarıyla bağlantılıdır (Nikołajuk ve ark., 2015). Metabolik sendromlu sedef hastalarında, metabolik sendromu olmayan sedef hastalarına göre serum IL-12 seviyesinin yüksek olduğu rapor edilmiştir (Brito-Luna ve ark., 2016).

2.6. TNF- α

Metabolik sendrom duyarlılığı TNF- α gen polimorfizmi ile ilişkilidir (Ghareeb ve ark., 2021; Wang ve ark., 2021). Yüksek serum TNF- α vücut kitle indeksi, serum açlık glukozu ve HbA1c ile pozitif ve HDL seviyesi ile negatif korelasyona sahiptir (Ullah ve ark., 2021). Serum TNF- α düzeyi, eşzamanlı olarak obezite, tip-2 diyabet, HbA1c ile ilişkilidir (Alzamil, 2020). Diyabetli köpeklerde serum TNF- α konsantrasyonunun yükseldiği bildirilmiştir (Kim ve ark., 2015). Obez ergenlerde serum TNF- α ile çözünür TNF- α reseptörü 1 (sTNF-R1) ve sTNF-R2 düzeylerinin yükselmiş olduğu ve diyastolik kan basıncı, vücut kitle indeksi ve trigliserit düzeyleri ile pozitif, HDL ile negatif korelasyon gösterdiği rapor edilmiştir (Moon ve ark., 2004). Obez bireylerde TNF- α 'nın nötralizasyonu, adiponektin ve resistin düzeylerini düşürmüştür (Lo ve ark., 2007). G-308A TNF- α gen varyantını taşıyan bireylerin sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında %23 oranında metabolik sendrom riski altında oldukları belirlenmiştir (Sookoian ve ark., 2005). Metabolik sendromda meydana gelen endotelial disfonksiyonun proenflamatuar sitokin TNF- α 'nın etkilerinin bir sonucu olduğu öne sürülmektedir (Picchi ve ark., 2006). Obeziteyi karakterize eden düşük dereceli vasküler enflamasyon TNF- α gibi proenflamatuar sitokinlerin anormal üretimine katkıda bulunarak vasküler aterotrombotik sürecin gelişimini ve hızlanmasını desteklemekte ve oksidatif strese neden olmaktadır (Virdis ve ark., 2019). Metabolik sendromun gelişiminden ve TNF- α gibi ilişkili proenflamatuar profilinden yağ dokusunun yanı sıra genetik ve epigenetik başka faktörlerin de sorumlu olabileceği ifade edilmektedir (Samy ve ark., 2022).

3. PLAZMİNOJEN AKTİVATÖR İNHİBİTÖRÜ-1

Serpin E1 olarak da adlandırılan plazminojen aktivatör inhibitörü-1, bir serin proteaz inhibitörü olup başlıca trombositlerden, monositlerden, makrofajlardan, endotelial hücrelerden, hepatositlerden salgılanmakta ve fibrinolizi inhibe etmektedir (Gils ve Declerck, 2004). Plazminojen aktivatör inhibitör-1 düzeyleri diyabetik ve metabolik sendromlu hastalarda yüksektir (Garg ve ark., 2016; Khunger ve ark., 2020; Kodaman ve ark., 2016; Vecchiola ve ark., 2022). Serumda artmış plazminojen aktivatör inhibitörü-1 düzeyi fibrinolitik anormallikler ve artmış kardiyovasküler hastalık riski ile ilişkilidir ve metabolik sendromun bir belirteci olarak kabul edilmektedir (Al-Hamodi ve ark., 2011). Plazminojen aktivatör inhibitör-1 düzeyleri metabolik sendrom bileşenleri olan açlık plazma glukozu, bel ve kalça çevreleri, trigliserit, toplam kolesterol, insülin ve insülin direnci ile pozitif ilişkilidir (Bilgili ve ark., 2008). Plazminojen aktivatör inhibitörü-1 düzeyinin metabolik sendromun bileşenleri ile önemli düzeyde pozitif korelasyon gösterdiği ve bozulmuş yağ dokusu performansının bu metabolik anormalliklere önemli katkıda bulunduğu rapor edilmiştir (Vecchiola ve ark., 2022).

4. OMENTİN

Omentin, visceral yağ dokusunda eksprese olan ve insülin etkisini regüle eden bir adipokin olup antienflamatuar, antiaterojenik, antikardiyovasküler ve antidiyabetik etkilere sahiptir (Schäffler ve ark., 2005; Stejskal ve ark., 2016; Yang ve ark., 2006). Leptin seviyesi, bel çevresi ve vücut kitle indeksi omentin-1 düzeyi ile negatif ilişkilidir (Zhou ve ark., 2014). Egzersizin obez hastalarda kardiyometabolik risk faktörlerinde iyileşmeye ve omentin-1 serum düzeylerinde artışa neden olduğu saptanmıştır (Saremi ve ark., 2010; Zhou ve ark., 2014). Omentin-1'in serum düzeyleri insülin direnciyle negatif korelasyon göstermektedir (Saremi ve ark., 2010). Metabolik sendromlu erkekler, sağlıklı erkeklerden anlamlı derecede daha düşük omentin-1 düzeyine sahiptir. Bununla birlikte, metabolik sendromlu erkeklerde metabolik sendromlu kadınlara göre plazma omentin-1 konsantrasyonunun % 20 daha düşük olduğu belirlenmiştir (Aquilante ve ark., 2014). Dolaşımdaki omentin-1 düzeylerinin hipertansiyonlu hastalarda metabolik sendrom gelişimini öngörmek bakımından güvenilir bir belirteç olabileceği ileri sürülmüştür (Sanlialp ve ark., 2022).

5. RESİSTİN

Sisteinden zengin bir polipeptid olan resistin, obezite aracılı insülin direnci ve tip 2 diyabet patogenezindeki rolüyle ilgili tartışmalı bir geçmişi olan yakın zamanda keşfedilmiş bir adipositokindir (McTernan ve ark., 2006). Resistin düzeyleri obezite ve tip 2 diyabet gelişimine katkıda bulunmaktadır (Kusminski ve ark., 2005; Rajala ve ark., 2003). Plazma resistin konsantrasyonunun obezite ve metabolik sendromun diğer bileşenleri ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (Malo ve ark., 2011). Plazma resistin düzeyinin bel çevresi, serum glukoz, trigliserit düzeyleri, bel/kalça oranı, sistolik ve diyastolik kan basıncı, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol, total kolesterol, insülin ve insülin direnci ile ilişkili olarak anlamlı derecede yüksek olduğu rapor edilmiştir (Singh ve ark., 2015). Serum resistin düzeyinin trigliserit, LDL-kolesterol, açlık plazma glukozu ve glikolize hemoglobin düzeyleri ile pozitif

korelasyon gösterdiği rapor edilmiştir (Abdelazeem ve ark., 2021). Yaşlı bireylerde resistinin açlık glukozu ile pozitif korelasyon gösterdiği belirlenmiştir (Dzięgielewska-Gęsiak ve ark., 2021). Resistin metabolik sendromun tanısında kullanılma potansiyelindedir (Zahary ve ark., 2019). Resistinin yaşlılarda metabolik sendromun bir göstergesi olarak hizmet edebileceği rapor edilmiştir (Dzięgielewska-Gęsiak ve ark., 2021).

6. VISFATİN

Visfatin, insülden farklı bir yerde insülin reseptörüne bağlanan ve karaciğer hücrelerinden glukoz salınımını azaltarak ve adipositlerde ve miyositlerde glukoz kullanımını uyararak hipoglisemiye neden olan bir adiposit hormonudur (Adeghate ve ark., 2008). Visfatinin, metabolik sendromlu postmenopozal kadınlarda vücut kitle indeksi ile korelasyon gösterdiği ve vazomotor semptomlarda rol oynadığı rapor edilmiştir (Bitto ve ark., 2016). Obez çocuklarda ve ergenlerde visfatin düzeyinin, açlık plazma glukozu, plazma insülin düzeyi ve insülin direnci testi ile pozitif korelasyon ve adiponektin ile negatif korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (Nourbakhsh ve ark., 2015). Uygur popülasyonunda visfatinin metabolik sendromun teşhisi için kullanılabilirliği rapor edilmiştir (Chang ve ark., 2014). Metabolik sendromlu karotis arter hastalarında serum visfatin düzeyinin LDL-kolesterol düzeyi ile ilişkili olarak yükseldiği saptanmıştır (Zhong ve ark., 2008). Metabolik sendromlu hastalarda serum visfatin düzeylerinin düşük olduğu tespit edilmiştir (Hosseinzadeh-Attar ve ark., 2016). Metabolik sendromlu kadınlara göre erkeklerde serum visfatin düzeyleri daha yüksek bulunmuştur (Samsam-Shariat ve ark., 2014). Artan viseral obezite ile azalan visfatin/insülin oranının insülin direncine yakınlığa neden olabileceği rapor edilmiştir (Olszanecka-Glinianowicz ve ark., 2012). Metabolik sendromlu kronik hepatit C hastalarında serum visfatin konsantrasyonunun düşük olduğu rapor edilmiştir (Huang ve ark., 2011). Metabolik sendromlu hastalarda visfatin düzeyinin kemik mineral yoğunluğu ile pozitif ilişkili olduğu tespit edilmiştir (Iacobellis ve ark., 2011). Dolaşım visfatin düzeyi ile kilo, boy, diyastolik kan basıncı, HDL-kolesterol, AST, ALT ve kreatinin arasında doğrudan bir ilişki olduğu saptanmıştır (Ugur ve ark., 2022). Visfatinin tip 2 diyabetin ve metabolik sendromun patogenezinde rol oynadığı ve metabolik sendromda enflamasyon biyobelirteci olarak kullanılabilirliği belirtilmiştir (Ahmed ve ark., 2015; Filippatos ve ark., 2007; Hognogi ve Simiti, 2016).

7. APELİN

Apelin, G proteinine bağlı reseptör ailesine ait olan apelin reseptörünün bir ligandı olup apelin/apelin reseptör sistemi hem kemirgenlerde hem de insanlarda sıvı homeostazi, kardiyovasküler fizyoloji, anjiyogenez, enerji metabolizması gibi çeşitli fonksiyonlarda önemli roller oynamaktadır (Antushevich ve Wójcik, 2018). Serum apelin düzeyleri metabolik sendromun patogenezinde rol oynamakta ve insülin duyarlılığını belirlemek amacıyla kullanılmaktadır (Karbek ve ark., 2014). Apelinin, metabolik sendromlu bireylerde ortalama arter basıncı ve TNF- α konsantrasyonu ile korelasyon göstererek, kardiyovasküler tonus ve enflamasyonda rol aldığı ifade edilmiştir (Heinonen ve ark., 2009). Diyabetik annelerin bebeklerinde düşük apelin ve açlık insülin değerleri gözlenmiş ve

apelinin metabolik sendrom için iyi bir belirteç olabileceği belirtilmiştir (Cekmez ve ark., 2001). Apelin polimorfizminin açlık plazma glukoz düzeyleri ve hipertansiyon ile ilişkili olduğu saptanmıştır (Hashemi ve ark., 2014). Metabolik sendromlu hastalarda apelin-12 ve apelin-36 düzeylerinin yüksek olduğu rapor edilmiştir. Polikistik over sendromlu kadınlarda serum apelin konsantrasyonunun düşük olduğu tespit edilmiştir (Altinkaya ve ark., 2014). Serum apelin konsantrasyonunun tip 2 diyabetli hastalarda diyabetik retinopati varlığı ve şiddeti ile pozitif korelasyon gösterdiği belirlenmiştir (Yasir ve ark., 2022). Apelinin prediyabetik dönemde bozulmuş glukoz toleranslı bireylerde önemli bir gösterge olduğu ve diyabetik komplikasyonların önlenmesinde ve tip 2 diyabetin tedavisinde rol oynayabileceği öne sürülmüştür (Onalan ve ark., 2020).

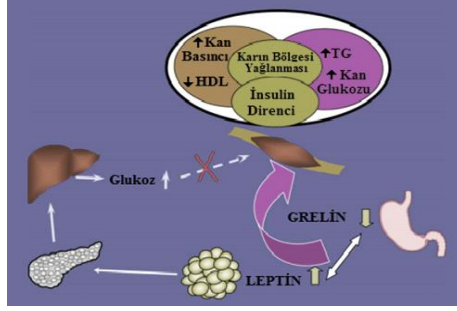
8. KEMERİN

Kemerin, retinoik asit reseptör proteini 2 olarak da bilinen yeni keşfedilmiş bir adipokindir (Barraco ve ark., 2014). Kemerin, karaciğer ve beyaz yağ dokusundan salgılanmaktadır. Koroner hastalığı bulunan metabolik sendromlu bireylerde kemerin düzeylerinin koroner hastalığı olmayan bireylere göre daha yüksek olduğu ve koroner hastalık şiddeti ile önemli pozitif korelasyon gösterdiği rapor edilmiştir (Aksan ve ark., 2014; Dong ve ark., 2014). Plazma kemerin düzeyinin sistolik kan basıncı, bel çevresi, vücut kitle indeksi, bel-kalça oranı, açlık kan glukozu, açlık insülin düzeyi ve glikat hemoglobin düzeyi ile pozitif korelasyon gösterdiği ve metabolik sendromun patogenezinde rol oynadığı bildirilmiştir (Wang ve ark., 2013). Kemerin düzeylerinin obezite ve dislipidemi ile ilişkili olduğu ve insülin direncinin gelişiminde rol oynadığı ortaya konulmuştur (Fatima ve ark., 2013). Mısır'lı kadınlarda metabolik sendromun, kemerin rs17173608 polimorfizmi ile ilişkili olduğu saptanmıştır (Mehanna ve ark., 2016). Abdominal obezitesi bulunan pediyatrik olgularda kemerin konsantrasyonları metabolik sendrom bileşenleri ile ilişkilidir (Marti ve ark., 2021). Metabolik sendromlu çocuklarda serum kemerin seviyelerinin bozulmuş açlık kan glukozu ile pozitif ve HDL düzeyi ile negatif korelasyon gösterdiği belirlenmiştir (Gad ve ark., 2022).

9. GHRELİN

Ghrelin, özellikle iştahı ve besin alımını teşvik eden ve organizmada enerji homeostazını düzenleyen önemli bir hormondur. Ghrelin, glukoz ve insülin metabolizmasını, kan basıncı düzeylerini, adipogenezi ve enflamatuar süreçleri etkilemektedir (Ukkola, 2011). Ghrelinin, glukozla uyarılan insülin sekresyonunu baskıladığı ve glukoz toleransında bozukluğa yol açtığı rapor edilmiştir (Tong ve ark., 2010). Düşük plazma ghrelin düzeyinin insülin direnci, hipertansiyon ve tip 2 diyabet prevalansı ile bağlantılı olduğu bildirilmiştir (Poykko ve ark., 2003). İnsülin direncinde ve obezitede açlık ghrelin konsantrasyonlarının daha düşük olduğu belirlenmiştir (Pulkkinen ve ark., 2010). Metabolik sendromlu yaşlı hastalarda ghrelin düzeyinin düşüklüğünün karotid aterosklerozu ile ilişkili olabileceği öne sürülmüştür (Kotani ve ark., 2006). Yaşlı İspanyol popülasyonunda ghrelin gen varyantlarının metabolik sendrom bileşenleri olan vücut kitle indeksi ve lipit profili ile ilişkili olduğu saptanmıştır (Mora ve ark., 2015). Obez bireylerde serum ghrelin konsantrasyonunun metabolik sendrom bileşenlerinden olan

sistolik kan basıncı ve total kolesterol ile pozitif bir ilişkiye sahip olduğu bildirilmiştir (Mesgari-Abbasi ve ark., 2020). Ghrelinin, lncRNA H19/miR-29a/IGF-1 sinyal eksenini düzenleyerek obezitenin neden olduğu miyokardiyal hasara karşı koruma sağladığı saptanmıştır (Liu ve ark., 2020). Çocukluk çağı obezitesinde, plazma des-açıl ghrelin ve LEAP2 seviyelerindeki azalmaya bağlı olarak ghrelin düzeyinin arttığı ve des-açıl ghrelinin, özellikle aşırı kilolu/obeziteli çocuklarda insülin direncini yansıttığı ileri sürülmüştür (Fittipaldi ve ark., 2020). Metabolik sendromun patogenezinde adipoz doku ve mide bağlantısı Şekil 3'te sunuldu.



Şekil 3. Metabolik sendromun patogenezinde adipoz doku ve mide bağlantısı (Ukkola, 2011).

10. LEPTİN

Leptin, besin alımı ve enerji homeostazı için ana düzenleyici olarak görev yapan adiposit kaynaklı bir hormon olup kan glukozunu düşürmekte ve anti-lipojenik etkiler sergilemektedir (Pereira ve ark., 2021). Leptin eksikliği veya direnci, obeziteye ve diyabete neden olabilmektedir (Zhang ve ark., 2005). Serum leptin konsantrasyonları ile vücut yağ yüzdesi ve vücut kitle indeksi arasında pozitif bir ilişki olduğu ve obez bireylerde kilo kaybı sonucunda leptin düzeyinin düştüğü saptanmıştır (Considine ve ark., 1996). Leptinin ratlarda ögliseminin sağlanmasına yardımcı olduğu, insülin duyarlılığını artıran bir mekanizma yoluyla antidiyabetik etki gösterdiği rapor edilmiştir (Chinookoswong ve ark., 1999). Leptin, metabolik sendromlu prepubertal çocuklarda kardiyovasküler riskin potansiyel bir biyolojik belirteci olarak öne sürülmüştür (Madeira ve ark., 2017). Metabolik sendromlu yaşlılarda insülin-leptin oranının ve insülin-adipojenik direnç indeksinin, adipoz dokunun ve pankreas β -hücrelerinin biyolojik durumunu yansıttığı ve kardiyometabolik risk düzeyi için iyi bir belirteç olduğu rapor edilmiştir (Gradinaru ve ark., 2108). Leptin, tip 2 diyabette ve prediyabette kardiyovasküler otonom nöropatinin şiddetine aracılık etmektedir (Lai ve ark., 2020).

11. ADİPONEKTİN

Adiponektin, başlıca adipositlerden ve küçük bir ölçüde kardiyak ve iskelet miyositleri tarafından üretilen bir protein olup kan dolaşımına trimer, heksamer ve yüksek moleküler ağırlıklı multimer olarak salgılanmaktadır (Achari ve Jain, 2017). Adiponektin, antiinflamatuvar ve antiaterojenik etkileri ile aterosklerozun başlamasında rol oynamaktadır (Whitehead ve ark., 2006). Obezite, tip 2 diyabet ve koroner arter hastalığı olan bireylerde serum adiponektin düzeyi düşmektedir (Novotny ve ark., 2014). Adiponektin nakavt farelerde kaslarda fosfatidilinozitol 3 kinaz aktivitesi ile ilişkili insülin reseptör

substratı azalışı ile birlikte insülin direnci belirlenmiştir (Maeda ve ark., 2002). Obezite ve lipoatrofi fare modellerinde azalmış adiponektin ekspresyonunun insülin direnci gelişimiyle ilişkili olduğu rapor edilmiştir (Yamauchi ve ark., 2001). Rhesus maymunlarında obezite ile ilişkili olarak insülin direnci gelişirken adiponektin seviyelerinde azalma gözlenmektedir (Hotta ve ark., 2001). Adiponektin eksik farelerde insülin direnci ve glukoz intoleransı olduğu bildirilmiştir (Yamauchi ve ark., 2003). Plazma adiponektin düzeyinin böbrek yetmezliğinin son evresinde çeşitli metabolik risk faktörleri ile ilişkili olduğu rapor edilmiştir (Zoccali ve ark., 2002). Adiponektin-resistin indeksi, obezite ile ilişkili hipertansiyonun iyi bir göstergesi olarak kabul edilmektedir (Wu ve ark., 2022).

SONUÇ

Periferik dokularda insülin duyarlılığının azalmasıyla başlayan ve beraberinde hipertansiyonun, hiperlipideminin, obezitenin ve diyabetin bulunduğu bulgular bütünü olan metabolik sendrom, önemli bir halk sağlığı sorunudur. Metabolik sendrom prevalansı tüm dünyada her yıl artmakta olup morbidite ve mortalitenin en önemli nedenlerinden biridir. Bilimsel olarak, metabolik sendromun önlenilebileceği ve tedavi edilebileceği kanıtlanmıştır. Genetik varyasyonlar ve çevresel faktörler, abdominal adipoziteyi, doğal bağışıklığı, glukoz, lipit ve lipoprotein metabolizması ile vasküler fonksiyonu etkileyerek metabolik sendromun gelişimine katkıda bulunmaktadır. Adipositlerdeki hiperplazi ve hipertrofidan kaynaklanan yağ dokudaki genişleme, sitokin, adiponektin, visfatin, resistin gibi pek çok molekülün dolaşım ve doku düzeylerini değiştirerek enflamasyona yol açmaktadır. Metabolik sendromda başlıca merkezi sinir sistemi, kas ve karaciğer dokusu, bağışıklık sistemi ve dolaşım sistemi etkilenmektedir. Serum enflamasyon moleküllerinin dolaşım düzeylerindeki değişimi, metabolik sendromun teşhisinde ve prognozunun değerlendirilmesinde büyük öneme sahiptir. Metabolik sendromun önlenmesinde ve tedavi edilmesinde enflamasyona aracılık eden biyobelirteçlerin modüle edilmesinin iyi bir seçenek olabileceği öngörülmektedir.

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarlar arasında çıkar çatışması bulunmamaktadır.

YAZARLIK KATKILARI

Emine İncilay Torunoğlu: Derlemenin fikir ve yazım aşaması

Gül Fatma Yarım: Derlemenin yazım aşaması

KAYNAKLAR

- Abdelazeem, A. H., Abuelsaad, A. S., Abdel-Moniem, A., Abdel-Gabbar, M. (2021). Association of metabolic syndrome components with alterations in oxidative stress and cytokines expression. *Journal of Taibah University for Science*, 15(1), 928-940.
- Achari, A. E., Jain, S. K. (2017). Adiponectin, a therapeutic target for obesity, diabetes, and endothelial dysfunction. *International Journal of Molecular Sciences*, 18(6), 1321.
- Adeghate E. (2008). Visfatin: structure, function and relation to diabetes mellitus and other dysfunctions. *Current Medicinal Chemistry*, 15(18):1851-1162.
- Ahmed, M. B., Ismail, M. I., Meki, A. R. (2015). Relation of osteoprotegerin, visfatin and ghrelin to metabolic syndrome in type 2 diabetic patients. *International Journal of Health Sciences*, 9(2), 127-39.
- Ajiboye, T. O., Hussaini, A. A., Nafiu, B. Y., Ibitoye, O. B. (2017). Aqueous seed extract of *Hunteria umbellata* (K. Schum.) Hallier f. (Apocynaceae) palliates hyperglycemia, insulin resistance, dyslipidemia, inflammation and oxidative stress in high-fructose diet-induced metabolic syndrome in rats. *Journal of Ethnopharmacology*, 198, 184-193.
- Aksan, G., İnci, S., Nar, G., Soylu, K., Gedikli, Ö., Yüksel, S., Özdemir, M., Nar, R., Meriç, M., Şahin, M. (2014). Association of serum chemerin levels with the severity of coronary artery disease in patients with metabolic syndrome. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*, 7(12), 5461-5468.
- Al-Hamodi, Z. H., Saif-Ali, R., Ismail, I. S., Ahmed, K. A., Muniandy, S. (2012). Plasminogen activator inhibitor-1 4G/5G polymorphism is associated with metabolic syndrome parameters in Malaysian subjects. *Biochemistry and Nutrition*, 50(3), 184-189.
- Altinkaya, S. Ö., Nergiz, S., Küçük, M., Yüksel, H. (2014). Apelin levels in relation with hormonal and metabolic profile in patients with polycystic ovary syndrome. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 176, 168-172.
- Alzamil, H. (2020). Elevated serum TNF- α is related to obesity in type 2 diabetes mellitus and is associated with glycemic control and insulin resistance. *Journal of Obesity*, 30, 2020, 5076858.
- Antushevich, H., Wójcik, M. (2018). Apelin in disease. *Clinica Chimica Acta*, 483, 241-248.
- Auguet, T., Bertran, L., Binetti, J., Aguilar, C., Martínez, S., Sabench, F., Lopez-Dupla JM, Porrás JA, Riesco D, Del Castillo, D., Richart, C. (2020). Relationship between IL-8 circulating levels and TLR2 hepatic expression in women with morbid obesity and nonalcoholic steatohepatitis. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(11), 4189.
- Bae, J. C., Seo, S. H., Hur, K. Y., Kim, J. H., Lee, M. S., Lee, M. K., Rhee EJ., Oh, K. W. (2013). Association between serum albumin, insulin resistance, and incident diabetes in nondiabetic subjects. *Endocrinology and Metabolism*, 28(1), 26-32.
- Bao, P., Liu, G., Wei, Y. (2015). Association between IL-6 and related risk factors of metabolic syndrome and cardiovascular disease in young rats. *International journal of clinical and experimental medicine*, 8(8), 13491.
- Barcelos, A. L. V., de Oliveira, E. A., Haute, G. V., Costa, B. P., Pedrazza, L., Donadio, M. V. F., Bodanese, L. C. (2019). Association of IL-10 to coronary disease severity in patients with metabolic syndrome. *Clinica Chimica Acta*, 495, 394-398.
- Barraco, G. M., Luciano, R., Semeraro, M., Prieto-Hontoria, P. L., Manco, M. (2014). Recently discovered

- adipokines and cardio-metabolic comorbidities in childhood obesity. *International journal of molecular sciences*, 15(11), 19760-19776.
- Basinska, K., Marycz, K., Śmieszek, A., Nicpoń, J. (2015). The production and distribution of IL-6 and TNF- α in subcutaneous adipose tissue and their correlation with serum concentrations in Welsh ponies with equine metabolic syndrome. *Journal of Veterinary Science*, 16(1), 113-120.
- Basoglu, O. K., Sarac, F., Sarac, S., Uluer, H., Yilmaz, C. (2011). Metabolic syndrome, insulin resistance, fibrinogen, homocysteine, leptin, and C-reactive protein in obese patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Annals of Thoracic Medicine*, 6(3), 120-125.
- Bilgili, S., Celebiler, A. C., Dogan, A., Karaca, B. (2008). Inverse relationship between adiponectin and plasminogen activator inhibitor-1 in metabolic syndrome patients. *Endocrine Regulations*, 42(2-3), 63-68.
- Bitto, A., Arcoraci, V., Alibrandi, A., D'Anna, R., Corrado, F., Atteritano, M., Squadrito, F. (2017). Visfatin correlates with hot flashes in postmenopausal women with metabolic syndrome: Effects of genistein. *Endocrine*, 55(3), 899-906.
- Brito-Luna, M. J., Villanueva-Quintero, D. G., Sandoval-Talamantes, A. K., Fafutis-Morris, M., Graciano-Machuca, O., Sanchez-Hernandez, P. E., Alvarado-Navarro, A. (2016). Correlation of IL-12, IL-22, and IL-23 in patients with psoriasis and metabolic syndrome. Preliminary report. *Cytokine*, 85, 130-136.
- Bruun, J. M., Pedersen, S. B., Richelsen, B. (2000). Interleukin-8 production in human adipose tissue. Inhibitory effects of anti-diabetic compounds, the thiazolidinedione ciglitazone and the biguanide metformin. *Hormone and Metabolic Research*, 32(11/12), 537-541.
- Calcaterra, V., De Amici, M., Klersy, C., Torre, C., Brizzi, V., Scaglia, F., Albanesi M, Albertini R, Allais B, Larizza, D. (2009). Adiponectin, IL-10 and metabolic syndrome in obese children and adolescents. *Acta bio-medica: Atenei Parmensis*, 80(2), 117-123.
- Cekmez, F., Canpolat, F. E., Pirgon, O., Çetinkaya, M., Aydinöz, S., Suleymanoglu, S., Ipcioglu OM, Sarici, S. U. (2011). Apelin, vaspin, visfatin and adiponectin in large for gestational age infants with insulin resistance. *Cytokine*, 56(2), 387-391.
- Chang, X., Jiao, Y., Lu, J., Wang, Y., Abudureyimu, K., Zhang, C., Nuermaimaiti, N., Gong, X., Aisa, Y., Guan, Y. (2014). Adiponectin and visfatin may serve as diagnosis markers for metabolic syndrome in Uyghur population. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*, 7(11), 4322.
- Chen, L. X., Zhang, S. D., Zhu, L. L., Sun, M. (2008). Association of metabolic syndrome with serum interleukin-10 and high sensitive C reactive protein (hs-CRP) in old men. *Zhong nan da xue xue bao. Yi xue ban= Journal of Central South University. Medical Sciences*, 33(10), 970-974.
- Chen, L., Li, Y., Zhang, F., Zhang, S., Zhou, X., Ji, L. (2017). Association of serum ferritin levels with metabolic syndrome and insulin resistance in a Chinese population. *Journal of Diabetes and its Complications*, 31(2), 364-368.
- Chinookoswong, N., Wang, J. L., Shi, Z. Q. (1999). Leptin restores euglycemia and normalizes glucose turnover in insulin-deficient diabetes in the rat. *Diabetes*, 48(7), 1487-1492.
- Cho, H. M., Kim, H. C., Lee, J. M., Oh, S. M., Choi, D. P., Suh, I. (2012). The association between serum albumin levels and metabolic syndrome in a rural population of Korea. *J Prev Med Public Health*.;45(2):98-104.
- Choi, K. M., Lee, K. W., Kim, H. Y., Seo, J. A., Kim, S. G., Kim, N. H., Baik, S. H. (2005). Association among serum ferritin, alanine aminotransferase levels, and metabolic syndrome in Korean postmenopausal women.

- Metabolism, 54(11), 1510-1514.
- Considine, R. V., Sinha, M. K., Heiman, M. L., Kriauciunas, A., Stephens, T. W., Nyce, M. R., Caro, J. F. (1996). Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *New England Journal of Medicine*, 334(5), 292-295.
- Da Cruz, L. L., Cardoso, L. D., Pala, D., De Paula, H., Lamounier, J. A., Silva, C. A. M., De Freitas, R. N. (2013). Metabolic syndrome components can predict C reactive protein concentration in adolescents. *Nutricion hospitalaria*, 28(5), 1580-1586.
- Dezayee, Z. M. I., Al-Nimer, M. S. M. (2016). Saliva C-reactive protein as a biomarker of metabolic syndrome in diabetic patients. *Indian Journal of Dental Research*, 27(4), 388.
- Ding, L., Zhang, C., Zhang, G., Zhang, T., Zhao, M., Ji, X., Xue, F. (2015). A new insight into the role of plasma fibrinogen in the development of metabolic syndrome from a prospective cohort study in urban Han Chinese population. *Diabetology & Metabolic Syndrome*, 7(1), 110.
- Ding, X., Bian, N., Wang, J., Chang, X., An, Y., Wang, G., Liu, J. (2022). Serum ferritin levels are associated with adipose tissue dysfunction-related indices in obese adults. *Biological Trace Element Research*, 1-8.
- Dong, M., Xie, T., Chen, X. (2014). Serum chemerin is elevated in patients with metabolic syndrome complicated by degenerative aortic valve disease. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao= Journal of Southern Medical University*, 34(5), 651-654.
- Dzięgielewska-Gęsiak, S., Wyszomirska, K., Fatyga, E., Wysocka, E., Muc-Wierzoń, M. (2021). The role of oxidant-antioxidant markers and resistin in metabolic syndrome elderly individuals. *Science Progress*, 104(2), 00368504211006510.
- Esposito, K., Pontillo, A., Giugliano, F., Giugliano, G., Marfella, R., Nicoletti, G., Giugliano, D. (2003). Association of low interleukin-10 levels with the metabolic syndrome in obese women. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 88(3), 1055-1058.
- Fang, M., Daya, N., Coresh, J., Christenson, R. H., Selvin, E. (2022). Glycated albumin for the diagnosis of diabetes in US adults. *Clinical Chemistry*, 68(3), 413-421.
- Fatima, S. S., Bozaoglu, K., Rehman, R., Alam, F., Memon, A. S. (2013). Elevated chemerin levels in Pakistani men: an interrelation with metabolic syndrome phenotypes. *PloS One*, 8(2), e57113.
- Filippatos, T. D., Derdemezis, C. S., Kiortsis, D. N., Tselepis, A. D., Elisaf, M. S. (2007). Increased plasma levels of visfatin/pre-B cell colony-enhancing factor in obese and overweight patients with metabolic syndrome. *Journal of Endocrinological Investigation*, 30(4), 323-326.
- Fittipaldi, A. S., Hernández, J., Castrogiovanni, D., Lufitano, D., De Francesco, P. N., Garrido, V., Perello, M. (2020). Plasma levels of ghrelin, des-acyl ghrelin and LEAP2 in children with obesity: correlation with age and insulin resistance. *European Journal of Endocrinology*, 182(2), 165-175.
- Ford, E. S. (2003). The metabolic syndrome and C-reactive protein, fibrinogen, and leukocyte count: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Atherosclerosis*, 168(2), 351-358.
- Forte, G. I., Pilato, G., Vaccarino, L., Sanacore, M., Candore, G., Romano, G. C., Lio, D. (2010). Risk profiles in type 2 diabetes (metabolic syndrome): integration of IL-10 polymorphisms and laboratory parameters to identify vascular damages related complications. *Current Pharmaceutical Design*, 16(7), 898-903.
- Gad, S. S., Shora, H. A., Abdelwahab, A., Abdou, R. M., Raouf, B. M. A., Elmikaty, H. A., Dahshan, I. D. (2022). Chemerin, IL-18 and IL-1 Beta as Biomarkers of Metabolic Syndrome in Egyptian Obese Children. *Acta*

- Scientific Medical Sciences, 6(7), 66-77.
- Garg, M. K., Dutta, M. K., Mahalle, N. (2012). Adipokines (adiponectin and plasminogen activator inhibitor-1) in metabolic syndrome. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*, 16(1), 116.
- Ghanbari, M., Maragheh, S. M., Aghazadeh, A., Mehrjuyan, S. R., Hussien, B. M., Shadbad, M. A., Safaralizadeh, R. (2021). Interleukin-1 in obesity-related low-grade inflammation: from molecular mechanisms to therapeutic strategies. *International Immunopharmacology*, 96, 107765.
- Ghareeb, D., Abdelazem, A. S., Hussein, E. M., Al-Karamany, A. S. (2021). Association of TNF- α -308 G> A (rs1800629) polymorphism with susceptibility of metabolic syndrome. *Journal of Diabetes & Metabolic Disorders*, 20(1), 209-215.
- Gils, A., Declerck, P. J. (2004). Plasminogen activator inhibitor-1. *Current medicinal chemistry*, 11(17), 2323-2334.
- González-Jiménez, E., Schmidt-Riovalle, J., Sinausía, L., Carmen Valenza, M., Perona, J. S. (2016). Predictive value of ceruloplasmin for metabolic syndrome in adolescents. *Biofactors*, 42(2), 163-170.
- Gradinaru, D., Khaddour, H., Margina, D., Ungurianu, A., Borsa, C., Ionescu, C., Prada GI, Usher J, Elshimali, Y. (2018). Insulin-leptin axis, cardiometabolic risk and oxidative stress in elderly with metabolic syndrome. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes*, 126(07), 445-452.
- Guarner, V., Rubio-Ruiz, M. E. (2015). Low-grade systemic inflammation connects aging, metabolic syndrome and cardiovascular disease. *Aging and Health-a Systems Biology Perspective*, 40, 99-106.
- Hämäläinen, P., Saltevo, J., Kautiainen, H., Mäntyselkä, P., Vanhala, M. (2014). Serum ferritin levels and the development of metabolic syndrome and its components: a 6.5-year follow-up study. *Diabetology & Metabolic Syndrome*, 6(1), 1-7.
- Han, M. S., White, A., Perry, R. J., Camporez, J. P., Hidalgo, J., Shulman, G. I., Davis, R. J. (2020). Regulation of adipose tissue inflammation by interleukin 6. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 117(6), 2751-2760.
- Hashemi, M., Rezaei, H., Eskandari-Nasab, E., Kaykhaei, M. A., Taheri, M. (2014). Association between the apelin rs2235306 gene polymorphism and metabolic syndrome. *Turkish Journal of Medical Sciences*, 44(5), 775-780.
- Heinonen, M. V., Laaksonen, D. E., Karhu, T., Karhunen, L., Laitinen, T., Kainulainen, S., Herzig, K. H. (2009). Effect of diet-induced weight loss on plasma apelin and cytokine levels in individuals with the metabolic syndrome. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 19(9), 626-633.
- Hellman, N. E., Gitlin, J. D. (2002). Ceruloplasmin metabolism and function. *Annual Review of Nutrition*, 22, 439-458.
- Hognogi, L. D. M., Simiti, L. V. (2016). The cardiovascular impact of visfatin-an inflammation predictor biomarker in metabolic syndrome. *Clujul Medical*, 89(3), 322.
- Hosseinzadeh-Attar, M. J., Golpaie, A., Foroughi, M., Hosseinpanah, F., Zahediasl, S., Azizi, F. (2016). The relationship between visfatin and serum concentrations of C-reactive protein, interleukin 6 in patients with metabolic syndrome. *Journal of Endocrinological Investigation*, 39(8), 917-922.
- Hotta, K., Funahashi, T., Bodkin, N. L., Ortmeier, H. K., Arita, Y., Hansen, B. C., Matsuzawa, Y. (2001). Circulating concentrations of the adipocyte protein adiponectin are decreased in parallel with reduced insulin sensitivity during the progression to type 2 diabetes in rhesus monkeys. *Diabetes*, 50(5), 1126-1133.

- Huang, J. F., Huang, C. F., Yu, M. L., Dai, C. Y., Huang, C. I., Yeh, M. L., Chuang, W. L. (2011). Serum visfatin is correlated with disease severity and metabolic syndrome in chronic hepatitis C infection. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 26(3), 530-535.
- Iacobellis, G., Iorio, M., Napoli, N., Cotesta, D., Zinamosca, L., Marinelli, C., Letizia, C. (2011). Relation of adiponectin, visfatin and bone mineral density in patients with metabolic syndrome. *Journal of Endocrinological Investigation*, 34(1), e12-e15.
- Ishizaka, N., Ishizaka, Y., Nagai, R., Toda, E. I., Hashimoto, H., Yamakado, M. (2007). Association between serum albumin, carotid atherosclerosis, and metabolic syndrome in Japanese individuals. *Atherosclerosis*, 193(2), 373-379.
- Jehn, M., Clark, J. M., Guallar, E. (2004). Serum ferritin and risk of the metabolic syndrome in US adults. *Diabetes Care*, 27(10), 2422-2428.
- Jin, S. M., Hong, Y. J., Jee, J. H., Bae, J. C., Hur, K. Y., Lee, M. K., Kim, J. H. (2016). Change in serum albumin concentration is inversely and independently associated with risk of incident metabolic syndrome. *Metabolism*, 65(11), 1629-1635.
- Jin, Y., He, L., Chen, Y., Fang, Y., Yao, Y. (2015). Association between serum ferritin levels and metabolic syndrome: an updated meta-analysis. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*, 8(8), 13317.
- Jun, J. E., Lee, S. E., Lee, Y. B., Jee, J. H., Bae, J. C., Jin, S. M., Hur, K. Y., Lee, M. K., Kim, J. H. (2017). Increase in serum albumin concentration is associated with prediabetes development and progression to overt diabetes independently of metabolic syndrome. *PloS One*, 12(4), e0176209.
- Kamari, Y., Shaish, A., Vax, E., Shemesh, S., Kandel-Kfir, M., Arbel, Y., Harats, D. (2011). Lack of interleukin-1 α or interleukin-1 β inhibits transformation of steatosis to steatohepatitis and liver fibrosis in hypercholesterolemic mice. *Journal of Hepatology*, 55(5), 1086-1094.
- Karbek, B., Bozkurt, N. C., Topaloglu, O., Aslan, M. S., Gungunes, A., Cakal, E., Delibasi, T. (2014). Relationship of vaspin and apelin levels with insulin resistance and atherosclerosis in metabolic syndrome. *Minerva Endocrinol*, 39(2), 99-105.
- Khunger, J. M., Kumar, N., Punia, V. P. S., Malhotra, M. K. (2020). Study of prothrombotic changes in metabolic syndrome. *Indian Journal of Hematology and Blood Transfusion*, 36(4), 695-699.
- Kim, C. H., Park, J. Y., Kim, J. Y., Choi, C. S., Kim, Y. I., Chung, Y. E., Lee, K. U. (2002). Elevated serum ceruloplasmin levels in subjects with metabolic syndrome: a population-based study. *Metabolism-Clinical and Experimental*, 51(7), 838-842.
- Kim, C. S., Park, H. S., Kawada, T., Kim, J. H., Lim, D., Hubbard, N. E., Yu, R. (2006). Circulating levels of MCP-1 and IL-8 are elevated in human obese subjects and associated with obesity-related parameters. *International Journal of Obesity*, 30(9), 1347-1355.
- Kodaman, N., Aldrich, M. C., Sobota, R., Asselbergs, F. W., Brown, N. J., Moore, J. H., Williams, S. M. (2016). Plasminogen activator inhibitor-1 and diagnosis of the metabolic syndrome in a West African population. *Journal of the American Heart Association*, 5(10), e003867.
- Körner, A., Kratzsch, J., Gausche, R., Schaab, M., Erbs, S., Kiess, W. (2007). New predictors of the metabolic syndrome in children-role of adipocytokines. *Pediatric Research*, 61(6), 640-645.
- Kotani, K., Sakane, N., Saiga, K., Adachi, S., Mu, H., Kurozawa, Y., Kawano, M. (2006). Serum ghrelin and

- carotid atherosclerosis in older Japanese people with metabolic syndrome. *Archives of Medical Research*, 37(7), 903-906.
- Kusminski, C. M., McTernan, P. G., Kumar, S. (2005). Role of resistin in obesity, insulin resistance and Type II diabetes. *Clinical Science*, 109(3), 243-256.
- Lai, Y. R., Chen, M. H., Lin, W. C., Chiu, W. C., Cheng, B. C., Chen, J. F., Lu, C. H. (2020). Leptin mediate central obesity on the severity of cardiovascular autonomic neuropathy in well-controlled type 2 diabetes and prediabetes. *Journal of Translational Medicine*, 18(1), 1-10.
- Lee, M. J., Jung, C. H., Kang, Y. M., Jang, J. E., Leem, J., Park, J. Y., Lee, W. J. (2015). Serum ceruloplasmin level as a predictor for the progression of diabetic nephropathy in Korean men with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes & Metabolism Journal*, 39(3), 230-239.
- León-Pedroza, J. I., González-Tapia, L. A., del Olmo-Gil, E., Castellanos-Rodríguez, D., Escobedo, G., González-Chávez, A. (2015). Low-grade systemic inflammation and the development of metabolic diseases: from the molecular evidence to the clinical practice. *Cirugía y Cirujanos (English Edition)*, 83(6), 543-551.
- Liu, Y., Xu, X. Y., Shen, Y., Ye, C. F., Hu, N., Yao, Q., Liu, Y. L. (2020). Ghrelin protects against obesity-induced myocardial injury by regulating the lncRNA H19/miR-29a/IGF-1 signalling axis. *Experimental and Molecular Pathology*, 114, 104405.
- Lo, J., Bernstein, L. E., Canavan, B., Torriani, M., Jackson, M. B., Ahima, R. S., Grinspoon, S. K. (2007). Effects of TNF- α neutralization on adipocytokines and skeletal muscle adiposity in the metabolic syndrome. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 293(1), E102-E109.
- Madeira, I., Bordallo, M. A., Rodrigues, N. C., Carvalho, C., Gazolla, F., Collett-Solberg, P., Ribeiro, R. (2016). Leptin as a predictor of metabolic syndrome in prepubertal children. *Archives of Endocrinology and Metabolism*, 61, 07-13.
- Maeda, N., Shimomura, I., Kishida, K., Nishizawa, H., Matsuda, M., Nagaretani, H., Matsuzawa, Y. (2002). Diet-induced insulin resistance in mice lacking adiponectin/ACRP30. *Nature Medicine*, 8(7), 731-737.
- Mahendra, J. V., Kumar, S. D., Anuradha, T. S., Talikoti, P., Nagaraj, R. S., Vishali, V. (2015). Plasma fibrinogen in type 2 diabetic patients with metabolic syndrome and its relation with ischemic heart disease (IHD) and retinopathy. *Journal of clinical and diagnostic research: JCDR*, 9(1), BC18.
- Malik, M. S., Malik, M., Sukhera, A. B., Khalid, M. A., Waqas, A., Qayyum, W., Malik, F. S. (2021). Metabolic syndrome and related inflammation, prevalence, and predictive value of c-reactive protein in south Asian youths. *Metabolic Syndrome and Related Disorders*, 19(9), 483-490.
- Malo, E., Ukkola, O., Jokela, M., Moilanen, L., Kähönen, M., Nieminen, M. S., Kesäniemi, Y. A. (2011). Resistin is an indicator of the metabolic syndrome according to five different definitions in the Finnish Health 2000 survey. *Metabolic Syndrome and Related Disorders*, 9(3), 203-210.
- Marti, A., Martínez, I., Ojeda-Rodríguez, A., Azcona-Sanjulian, M. C. (2021). Higher lipopolysaccharide binding protein and chemerin concentrations were associated with metabolic syndrome features in pediatric subjects with abdominal obesity during a lifestyle intervention. *Nutrients*, 13(2), 289.
- McTernan, P. G., Kusminski, C. M., Kumar, S. (2006). Resistin. *Current Opinion in Lipidology*, 2, 170-175.
- Mehanna, E. T., Mesbah, N. M., Ghattas, M. H., Saleh, S. M., Abo-Elmatty, D. M. (2016). Association of chemerin Rs17173608 and vaspin Rs2236242 gene polymorphisms with metabolic syndrome in Egyptian women. *Endocrine Research*, 41(1), 43-48.

- Mesgari-Abbasi, M., Farhangi, M. A. (2020). Serum concentrations of cholecystokinin, peptide YY, ghrelin and high sensitive C-reactive protein in association with metabolic syndrome ingredients in obese individuals. *Acta Endocrinologica (Bucharest)*, 16(1), 37-42.
- Mirhafez, S. R., Pasdar, A., Avan, A., Esmaily, H., Moezzi, A., Mohebati, M., Ghayour-Mobarhan, M. (2015). Cytokine and growth factor profiling in patients with the metabolic syndrome. *British Journal of Nutrition*, 113(12), 1911-1919.
- Moon, Y. S., Kim, D. H., Song, D. K. (2004). Serum tumor necrosis factor- α levels and components of the metabolic syndrome in obese adolescents. *Metabolism*, 53(7), 863-867.
- Mora, M., Adam, V., Palomera, E., Blesa, S., Díaz, G., Buquet, X., Mataró Aging Study Group. (2015). Ghrelin gene variants influence on metabolic syndrome components in aged Spanish population. *PloS One*, 10(9), e0136931.
- Nikołajuk, A., Karczewska-Kupczewska, M., Straczkowski, M. (2015). Relationship between serum IL-12 and p40 subunit concentrations and lipid parameters in overweight and obese women. *Metabolic syndrome and related disorders*, 13(8), 336-342.
- Nourbakhsh, M., Nourbakhsh, M., Gholinejad, Z., Razzaghy-Azar, M. (2015). Visfatin in obese children and adolescents and its association with insulin resistance and metabolic syndrome. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*, 75(2), 183-188.
- Novotny, D., Vaverkova, H., Karasek, D., Lukes, J., Slavik, L., Malina, P., Orsag, J. (2014). Evaluation of total adiponectin, adipocyte fatty acid binding protein and fibroblast growth factor 21 levels in individuals with metabolic syndrome. *Physiological Research*, 63(2).
- Olszanecka-Glinianowicz, M., Kocełak, P., Nylec, M., Chudek, J., Zahorska-Markiewicz, B. (2012). Circulating visfatin level and visfatin/insulin ratio in obese women with metabolic syndrome. *Archives of Medical Science*, 8(2), 214-218.
- Onalan, E., Yakar, B., Barım, A. O., Gursu, M. F. (2020). Serum apelin and resistin levels in patients with impaired fasting glucose, impaired glucose tolerance, type 2 diabetes, and metabolic syndrome. *Endokrynologia Polska*, 71(4), 319-324.
- Opal, S. M., DePalo, V. A. (2000). Anti-inflammatory cytokines. *Chest*, 117(4), 1162-1172.
- Padwal, M. K., Murshid, M., Nirmale, P., Melinker, R. R. (2015). Association of serum ferritin levels with metabolic syndrome and insulin resistance. *Journal of Clinical and Diagnostic Research: JCDR*, 9(9), BC11.
- Pavlović, M., Babić, D., Rastović, P., Ljevak, I. (2013). Association of erythrocyte sedimentation rate and fibrinogen concentration with metabolic syndrome in schizophrenic patients. *Psychiatria Danubina*, 25(suppl 1), 51-55.
- Pepys, M. B., Hirschfield, G. M. (2003). C-reactive protein: a critical update. *The Journal of Clinical Investigation*, 111(12), 1805-1812.
- Pereira, M. A., Swain, J., Goldfine, A. B., Rifai, N., Ludwig, D. S. (2004). Effects of a low-glycemic load diet on resting energy expenditure and heart disease risk factors during weight loss. *JAMA*, 292(20), 2482-2490.
- Pereira, S., Cline, D. L., Glavas, M. M., Covey, S. D., Kieffer, T. J. (2021). Tissue-specific effects of leptin on glucose and lipid metabolism. *Endocrine Reviews*, 42(1), 1-28.
- Picchi, A., Gao, X., Belmadani, S., Potter, B. J., Focardi, M., Chilian, W. M., Zhang, C. (2006). Tumor necrosis

- factor- α induces endothelial dysfunction in the prediabetic metabolic syndrome. *Circulation Research*, 99(1), 69-77.
- Poykko, S. M., Kellokoski, E., Horkko, S., Kauma, H., Kesaniemi, Y. A., Ukkola, O. (2003). Low plasma ghrelin is associated with insulin resistance, hypertension, and the prevalence of type 2 diabetes. *Diabetes*, 52(10), 2546-2553.
- Pradhan, A. D., Manson, J. E., Rifai, N., Buring, J. E., Ridker, P. M. (2001). C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. *JAMA*, 286(3), 327-334.
- Pulkkinen, L., Ukkola, O., Kolehmainen, M., Uusitupa, M. (2010). Ghrelin in diabetes and metabolic syndrome. *International Journal of Peptides*, 2010.
- Rajala, M. W., Obici, S., Scherer, P. E., Rossetti, L. (2003). Adipose-derived resistin and gut-derived resistin-like molecule- β selectively impair insulin action on glucose production. *The Journal of Clinical Investigation*, 111(2), 225-230.
- Raymond, N. C., Dysken, M., Bettin, K., Eckert, E. D., Crow, S. J., Markus, K., Pomeroy, C. (2000). Cytokine production in patients with anorexia nervosa, bulimia nervosa, and obesity. *International Journal of Eating Disorders*, 28(3), 293-302.
- Reilly, M. P., Rader, D. J. (2003). The metabolic syndrome: more than the sum of its parts?. *Circulation*, 108(13), 1546-1551.
- Ren, M., You, L., Lin, D., Feng, Q., Huang, C., Li, F., Sun, K. (2021). Association of metabolic syndrome with the incidence of low-grade albuminuria: A cohort study in middle-aged and elderly Chinese adults. *Aging (Albany NY)*, 13(5), 7350.
- Ridker, P. M., Rifai, N., Rose, L., Buring, J. E., Cook, N. R. (2002). Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *New England Journal of Medicine*, 347(20), 1557-1565.
- Rotter, V., Nagaev, I., Smith, U. (2003). Interleukin-6 (IL-6) induces insulin resistance in 3T3-L1 adipocytes and is, like IL-8 and tumor necrosis factor- α , overexpressed in human fat cells from insulin-resistant subjects. *Journal of Biological Chemistry*, 278(46), 45777-45784.
- Samsam-Shariat, S. Z., Bolhasani, M., Sarrafzadegan, N., Najafi, S., Asgary, S. (2014). Relationship between blood peroxidases activity and visfatin levels in metabolic syndrome patients. *ARYA Atherosclerosis*, 10(4), 218.
- Samy, K., Porwal, Y. C., Yadav, A. (2022). Evaluation of interleukin 6 (IL-6), tumor necrosis factor alpha (TNF- α) and paraoxonase 1 (Pon 1) in obese and non-obese metabolic syndrome. *The Journal of the Association of Physicians of India*, 70(4), 11-12.
- Sanlialp, S. C., Nar, G., Nar, R. (2022). Relationship between circulating serum omentin-1 levels and nascent metabolic syndrome in patients with hypertension. *Journal of Investigative Medicine*, 70(3), 780-785.
- Saremi, A., Asghari, M., Ghorbani, A. (2010). Effects of aerobic training on serum omentin-1 and cardiometabolic risk factors in overweight and obese men. *Journal of Sports Sciences*, 28(9), 993-998.
- Satyanarayana, G., Keisham, N., Batra, H. S., Khan, M., Gupta, S., Mahindra, V. (2021). Evaluation of serum ceruloplasmin levels as a biomarker for oxidative stress in patients with diabetic retinopathy. *Cureus*, 13(2).
- Schäffler, A., Neumeier, M., Herfarth, H., Fürst, A., Schölmerich, J., Büchler, C. (2005). Genomic structure of human omentin, a new adipocytokine expressed in omental adipose tissue. *Biochimica et Biophysica Acta*

- (BBA)-Gene Structure and Expression, 1732(1-3), 96-102.
- Sharma, M., Bhatia, K., Misra, P., Sibin, M. K., Ambade, V. N., Mukherjee, B. (2019). A study of plasma glucose and serum ceruloplasmin in type-2 Diabetes mellitus (t2dm) at a tertiary care hospital. *International Journal of Medical and Biomedical Studies*, 3, 229-236.
- Shin, M. J., Lee, K. H., Chung, J. H., Park, Y. K., Choi, M. K., Oh, J., Kang, S. M. (2009). Circulating IL-8 levels in heart failure patients with and without metabolic syndrome. *Clinica Chimica Acta*, 405(1-2), 139-142.
- Siegel, G., Ermilov, E., Knes, O., Rodríguez, M. (2014). Combined lowering of low grade systemic inflammation and insulin resistance in metabolic syndrome patients treated with Ginkgo biloba. *Atherosclerosis*, 237(2), 584-588.
- Sigdel, M., Kumar, A., Gyawali, P., Shrestha, R., Tuladhar, E. T., Jha, B. (2014). Association of high sensitivity C-reactive protein with the components of metabolic syndrome in diabetic and non-diabetic individuals. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, 8(6), CC11-3.
- Singh, A. K., Tiwari, S., Gupta, A., Shukla, K. K., Chhabra, K. G., Pandey, A., Pant, A. B. (2015). Association of resistin with insulin resistance and factors of metabolic syndrome in north Indians. *Indian Journal of Clinical Biochemistry*, 30(3), 255-262.
- Song, K., Du, H., Zhang, Q., Wang, C., Guo, Y., Wu, H., Niu, K. (2014). Serum immunoglobulin M concentration is positively related to metabolic syndrome in an adult population: Tianjin Chronic Low-Grade Systemic Inflammation and Health (TCLSIH) Cohort Study. *PLoS One*, 9(2), e88701.
- Song, Y., Yang, S. K., Kim, J., Lee, D. C. (2019). Association between C-reactive protein and metabolic syndrome in Korean adults. *Korean Journal of Family Medicine*, 40(2), 116.
- Sookoian, S. C., González, C., Pirola, C. J. (2005). Meta-analysis on the G-308A tumor necrosis factor α gene variant and phenotypes associated with the metabolic syndrome. *Obesity Research*, 13(12), 2122-2131.
- Stanojević, A., Popović, I., Nenadović, M., Ravanić, D., Paunović-Milosavljević, G. (2013). Metabolic syndrome and C-reactive protein in patients with depressive disorder on antidepressive medication. *Srpski Arhiv Za Celokupno Lekarstvo*, 141(7-8), 511-515.
- Stejskal, D., Vaclavik, J., Smekal, A., Svobodova, G., Richterova, R., Svestak, M. (2016). Omentin-1 levels in patients with premature coronary artery disease, metabolic syndrome and healthy controls. Short communication. *Biomedical Papers of the Medical Faculty of Palacky University in Olomouc*, 160(2), 219-21.
- Stoica, R. A., Drăgana, N., Ancuceanu, R., Geicu, O. I., Guja, C., Pantea-Stoian, A., Ionescu-Tîrgoviște, C. (2022). Interleukin-8, CXCL10, CXCL11 and their role in insulin resistance in adult females with subclinical hypothyroidism and prediabetes. *Journal of Clinical & Translational Endocrinology*, 28, 100299.
- Straczkowski, M., Dzienis-Straczkowska, S., Stępień, A., Kowalska, I., Szelachowska, M., Kinalska, I. (2002). Plasma interleukin-8 concentrations are increased in obese subjects and related to fat mass and tumor necrosis factor- α system. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 87(10), 4602-4606.
- Suarez-Alvarez, K., Solis-Lozano, L., Leon-Cabrera, S., Gonzalez-Chavez, A., Gomez-Hernandez, G., Quinones-Alvarez, M. S., Escobedo, G. (2013). Serum IL-12 is increased in Mexican obese subjects and associated with low-grade inflammation and obesity-related parameters. *Mediators of Inflammation*, 2013.
- Suárez-Ortegón, M. F., Blanco, E., McLachlan, S., Fernandez-Real, J. M., Burrows, R., Wild, S. H., Gahagan, S. (2019). Ferritin levels throughout childhood and metabolic syndrome in adolescent stage. *Nutrition*,

- Metabolism and Cardiovascular Diseases, 29(3), 268-278.
- Sun, S., Wu, H., Zhang, Q., Wang, C., Guo, Y., Du, H., Niu, K. (2014). Subnormal peripheral blood leukocyte counts are related to the lowest prevalence and incidence of metabolic syndrome: Tianjin chronic low-grade systemic inflammation and health cohort study. *Mediators of Inflammation*, 2014.
- Suzuki, T., Voeks, J., Zakai, N. A., Jenny, N. S., Brown, T. M., Safford, M. M., Cushman, M. (2014). Metabolic syndrome, C-reactive protein, and mortality in US Blacks and Whites: the Reasons for Geographic and Racial Differences in Stroke (REGARDS) study. *Diabetes Care*, 37(8), 2284-2290.
- Tajik, N., Golpaie, A., Keshavarz, S. A., Djalali, M., Sehat, M., Masoudkabar, F., Yazdani, T. (2012). Decreased plasma levels of ceruloplasmin after diet-induced weight loss in obese women. *Journal of Endocrinological Investigation*, 35(6), 566-569.
- Throop, J. L., Kerl, M. E., Cohn, L. A. (2004). Albumin in health and disease: protein metabolism and function. *Compend Contin Educ Pract Vet*, 26, 932-939.
- Tong, J., Prigeon, R. L., Davis, H. W., Bidlingmaier, M., Kahn, S. E., Cummings, D. E., D'Alessio, D. (2010). Ghrelin suppresses glucose-stimulated insulin secretion and deteriorates glucose tolerance in healthy humans. *Diabetes*, 59(9), 2145-2151.
- Ugur, K., Erman, F., Turkoglu, S., Aydin, Y., Aksoy, A., Lale, A., Yalniz, M. (2022). Asprosin, visfatin and subfatin as new biomarkers of obesity and metabolic syndrome. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 26(6), 2124-2133.
- Ukkola, O. (2011). Ghrelin in Type 2 diabetes mellitus and metabolic syndrome. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 340(1), 26-28.
- Ullah, M. I., Alzahrani, B., Alsrhani, A., Atif, M., Alameen, A. A. M., Ejaz, H. (2021). Determination of serum tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) levels in metabolic syndrome patients from Saudi population. *Pakistan Journal of Medical Sciences*, 37(3), 700.
- Vecchiola, A., García, K., González-Gómez, L. M., Tapia-Castillo, A., Artigas, R., Baudrand, R., Fardella, C. E. (2022). Plasminogen activator inhibitor-1 and adiponectin are associated with metabolic syndrome components. *American Journal of Hypertension*, 35(4), 311-318.
- Virdis, A., Colucci, R., Bernardini, N., Blandizzi, C., Taddei, S., Masi, S. (2019). Microvascular endothelial dysfunction in human obesity: Role of TNF- α . *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 104(2), 341-348.
- Vojtková, J., Kolková, Z., Motyková, K., Kostková, M., Suroviaková, S., Grendár, M., Bánovčin, P. (2021). An association between fibrinogen gene polymorphisms and diabetic peripheral neuropathy in young patients with type 1 diabetes. *Molecular Biology Reports*, 48(5), 4397-4404.
- Wada, J., Makino, H. (2013). Inflammation and the pathogenesis of diabetic nephropathy. *Clinical Science*, 124(3), 139-152.
- Wang, D., Yuan, G. Y., Wang, X. Z., Jia, J., Di, L. L., Yang, L., Chen, J. J. (2013). Plasma chemerin level in metabolic syndrome. *Genetics and Molecular Research*, 12(4), 5986-5991.
- Wang, D., He, L., Zhang, X. (2021). -308G/A polymorphism of tumor necrosis factor alpha (TNF- α) gene and metabolic syndrome susceptibility: a meta-analysis. *Scientific Reports*, 11(1), 3840.
- Weisel, J. W. (2005). Fibrinogen and fibrin. *Advances in Protein Chemistry*, 70, 247-299.
- Whitehead, J. P., Richards, A. A., Hickman, I. J., Macdonald, G. A., Prins, J. B. (2006). Adiponectin—a key

- adipokine in the metabolic syndrome. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 8(3), 264-280.
- Wu, O., Hang Leng, J., Zhang, X. Y., Liu, W., Zhang, H., Yang, F. F., Lu, X. (2022). The value of adiponectin-resistin (AR) index in newly diagnosed obesity hypertension: a case control study among Chinese adult. *Clinical and Experimental Hypertension*, 44(1), 40-45.
- Yamauchi, T., Kamon, J., Waki, H., Imai, Y., Shimozawa, N., Hioki, K., Kadowaki, T. (2003). Globular adiponectin protected ob/ob mice from diabetes and ApoE-deficient mice from atherosclerosis. *Journal of Biological Chemistry*, 278(4), 2461-2468.
- Yamauchi, T., Kamon, J., Waki, H., Terauchi, Y., Kubota, N., Hara, K., Kadowaki, T. (2001). The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipodystrophy and obesity. *Nature Medicine*, 7(8), 941-946.
- Yang, R. Z., Lee, M. J., Hu, H., Pray, J., Wu, H. B., Hansen, B. C., Gong, D. W. (2006). Identification of omentin as a novel depot-specific adipokine in human adipose tissue: possible role in modulating insulin action. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 290(6), E1253-E1261.
- Yang, T., Chou, Y. C., Chu, C. H., Lin, S. H., Hsieh, P. C., Hsu, C. H., Sun, C. A. (2014). Metabolic syndrome and C-reactive protein concentration as independent correlates of chronic kidney disease. *Endocrine Research*, 39(3), 94-98.
- Yasir, M., Senthilkumar, G. P., Jayashree, K., Ramesh Babu, K., Vadivelan, M., Palanivel, C. (2022). Association of serum omentin-1, apelin and chemerin concentrations with the presence and severity of diabetic retinopathy in type 2 diabetes mellitus patients. *Archives of Physiology and Biochemistry*, 128(2), 313-320.
- Ye, J. H., Li, Z. Z., Li, Y., Li, F., Yan, L., Cheng, H., Fu, Z. Z. (2006). Relationship between serum interleukin-10 and insulin resistance in metabolic syndrome. *Nan Fang yi ke da xue xue bao= Journal of Southern Medical University*, 26(4), 428-430.
- Yuan, D., Jiang, P., Zhu, P., Jia, S., Zhang, C., Liu, Y., Yuan, J. (2021). Prognostic value of fibrinogen in patients with coronary artery disease and prediabetes or diabetes following percutaneous coronary intervention: 5-year findings from a large cohort study. *Cardiovascular Diabetology*, 20(1), 1-13.
- Zahary, M. N., Harun, N. S., Yahaya, R., Him, N. A. S. N., Rohin, M. A. K., Ridzwan, N. H., Jusoh, A. F. W. (2019). Serum adiponectin and resistin: Correlation with metabolic syndrome and its associated criteria among temiar subtribe in Malaysia. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, 13(3), 2015-2019.
- Zaki, M., El-Bassyouni, H. T., Youness, E. R., Basha, W. A., Ali, M. A., Khalil, W. K., Yousef, W. (2022). Effect of obesity on serum IL-10 concentrations and messenger RNA expression in women with metabolic syndrome. *New Zealand Journal of Medical Laboratory Science*, 69.
- Zhang, F., Chen, Y., Heiman, M., DiMarchi, R. (2005). Leptin: structure, function and biology. *Vitamins & Hormones*, 71, 345-372.
- Zhong, M., Tan, H. W., Gong, H. P., Wang, S. F., Zhang, Y., Zhang, W. (2008). Increased serum visfatin in patients with metabolic syndrome and carotid atherosclerosis. *Clinical Endocrinology*, 69(6), 878-884.
- Zhou, J. Y., Chan, L., Zhou, S. W. (2014). Omentin: linking metabolic syndrome and cardiovascular disease. *Current Vascular Pharmacology*, 12(1), 136-143.
- Zoccali, C., Mallamaci, F., Tripepi, G., Benedetto, F. A., Cutrupi, S., Parlongo, S., Matsuzawa, Y. (2002).

Adiponectin, metabolic risk factors, and cardiovascular events among patients with end-stage renal disease.
Journal of the American Society of Nephrology, 13(1), 134-141.