



**T.C.**  
**PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**METABOLİK SENDROMU VE HİPOGONADİZMİ OLAN  
ERKEK HASTALARDA 5 ALFA REDÜKTAZ-1 VE AROMATAZ  
ENZİM DÜZEYLERİ, GEN EKSPRESYONLARI İLE  
KİSSPEPTİN VE NESFATİN-1 DÜZEYLERİNİN İNCELENMESİ**

**UZMANLIK TEZİ**  
**DR. HALİL GÜNER**

**DANIŞMAN**  
**PROF. DR. GÜZİN FİDAN YAYLALI**

**DENİZLİ-2020**



**T.C.**  
**PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**METABOLİK SENDROMU VE HİPOGONADİZMİ OLAN  
ERKEK HASTALARDA 5 ALFA REDÜKTAZ-1 VE AROMATAZ  
ENZİM DÜZEYLERİ, GEN EKSPRESYONLARI İLE  
KİSSPEPTİN VE NESFATİN-1 DÜZEYLERİNİN İNCELENMESİ**

**UZMANLIK TEZİ**  
**DR. HALİL GÜNER**

**DANIŞMAN**  
**PROF. DR. GÜZİN FİDAN YAYLALI**

**DENİZLİ-2020**

Bu çalışma Pamukkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'nin 19.02.2020 tarih ve 2020TIPF002 nolu kararı ile desteklenmiştir.

**Prof. Dr. Güzin Fidan YAYLALI danışmanlığında Dr. Halil GÜNER tarafından yapılan “METABOLİK SENDROMU VE HİPOGONADİZMİ OLAN ERKEK HASTALARDA 5 ALFA REDÜKTAZ-1 VE AROMATAZ ENZİM DÜZEYLERİ, GEN EKSPRESYONLARI İLE KİSSPEPTİN VE NESFATİN-1 DÜZEYLERİNİN İNCELENMESİ” başlıklı tez çalışması 28.10.2020 tarihinde yapılan tez savunma sınavı sonrası yapılan değerlendirme sonucu jürimiz tarafından İç Hastalıkları Anabilim Dalı’nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.**

**BAŞKAN**

**ÜYE**

**ÜYE**

**Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.**

**.../.../...**

**Pamukkale Üniversitesi**

**Tıp Fakültesi Dekanı**

## TEŞEKKÜR

Tez çalışmam için araştırma konusunun belirlenmesinden, tezin tamamlanmasına kadar projenin tüm aşamalarda desteği ile güç veren ve deneyimleri ile her daim yoluma ışık tutan çok değerli hocam ve tez danışmanım Prof. Dr. Güzin FİDAN YAYLALI'ya sonsuz teşekkür ederim.

Çalışmamızın deneysel aşamalarını yürüten Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı'ndan Prof. Dr. İbrahim AÇIKBAŞ ve Arş. Gör. Dr. Mücahit SEÇME'ye tüm destekleri için,

Yoğun programına rağmen istatistiksel analizlerimiz konusundaki tüm yardımları için Dr. Öğr. Üyesi Hande ŞENOL'a,

Kan örneklerini toplamama yardımcı olan ve gerek tez sürecinde destekleri gerekse poliklinik işleyişindeki yardımlarıyla hep yanımda olan sevgili poliklinik sekreterlerimiz Şeyma Sarı'ya, Eda Dinçer'e, Gamze Çal'a, Sevil Aktaş'a ve değerli poliklinik hemşirelerimize,

Asistanlığım süresince bilgi ve deneyimleri ile beni uzmanlığa hazırlayan tüm hocalarıma emekleri ve paylaşımları için,

Bu süreçte beni hep büyük bir sabırla dinleyen ve yanımda olan Sema, Özlem ve Ahmet başta olmak üzere çok sevgili dostlarım ve değerli çalışma arkadaşlarıma,

Beni bugünlere sevgiyle, emekle getiren, her zaman yanımda olan biricik anneme ve canımın içi anneanneme,

Sonsuz teşekkürlerimle...

Dr. Halil GÜNER

# İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
ONAY SAYFASI .....	iii
TEŞEKKÜR.....	iv
İÇİNDEKİLER .....	v
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ .....	ix
TABLolar DİZİNİ .....	x
ÖZET .....	xi
İNGİLİZCE ÖZET .....	xiii
<b>1. GİRİŞ VE AMAÇ.....</b>	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER .....</b>	<b>4</b>
<b>2.1. METABOLİK SENDROM .....</b>	<b>4</b>
<b>2.1.1. Metabolik Sendromun Altında Yatan Mekanizmalar.....</b>	<b>5</b>
<i>2.1.1.1. İnsülin Direnci .....</i>	<i>5</i>
<i>2.1.1.2. Obezite ve Bel Çevresi Artışı .....</i>	<i>6</i>
<i>2.1.1.3. Dislipidemi .....</i>	<i>6</i>
<i>2.1.1.4. Hipertansiyon .....</i>	<i>7</i>
<b>2.2. HİPOGONADİZM .....</b>	<b>8</b>
<b>2.2.1. Hipogonadizm Tanısı .....</b>	<b>11</b>
<b>2.3. METABOLİK SENDROM VE HİPOGONADİZM İLİŞKİSİ ...</b>	<b>13</b>

2.4. NESFATİN-1 .....	16
2.5. KİSSPEPTİN .....	17
2.5.1. Kisspeptinin Metabolizma ve Üreme Fonksiyonları ile İlişkisi .....	18
2.6. 5-ALFA REDÜKTAZ ENZİMİ .....	19
2.7. AROMATAZ ENZİMİ .....	21
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	23
3.1. HASTA VE KONTROL GRUBUNUN BELİRLENMESİ .....	23
3.2. ÖLÇÜMLERİN YAPILMASI VE ÖRNEKLERİN TOPLAN- MASI .....	24
3.4. KAN ÖRNEKLERİNDEN LÖKOSİT İZOLASYONU .....	25
3.4. KAN ÖRNEKLERİNDEN RNA İZOLASYONU .....	25
3.5. RNA'DAN KOMPLEMENTER DNA (cDNA) SENTEZİ .....	26
3.6. GERÇEK ZAMANLI (REAL TIME) PCR YÖNTEMİ İLE ARO- MATAZ VE 5-ALFA REDÜKTAZ TİP 1 ENZİMLERİNİN GEN EKSPRESYONLARININ BELİRLENMESİ .....	27
3.7. ENZİM BAĞLI İMMÜNOSSORBENT ANALİZİ (ELİZA) YÖNTEMİ İLE KİSSPEPTİN, NESFATİN-1 AROMATAZ VE 5-ALFA REDÜKTAZ TİP 1 KONSANTRASYONLARININ BELİRLENMESİ .....	28
3.8. VERİLERİN İSTATİSTİKSEL ANALİZİ .....	29
4. BULGULAR .....	30
5. TARTIŞMA .....	37
6. SONUÇLAR .....	48
7. KAYNAKLAR .....	50

## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

**DM:** Diabetes mellitus

**HbA1C:** Hemoglobin A1c (glikozillenmiş hemoglobin)

**5AR:** 5-alfa redüktaz

**HPG:** Hipotalamo-hipofizer-gonadal

**GnRH:** Gonadotropin salgılatıcı hormon

**NCEP-ATP III:** National Cholesterol Education Program/Adult Treatment Panel 3  
(Ulusal Kolesterol Eğitim Programı- 3. Erişkin Tedavi Paneli)

**AKŞ:** Açlık kan şekeri

**TG:** Trigliserid

**HDL:** Yüksek yoğunluklu (high density) lipoprotein

**LDL:** Düşük yoğunluklu (low density) lipoprotein

**VLDL:** Çok düşük yoğunluklu (very low density) lipoprotein

**VKİ:** Vücut kitle indeksi

**HOMA:** Homeostatik Model (Assesment) Değerlendirmesi

**HOMA-IR:** Homeostatik Model Değerlendirmesi insülin direnci (resistance) indeksi

**FSH:** Folikül uyarıcı hormon

**LH:** Luteinizan hormon

**SHBG:** Seks hormonu bağlayıcı globülin

**HIV:** İnsan Bağışıklık Yetmezliği Virüsü (Human Immunodeficiency Virus)

**AMS:** Yaşlanan Erkeklerde Semptomları Değerlendirme Ölçeği (Aging Males Symptoms Scale)

**TT:** Total testosteron

**ST:** Serbest testosteron

**TNF:** Tümör nekrozis faktör

**IL:** İnterlökin

**RNA:** Ribonükleik asit

**mRNA:** Mesajcı Ribonükleik asit

**cDNA:** Tamamlayıcı (complementer) deoksiribonükleik asit

**PCR:** Polimeraz zincir (chain) reaksiyonu

**DHT:** Dihidrotestosteron

**AnR:** Androjen reseptörü

**cAMP:** Siklik adenzin monofosfat

**ACTH:** Adrenokortikotropin hormonu

**TSH:** Tiroid stimulan hormon

**T3:** Triiyodotironin

**T4:** Tiroksin

**BH:** Büyüme hormonu

**IGF-1:** İnsülin benzeri büyüme faktörü-1

**ALT:** Alanin aminotransferaz



## ŞEKİLLER DİZİNİ

	<b>Sayfa No</b>
<b>Şekil 1</b> Hipotalamus - hipofiz - testis eksenine.....	8
<b>Şekil 2</b> Aging Males Symptoms Scale” (AMS) anketi.....	12
<b>Şekil 3</b> Hipogonadal-obezite-adipositokin hipotezi.....	15
<b>Şekil 4</b> Testosteronun 5-alfa reduktaz ile dihidrotestosterona dönüşümü.....	20
<b>Şekil 5</b> Aromataz enzimi ile androjen östrojen dönüşümü.....	21

## TABLolar DİZİNİ

	<b>Sayfa No</b>
<b>Tablo 1</b> NCEP ATP III Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri.....	5
<b>Tablo 2</b> SHBG düzeyinde değişikliğe yol açan hastalıklar.....	9
<b>Tablo 3</b> Primer ve sekonder hipogonadizm nedenleri.....	11
<b>Tablo 4</b> Metabolik sendrom bileşenlerinin gruplar arası dağılımı...	30
<b>Tablo 5</b> Klinik özelliklerin gruplar arası analizi.....	31
<b>Tablo 6</b> Gruplara göre laboratuvar bulguların analizi.....	32
<b>Tablo 7</b> Hormon parametrelerinin gruplar arası analizi.....	33
<b>Tablo 8</b> Gruplara göre AMS puanlarının analizi.....	34
<b>Tablo 9</b> Nesfatin-1, kisspeptin, 5AR-1 ve aromataz düzeylerinin analizi.....	34
<b>Tablo 10</b> 5AR-1 ve aromataz gen ekspresyonlarının gruplar arası analizi.....	35

## ÖZET

### **Metabolik sendromu ve hipogonadizmi olan erkek hastalarda 5 alfa redüktaz-1 ve aromataz enzim düzeyleri, gen ekspresyonları ile kisspeptin ve nesfatin-1 düzeylerinin incelenmesi**

Dr. Halil Güner

Metabolik sendrom ilişkili hipogonadizm erkeklerde önemli bir sorundur ve karmaşık patogenetik yollar ile oluştuğu düşünülmektedir. Bu patogenetik yollarda etkili olabilecek faktörleri incelemek üzere metabolik sendrom ilişkili hipogonadizmi olan 26 erkek, metabolik sendromu olup testosteron düzeyleri normal olan 26 erkek ve sağlıklı 26 erkek bu çalışmaya dahil edilmiştir. Serum nesfatin-1, kisspeptin, 5 alfa redüktaz-1 ve aromataz düzeyleri ile serum 5 alfa redüktaz-1 ve aromataz gen ekspresyonları incelenmiştir. Sonuçta metabolik sendrom ilişkili hipogonadizmi olan ve sadece metabolik sendromu olan erkeklerin serum nesfatin-1 ve kisspeptin düzeyleri sağlıklı erkeklere göre düşük saptanmıştır ( $p=0,001$ ). Hipogonadizmi olan ve olmayan metabolik sendromlu iki grup arasında ise serum nesfatin-1 ve kisspeptin düzeyleri için istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır. Serum 5 alfa redüktaz-1 ve aromataz düzeyleri de metabolik sendrom ilişkili hipogonadizmi olan erkeklerde sağlıklı erkeklere göre düşük saptanmıştır (sırasıyla  $p=0,006$  ve  $p=0,0001$ ). Serum 5 alfa redüktaz-1 düzeyleri metabolik sendrom grubunda kontrol grubu ya da hipogonadizm grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Hipogonadizmi olan ve olmayan metabolik sendromlu iki grup arasında aromataz düzeyleri arasındaki fark ise istatistiksel olarak anlamlı değildir. 5 alfa redüktaz-1 ve aromataz gen ekspresyonları için ise gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (sırasıyla  $p=0,8$  ve  $p=0,5$ ). Tüm gruplarda kisspeptin, nesfatin-1, serum 5AR-1 ve serum aromataz düzeyleri düzeyleri arasında pozitif yönlü ilişki saptanmıştır ( $p=0,0001$ ). Bu bulgular göz önüne alındığında nesfatin-1 için metabolik sendrom patogenezinde önemli bir aracı olduğu ve bunun üzerinden metabolik sendrom ilişkili erkek hipogonadizmi gelişiminde dolaylı olarak etkili olduğu düşünülebilir. Kisspeptinin hipotalamus düzeyinde HPG aksının bir düzenleyicisi olduğu çalışmalarla gösterilmiş olsa da metabolik sendrom gelişimi için de önemli bir belirteç olduğu, söz konusu metabolik sendrom ilişkili erkek

hipogonadizmi olduđunda patogeneizde tek bařına etkili olmadıđı ancak metabolik sendrom üzerinden bu patogeneizde rolü olabileceđi dűřünülebilir. Serum 5AR-1 düzeylerinin metabolik sendrom iliřkili erkek hipogonadizmi geliřiminde önemli noktalardan biri olduđu sűylenir. Aromataz ise hipogonadizmin asıl sebebinden çok sűrete etkilenen bir parametre olduđunu sűylemek ve bu konuda bildiklerimizi yeniden gűzden geçirmek daha uygun olacaktır.

Anahtar kelimeler: metabolik sendrom, nesfatin-1, kisspeptin, 5 alfa redűktaz, aromataz

## SUMMARY

### **Investigation of 5 alpha reductase-1 and aromatase enzyme levels, gene expressions and kisspeptin and nesfatin-1 levels in male patients with metabolic syndrome and hypogonadism**

Dr. Halil Güner

Metabolic syndrome-associated hypogonadism is an important problem in men and is thought to occur by complex pathogenetic pathways. 26 men with metabolic syndrome-related hypogonadism, 26 men with metabolic syndrome with normal testosterone levels, and 26 healthy men were included in this study to examine the factors that may affect these pathogenetic pathways. Plasma nesfatin-1, kisspeptin, 5 alpha reductase-1 and aromatase levels and plasma 5 alpha reductase-1 and aromatase gene expressions were examined. As a result, plasma nesfatin-1 and kisspeptin levels of men with metabolic syndrome-related hypogonadism and only metabolic syndrome were found to be lower than healthy men ( $p=0.001$ ). There was no statistically significant difference for plasma nesfatin-1 and kisspeptin levels between the two groups with metabolic syndrome, with and without hypogonadism. Plasma 5 alpha reductase-1 and aromatase levels were also lower in men with metabolic syndrome-associated hypogonadism than healthy men ( $p=0.006$  and  $p=0.0001$ , respectively). Plasma 5 alpha reductase-1 levels were not statistically significant in the metabolic syndrome group compared to the control group or the hypogonadism group. The difference between the aromatase levels between the two groups with metabolic syndrome with and without hypogonadism was not statistically significant. There was no statistically significant difference between the groups for 5 alpha reductase-1 and aromatase gene expressions ( $p=0.8$  and  $p=0.5$ , respectively). A positive correlation was found between kisspeptin, nesfatin-1, plasma 5AR-1 and plasma aromatase levels in all groups ( $p=0.0001$ ). Considering these findings, it can be thought that nesfatin-1 is an important mediator in the pathogenesis of metabolic syndrome and indirectly affects the development of metabolic syndrome-related male hypogonadism. Although it has been shown in studies that kisspeptin is a regulator of the HPG axis at the hypothalamus level, it can be considered to be an important marker for the development of metabolic syndrome,

and when the metabolic syndrome is associated with male hypogonadism, it is not effective in the pathogenesis alone, but may have a role in this pathogenesis through metabolic syndrome. It can be said that plasma 5AR-1 levels are one of the important points in the development of metabolic syndrome-associated male hypogonadism. Aromatase, on the other hand, would be more appropriate to say that hypogonadism is a parameter affected by the process rather than its main cause, and to review what we know about it.

Keywords: metabolic syndrome, nesfatin-1, kisspeptin, 5 alpha reductase, aromatase

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Metabolik sendromlu erkeklerde, sekonder cinsel karakterlerde gerileme, erektil disfonksiyon, testosteron seviyelerinde düşüklük gibi bulgular tüm dünyada yaygın ancak çok fazla da irdelenmeyen, bir halk sağlığı sorunu olarak karşımızdadır (1). Bu bulguların tip 2 diabetes mellitus (DM), hipertansiyon, hiperlipidemi, obezite, metabolik sendrom ile ilişkili sekonder hipogonadizm sonucu geliştiği yapılan çalışmalarla ortaya konmuştur (1).

Erkek hipogonadizmi tek başına bile, kemik sağlığı, cinsel sağlık, psikososyal işlevler, vücut kompozisyonu ve metabolik denge üzerine olumsuz etkiler de dahil olmak üzere önemli komorbiditelere yol açabilmektedir (1). Uzun yaşam beklentisi, tip 2 DM ve obezitenin yaygınlığının artması nedeniyle, obez erkeklerde sekonder hipogonadizmin gelecekte daha da yaygınlaşması muhtemeldir (1).

Sekonder hipogonadizm kliniği cinsel işlev bozukluğu (erektil disfonksiyon ve azalmış libido), osteopeni ve osteoporoz, yorgunluk, ruh hali ve konsantrasyonunun bozulması, sarkopeni, artmış yağ kitlesi ve dislipidemi ile karakterize olarak görülebilir. Hipogonadizm olan erkeklerde insülin direnci ve düşük testosteron düzeyi arasında ilişki bulunmaktadır (4). Tip 2 DM tanılı erkeklerde sağlıklı kontrollerle yapılan karşılaştırmada serum testosteron düzeyleri daha düşük saptanmıştır (3). Ayrıca erkeklerde insülin duyarlılığı ve testosteron düzeyi arasında bağımsız bir ilişki vardır (2,6,7). Tip 2 DM tanılı obez erkeklerde özellikle sekonder hipogonadizm gelişim riski yüksek olduğu görülmektedir (8,9). Diyabetik olmayan erkeklerde testosteron seviyeleri ile HbA1C arasında ters bir ilişki vardır (10). Ancak bu patofizyolojik sürece katkıda bulunan biyobelirteçler henüz yeterince aydınlatılmamıştır ve bu alandaki bilgilerimizi arttırmak için yeni çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır (1).

Bu konudaki bilgiler ışığında aromataz aktivitesindeki artışın patogeneizde etkili olabileceği öne sürülmüştür. Bu hipoteze göre obez erkeklerde testosterondaki azalma, kompansatuar gonadotropin artışı olmaksızın meydana gelir ve ilerleyici bir hipogonadotropik hipogonadal döngü gelişir. Hipogonadal durumda abdominal yağ dokusunda artış gözlenir. Artan yağ dokusu birikimi ile, testosteronun östradiole

daha fazla dönüşümü ile ilişkilendirilen aromataz aktivitesinde artış olur. Bu durum, testosteron konsantrasyonlarının daha da azalmasına ve yağların abdominal bölgede tercihli olarak çökmesine neden olur ve bu da ilerleyici bir hipogonadal duruma neden olur (6,11).

5-alfa redüktaz (5AR) enzimleri androjenlerin, progestinlerin, mineralokortikoidlerin ve glukokortikoidlerin metabolizması için geniş bir substrat ve doku dağılımı sergileyen bir enzim ailesidir. Bu enzimler merkezi sinir sistemi fonksiyonu için kritik olan bir dizi nörosteroid sentezinde hız sınırlayıcı adımdır (12). Androjenler ve glukokortikoidler mitokondriyal fonksiyon, karbonhidrat, protein ve lipit metabolizmasını ve enerji dengesini modüle eder (12). 5AR enzimiminin 3 tip izoenziminin bulunduğu ve bunlardan insan vücudunda özellikle yağ dokuda ve karaciğerde en yaygın olarak tip 1 izoenziminin bulunduğu görülmüştür (13). Bununla birlikte başka bir çalışmada 5AR-1 enziminde defekt olan farelerin insülin duyarlılığında azalma, yağ dokusunda artış ve karaciğer fibrozisinde artış izlenmiştir (14). Ancak erkeklerde metabolik sendrom ve hipogonadizmin ilişkisi yönelik bu enzimin rolü tam anlaşılmış değildir.

NEFA/nukleobindin2'den kaynaklanan nesfatin-1, hipotalamusta melanokortin yoluyla yemek alımını baskılayan son zamanlarda keşfedilen bir hormondur. Ek olarak, vücut kilo alımını azaltan nesfatin-1 yeni bir anoreksijenik faktör ve enerji dengesi modülatörü olarak önerilmektedir. Enerji-metabolizma düzenleyici etkisi sayesinde nesfatin-1 obezitenin gelişimine karşı önemli bir koruyucu rol oynayabilir (5). Bu peptitin hipotalamo hipofizer ovaryan eksen üzerinde olumsuz etkili olduğuna dair hayvan çalışmaları (15) bulunmakla birlikte metabolik sendromlu erkeklerde hipotalamo-hipofizer-gonadal (HPG) eksen üzerindeki etkileri araştırılmaya açık bir alandır.

HPG ekseninde, gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) hipotalamustan salgılanıp hipofizden gonadotropin sekresyonunu ve gonadal steroid geri bildirimini düzenler (16). KiSS-1 geninin işlenmiş ürünü olan ve G protein-bağlı reseptör GPR54'ün (aynı zamanda KISS1R olarak da bilinir) endojen bir ligandı olan kisspeptin (metastin), GnRH salgılanmasının kritik bir kontrolörü olduğu keşfedilmiştir (17-19). GnRH periferik kanda tespit edilemezken kisspeptin tespit



edilebilir. Bununla birlikte kisspeptinin hipogonotropik hipogonadizm patogenezinde rol aldığı ve insülin direnci ile de ilişkili olduğu yönünde çalışmalar bulunmaktadır (20,21).

Bu çalışma ile metabolik sendromu ve hipogonadizmi olan erkekde nesfatin-1'in, kisspeptinin, 5AR-1'in ve aromatazin patogenetik yolaktaki etkisini araştırmak hedeflenmiştir. Böylece tam olarak aydınlatılamamış olan bu sorununun patogenezinine yönelik bilgilerimizin artırılması ve bu alanda yapılacak yeni çalışmalara ışık tutulması amaçlanmaktadır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. METABOLİK SENDROM

Obezite, özellikle abdominal obezite, insülinin periferik glikoz ve yağ asidi kullanımını üzerindeki etkileriyle ve genellikle tip 2 DM'ye yol açan insülin direnci ile ilişkilidir. İnsülin direnci ilişkili hiperinsülinemi ve hiperglisemi ile adiposit sitokinleri (adipokinler) ayrıca vasküler endotelial disfonksiyona, anormal lipit profiline, hipertansiyona ve vasküler inflamasyona yol açabilir. Bunların hepsi aterosklerotik kardiyovasküler hastalık gelişimini hızlandırır (22-25). Vücut ağırlığı fazla olmayan ama abdominal obezitesi olan bireylerde de benzer bir profil görülebilir (26-28).

Bu birliktelik ilk kez 1988 yılında Reaven tarafından dislipidemi, hipertansiyon, hiperglisemi gibi kardiyovasküler hastalık risk faktörlerinin kümelendiği 'sendrom X' olarak tanımlanmıştır (29). Bugün kullandığımız metabolik sendrom kavramı diyabet ve kardiyovasküler hastalık gelişim riskini arttıran, birden fazla risk faktörünün bir arada bulunduğu metabolik bir disfonksiyonu tanımlar.

Tanımlama için en sık NCEP-ATP III (Ulusal Kolesterol Eğitim Programı- 3. Erişkin Tedavi Paneli) uzlaşma kriterleri kullanılır. Buna göre tanı kriterleri içinde bel çevresi ölçüsünde artış, kan basıncı yüksekliği ya da hipertansiyon tedavisi almak, açlık kan şekeri (AKŞ) ve trigliserid (TG) yüksekliği ve yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol (HDL) düşüklüğü düzeyi bulunur (Tablo 1). Bir olguda metabolik sendrom var demek için, sayılan bu kriterlerden en az üç tanesinin varlığı şarttır (30). Başka çalışma gruplarının da farklı metabolik sendrom kriterleri vardır (30-32).

Metabolik sendromu oluşturan ana bileşenlerin dışında temelinde insülin direncinin rol oynadığı çok sayıda klinik tablo da sendromun klinik yansımaları olarak kabul edilmektedir. Bunlar; diyabet, insülin direnci, esansiyel hipertansiyon, dislipidemi, abdominal obezite, kardiyovasküler patolojiler, kadınlarda polikistik over sendromu, hiperkoagulabilite, kan üre düzeyinde artış, karaciğerde yağlanma, obstrüktif uyku apnesi ve erkek hipogonadizmidir (33-37).

**Tablo 1: NCEP ATP III Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri**

Abdominal obezite	Bel çevresinin erkeklerde $\geq 102$ cm, kadınlarda $\geq 88$ cm olması
Trigliserid	$\geq 150$ mg/dl ya da TG yüksekliği için farmakolojik tedavi alıyor olması
HDL kolesterol	Kadımda $< 50$ mg/dl, erkekte $< 40$ mg/dl ya da düşük HDL nedeniyle farmakolojik tedavi alıyor olması
Kan basıncı	$\geq 130/85$ mmHg olması ya da antihipertansif tedavi alınmıyor olması
Açlık kan şekeri	$\geq 100$ mg/dl ya da kan şekeri yüksekliği için tedavi alınıyor olması

### **2.1.1. Metabolik Sendromun Altında Yatan Mekanizmalar**

#### **2.1.1.1 İnsülin Direnci**

Metabolik sendromun patofizyolojisini tanımlamak için en kabul gören ve bütünleştirici hipotez insülin direncidir. İnsülin direnci geleneksel olarak insülin etkisinde bir defektin öglisemiye sürdürmek için açlık hiperinsülinemisi ile sonuçlanması olarak tanımlanır. Yine de açlık hiperinsülinemisi gelişmeden önce bile, postprandiyal hiperinsülinemi vardır (29).

İnsülin direncinin gelişmesinde en önemli etken dolaşımdaki yağ asitlerinin fazlalığıdır. Plazma albüminine bağlı serbest yağ asitleri esas olarak hormona duyarlı lipazın etkisiyle adipoz dokudaki TG depolarından salınır. Yağ asitleri ayrıca lipoprotein lipaz etkisiyle dokulardaki TG bakımından zengin lipoproteinlerin lipolizi yoluyla türetilir (38). İnsülin hem antilipoliz hem de lipoprotein lipazın uyarılması için önemlidir. Dikkat çeken nokta, insülin etkisinin en duyarlı yolağı, adipoz dokuda lipolizin inhibisyonudur (39). Bu nedenle, insülin direnci geliştiğinde adipoz dokuda artmış lipoliz sonucu daha fazla yağ asiti türetilir, bu da insülinin antilipolitik etkisini daha da inhibe ederek ek lipoliz oluşturur. Dolaşımda aşırı miktarda bulunan serbest yağ asitleri de insüline duyarlı dokulara ulaştığında fazla substrat miktarı ve aşağı akış sinyalinin değişmesi ile insülin direnci oluşturur (40). Kas dokusunda, yağ asitleri protein kinaz C aktivasyonunu bozabilir (40). İnsülin direncinin daha temel mekanizmaları zaman içinde keşfedilmektedir (29). Muhtemelen, insülin aracılı sinyal yollarındaki bu biyokimyasal değişiklikler,

metabolik sendromda da insülin aracılı glukoz taşınması ve metabolizmasında azalma ile sonuçlanır (29).

### ***2.1.1.2. Obezite ve Bel Çevresi Artışı***

Metabolik sendromun ilk tanımı 20. yüzyılın başlarında olmasına rağmen, dünya çapında obezite salgını, sendromun çok daha yakından tanınmasında en önemli etken olmuştur. Temelde obezitenin önemine rağmen, normal kilolu hastalarda da insülin direnci olabileceği unutulmamalıdır (27). Çünkü obezite vücut kitle indeksi (VKİ) ile tanımlanmaktadır. Ancak VKİ ölçümü yanında bel çevresi artışının kronik hastalıklar için bir risk faktörü olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur ve bel çevresinin visseral yağlanma için daha iyi bir gösterge olduğu düşünülmektedir (41, 42). Bu nedenle metabolik sendromun çeşitli tanımlarına bel çevresi dahil edilmiştir (30-32). Mekanik olarak, subkutan yağ dokusundaki artışa bağlı geniş bir bel çevresi ile visseral yağlanma arasındaki ayırım tartışılmaktadır. Bu ayırım bilgisayarlı tomografi veya manyetik rezonans görüntüleme ile yapılabilir (43). Abdominal veya visseral yağ dokusundaki artışlarla birlikte adipoz dokudan türetilen serbest yağ asitlerinin splanknik dolaşım yoluyla karaciğere daha yüksek bir akışı beklenirken, abdominal subkutan yağ doku artışı lipoliz ürünlerini sistemik dolaşıma salar ve karaciğer metabolizması üzerinde daha doğrudan etkiler beklenmez (44).

Aşırı abdominal yağ dokusu dağılımı ile ilgili mekanizmalardaki bu potansiyel farklılıklara rağmen, metabolik sendromun klinik tanısı deri altı ve visseral yağdaki artışları ayırt etmez. Yine de, belki de serbest yağ asiti akışı ve metabolizması ile ilgili bir mekanizma ile, Asyalılar ve Asya yerlilerinde bel çevresini arttıran subkutan yağ dokusundan ziyade visseral yağ dokunun göreceli baskınlığı, sendromun nispi prevalansını subkutan yağın baskın olduğu Afrikalı-Amerikalı erkeklerden daha yüksek hale getirir (45, 46).

### ***2.1.1.3 Dislipidemi***

Genel olarak, karaciğere serbest yağ asidi akısındaki artışlarla birlikte, TG bakımından zengin çok düşük yoğunluklu lipoproteinlerin (VLDL) üretimi artar (47).

İnsülinin bu süreç üzerindeki etkisi biraz karmaşıktır. İnsülin direncinin düzenlenmesinde, karaciğere serbest dolaşımdan bol miktarda serbest yağ asiti akışı hepatic TG sentezini artırır; bununla birlikte, fizyolojik koşullar altında insülin, VLDL'nin sistemik dolaşıma salgılanmasını arttırmak yerine inhibe eder (48). Yine de insülin lipojeniktir ve TG biyosentezi ile ilişkili birçok genin transkripsiyonunu ve enzim aktivitesini artırır. Ek olarak, insülin direnci periferik dokularda lipoprotein lipaz konsantrasyonlarını da azaltabilir (49). Bununla birlikte, hipertrigliseridemi insüline dirençli durumun mükemmel bir yansımasıdır ve metabolik sendromun tanısı için önemli kriterlerden biridir (29).

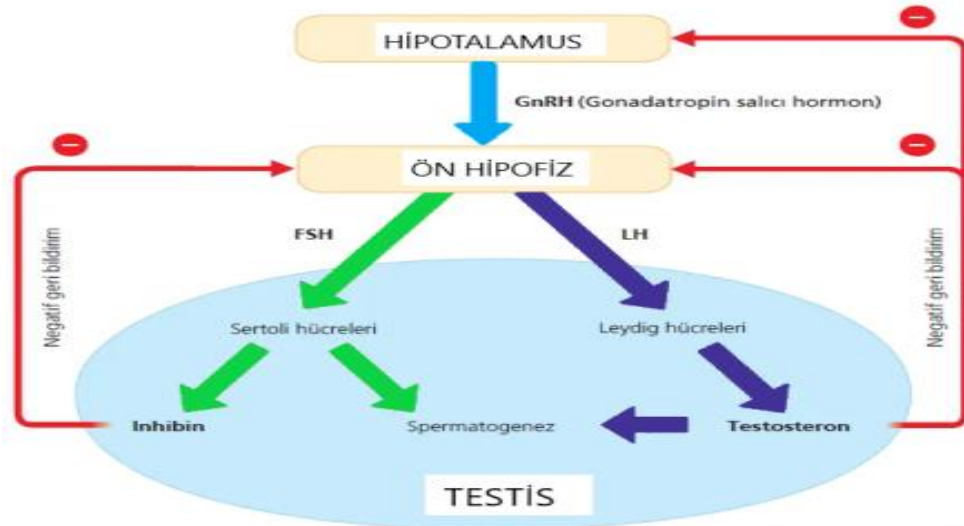
Metabolik sendromdaki diğer önemli lipoprotein bozukluğu, HDL kolesterolün azalmasıdır. Kolesterol ester transfer proteininin bir fonksiyonuyla hipertrigliseridemi varlığında, lipoprotein çekirdeğinin kolesterol ester içeriğindeki azalma sonucu HDL'nin kolesterol içeriği azalır ve trigliseritte değişken artışlar, partikülü küçük ve yoğun hale getirir (50). Lipoprotein bileşimindeki bu değişiklik ayrıca HDL'nin dolaşımdan daha fazla temizlenmesine neden olur (51). HDL'deki bu değişikliklerin insülin direnciyle ilişkisi dolaylı olup, TG bakımından zengin lipoprotein metabolizmasındaki değişikliklerle birlikte ortaya çıkar.

#### ***2.1.1.4. Hipertansiyon***

İnsülin direnci ve hipertansiyon arasındaki ilişki iyi kurulmuştur ve birkaç farklı mekanizma ile ilgilidir (52). İlk olarak, insülinin normal kilolu insanlara intravenöz olarak verildiğinde, böbrekte sodyum geri emiliminde sekonder etkileri olan bir vazodilatör olduğuna dikkat etmek önemlidir (53, 54). Kanıtlar, sodyum geri emiliminin beyaz insanlarda arttığını, ancak metabolik sendromlu Afrikalılar veya Asyalılarda artmadığını göstermektedir (55). İnsülin direncinin belirlenmesinde, insülinin vazodilatör etkisi kaybolabilir, ancak sodyum yeniden emilimindeki böbrek etkisi korunmuştur (56, 57). Yağ asitlerinin kendileri göreceli vazokonstriksiyona aracılık edebilir (58). İnsülin aynı zamanda sempatik sinir sisteminin aktivitesini artırır (59). Bununla birlikte, açlık insülin, Homeostatik Model Değerlendirmesi (HOMA) veya HOMA insülin direnci indeksi (HOMA-IR) (60) konsantrasyonları ile değerlendirildiğinde, insülin direnci metabolik sendromda hipertansiyon prevalansının artmasına sadece hafif bir katkıda bulunur (61).

## 2.2. HİPOGONADİZM

Androjenler, erkek üreme ve cinsel fonksiyonlarının gelişimi ve sürdürülmesinde çok önemlidir. Androjen seviyelerinin düşük olması erkek cinsel gelişiminde bozulma ve genital kanalın konjenital anomalilerine neden olabilir. Hayatın ilerleyen dönemlerinde ise azalmış fertilité, seksüel disfonksiyon, azalmış kas gelişimi ve kemik mineralizasyonu, yağ metabolizmasında bozulma ve kognitif disfonksiyon ile karakterizedir (62). Gonadal fonksiyonlar, hipotalamik gonadotropin salıverici hormon GnRH ile hipofizer folikül uyarıcı hormon (FSH) ve luteinizan hormon (LH) kontrolü altındadır. Hipofizer LH uyarısı ile testisten testosteron üretimi uyarılırken hipofizer FSH da spermatogenezi uyarır (Şekil 1).



Şekil 1: Hipotalamus-hipofiz-testis eksenini

Testosteronun %95'i testis leydig hücrelerinden kalan %5'lik bölümü ise sürrenal bezlerden, beyinden ve diğer bazı lokal hücrelerden salgılanır (63). Testislerin testosteronu depolayabilme ya da daha aktif bir formu olan dihidrotestosterona dönüştürebilme kabiliyeti yoktur ancak sertoli hücreleri tarafından sentezlenen yüksek miktardaki androjen bağlayıcı protein yüksek düzeyde intratestiküler testosteron düzeyinin sürdürülmesini sağlar (64). Kandaki dolaşan testosteronun %2'si bağlı olmayan serbest formda bulunur ve hücre içine girerek metabolik etkilerini gösterebilir. Testosteron albümine gevşek olarak, seks hormonu bağlayıcı globüline (SHBG) ise sıkıca bağlanabilir. Biyoaktif testosteron, serbest ve albümine bağlı olan testosteron formunun toplamıdır. SHBG karaciğerden salgılanır

ve hipertiroidizm, siroz ve yaşlanma ile düzeyi artarken, hipotiroidizm, akromegali ve obezite gibi durumlarda düzeyi azalır (63, 65) (Tablo 2).

**Tablo 2: SHBG düzeyinde değişikliğe yol açan hastalıklar**

SHBG düzeyinde azalma	SHBG düzeyinde artma
Obezite	Yaşlanma
Nefrotik sendrom	Hepatik siroz
Glukokortikoid, progestin, androjen kullanımı	Antikonvülzan kullanımı
Hipotiroidizm	Hipertiroidizm
Akromegali	Östrojen kullanımı
	HIV enfeksiyonu

SHBG:Seks Hormon Bağlayıcı Globülin

HIV: İnsan Bağışıklık Yetmezliği Virüsü (Human Immunodeficiency Virus)

Hipogonadizm, testiküler yetmezlik ya da HPG eksenin bir ya da birkaç basamağında meydana gelen kesinti ile ortaya çıkan klinik tablodur. Erkek hipogonadizmi, bu kesintinin meydana geldiği basamağa göre sınıflandırılır (66-68). Testis düzeyindeki anormallikler primer hipogonadizme neden olurken, hipotalamus veya hipofiz kusurları sekonder hipogonadizme neden olur.

Primer hipogonadizm düşük testosteron konsantrasyonları, spermatogenezde bozulma ve gonadotropin düzeylerinde artış ile sonuçlanır. Primer hipogonadizmin nedenleri arasında Klinefelter sendromu, kriptorşidizm, bazı kanser kemoterapileri, testislere radyasyon, travma, torsiyon, enfeksiyöz orşit, HIV enfeksiyonu, anorşi sendromu ve miyotonik distrofi bulunur (69).

Sekonder hipogonadizm düşük testosteron konsantrasyonlarına, spermatogenezde bozulmaya ve düşük veya uygunsuz normal gonadotropin seviyelerine yol açar (67-70). Sekonder hipogonadizmin nedenleri arasında hiperprolaktinemi, şiddetli obezite, aşırı demir yükü sendromları, GnRH agonistleri ile opioidler, glukokortikoidler veya androjen tedavisi kullanımı, androjenik-anabolik steroid yoksunluk sendromu, idiyopatik hipogonadotropik hipogonadizm,

hipotalamik veya hipofizer tümörler ile infiltratif hastalıklar, kafa travması ve hipofiz cerrahisi veya radyasyon sayılabilir (70).

Hipogonadizmin nedenleri, önemli klinik sonuçları olan organik veya fonksiyonel nedenler olarak ayrılabilir (70) (Tablo 3). Organik hipogonadizm (“klasik” hipogonadizm olarak da adlandırılır), kalıcı hipotalamik, hipofizer veya testiküler disfonksiyon (primer veya sekonder hipogonadizm) ile sonuçlanan konjenital, yapısal veya yıkıcı bir bozukluktan kaynaklanır. Buna karşılık, fonksiyonel hipogonadizm, gonadotropin ve testosteron konsantrasyonlarını baskılayan, ancak altta yatan etiyolojinin tedavisi ile potansiyel olarak geri dönüşümlü olan durumlardan kaynaklanır (70).

Kökünü ne olursa olsun, hipogonadizm semptom ve bulgularının androjen eksikliği başlangıç yaşına bağlı olduğu iyi bilinmektedir. Fetal veya pubertal başlangıçlı hipogonadizm, dış genital organların tam bir feminizasyonundan bir önikoid fenotipe kadar uzanan ciddi semptomlar ve belirtilerle ilişkili iken yetişkin başlangıçlı form klinik olarak daha az belirgindir. Androjen eksikliği sonucunda tamamlanmamış veya gecikmiş cinsel gelişim, önikoid vücut yapısı, libido ve cinsel aktivite azalması, spontan ereksiyonun azalması, jinekomasti, vücut kıllanmasında azalma, küçük veya küçülmüş testis (<5 ml), çocuk sahibi olamama, sperm yokluğu veya düşüklüğü, boy kısalması, düşük travmalı kemik kırılmaları ve kemik mineral yoğunluğunda azalma, ateş basması, terleme gibi semptom ve bulgular görülebilir. Bunların yanında hipogonadizm için daha az özgünlükte olmakla beraber görülebilecek diğer bazı bulgular; güç, motivasyon ve kendine güvende azalma, kendini kötü hissetme, depresif düşünce, konsantrasyon ve hafıza zayıflığı, uyku bozukluğu ve uyuklamada artış, anemi (kadın değerlerine yakın normokrom normositer), kas gücü ve kitlesinde azalma, beden kitle indeksi ve yağ oranında artış, fiziksel veya çalışma performansında azalma olarak sayılabilir (68-71).



**Tablo 3: Primer ve sekonder hipogonadizm nedenleri**

<b>Primer Hipogonadizm</b>	<b>Sekonder Hipogonadizm</b>
<i><b>Organik</b></i>	<i><b>Organik</b></i>
Klinefelter Sendromu	Hipotalamus/hipofiz tümörü
Kriptorşidizm, Anorşi, Myotonik distrofi	Aşırı demir yükü sendromları
Bazı kanser kemoterapileri	Hipotalamus/hipofiz infiltratif hastalığı
Testis travması/ torsiyonu/ ışınlanması	İdiyopatik hipogonadotropik hipogonadizm
Orşit/ Orşiektomi	
İleri yaş	
<i><b>Fonksiyonel</b></i>	<i><b>Fonksiyonel</b></i>
İlaçlar (androjen sentez inhibitörleri)	Hiperprolaktinemi
Son dönem böbrek yetmezliği	Opioid, anabolik steroid, glukokortikoid kullanımı
	Alkol ve esrar bağımlılığı
	Beslenme eksikliği/Aşırı egzersiz
	Sistemik hastalıklar
	Şiddetli obezite, bazı uyku bozuklukları
	Organ yetmezliği (karaciğer, kalp, akciğer)
	Yaşlanma ilişkili komorbiditeler

### **2.2.1. Hipogonadizm Tanısı**

Erkek hipogonadizm taraması için kullanılan ‘Yaşlı Erkeklerde Androjen Eksikliği’ (72), ‘Yaşlanan Erkeklerde Semptomları Değerlendirme Ölçeği’ (73) ve ‘Massachusetts Erkek Yaşlanma Çalışması Anketi’ (74) gibi vaka raporlarına dayanan vaka tespit anketlerinin performans özellikleri hakkında sınırlı bilgi bulunmaktadır. Hipogonadizm semptomlarını değerlendirmek için son iki ölçek tasarlanmıştır: ‘Semptomların Hipogonadizm Etkisi Anketi’ (75) ve ‘Cinsel Uyarılma, İlgi ve Sürdürülmesi Ölçeği’ (76). Bu yeni ölçekler önceki enstrümanlardan psikometrik olarak daha sağlam olmasına rağmen, bunlarla klinik deneyim sınırlıdır. Bu tarama anketlerinin sensitivitesi yüksek iken spesifitesi

düşüktür. Özellikle ‘Yaşlanan Erkeklerde Semptomları Değerlendirme Ölçeği’ (Aging Males Symptoms Scale) (AMS) anketi testosteron replasman tedavisine klinik yanıtı takip etmek amaçlı kullanılmaktadır. AMS klinik değerlendirme formunun Türk Androloji Derneği'nin resmi internet sitesinden erişilebilen Türkçe versiyonu da şekil 2’de gösterilmiştir.

**AMS Sorgulama Formu**

Aşağıdakilerden hangisi sizin şu anki şikayetlerinizi en iyi tarif etmektedir. Her yakında için uygun olan kutuyu işaretleyiniz. Eğer belirtilen şikayet sizde bulunmuyor ise "yok" seçeneğini işaretleyiniz.

Şikayetler:	Skor:	Çok				
		Yok	Hafif	Orta	Şiddetli	Şiddetli
		1	2	3	4	5
1 Genel iyilik hissinde azalma (genel sağlık durumu, kendine dair hisler)						
2 Eklem ve kas ağrısı (Bel ağrısı, eklem ağrısı, kol ve bacaklarda ağrı ve yaygın sırt ağrısı)						
3 Aşırı terleme (beklenmedik/ani terleme atakları, zorlanmadan bağımsız olarak sıcak basması)						
4 Uyku problemleri (uykuya dalmada zorluk, derin uyumada zorluk, erken uyanma ve yorgunluk hissi, yetersiz uyku, uykusuzluk)						
5 Uyku ihtiyacında artma, sık sık yorgun hissetme						
6 Atılganlık (Saldırganlık hali, küçük şeylerden kolay etkilenme, karamsarlık)						
7 Sinirlilik (Gerginlik, huzursuzluk, yerinde duramama)						
8 Endişe (panik hissi)						
9 Bedensel bitkinlik/Cantılığın kaybolması (Genel performans düşüşü, aktivite azalması, boş zamanlarında yaptığı aktivitelere ilginin azalması, daha az iş bitirme ve daha az şey elde etme hissi, faaliyet üstlenmek için kendini zorlamak zorunda kalma)						
10 Kas gücünde azalma (Güçsüz hissetme)						
11 Depresif ruh hali (Çökkünlük, üzgün olma her an gözleri dolacak gibi olma, motivasyon eksikliği değişken ruh hali, her şeyin boş olduğunu hissetme)						
12 En iyi zamanlarının geride kaldığı hissi						
13 Kendini tükenmiş ve dibe vurmuş hissetmek						
14 Sakal büyümesinde azalma						
15 Seks yapma gücü ve sıklığında azalma						
16 Sabah sertliği sayısında azalma						
17 Cinsel istekte/sehvette azalma (seksten alınan zevkte azalma, cinsel birleşme için isteğin azalması)						
Başka ciddi bir şikayetiniz var mı?		Evet <input type="checkbox"/>		Hayır <input type="checkbox"/>		
Eğer varsa belirtiniz _____						

İşbirliğiniz için teşekkür ederiz.

**Şekil 2: Aging Males Symptoms Scale” (AMS) anketi**

Uygun semptom ve bulgular ile uyumlu düşük testosteron düzeyleri varlığında erkek hipogonadizmi tanısı konulur (71). Testosteron konsantrasyonları diurnal salınımı nedeniyle gün içinde ve günden güne belirgin farklılık gösterebilir. Ayrıca glikoz ve gıda alımı testosteron düzeyini baskılayabilir (77). Bu nedenle Endokrin Cemiyeti en az iki farklı günde, gece açlığını takiben sabah testosteron düzeyi ölçümünü önermektedir (71). Total testosteron (TT) ölçümü için serum örnekleri

testosteron düzeyinin en yüksek olduğu saat 07.00 ile 11.00 arasında alınmalıdır (78).

Serum TT en önemli testtir. TT konsantrasyonları radyoimmünoanaliz, immünometrik deneyler veya sıvı kromatografi-tandem kütle spektrometresi kullanılarak ölçülür. Ancak TT için sıvı kromatografi-tandem kütle spektrometresi analizleri, çoğu immünoanalizden daha yüksek özgüllük ve hassasiyet sunar (79). SHBG değişikliğine yol açan bir başka hastalık varlığında (Bkz:Tablo 2) veya ölçülen TT alt sınıra çok yakın olduğunda serbest testosteron (ST) ölçülmelidir. ST'nin doğru metod (equilibrium diyaliz) ile ölçülmesi gerekmektedir. Alternatif olarak SHBG ve albumin kullanılarak Vermeulen formülü ile (<http://www.issam.ch/freetesto.htm>) ST hesaplanabilir (80).

Hipogonadizm tanısı konulduktan sonra serum FSH ve LH ölçümleri ile primer sekonder ayrımı yapılmalıdır (71).

### **2.3. METABOLİK SENDROM VE HIPOGONADİZM İLİŞKİSİ**

Erkeklerde metabolik sendrom ve testosteron eksikliği veya geç başlangıçlı erkek hipogonadizmi yakından ilişkilidir (81,82). Metabolik sendrom bileşenlerinin çoğu hipogonadal erkeklerde de bulunur. Son zamanlarda yapılan birtakım çalışmalar, insülin direnci olan erkeklerde düşük testosteron seviyeleri, diyabet, obezite, bozulmuş lipid profili ve genel olarak olumsuz kardiyovasküler risk profili arasında bir ilişki olduğunu göstermektedir (83-88). Geç başlangıçlı erkek hipogonadizmi, bel çevresi, insülin direnci ve metabolik sendrom ile sıkı bir şekilde ilişkilidir (89). Viseral yağ ve testosteron arasındaki ilişki erkeklerde çift yönlü görünmektedir. Bulgular bir yandan testosteron düşüklüğünün artmış insülin direncine yol açtığını, diğer yandan metabolik bozukluğun ve ilişkili klinik faktörlerin bir sonucu olarak testosteron seviyesinin azaldığını göstermektedir (87). Bu aslında insülin direncini arttıran bir kısır döngü başlatabilir (86). Düşük testosteron seviyeleri şu anda obezite, metabolik sendrom ve tip 2 DM için bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir (84).

Metabolik sendrom ve hipogonadizm arasındaki karmaşık ilişki, tip 2 DM olan erkeklerde özellikle belirgindir (86-88). Tip 2 DM olan erkeklerin diyabetik olmayan bireylere kıyasla plazma testosteron düzeylerinin anlamlı olarak daha düşük olduğu

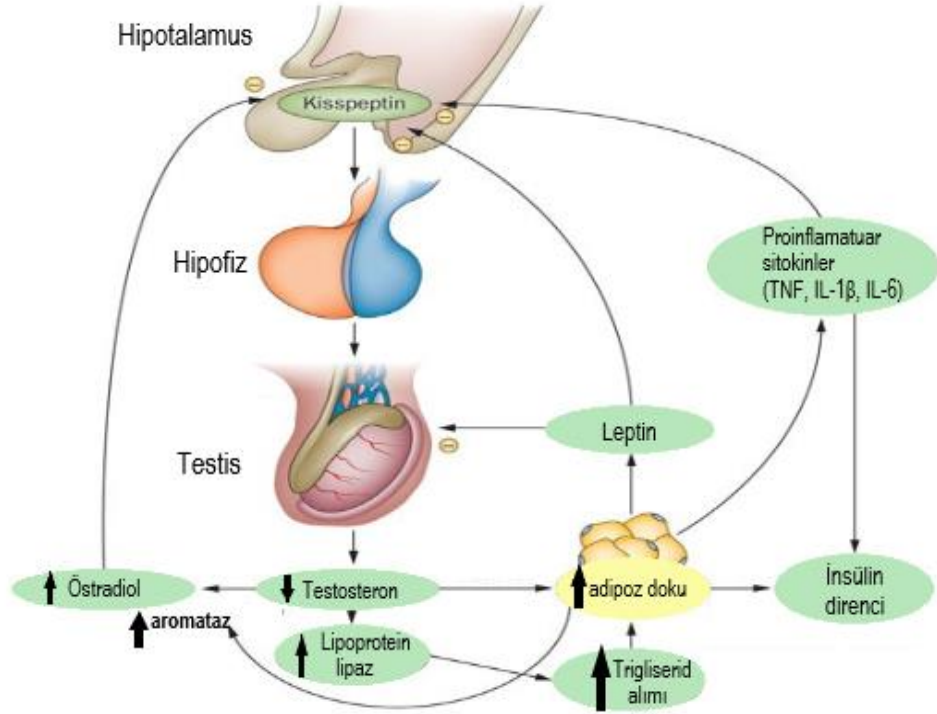
belirlenmiştir. Gerçekte, metabolik düzensizlikler ile geç gelişen erkek hipogonadizmi sıkı bir şekilde ilişkili olsa da, testosteron eksikliği tek başına yağ birikimini arttırarak ve glikoz metabolizmasını bozarak senaryoyu daha da kötüleştirebilir (87). Bu senaryo göz önüne alındığında, metabolik sendrom ve testosteron eksikliğinin erkeklerde tüm nedenlere ve kardiyovasküler nedenlere bağlı mortalite riskini bağımsız olarak arttırdığı söylenir (90-92). Deneysel çalışmalarda testosteron eksikliğinin erkeklerde insülin direncine yol açabileceği potansiyel mekanizmalar belirlenmiştir. Viseral yağ dokusu bu ilişkide önemli bir ara maddedir. Testosteron veya metaboliti östradiolün kas, karaciğer, kemik veya beyin gibi diğer dokular üzerindeki etkileri ve ayrıca vücut kompozisyonundan bağımsız etkileri de rol oynayabilir (86).

Erkeklerde aşırı yağ dokusu, testosteronun östradiole dönüşümünün artmasıyla ilişkilidir, bu da HPG eksenini baskılanması yoluyla sekonder hipogonadizme yol açabilir. Öte yandan, testiküler mikroçevre düzeyinde oksidatif stres, azalmış ve kusurlu spermatogenez ile sonuçlanabilir.

Obezite, adipositokinler ve kronik hipogonadal durum, yağ birikiminin kısır döngüsüne katkıda bulunan karmaşık bir patofizyolojik etkileşime sahiptir. Bu yağ birikimi testosteron üretiminde daha fazla azalmaya neden olur ve bu da ilave yağ birikimini teşvik eder (Şekil 3). Testosteron, esas olarak viseral yağda aktivitesi artan aromataz ile yağ dokusunda östradiole metabolize edilir. Östradiol doğrudan geri besleme ile HPG eksenini inhibe eder. Aromataz inhibitörleri ve klomifen gibi antiöstrojenler, bu bulguları destekleyen sekonder hipogonadizmi olan erkeklerde testosteron düzeylerini artırır (93, 94). Ayrıca, proinflamatuvar sitokinler TNF, IL 6 ve IL1 $\beta$  dahil olmak üzere adipositokinler, hem hipotalamus-hipofiz hem de testis seviyesinde testosteron salgılanmasını inhibe eder (95). Leptin genellikle GnRH salınımını uyarır, bununla birlikte adipositlerden aşırı leptinin üretildiği obezitede hipotalamus-hipofiz eksenini leptine dirençli hale getirir (96, 97). Ayrıca leptin, gonadotropinin testislerin Leydig hücreleri üzerindeki uyarıcı etkisini inhibe eder, böylece testosteron üretimini daha da azaltır (98).

Kisspeptin (Kiss1 tarafından kodlanan), hipotalamusta, LH, FSH ve testosteron salgılanmasına neden olan bir nöropeptit hormonudur. Kisspeptin, östrojenin hipotalamus üzerindeki inhibitör etkisinde önemli bir role sahiptir (99, 100). Östrojenler ve leptin

direnci nöronal kisspeptin yanıtını baskılar (101). Ooferektomi yapılmış sıçanlar kullanılarak yapılan bir araştırma, lipopolisakkarit gibi proinflatuar ajanların hipotalamusta Kiss 1 mRNA ekspresyonunu azaltmanın yanı sıra LH seviyelerini azalttığını göstermiştir (102).



**Şekil 3: Hipogonadal-obezite-adipositokin hipotezi**

Bu argüman obezitenin hipogonadizme neden olduğunu; ancak düşük testosteron durumunun da aslında farklı mekanizmalar yoluyla yağ kütlelerinde bir artışı teşvik ettiğini göstermektedir. Testosteron pluripotent kök hücrelerin miyositlere olgunlaşmasını teşvik ederken, testosteron eksikliği adipositlerin üretimine izin verir (103). Testosteron, lipoprotein lipazı inhibe eder ve böylece adipogenezi azaltır ve beta adrenerjik reseptörler yoluyla lipolizi artırır (104). Lipoprotein lipaz, dolaşımdaki TG serbest yağ asitlerine katalizlenmesini sağlar, bu da adiposit içine alımını kolaylaştırır. Daha sonra bunlar tekrar TG'lere dönüştürülür ve hücre içinde depolanır. Lipoprotein lipazın testosteron tarafından inhibisyonunun olmaması, serbest yağ asidi alımını ve adiposit olgunluğunu destekleyen TG depolamayı kolaylaştırır.

Adipokinlerden, leptin, adiponektin ve resistin gibi adiposit ürünlerinin ve ghrelin gibi bağırsak peptitlerinin, metabolik sendrom bileşenleri ile bozulmuş HPG

ekseni ilişkisinde rol oynadıkları görülmektedir. Böylece erkeklerde enerji dengesi ve üreme arasındaki etkileşimde çok önemli oldukları düşünülmektedir (105, 106). Gıda alımı, enerji tüketimi, yağ depolanması ve insülin sinyalizasyonunda görevli bir peptit olan leptinin artan konsantrasyonları, azalmış testosteron ile ilişkilidir (107). İnsülin duyarlılaştırıcı bir ajan olarak işlev gören bir molekül olan testiküler adiponektin geninin artmış aktivitesinin (107) hayvan modellerinde steroidogenez, spermatogenez, sertoli hücre fonksiyonu ve sperm motilitesi dahil cinsel olgunlaşma ile etkileşime girdiği gösterilmiştir (108). Aynı derecede önemli olarak, gıda arama ve yeme davranışının başlatılmasından sorumlu bir molekül olan ghrelin (109, 110), hipotalamik düzeyde GnRH inhibisyonu yoluyla dolaylı olarak LH salgılanmasını engelleyebilir (111). Gıda alımı ve enerji dengesinde görev alan tanımlanmış bir diğer peptid ise nesfatin-1'dir. Nesfatin-1'in de HPG ekseninde etkili olduğunu gösteren klinik çalışmalar mevcuttur (112-114).

#### **2.4. NESFATİN-1**

Nesfatin-1, nükleobindin 2 öncü proteininden türeyen ve leptinden bağımsız anorektik etkileri olan 82 aminoasitlik bir nöropeptittir (115-119). Lateral hipotalamusta, arkuat , paraventriküler ve supraoptik çekirdekler dahil olmak üzere farklı hipotalamus bölgelerinde bulunur ve gıda alım kontrolü ve metabolizmasında önemli bir rol oynar (115-118).

Önceki çalışmalardan elde edilen veriler, nesfatin-1'in metabolik sendrom ve bileşenleri ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Obezite ve nesfatin-1 arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalar, plazma nesfatin-1 düzeylerinin VKİ, vücut ağırlığı ve yağ kütlesi ile ilişkili olduğunu ortaya koymuştur. Nesfatin-1'in periferik uygulamasının glikoz metabolizması üzerinde antihiperglisemik bir etkiye sahip olduğu kanıtlanmıştır. Nesfatin-1'in kardiyovasküler sistem üzerindeki etkileri incelendiğinde, nesfatin-1'in kan basıncını etkilediği ve periferik lipit birikiminde, hepatic lipit metabolizmasının düzenlenmesinde rol oynadığı gösterilmiştir. Bu nedenle nesfatin-1, metabolizmada düzenleyici olarak ve metabolik sendrom ve bileşenleri üzerinde etkilidir (120).

Enerji dengesi ve üremenin nöroendokrin regülasyonu sıkı bir şekilde birbirine bağlıdır. Besleme ve metabolizma esas olarak beyin tarafından düzenlenirken, üreme

HPG ekseninin koordineli ve etkin çalışmasıyla gerçekleştirilir. Çalışmalar, nesfatin-1'in, GnRH, resistin, adiponektin ve oreksin gibi gıda alımını ve enerji dengesini düzenleyen hormonlarla birlikte gonadal fonksiyonlarda önemli bir rol oynadığını göstermektedir (121-126).

Nesfatin-1 ayrıca pankreas ve testisler dahil olmak üzere çeşitli periferik dokularda da lokalizedir (112). Bununla birlikte, nesfatin-1'in testis fonksiyonları için önemi ile ilgili çeşitli hayvan çalışmaları bulunmaktadır (113, 114). Klinik öncesi çalışmalar, negatif enerji dengesine yol açan koşulların pubertal gelişim sürecini olumsuz etkilediği, hipotalamik nukleobindin2 mRNA ve protein seviyelerini azalttığını göstermiştir (112). Ayrıca bir başka çalışmada yetişkin farelerde in vitro olarak nesfatin-1 ile tedavi edilen testislerde insülin reseptör proteinlerinin ekspresyonunun arttığı görülmüştür. Bu artışla önemli ölçüde ilişki gösteren testosteron üretiminde artış, testislerde apoptozun inhibisyonu, hücre proliferasyonunda artış ve spermatogenezde artış gözlenmiştir (114). Bu sonuçlar nesfatin-1'i HPG eksen üzerinde etki eden, gıda alımını, enerji tüketimini ve üreme fonksiyonlarını düzenleyen hipotalamik bir nöropeptit olarak ortaya koymaktadır.

## 2.5. KISSPEPTİN

Kisspeptinleri kodlayan gen KISS1, orijinal olarak 1996'da insan malign melanomunda metastaz baskılayıcı gen olarak tanımlanmıştır (127). Amerika Birleşik Devletleri'nin Hershey kentinde keşfedildiği için, gen, kasabada üretilen ünlü çikolata "Kisses" in adını almıştır. KiSS1'deki SS, bunun bir 'baskılayıcı dizisi' (suppressor sequence) olduğunu ifade eder. KISS1 geni 1q32 kromozomuna lokalizedir ve ilk ikisi ifade edilmeyen dört eksonu vardır. Bu gen 145 aminoasit içeren öncül proteini kodlar. Bu öncül protein ise C-terminallerinde ortak RF-amid (Arg-Phe-NH<sub>2</sub>) sekansı taşıyan, farklı aminoasit dizileri içeren peptitlere dönüşür. (Kiss-10, Kiss-13, Kiss-14 ve Kiss-54) (128,129). Bu peptitler toplu olarak kisspeptinler olarak adlandırılmaktadır (129). Günümüzde KISS1R olarak adlandırılan kisspeptin reseptörü ilk olarak 2001 yılında orphan G-protein bağlı reseptör 54 olarak fare beyinde ve hemen ardından insan beyinde tanımlanmıştır. Ardından ismi AXOR12 ve hOT7T175 olarak değiştirilmiş ve en son olarak KISS1R olarak adlandırılmıştır (130-132). Bu reseptör insan ve fare beyinde lokalize

edilmiştir ve %80 homolog olduğu görülmüştür. KISS1R, 396 amino asitlik bir reseptördür ve rhodopsin ailesinin bir üyesidir (129). Kisspeptin reseptörüne bağlandığı zaman fosfolipaz-C aktivasyonu ve inositol-trifosfat aracılığı ile hücre içi  $Ca^{++}$  artar ve protein kinaz C aktive olur (132,133). Kisspeptinin etkileri bu şekilde ortaya çıkar.

Kisspeptin ve Kiss1R'nin çeşitli dokularda eksprese edildiği bildirilmiştir. Kemirgenlerde ekspresyonu, plasentada ve merkezi sinir sisteminde en yüksektir, burada en yüksek seviyeler hipotalamusta ve hipofizde, aynı zamanda beyin sapı, korteks ve serebellumda saptanmıştır (130,132). Aynı zamanda, adipoz dokuda, pankreasta, karaciğerde, ince bağırsakta, periferik kan lenfositlerinde, testislerde, lenf düğümlerinde, insan aortunda, koroner arterlerde ve umbilikal venede, over, prostat ve plasentada eksprese olduğu saptanmıştır (130,132,134). Bu farklı dokulardan salınımı, üreme aksının değişik basamaklarında düzenleyici rolü olabileceğini düşündürmektedir. Kisspeptin, ergenliğin başlangıcında, seks hormonu aracılı gonadotropin salgılanmasının düzenlenmesi ve doğurganlığın kontrolü için önemli bir düzenleyici olarak kabul edilmektedir (135). Kisspeptin, KISS1R üzerinden etki ederek doğrudan GnRH nöronlarını uyarır, böylece GnRH portal dolaşıma salınarak LH ve FSH nin ön hipofizden salgılanmasını tetikler (136). Kisspeptin uygulamasının maymunlarda testosteron salınımı üzerindeki hCG etkilerini güçlendirdiği görülmüştür (137). Benzer şekilde, subkutan kisspeptin uygulamasının premenopozal kadınlarda LH düzeylerinde artışa neden olduğu saptanmıştır (138). Kisspeptin enjeksiyonlarından sonra hipotalamik amenoreik kadınlarda da yüksek cinsiyet hormonu düzeyleri gözlenmiştir (138). Ayrıca, hamsterlarda daha yüksek hipotalamik kisspeptin aktivitesinin artan cinsel aktivite ile ilişkili olduğu bulunmuştur (139). Bu bulgular kisspeptinin her iki cinste de üreme fonksiyonlarını etkilediğini göstermektedir.

### **2.5.1. Kisspeptinin Metabolizma ve Üreme Fonksiyonları ile İlişkisi**

İnsan üreme fonksiyonu, hem obeziteden hem de yetersiz beslenmeden etkilenir. Kisspeptin, enerji depolarını algılar ve bu bilgiyi GnRH'nin pulsatil sekresyonuna çevirerek beslenme /metabolik durum ve üreme arasında bir bağlantı sağlayabilir (135). Örneğin, kronik yetersiz beslenmeye maruz bırakılan farelerle



yapılan bir çalışmada, Kiss1 mRNA gen ekspresyonunda ve gonadotropinlerin salgılanmasında azalma saptanmıştır. Bu farelerde düşük olan gonadotropin ve seks steroid seviyelerinin kisspeptin uygulaması sonrası arttığı gözlenmiştir (140). GnRH salgısının azalmasının, obezitede ve tip 2 DM'li erkeklerde gözlenen testosteron düşüklüğünün bir nedeni olduğu düşünülmektedir (141). Streptozosin ile deney farelerinde oluşturulan bir diyabet modelinde, hipotalamik Kiss1 mRNA düzeyleri, gonodotropin düzeyleri ve seks steroid düzeyleri düşük bulunmuştur. Ancak kisspeptin tedavisi ile bu bulguların düzeldiği saptanmıştır (142). Bu, azalan kisspeptin sekresyonunun obezite ve diyabetli hastalarda hipogonadotropik hipogonadizm için potansiyel bir mekanizma olması olasılığını arttırmaktadır (143). Gerçekten, kisspeptin-10 uygulaması, tip 2 diyabetli hipogonadal erkeklerde LH salgılanmasını arttırmıştır (143, 144). Bu çalışmalar hem hayvan modellerinde hem de insanlarda enerji metabolizması üzerinde etkili olan kisspeptinin HPG ekseninin güçlü bir uyarıcısı olduğunu göstermektedir.

## **2.6. 5-ALFA REDÜKTAZ ENZİMİ**

5AR enzimi 1950'lerin sonlarında ratların karaciğer kesitlerinde keşfedilmiştir (145). 1970'lere gelindiğinde, enzimin normal cinsel gelişimdeki biyokimyasal önemi embriyoloji ve insan genetiği üzerine yapılan çalışmalarla gösterilmiştir. 5AR izoenzimini kodlayan 5AR geni ilk kez 1989 yılında *Xenopus laevis* türünün oositlerinde bulunmuştur. İnsan dokusunda ise 1990'da Andersson ve Russell tarafından prostat dokusunda uygulanan cDNA çapraz hibridizasyon taraması ile saptanmış ve steroid 5AR alfa polipeptid 1 (SRD5A1) geni olarak isimlendirilmiştir (146). 1991 yılında ilk tespit edilen genle benzer fonksiyon gören ve benzer nükleotid yapısına sahip ikinci 5AR izoformu kültüre edilmiş insan prostat dokusundan izole edilmiş, bu enzimi kodlayan gen de SRD5A2 olarak isimlendirilmiştir (147).

Dihidrottestosteron (DHT) testosteronun aktif metaboliti olarak bilinmektedir. Testosteronun etkin hale gelebilmesi ve dokular üstünde androjenik etki gösterebilmesi için 5AR enzimi ile DHT'ye dönüşmesi gerekir (Şekil 4). 5AR enzimi testosteron, progesteron ve deoksikortikosteronu sırası ile periferik dokularda 5-alfa

dihidrotestosteron (DHT), 5-alfa dihidroprogesteron ve 5-alfa dihidrodeoksikortikosterona metabolize etmektedir (148).

DHT androjen reseptörü (AnR) ile etkileşime girer. AnR-DHT kompleksi sitoplazmadan nükleusa geçer ve AnR regülatuar genlerin transkripsiyonunu aktive eder (149). Bu mekanizma ile DHT intrauterin dönemde prostat bezinin, ve erkek dış genital yapısının (penis/skrotum), puberte döneminde ise yüz ve vücut tüylerinin gelişimini sağlar. DHT akne, hirsutizm, erkek tipi kellik, benign prostat hipertrofisi (BPH) ve prostat kanserinde de rol oynar (150). Ayrıca DHT AnR'ne testosterona göre 2-5 kat daha yüksek afinite ile bağlanır ve 10 kat daha kuvvetli bir şekilde reseptörü indükler (151).



**Şekil 4: Testosteronun 5-alfa redüktaz ile dihidrotestosterona dönüşümü**

5AR enziminin 3 adet subtipi vardır (152). Tip 2 izoenzimi primer olarak prostatta ve üreme sistemi dokularında bulunurken tip 1 ise en fazla adipoz doku olmak üzere vücutta daha yaygın bulunmaktadır. Son yıllarda keşfedilen tip 3'ün ise düz kas ve prostat gibi androjen bağımlı dokuların dışında beyin, kalp ve diğer organlarda da olduğu gösterilmiştir (152).

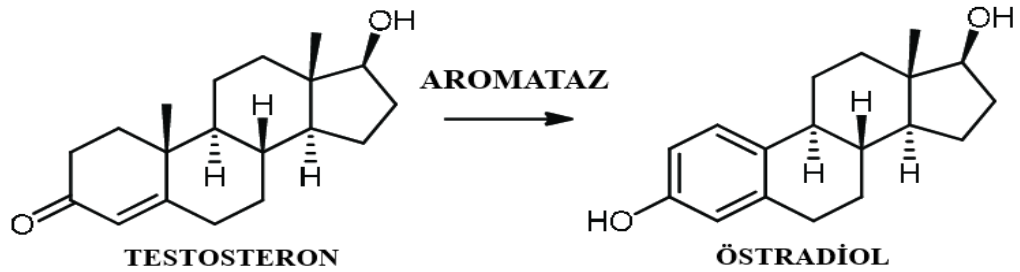
Benign prostat hiperplazisi ve prostat kanseri tedavisinde kullanılan 5AR inhibitörü ilaçların DHT düzeylerini düşürerek etki ettiği bilinmektedir (153). Klinik kullanım için hali hazırda bulunan iki preparattan finasterid sadece tip 2, dutasterid ise tip 1 ve tip 2 inhibitörüdür. 5AR enzimi inhibisyonu ile serum DHT düzeyinin finasterid ile %70, dutasterid ile %90–95'e kadar düştüğü saptanmıştır (153). 5AR enzimlerinin insülin duyarlılığına olan etkilerinin değerlendirildiği bir çalışmada sadece 5AR-2'nin inhibisyonuna kıyasla 5AR-1 ve 5AR-2'nin birlikte inhibisyonunun vücut ağırlığında artış, insülin duyarlılığında azalma ile sonuçlandığı görülmüştür (154). Bu durum 5AR-1 enzimi eksik olan farelerin bozulmuş metabolik profilini gösteren bir yayın tarafından desteklenmektedir (155). Bu veriler, insanlarda metabolik sinyali düzenlemede daha önce bilinmeyen bir 5AR-1 rolünü

vurgulamakta ve erkeklerde 5AR inhibisyonunun metabolik sekellerini detaylandırmaktadır. Bu metabolik etkilere, büyük olasılıkla 5AR-1'in başlıca ifade edildiği yağ dokusu dahil olmak üzere periferik dokular aracılık eder. Dolayısıyla bu etkileri temel olarak 5AR-1'in inhibisyonuna ve bunun sonucu olarak değişen doku steroid konsantrasyonlarına bağlanır (154). Bu sonuçlar düşük testosteron düzeyleri ile metabolik sendrom birlikteliğinde 5AR tip 1 enziminin rolünü incelemeye değer kılmaktadır.

## 2.7. AROMATAZ ENZİMİ

Aromataz enzimi, sitokrom p450 enzim kompleksine ait (CYP19A1) 19 karbonlu androjenlerin 18 karbonlu östrojenlere dönüşümü sırasında birbirini izleyen üç hidroksilasyon basamağını katalizleyen bir enzimdir. Östrojen sentetaz olarak da bilinen aromataz, östrojen biyosentezinin anahtar bir enzimidir. Östradiol vücutta üretilen en güçlü östrojendir. Testosterondan, aromataz ile östrondan veya 17b-hidroksisteroid dehidrojenazdan sırasıyla sentezlenir (Şekil 5). Erkeklerde toplam östradiol üretim hızı günde 35-45 mikrogramdır (0,130-0,165 mol) ve bunun yaklaşık %20 si doğrudan testisler tarafından üretilmektedir (156,157).

Aromataz enziminin overler, plasenta, hipotalamus, karaciğer, kas, yağ doku ve kanserleşmiş meme dokusu dahil olmak üzere birçok organda üretimi meydana gelmektedir. Bu enzimin üretimi sitokinler, cAMP, gonadotropinler, büyüme faktörleri ve glukokortikoidler gibi birçok faktörün kontrolü altındadır (158).



Şekil 5: Aromataz enzimi ile androjen östrojen dönüşümü

FSH öncelikle inhibin kontrolü altında olmasına rağmen dolaşımdaki östradiolün erkeklerdeki FSH seviyesi üzerine önemli etkisi vardır (159). Aromataz inhibitörleri FSH seviyesini arttırarak ögonadal erkeklerde potansiyel olarak sperm üretimini uyarabilir (159,160). Pavlovich ve arkadaşları yaptıkları çalışmalarında

infertil vakaların yüksek östradiol ve düşük testosteron seviyesine sahip olduğunu ve bunun sonucu olarak testosteron/östradiol oranının fertil bireylerden daha düşük olduğunu, fertil vakalarda testosteron/östradiol oranının 14.5 infertil vakalarda ise bu oranın 6.9 olduğunu belirtmişlerdir. (161). Aynı çalışmada araştırmacılar 45 hastaya 5 ay süreyle aromataz inhibitörü vermiş ve tedaviden önce 5.0 olan testosteron/östradiol oranının tedaviden sonra 12.7'ye yükseldiğini saptamışlardır. Bazı erkeklerde ciddi kusurlu sperm üretimi ile birlikte düşük serum testosteron ve yüksek östradiol düzeyi ile seyreden aşırı aromataz aktivitesi vardır (161).

Obezite, adipositlerde aromataz enziminin ekspresyonunu artırır ve bu da androstenedion ve testosteronun östrona ve östradiole dönüşümünü artırır. Sonuçta dolaşımdaki testosteron seviyesinde azalma adiposit hipertrofisine ve testosteron eksikliğinin daha da kötüleşmesine neden olur. Aromatizasyon sonucu artan östrojenler hipotalamo-hipofiz düzeyinde negatif geri beslemeye neden olarak testosteron seviyelerini daha da düşürür (162). Aromataz inhibisyonunun obez erkeklerin östradiol düzeylerini düşürürken, düşük serum testosteron ve LH düzeylerini arttırdığı klinik çalışmalarla da ortaya konulmuştur (163-165).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. HASTA VE KONTROL GRUBUNUN BELİRLENMESİ

Çalışmaya Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları polikliniğine başvuran hastalardan fizik muayene ve laboratuvar ölçümleri ile metabolik sendrom tanısı alan ancak hipogonadizmi olmayan 26 erkek, metabolik sendromu ve sekonder hipogonadizmi olan 26 erkek ve kontrol grubu olarak 26 sağlıklı erkek çalışmaya dahil edildi.

Çalışmaya 25-65 yaş arası, aktif viral hepatiti olmayan, aktif HIV enfeksiyonu olmayan, kronik obstrüktif akciğer hastalığı veya astım tanısı olmayan, aktif enfeksiyonu olmayan, kanser tanısı olmayan, kalp yetmezliği, kronik böbrek yetmezliği, kronik karaciğer yetmezliği ya da sirozu olmayan katılımcılar dahil edildi.

Metabolik sendrom tanısı için NCEP ATP III kılavuzunda yer alan metabolik sendrom tanı kriterleri (Tablo 1) kullanılmıştır. Buna göre 5 kriterden en az 3 tanesini sağlayan kişiler metabolik sendrom olarak tanımlandı. Uygun klinik belirti ve bulguları olan hastalardan total ve serbest testosteron düzeyi düşük olanlar hipogonadizm tanısı aldı. Tüm katılımcıların serbest testosteron düzeyleri, total testosteron, SHBG ve albümin kullanılarak Vermeulen formülü ile (<http://www.issam.ch/freetesto.htm>) hesaplandı (80). Hormon analizlerinin yapıldığı Roche Cobas 8000 cihazının referans aralığına göre total testosteron için alt sınır 20-49 yaş aralığında 2,49 ng/mL, 50 yaş ve üzerindeki için 1,93 ng/ml olarak belirlendi. Yine cihazın referans aralıklarına göre hesaplanmış serbest testosteron düzeyi için alt sınır 20-49 yaş aralığında 0,19 nmol/L, 50 yaş ve üzeri için ise 0,16 nmol/L olarak belirlendi. Yaşa göre uygun alt sınırdan düşük değerler testosteron düşüklüğü olarak kabul edildi. Beraberinde hipogonadizm semptomları da olanlara hipogonadizm tanısı konuldu. Hipogonadizm semptomlarını objektif ve kantitatif olarak ölçeklendirmek için tüm katılımcılara AMS klinik değerlendirme formunun Türk Androloji Derneği'nin resmi internet sitesinden erişilebilen Türkçe versiyonu uygulandı (166).

Hipogonadizmi olan katılımcılar yeni tanı alan ve henüz buna yönelik tedavi başlanmamış hastalardan seçildi. Androjen preparatları, gonadotropin analogları,

aromataz inhibitörleri, 5AR inhibitörleri kullanımı olan kişiler çalışmaya dahil edilmedi. HbA1c değeri 9 ve üzeri olan hastalar glukotoksisitenin sonuçları etkilememesi ve çalışma grubunun homojenliğini korumak adına çalışmaya dahil edilmedi.

Kontrol grubu bilinen herhangi bir hastalığı olmayan, herhangi bir ilaç kullanım öyküsü olmayan ve NCEP ATP III metabolik sendrom tanı kriterlerini karşılamayan sağlıklı gönüllülerden seçildi.

### **3.2. ÖLÇÜMLERİN YAPILMASI VE ÖRNEKLERİN TOPLANMASI**

Çalışmaya dahil edilen tüm katılımcıların boy, kilo, VKİ, bel çevresi ölçümleri alındı. Boy ölçümü şapka ve ayakkabı olmadan standart boy cetveli ile yapıldı. Vücut ağırlığı (kg) standart baskülle ölçüldü. Ölçüm sırasında hastaların üzerinde ağırlık yapabilecek aksesuarları (palto, mont, ayakkabı gibi) çıkarıldı. Bel çevresi ölçümü; ayakta ekspiryum sonunda, iliak krest ile 12. kosta arasında, orta noktadan yere paralel bir düzlemde cilt üzerinden bel çevresine sarılan bir mezura yardımıyla yapıldı.

Tüm katılımcıların açlık kan şekeri, açlık insülin, total kolesterol, LDL, HDL, TG, VLDL, albumin, SHBG, total testosteron, LH, FSH, TSH, serbest T3, serbest T4, adrenokortikotropin hormonu (ACTH), kortizol, prolaktin, büyüme hormonu (BH), insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1), östradiol, kreatinin, alanin aminotransferaz (ALT) ve hemogram analizleri venöz kan örneklerinden yapıldı. HOMA-IR indeksi [açlık plazma insülin X açlık kan şekeri (mg/dL)/405] formülü kullanılarak her hasta için hesaplandı ve HOMA-IR  $\geq 2.5$  üzerindeki değerler insülin direnci olarak değerlendirildi (60).

Kan örnekleri en az 8 saatlik açlık sonrası, sabah 08.00-09.00 saatleri arasında alındı. Biyokimyasal ve hormonal analizler için jelli vakumlu tüpler, hemogram ve ACTH için EDTA'lı tüpler kullanıldı. Kan örnekleri alındıktan hemen sonra laboratuvara ulaştırıldı. Testosteron ve diğer hormonlar Roche Cobas 8000 cihazında elektrokemilüminesans immunoassay yöntemiyle analiz edildi.

### 3.3. KAN ÖRNEKLERİNDEN LÖKOSİT İZOLASYONU

Kontrol ve hasta gruplarından kan örnekleri 2'şer adet 2 ml'lik hemogram tüpüne alınacak ve aynı gün lökosit izolasyonu için Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalında işleme tabi tutuldu. 3 adet hemogram tüpündeki toplam 4 ml kan örneği 15 ml'lik santrifüj tüpüne aktararak son hacim 10 ml'ye RBC lizis tamponu (89,9 gr NH<sub>4</sub>Cl; 10 gr KHCO<sub>3</sub>; 2 ml 0,5 M EDTA) eklenerek tamamlandı. Santrifüj tüpleri santrifüj cihazına yerleştirilerek 2500 rpm'de 10 dk santrifüj edildi. Santrifüj işlemi sonrasında tüp içerisindeki süpernatant kısım uzaklaştırıldı ve kalan pelet üzerine 10 ml RBC lizis tamponu tekrar eklendi. Tüpler tekrar santrifüj cihazına yerleştirilerek 2500 rpm'de 10 dk santrifüj edildi. İkinci santrifüj işleminden sonra da tüplerin içindeki süpernatant kısım uzaklaştırıldı ve pelet üzerine 10 ml RBC lizis tamponu eklendi. Tüpler tekrar santrifüj işlemine tabi tutuldu. Bu işlemler temiz bir pelet elde edilene dek 3 ya da 4 kez tekrarlandı. En son aşamada, tüplerin içinde kalan temiz pelet üzerine 500 µl trizol kimyasalı eklendi ve örnekler 1,7 ml'lik mikrosantrifüj tüplerine mikropipet yardımı ile aktarıldı. Örnekler RNA izolasyonu işlemine dek -20°C'deki derin dondurucuda saklandı.

### 3.4. KAN ÖRNEKLERİNDEN RNA İZOLASYONU

Kontrol ve hasta örneklerinden RNA izolasyonu "Trizol ile RNA izolasyonu" protokolü uygulanarak gerçekleştirildi. Trizol ile RNA izolasyonu protokolü aşağıda belirtilen sıra ile uygulandı.

1-Bir önceki metotta -20°C'de trizol içerisinde saklanan örnekler derin dondurucudan çıkarılarak çözülmesi sağlandı ve oda sıcaklığında 10 dk inkübasyona bırakıldı.

2-1,7 ml'lik mikrosantrifüj tüpleri içerisindeki homojenat üzerine 100 µl kloroform eklendi ve mikropipet yardımıyla pipetaj yapılarak oda sıcaklığında 15 dk inkübe edildi.

3-İnkübasyon süresinin ardından tüpler +4°C'ye ayarlanmış soğutmalı santrifüjde 15.000 rpm'de 20 dk santrifüj edildi.

4-Santrifüj işleminden sonra tüpler içerisinde oluşan en üstteki renksiz/şeffaf faz mikropipet yardımı ile alınarak temiz ve steril mikrosantrifüj tüpüne aktarıldı. Renksiz ve şeffaf bu faz RNA'nın bulunduğu faz oldu.

5-Toplanan bu fazın üzerine 500 µl izopropanol yavaş yavaş eklendi ve pipetaj yapıldı. Ardından örnekler 10 dk oda sıcaklığında bekletildi.

6-İnkübasyon süresinin ardından tüpler +4°C'ye ayarlanmış soğutmalı santrifüjde 15.000 rpm'de 20 dk santrifüj edildi.

7-Santrifüj işleminden sonra tüpler içerisindeki süpernatant kısım uzaklaştırıldı ve pelet üzerine 500 µl %70'lik soğuk etanol eklendi.

8-Tüpler tekrar +4°C'ye ayarlanmış soğutmalı santrifüjde 15.000 rpm'de 10 dk santrifüj edildi ve santrifüj işleminden sonra tüplerin içerisindeki süpernatant atıldı. Tüplerin kapakları açılarak ortamda kalan fazla alkolün buharlaşması sağlandı.

9-Son olarak pelet üzerine 40 µl RNaz-DNaz içermeyen su eklenerek RNA'lar homojenize edildi.

10-RNA örnekleri diğer bir deney aşamasına kadar saklanmadan önce, RNA'ların kalitesi ve konsantrasyonu nanodrop cihazı ile tespit edildi. Nanodrop cihazında öncelikle 1 µl RNaz-DNaz içermeyen su cihazın kaidesi üzerine damlatıldı ve körleme yapıldı. Ardından kontrol ve hasta RNA örneklerinden de sırasıyla 1 µl alınarak nanodrop cihazına aktarılacak ve örneklerin hem konsantrasyon hem de saflık değerleri ölçülüp, kayıt altına alındı.

### **3.5. RNA'DAN KOMPLEMENTER DNA (cDNA) SENTEZİ**

Kontrol ve hasta örneklerinden cDNA sentezi ticari kit yardımı ile ilgili kitin protokolü baz alınarak gerçekleştirildi. Araştırmamız için "VitaScript FirstStrand cDNA Synthesis Kit"(PCCSKU1301) ticari kiti ile oligo d(T) primeri ve revers transkriptaz enzimi (RT) kullanılarak 96 well plakala ile RT-PCR (StepOne Plus Real-Time PCR, Applied Biosystem) cihazı aşağıdaki tabloda belirtildiği gibi cDNA reaksiyon karışımı hazırlanacaktır. 1 µg RNA örneği olacak şekilde her örnek için hesaplanan oranda RNA örneği üstüne kit bileşenleri aşağıda belirtilen oranlarda eklenmiştir.

#### **cDNA reaksiyonu için gerekli reaksiyon karışımı bileşenleri**

- 5X VS Reaction buffer: 4 µl
- VitaScript™ Enzyme Mix : 1 µl
- Total RNA 1-6 µl
- Nuclease-Free water 20 µl ye tamamlamıştır.



Karışım hazırlandıktan sonra cDNA sentezi için tüpler 42°C' de 1 saat inkübe edilmiş ve inkübasyonun ardından enzimi inhibe etmek için tüpler 80°C'de 10 dakika bekletilmiştir. Sentezlenen cDNA'lar, gerçek-zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) işlemine dek -20°C'de muhafaza edildi.

### **3.6. GERÇEK ZAMANLI (REAL TIME) PCR YÖNTEMİ İLE AROMATAZ VE 5-ALFA REDÜKTAZ TİP 1 ENZİMLERİNİN GEN EKSPRESYONLARININ BELİRLENMESİ**

Gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (PCR), gen ekspresyon ürününün kantitasyonu amacıyla kullanılan hassas moleküler bir metottur. Bu yöntem sayesinde, RNA örnekleri kalitatif ve kantitatif olarak kısa sürede analiz edilebilmekte, çok sayıda örnek son derece düşük kontaminasyon riski ile güvenle çalışılabilmektedir. Gerçek zamanlı PCR'de ürünlerin analizi reaksiyon esnasında yapılmaktadır. Bu nedenle, agaroz jel elektroforezi, PCR ürününün mor ötesi ışık altında görüntülenmesi gibi işlemlerin uygulanmasına gerek kalmamaktadır. Bu çalışmada da 96 kuyucuklu mikropilaya okuyabilen gerçek-zamanlı PCR sistemi kullanıldı.

Gerçek zamanlı PCR cihaz sistemi, amplifikasyon ürünlerinin artışını eş zamanlı olarak takip edebilmektedir. Oldukça hızlı ısıtma ve soğutma kapasitesi sayesinde, tek bir grup için aynı anda 96 gen ekspresyonunu, 30--45 PCR döngüsü olacak şekilde, yaklaşık olarak bir buçuk saat içinde yapabilmektedir. Araştırmamızda, bu sistem için, SYBR Green metodu kullanılmıştır. SYBR Green boyası çift sarmal DNA'nın küçük girintisine bağlanan ve oldukça uzun süre dayanıklılığını kaybetmeyen bir boyadır (30 amplifikasyon döngüsü sonrası aktivitesinin yalnızca %6'sını kaybeder). Ancak bu çalışmada kullandığımız modifiye edilmiş SYBR Green boyası DNA'nın hem büyük hem de küçük girintisine bağlanmaktadır. Uyarılma ve ışık saçma dalga boyları cihazın optik filtre setine uymaktadır. Amplifikasyon öncesi reaksiyon karışımı denatüre edilmiş DNA'yı, primerleri ve boyayı içerir. Bağlanmamış olan boya az miktarda floresan yayarak, daha sonraki bilgisayar analizlerinden çıkarılan, minimum arka fon floresan sinyalini oluşturur. Primerlerin bağlanması ile az sayıdaki boya molekülü çift sarmal DNA'ya bağlanır. DNA'ya bağlanmayla birlikte, SYBR Green moleküllerinin uyarılması

sonucu saçılan ışık miktarı etkili şekilde artar. Uzama aşaması esnasında çift sarmal DNA oluştuğça, daha fazla sayıda boya molekülleri DNA'ya bağlanır. Reaksiyon devamlı denetlenerek, florandaki artış eş zamanlı olarak bilgisayar ekranından izlenir.

Araştırmamızda, gerçek-zamanlı PCR işleminde, "aromataz" ve 5-alfa redüktaz 1" genlerinin mRNA düzeyindeki gen ekspresyonu değişimi araştırılacaktır. Bu nedenle ilk olarak, bu genlere ait forward ve reverse primer dizileri ticari olarak dizayn ettirilmiştir. Sonuçların normalizasyonu için housekeeping gen olan Beta-aktin geni kullanılmıştır. Reaksiyon aşamasında, 96-kuyucuklu plakadaki her bir kuyucuk başına "5 µl SYBR Green", "6.5 µl moleküler biyolojik saflıkta su", "1.5 µl cDNA", "1 µl Forward Primer" ve "1 µl Reverse Primer" kullanılarak reaksiyon karışımı hazırlanmıştır. Hazırlanan reaksiyon karışımları 96-kuyucuklu plakaya aktarılacak ve plakanın yüzeyi ticari olarak elde edilen şeffaf yapışkan etiketle kapatılmıştır. Gerçek-zamanlı PCR cihazına yüklenen plaka, 95°C'de 10 dk, 40 döngü olacak şekilde 95°C'de 15 sn ve 60°C'de 10 dk olacak şekilde amplifiye edilmiştir.

### **3.7. ENZİM BAĞLI İMMÜNOSSORBENT ANALİZİ (ELIZA) YÖNTEMİ İLE KİSSPEPTİN, NESFATİN-1 AROMATAZ VE 5-ALFA REDÜKTAZ TİP 1 KONSANTRASYONLARININ BELİRLENMESİ**

Araştırmamızda, kontrol ve hasta gruplarından elde edilen venöz kan örnekleri içerisinde jel bulunan kırmızı kapaklı biyokimya tüpüne aktarılmıştır ve 2500 rpm'de 10 dk santrifüj edilmiştir. Santrifüj sonrasında meydana gelen serumlar 1,7 ml'lik mikrosantrifüj tüpüne mikropipet yardımı ile aktarılacak ve ELIZA deneyi gerçekleşene dek -200C'deki derin dondurucuda saklanmıştır.

Kontrol ve hasta serum örneklerinden Aromataz, 5-alfa redüktaz 1, Kisspeptin ve Nesfatin-1 miktarını belirlemek için gerekli ELIZA kitleri ticari olarak elde edilecek ve ilgili kitlerin protokolleri uygulanarak analiz işlemleri gerçekleştirilmiştir.

### 3.8. VERİLERİN İSTATİSTİKSEL ANALİZİ

Yapılan güç analizi sonucunda; gruplar arasında elde edilebilecek olan etki büyüklüğünün kuvvetliye yakın ( $d=0,7$ ) olacağı varsayıldığında her grup için en az 26 kişi (toplamda en az 78 kişi) ile %95 güvenle %80 güce ulaşılabildiği hesaplanmıştır. Veriler SPSS 25.0 (IBM SPSS Statistics 25 software (Armonk, NY: IBM Corp.)) paket programıyla analiz edilmiştir. Sürekli değişkenler ortalama  $\pm$  standart sapma ve kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak verilmiştir. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testi ile incelenmiştir. Parametrik test varsayımları sağlandığında bağımsız grup farklılıkların karşılaştırılmasında Tek yönlü varyans analizi (post hoc: Tukey testi); parametrik test varsayımları sağlanmadığında ise bağımsız grup farklılıkların karşılaştırılmasında Kruskal Wallis varyans analizi (post hoc: Bonferroni Düzeltmeli Mann Whitney U testi) kullanılmıştır. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Kikare analizi kullanılmıştır. Ayrıca sürekli değişkenlerin arasındaki ilişkiler Spearman ya da Pearson korelasyon analizleri ile incelenmiştir.  $p<0.05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

## 4. BULGULAR

Bu çalışmaya Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları polikliniğine başvuran erkeklerden dahil edilme kriterlerimize göre toplam 78 kişi çalışmaya alındı. Metabolik sendrom ilişkili hipogonadizmi olan 26 kişi (grup 1), metabolik sendromu olan 26 kişi (grup 2) ve sağlıklı 26 kişi (grup 3) olmak üzere 3 grup oluşturuldu. Tüm katılımcıların 15'inde (%19,2) Tip 2 DM, 15'inde (%19,2) hipertansiyon, 50'sinde (%64,1) dislipidemi saptandı. Metabolik sendrom bileşenleri açısından gruplar tablo 4'te incelenmiştir. Buna göre grup 1'de 9 kişide (34,6) Tip 2 DM, 5 kişide (%19,2) hipertansiyon ve 25 kişide (%96,2) dislipidemi saptanmıştır. Grup 2'de 6 kişide (%23,1) Tip 2 DM, 10 kişide (%38,5) hipertansiyon, 25 kişide (%96,2) dislipidemi saptanmıştır. Grup 3 sağlıklı kişilerden oluşturulduğu için bu hastalıkların hiçbiri bulunmamaktadır.

**Tablo 4: Metabolik sendrom bileşenlerinin gruplar arası dağılımı**

			<b>Grup 1</b>	<b>Grup 2</b>	<b>Grup 3</b>	<b>Total</b>
		<b>sayı</b>	<b>26</b>	<b>26</b>	<b>26</b>	<b>78</b>
<b>Tip 2 DM</b>	yok	sayı	17	20	26	63
		grup içinde %	%65,4	%76,9	%100	%80,8
	var	sayı	9	6	0	15
		grup içinde %	%34,6	%23,1	%0	%19,2
<b>Hipertansiyon</b>	yok	sayı	21	16	26	63
		grup içinde %	%80,8	%61,5	%100	%80,8
	var	sayı	5	10	0	15
		grup içinde %	%19,2	%38,5	%0	%19,2
<b>Dislipidemi</b>	yok	sayı	1	1	26	28
		grup içinde %	%3,8	%3,8	%100	%35,9
	var	sayı	25	25	0	50
		grup içinde %	%96,2	%96,2	%0	%64,1

Katılımcıların çalışma için kan örnekleri alındığı sıradaki yaş, VKİ, bel çevresi ölçümleri Tablo 5'te sunulmuştur.

**Tablo 5: Klinik özelliklerin gruplar arası analizi**

	<b>Grup 1</b>	<b>Grup 2</b>	<b>Grup 3</b>	
	Ort ± SD	Ort ± SD	Ort ± SD	p
<b>Yaş (yıl)</b>	36,8 ± 7,9	36,6 ± 9,7	33,5 ± 6,3	0,3
<b>VKİ (kg/m<sup>2</sup>)</b>	36 ± 6,3	34,2 ± 4,4	24,7 ± 1,5	<b>0,0001<sup>1</sup></b>
<b>Bel çevresi (cm)</b>	123,5 ± 18,7	114,1 ± 9,8	92,6 ± 6	<b>0,0001<sup>1</sup></b>

Ort:Aritmetik ortalama, SD:Standart deviasyon, VKİ:Vücut kitle indeksi

p:0,05 altındaki değerler istatistiksel olarak anlamlıdır.

<sup>1</sup>:İstatistiksel olarak anlamlı fark grup 1 ile 3 arasında ve grup 2 ile 3 arasındadır.

Açlık kan şekeri, açlık insülin, HOMA-IR, HbA1c, hemogloblin, kreatinin, ALT değerlerinin gruplara göre analizi Tablo 6'da sunulmuştur. Buna göre açlık kan şekeri, açlık insülin, HOMA-IR, TG, ALT ve SHBG değerleri 1. ve 2. gruplarda 3. gruba göre anlamlı derecede yüksek saptanmış olup HDL ise anlamlı derecede düşüktür (p=0,0001). İncelenen bu parametrelerde 1. ve 2. gruplar arasında ise istatistiksel bir fark bulunmamıştır. Total kolesterol grup 2'de en yüksek grup 3'te ise en düşük düzeyde bulunmuş olup 2. ve 3. gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0,005). Ancak total kolesterol için 1. grupla diğer gruplar arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır.

**Tablo 6: Gruplara göre laboratuvar bulguların analizi**

	<b>Grup 1</b>	<b>Grup 2</b>	<b>Grup 3</b>	
	Ort ± SD	Ort ± SD	Ort ± SD	p
<b>Açlık kan şekeri (mg/dL)</b>	112,4 ± 25,8	105 ± 23,3	91,3 ± 6,1	<b>0,0001<sup>1</sup></b>
<b>Açlık insülin (mU/L)</b>	21,5 ± 9,9	16,3 ± 9,1	8,4 ± 2,4	<b>0,0001<sup>1</sup></b>
<b>HOMA-IR</b>	5,9 ± 3,5	4,1 ± 2,4	1,8 ± 0,6	<b>0,0001<sup>1</sup></b>
<b>HbA1c (%)</b>	6,7 ± 1,1	6,8 ± 1,2	-	0,8
<b>Total kolesterol (mg/dL)</b>	192,9 ± 51	208,3 ± 53,6	166,4 ± 23,3	<b>0,005<sup>2</sup></b>
<b>HDL (mg/dL)</b>	38,1 ± 13,2	38,2 ± 6,5	48,8 ± 6	<b>0,0001<sup>1</sup></b>
<b>LDL (mg/dL)</b>	112,5 ± 42,6	125,8 ± 44,6	98,2 ± 21,6	0,05
<b>TG (mg/dL)</b>	244,5 ± 174,2	223,6 ± 96,9	95,8 ± 33,1	<b>0,0001<sup>1</sup></b>
<b>Kreatinin (mg/dL)</b>	0,8 ± 0,2	0,9 ± 0,1	0,8 ± 0,1	0,1
<b>ALT (IU/L)</b>	37,6 ± 19,6	40,9 ± 19,5	22,1 ± 8,6	<b>0,0001<sup>1</sup></b>
<b>Hemoglobin (g/dL)</b>	15,2 ± 1,1	20,9 ± 30	15,4 ± 0,5	0,5
<b>Lökosit (x10<sup>9</sup>/L)</b>	8 ± 1,6	8,2 ± 1,6	7,1 ± 1,5	<b>0,03<sup>2</sup></b>
<b>Albümin (g/L)</b>	47,6 ± 2,8	48 ± 3,2	48 ± 2	0,8
<b>SHBG (nmol/L)</b>	18,4 ± 10	23,1 ± 9,1	31,3 ± 10,3	<b>0,0001<sup>1</sup></b>

Ort:Aritmetik ortalama, SD:Standart deviasyon, TG:Trigliserid, SHBG:Seks hormon bağlayıcı globülin

p=0,05 altındaki değerler istatistiksel olarak anlamlıdır.

<sup>1</sup>:İstatistiksel olarak anlamlı fark grup 1 ile 3 arasında ve grup 2 ile 3 arasındadır.

<sup>2</sup>:İstatistiksel olarak anlamlı fark grup 2 ile 3 arasındadır.

Grupların hormon analizleri Tablo 7'de sunulmuştur. Buna göre östradiol düzeyleri en düşük 1. grupta, en yüksek ise 2. grupta saptanmıştır ve 2. grup ile diğer gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0,0001). Total testosteron grup 1'de en düşük grup 3 'te en yüksek düzeyde saptanmıştır ve her 3 grup arasındaki fark da istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0,0001). Serbest testosteron düzeyleri ise yine 1. grupta diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüktür (p=0,0001). 2. grubun serbest testosteron düzeyi ve 3. gruba göre daha düşük olsa da arada istatistiksel bir fark bulunmamıştır. FSH düzeyleri en yüksek 1. grupta, en düşük 3. grupta saptanmış olsa da gruplar arasında istatistiksel bir fark

bulunmamaktadır (p=0,09). LH değerleri ise grup 1 de en düşük, grup 2 de en yüksek düzeyde bulunmuştur ama gruplar arasında istatistiksel bir fark saptanmamıştır (p=0,1).

**Tablo 7: Hormon parametrelerinin gruplar arası analizi**

	<b>Grup 1</b>	<b>Grup 2</b>	<b>Grup 3</b>	
	Ort ± SD	Ort ± SD	Ort ± SD	p
<b>Prolaktin (ug/L)</b>	13,6 ± 6,1	12 ± 4,5	12,5 ± 4,5	0,5
<b>Östradiol (ng/L)</b>	23,1 ± 10,7	37,5 ± 13,7	24,6 ± 11,4	<b>0,0001<sup>1</sup></b>
<b>ACTH (ng/L)</b>	33,2 ± 17,1	28,3 ± 15,3	25,7 ± 11,9	0,2
<b>Kortizol (ug/L)</b>	13,7 ± 4,2	11,8 ± 4,7	13,9 ± 3,6	0,2
<b>FSH (U/L)</b>	4,8 ± 2,8	4,1 ± 2,2	3,4 ± 1,5	0,09
<b>LH (U/L)</b>	4,4 ± 1,9	5,4 ± 1,5	5,1 ± 1,5	0,1
<b>Total testosteron (ng/mL)</b>	1,8 ± 0,3	3,6 ± 0,8	4,6 ± 1	<b>0,0001<sup>2</sup></b>
<b>Serbest testosteron (nmol/L)</b>	0,1 ± 0,04	0,2 ± 0,06	0,3 ± 0,07	<b>0,0001<sup>3</sup></b>
<b>DHEA-S (ug/dL)</b>	267,2 ± 147,8	296,6 ± 125,8	344 ± 146	0,1
<b>BH (ug/L)</b>	0,2 ± 0,5	0,1 ± 0,1	0,2 ± 0,4	0,2
<b>IGF-1 (ug/L)</b>	144 ± 42,8	151,2 ± 43,1	184,5 ± 53	<b>0,005<sup>4</sup></b>
<b>TSH (mU/L)</b>	2,4 ± 1	2,1 ± 1,4	1,6 ± 0,5	<b>0,02<sup>5</sup></b>
<b>T3 (ng/dL)</b>	3,3 ± 0,5	3,4 ± 0,3	3,5 ± 0,3	0,2
<b>T4 (ng/dL)</b>	1,2 ± 0,2	1,2 ± 0,2	1,3 ± 0,2	0,1

Ort:Aritmetik ortalama, SD:Standart deviasyon, ACTH:Adrenokortikotropik hormon, FSH:Folikül stimulan hormon, LH:Luteinizan hormon, DHEA-S:Dehidroepiandrosteron, BH:Büyüme hormonu, IGF-1:İnsülin benzeri büyüme faktörü-1, TSH:Tiroid stimulan hormon, T3:Triiyodotironin, T4:Tiroksin

p=0,05 altındaki değerler istatistiksel olarak anlamlıdır.

<sup>1</sup>:İstatistiksel olarak anlamlı fark grup 1 ile 2 arasında ve grup 2 ile 3 arasındadır.

<sup>2</sup>:İstatistiksel olarak anlamlı fark tüm gruplar arasındadır.

<sup>3</sup>:İstatistiksel olarak anlamlı fark grup 1 ile 2 arasında ve grup 1 ile 3 arasındadır.

<sup>4</sup>:İstatistiksel olarak anlamlı fark grup 1 ile 3 arasında ve grup 2 ile 3 arasındadır.

<sup>5</sup>:İstatistiksel olarak anlamlı fark grup 1 ile 3 arasındadır.

Grupların AMS puanlamalarının analizi Tablo 8'de sunulmuştur. 1. ve 2. grupların puanları 3. gruba göre anlamlı derecede yüksek saptanmış olup (p=0,0001) 1. ve 2. gruplar arasında anlamlı bir fark yoktur.

**Tablo 8: Gruplara göre AMS puanlarının analizi**

	<b>Grup 1</b>	<b>Grup 2</b>	<b>Grup 3</b>	
	Ort ± SD	Ort ± SD	Ort ± SD	p
<b>AMS (puan)</b>	45,8 ± 11,7	48,2 ± 12,2	19,4 ± 3,6	<b>0,0001<sup>1</sup></b>

Ort:Aritmetik ortalama, SD:Standart deviasyon, AMS:Aging Male Symptoms ölçeği

<sup>1</sup>:İstatistiksel olarak anlamlı fark grup 1 ile 3 arasında ve grup 2 ile 3 arasındadır.

p=0,05 altındaki değerler istatistiksel olarak anlamlıdır.

Serum nesfatin-1, kisspeptin, 5AR-1 ve aromataz düzeylerinin gruplara göre dağılımları ile istatistiksel analizi Tablo 9’da gösterilmiştir. Buna göre nesfatin-1, kisspeptin ve aromataz düzeyleri 1. ve 2. gruplarda 3. gruba göre anlamlı derece düşük saptanırken 1. ve 2. gruplar arasında bir fark görülmemiştir. 5AR-1 düzeyleri en düşük 1. grupta ve en yüksek 3. grupta saptanmıştır. İstatistiksel olarak anlamlı fark ise sadece 1. ve 3. gruplar arasında iken 2. grup ile diğer gruplar arasındaki fark anlamlı bulunmamıştır.

**Tablo 9: Nesfatin-1, kisspeptin, 5AR-1 ve aromataz düzeylerinin analizi**

	<b>Grup 1</b>	<b>Grup 2</b>	<b>Grup 3</b>	
	Ort ± SD	Ort ± SD	Ort ± SD	p
<b>Nesfatin-1 (ng/mL)</b>	12,3 ± 10	14,1 ± 11,3	26,1 ± 13,8	<b>0.001<sup>1</sup></b>
<b>Kisspeptin (ng/L)</b>	292,6 ± 173	346,6 ± 189,6	550,9 ± 236,3	<b>0.0001<sup>1</sup></b>
<b>5AR-1 (ng/mL)</b>	6 ± 3,3	6,5 ± 3,8	9,6 ± 3,7	<b>0.006<sup>2</sup></b>
<b>Aromataz (ng/mL)</b>	12,3 ± 6,9	14,4 ± 7,9	23 ± 9,9	<b>0.0001<sup>1</sup></b>

Ort:Aritmetik ortalama, SD:Standart deviasyon, 5AR-1: 5 alfa redüktaz-1

p=0,05 altındaki değerler istatistiksel olarak anlamlıdır.

<sup>1</sup>:İstatistiksel olarak anlamlı fark grup 1 ile 3 arasında ve grup 2 ile 3 arasındadır.

<sup>2</sup>:İstatistiksel olarak anlamlı fark grup 1 ile 3 arasındadır.

5AR-1 ve aromataz gen ekspresyonlarının gruplara arası analizi ise tablo 10’da sunulmuştur. Gruplar arasında 5AR-1 ve aromataz gen ekspresyonları açısından istatistiksel bir fark saptanmamıştır.



**Tablo 10: 5AR-1 ve aromataz gen ekspresyonlarının gruplar arası analizi**

	<b>Grup 1</b>	<b>Grup 2</b>	<b>Grup 3</b>	
	Ort ± SD	Ort ± SD	Ort ± SD	p
<b>5AR-1</b>	27,8 ± 3,1	27,4 ± 3,7	27,4 ± 5,9	0,8
<b>Aromataz</b>	32,8 ± 2,9	32,5 ± 2,7	31,6 ± 4,7	0,5

Ort:Aritmetik ortalama, SD:Standart deviasyon, 5AR-1: 5 alfa redüktaz-1  
p=0,05 altındaki değerler istatistiksel olarak anlamlıdır.

Grup 1’de nesfatin-1 ile kisspeptin ( $r=0,7$   $p=0,0001$ ), serum 5AR-1 ( $r=0,8$   $p=0,0001$ ) ve serum aromataz ( $r=0,7$   $p=0,0001$ ) düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Kisspeptin ile serum 5AR-1 ve aromataz düzeyleri arasında da pozitif korelasyon bulunmuştur ( $r=0,9$   $p=0,0001$ ). Serum 5AR-1 ve aromataz düzeyleri arasında da pozitif yönlü bir ilişki saptanmıştır ( $r=0,8$   $p=0,0001$ ). Bel çevresi ile kisspeptin ( $r=0,3$   $p=0,004$ ) ve serum aromataz düzeyi ( $r=0,4$   $p=0,01$ ) pozitif yönlü ilişkili bulunmuştur. Açlık kan şekeri ile kisspeptin ( $r=-0,4$   $p=0,03$ ) ve serum aromataz düzeyleri ( $r=-0,4$ ,  $p=0,03$ ) arasında negatif korelasyon saptanmıştır. HDL ile serum aromataz düzeyi arasında negatif yönlü bir ilişki bulunmuştur ( $r=-0,4$   $p=0,03$ ). Aromataz gen ekspresyonu östradiol düzeyi ile pozitif yönde ilişkili bulunmuştur ( $r=0,4$   $p=0,02$ ). 5AR-1 gen ekspresyonu LH düzeyi ile pozitif yönde ilişkiliyken ( $r=0,4$   $p=0,02$ ), serbest T4 düzeyi ile negatif yönde ilişkili saptanmıştır ( $r=-0,4$ ,  $p=0,02$ ).

Grup 2’de 5AR-1 ve aromataz gen ekspresyonları arasında pozitif yönlü bir ilişki bulunmuştur ( $r=0,4$   $p=0,01$ ). Aromataz gen ekspresyonu ile serum aromataz düzeyi arasında ise negatif yönlü bir ilişki saptanmıştır ( $r=-0,4$ ,  $p=0,01$ ). Nesfatin-1 ile kisspeptin ( $r=0,9$   $p=0,0001$ ), serum 5AR-1 ( $r=0,9$   $p=0,0001$ ) ve serum aromataz ( $r=0,8$   $p=0,0001$ ) düzeyleri arasında ise pozitif korelasyon saptanmıştır. Kisspeptin ile serum 5AR-1 ve aromataz düzeyleri arasında da pozitif korelasyon bulunmuştur ( $r=0,9$   $p=0,0001$ ). Yaş ile nesfatin-1 ( $r=-0,4$   $p=0,01$ ), kisspeptin ( $r=-0,5$   $p=0,005$ ), serum 5AR-1 ( $r=-0,4$   $p=0,01$ ) ve serum aromataz ( $r=-0,6$   $p=0,001$ ) düzeyleri arasında negatif yönlü korelasyon saptanmıştır. Östradiol ile 5AR-1 arasında pozitif yönlü bir ilişki bulunmuştur ( $r=0,3$   $p=0,04$ ). LH ile serum 5AR-1 arasında negatif yönlü bir ilişki bulunmuştur ( $r=-0,4$   $p=0,03$ ). DHEA-S ile kisspeptin ( $r=0,6$   $p=0,006$ ), serum

5AR-1 ( $r=0,5$   $p=0,02$ ) ve serum aromataz ( $r=0,6$   $p=0,005$ ) düzeyleri arasında pozitif korelasyon bulunmaktadır.

Grup 3'te 5AR-1 ve aromataz gen ekspresyonları arasında pozitif yönlü korelasyon saptanmıştır ( $r=0,4$   $p=0,02$ ). Serum 5AR-1 ve serum aromataz düzeyleri arasında da pozitif yönlü korelasyon saptanmıştır ( $r=0,8$   $p=0,0001$ ). Nesfatin-1 ile kisspeptin, serum 5AR-1 ve serum aromataz düzeyleri arasında pozitif yönlü ilişki bulunmuştur ( $r=0,9$   $p=0,0001$ ). Kisspeptin ile nesfatin-1, serum 5AR-1 ve serum aromataz düzeyleri arasında da pozitif yönlü ilişki saptanmıştır ( $r=0,8$   $p=0,0001$ ). Yaş ile nesfatin-1 ( $r=-0,3$   $p=0,04$ ) ve serum aromataz ( $r=-0,4$   $p=0,003$ ) düzeyleri arasında negatif yönlü korelasyon saptanmıştır. VKİ ile serum aromataz düzeyi arasında negatif yönde bir ilişki vardır ( $r=-0,3$   $p=0,04$ ). Ayrıca LDL ile nesfatin-1 ( $r=-0,4$   $p=0,02$ ), kisspeptin ( $r=-0,4$   $p=0,02$ ), serum 5AR-1 ( $r=-0,4$   $p=0,02$ ) ve serum aromataz ( $r=-0,5$   $p=0,007$ ) düzeyleri ile de negatif yönde ilişkili saptanmıştır. Total kolesterol düzeyleri ile nesfatin-1 ( $r=-0,4$   $p=0,003$ ), kisspeptin ( $r=-0,4$   $p=0,002$ ), serum 5AR-1 ( $r=-0,3$   $p=0,04$ ) ve serum aromataz ( $r=-0,4$   $p=0,001$ ) düzeyleri arasında da negatif yönde ilişkili bulunmuştur. Prolaktin ile kisspeptin ve serum aromataz düzeyleri pozitif yönde ilişkili bulunmuştur ( $r=0,4$   $p=0,03$ ). Serbest T3 düzeyi ile serum 5AR-1 düzeyi ve aromataz gen ekspresyonu arasında da pozitif yönde ilişki saptanmıştır ( $r=0,4$ ,  $p=0,01$ ).

## 5. TARTIŞMA

Erkeklerde düşük testosteron düzeyi ve metabolik sendrom arasında ilişki olduğu, metabolik sendrom bileşenlerinin çoğunun hipogonadal erkeklerde bulunduğu günümüzde iyi bilinmektedir (81, 82). Ancak bu ilişki karmaşık mekanizmalar ve farklı araçlar ile ortaya çıkmaktadır. Yapılan çalışmalar farklı patogenetik yolları incelemektedir. Ancak olası mekanizmaların aynı örneklem üzerinde incelendiği bir araştırma ulaşılabilen literatürde bulunamamıştır. Bu nedenle çalışmamızda aynı örneklem üzerinde serum nesfatin-1, kisspeptin, 5AR-1 ve aromataz düzeyleri ile 5AR-1 ve aromataz gen ekspresyonlarını inceleyerek metabolik sendrom ve erkek hipogonadizmi patogeneğinde hem santral hem de periferik yolları aynı anda değerlendirmeyi amaçladık.

Nesfatin-1'in gıda alımı, glikoz metabolizması, kardiyak fonksiyonlar ve kilo kaybı yoluyla obezite üzerinde etkisi olduğu bildirilmiştir (120). Nesfatin-1'in bu etkileri çalışmalarda metabolik sendrom ve bileşenleri ile ilişkilendirilerek araştırılmıştır.

Yang ve ark.'nın 2012 yılında yayımlanan çalışmasında (167) yüksek yağlı beslenme sonrası insülin direnci gelişen sıçanlara intraserebroventriküler nesfatin-1 uygulamasının tüm vücutta insülin duyarlılığını artırdığı saptanmıştır ( $p<0,01$ ). Aynı çalışmada santral olarak nesfatin-1 yerine beyin omurilik sıvısı verilen gruba karşılaştırıldığında nesfatin-1 uygulamasının karaciğerde ve kas dokuda insülin etkisini önemli derecede arttırdığı görülmüştür ( $p<0,05$ ).

Algül ve ark.'nın 2016 yılında (168) sağlıklı kontrol, bozulmuş açlık glukozu, bozulmuş glukoz toleransı, metabolik sendrom ve Tip 2 DM olmak üzere 5 gruba ayırdıkları toplam 100 kişiyi inceledikleri çalışmada nesfatin-1 seviyeleri bozulmuş açlık glukozu ( $p=0,07$ ) ve bozulmuş glukoz toleransı ( $p=0,5$ ) olan gruplarda sağlıklı gruba göre istatistiksel olarak anlamlı fark olmasa da daha düşük saptanmıştır. Ancak Tip 2 DM ( $p=0,007$ ) ve metabolik sendrom ( $p=0,01$ ) olan grupların nesfatin-1 düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı derece düşüktür (168).

Alotibi ve ark. 2019 yılında yayımlanan çalışmada (169) ise metabolik sendrom tanısı alan 44 hasta ve 40 kişilik kontrol grubunun serum nesfatin-1

düzeyleri karşılaştırılmış ve metabolik sendrom grubunda nesfatin-1 seviyeleri kontrol grubuna göre düşük saptanmıştır ( $p<0,05$ ).

Tekin T ve ark. 2019'da yaptıkları çalışmada (170) 30 metabolik sendromlu hasta ve 30 kişilik kontrol grubunun antropometrik ölçümleri ile serum nesfatin-1 düzeylerini karşılaştırmışlardır. Serum nesfatin-1 düzeyleri açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmamış olsa da ( $p>0,05$ ) metabolik sendromlularda serum nesfatin-1 düzeyleri ile vücut ağırlığı, bel ve kalça çevresi arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişki bulunmuştur ( $p <0,05$ ). Kontrol grubunda ise vücut ağırlığı ile serum nesfatin-1 düzeyleri arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişki saptanmıştır ( $p<0,05$ ).

Bizim çalışmamızda da bu sonuçları destekleyici şekilde metabolik sendromu olan iki grubun da serum nesfatin-1 düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı derece düşük saptanmıştır ( $p=0,001$ ). Ayrıca kontrol grubumuzda nesfatin-1 düzeyleri ile total kolesterol ve LDL düzeyleri arasında negatif yönde anlamlı bir ilişki saptanmıştır (sırasıyla  $r=-0,4$   $p=0,003$  ve  $p=0,02$ ).

İnsanlarda nesfatin-1 düzeylerinin metabolik sendrom ve erkek hipogonadizmi ile ilişkisini doğrudan araştıran bir çalışmaya ulaşılabilen literatürde rastlanmamıştır. Ancak Chen D ve ark 2019 yılında yayımlanan çalışması (171) farelerde obezite, testosteron ve nesfatin-1 ilişkisine yönelik sonuçlar ortaya koymuştur. Bu çalışmada 55 erkek farenin 10 tanesini normal diyet ve 45 tanesini fazla yağlı diyetle 10 hafta besledikten sonra yüksek yağlı beslenen 45 fareden 42 tanesi obez olmuştur. Obez farelerin 10 tanesi obez kontrol grubu olarak fazla yağlı beslenmeye devam edilmiş, kalan obez farelerin 10 tanesi normal diyetle beslenmiş, 11 tanesi orta düzey egzersiz programına alınmış ve kalan 11 tanesi de hem normal diyetle beslenmiş hem de egzersiz programına alınmıştır. 8 hafta sonunda obezite kontrol grubu normal kontrol ile karşılaştırıldığında serum LH, FSH, testosteron ve nesfatin-1 düzeyleri anlamlı derece düşük saptanmıştır ( $p<0,05$ ) (171). Ayrıca bu çalışmada başlangıçta obez olup sonradan normal diyetle beslenen, egzersiz programına alınan ve hem normal diyet hem egzersiz uygulanan gruplar yağlı beslenmeye devam eden obez kontrol grubu ile karşılaştırıldığında serum LH, FSH, testosteron ve nesfatin-1 düzeyleri anlamlı derecede artış gözlenmiştir ( $p<0,05$ ). Sonuçta incelenen tüm farelerde serum testosteron ve nesfatin-1 düzeylerinin pozitif

yönde korelasyon gösterdiği saptanmıştır ( $p<0,05$ ) (171). Ancak ilginç olarak bizim çalışmamızda grupların hiçbirinde FSH, LH, total ya da serbest testosteron ile nesfatin-1 arasında bir korelasyon saptanmamıştır. Bulgularımız düşük nesfatin-1 düzeylerinin metabolik sendrom ile ilişkisini desteklemekle birlikte aynı ilişkiyi hipogonadizm için kurmak doğrudan mümkün görünmemektedir. Çünkü hipogonadizmi olan ve olmayan metabolik sendromlu iki grup arasında nesfatin-1 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Çalışmamızdaki hipogonad grubun kontrol grubuna göre daha düşük nesfatin-1 düzeylerine sahip olması aradaki farkın temelde metabolik sendromdan kaynaklandığını düşündürmektedir. Buradan hareketle nesfatin-1'in erkeklerde testosteron düzeyini doğrudan etkileyen bir parametre olmadığı söylenebilir. Ancak mevcut verilerle nesfatin-1'in erkeklerde testosteron seviyeleri ile olan ilişkisini metabolik sendrom üzerinden ikincil bir etki olarak değerlendirmek daha uygun görünmektedir.

Literatürde incelediğimiz çalışmalardan ve kendi bulgularımızdan elde edilen veriler, nesfatin-1'in metabolik sendromun patogeneğinde rol oynadığını göstermektedir. Ancak nesfatin-1 ve testosteron arasındaki ilişkiyi metabolik sendromdan bağımsız olarak değerlendirmek için daha fazla sayıda ve geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

Mevcut bilgiler LH ve testosteron salgısını destekleyici etkileri ile HPG ekseninin bir düzenleyicisi olarak 'kisspeptin'i işaret etmektedir.

2005 yılında Dhillon ve ark 6 sağlıklı erkek gönüllü ile yaptıkları randomize kontrollü çalışmada (136) her bir gönüllüye 90 dakikalık intravenöz kisspeptin-54 infüzyonu ( $4 \text{ pmol/kg} \times \text{dak}$ ) ve rastgele salin (%0,9) kontrol infüzyonu uyguladı. Ardından serum LH, FSH ve testosteron düzeyleri ölçüldü. Sonuçta Kisspeptin-54 infüzyonunun, serum fizyolojik infüzyonuna kıyasla plazma LH, FSH ve testosteron konsantrasyonlarını önemli ölçüde arttırdığı saptandı (ortalama 90 dakika LH: kisspeptin, saline karşı  $p<0.001$ ; ortalama 90 dakika FSH:kisspeptin, saline karşı  $p<0.001$ ; ortalama 180 dakika testosteron: kisspeptin, saline karşı  $p<0.001$ ) (136).

George ve ark 2011 de yaptıkları bir klinik çalışmada 6 sağlıklı erkek gönüllüye intravenöz bolus kisspeptin-10, 4'üne kisspeptin-10 infüzyonu uygulanmıştır (149). İntravenöz bolus kisspeptin-10, serum LH konsantrasyonunda

hızlı ve doza bağlı bir artışla sonuçlanmıştır. 1 mcg/kg ile maksimum stimülasyon (30 dakikada  $p<0.001$ ,  $n=6$ ) gözlenmiştir. Kisspeptin-10'un 4  $\mu\text{g/kg/s}$  22,5 saat boyunca infüzyonu, serum LH ( $n=4$ ;  $p<0,05$ ) ve testosteron düzeylerini anlamlı derecede arttırmıştır ( $p<0.001$ ). Aynı ölçümde FSH düzeylerinde tüm deneklerde artış gözlenirse de istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p=0,17$ ) (143).

2013 yılında George ve ark yaptığı çalışmada (144) tip 2 DM'li ve testosteron düzeyleri düşük 5 erkek (yaş:  $33,6\pm 3$  yıl, VKİ:  $40,6 \pm 6,3$ , total testosteron:  $8,5 \pm 1$  nmol/L, LH:  $4,7 \pm 0,7$  IU/L, HbA1c:  $\%7,4 \pm 2$ , diyabet süresi  $<5$  yıl) ve 7 uygun yaşlarda sağlıklı erkek karşılaştırmalı olarak incelenmiştir. İntravenöz kisspeptin-10 (0,3 mcg/kg bolus) verildikten sonra her iki grupta da LH düzeyleri artmıştır ( $p<0.05$ ). Ancak her iki grup LH artışları karşılaştırıldığında anlamlı fark görülmemiştir ( $p=0,18$ ) (144).

Aynı çalışmada 4 mcg/kg/saat kisspeptin-10 infüzyonu ile tüm tip 2 DM'li hastalarda ortalama LH sekresyonu ( $p=0,03$ ), LH sekresyonunun pulsatil komponenti ( $p=0,007$ ), LH salınım frekansı ( $p=0,05$ ) bazal değerlerine göre artış göstermiştir. Serum testosteron düzeylerinde de infüzyon sonunda bazal değerlerine göre artış izlenmiştir ( $p=0,002$ ) (144). Bu sonuçlar Tip 2 DM olan ve testosteron düzeyleri düşük erkeklerde ekzojen kisspeptin uygulaması ile santral düzeyde testosteron seviyelerinin yükselebileceğini göstermektedir.

Erkek hipogonadizmde kisspeptin seviyelerinin klinik etkilerini aydınlatmak için 2014 yılında Kotani ve ark.'nın yaptıkları çalışmada 4 farklı etiyojilerde hipogonadizmi olan ve 7 sağlıklı erkeğin plazma kisspeptin düzeylerini ölçmüşlerdir (172). Sonuçta Kallmann sendromu (43,2 fmol/mL), azospermi (43,2 fmol/mL) ve hipergonadotropik hipogonadizmi (323,2 fmol/mL) olan üç hastanın plazma kisspeptin seviyeleri kontrol grubundan ( $12,3 \pm 2,5$  (fmol/mL) yüksek saptanırken izole hipogonadotropik hipogonadizmi olan hastanın ise düşük (6 fmol /mL) saptanmıştır. Üç olgunun yüksek değerlere sahip olmasının nedeni, lezyonlarının HPG eksenindeki kisspeptin nöronunun alt seviyelerinde olması sonucunda gonadal steroidlerin azalmış negatif geri beslemesi altında hipotalamik kisspeptin sekresyonu ve yüksek kisspeptin seviyesi olduğu sonucuna varmışlardır (172).

Bizim çalışmamızda da en düşük serum kisspeptin düzeyleri metabolik sendrom ilişkili hipogonadizmi olan erkeklerde görülmüşken en yüksek değerler ise sağlıklı erkeklerde saptanmıştır ( $p=0,0001$ ).

Öztin ve ark.'nın 2016 yılında yayınlanan çalışmasında ise 18 yaş üstü hipogonadotropik hipogonadizm tanısı almış 30 erkek hastanın kontrol grubu ile karşılaştırıldığında hasta grubundaki vakaların kisspeptin ölçümü anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ( $p<0.01$ ). Kisspeptin ve LH/FSH seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Hasta grubu kisspeptin ölçümleri ile insülin direnci (HOMA-IR) ölçümleri arasında pozitif düşük ilişki saptanmasına rağmen bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Hasta ve kontrol grupları HOMA-IR için karşılaştırıldığında da istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir (173). Bizim bulgularımızda da HOMA-IR ve kisspeptin arasında hiçbir grupta korelasyon gözlenmemiştir.

Hipogonadotropik hipogonadizmi olan erkeklerde insülin direnci ve kisspeptin ilişkisinin incelendiği bu çalışma gibi kisspeptin için glukoz homeostazı ya da DM ekseninde çalışmalar bulunsa da ulaşılabilen literatürde tam anlamıyla metabolik sendrom olarak tanımlanmış yetişkin erkek hasta gruplarıyla yapılan bir çalışmaya rastlanamamıştır. Tam bu noktada ise bizim çalışmamızda metabolik sendromu olan iki grubun da kisspeptin düzeylerinin sağlıklı erkeklere göre anlamlı derece düşük olduğu saptanmıştır ( $p=0,0001$ ). Ancak metabolik sendromlu iki grup kendi aralarında karşılaştırıldığında, hipogonadizmi olan erkeklerin olmayanlara göre kisspeptin düzeyleri daha düşük olsa da aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmüştür. Bu iki grup arasındaki tek değişken testosteron düzeyleri olduğu halde serum kisspeptin düzeyleri arasındaki farkın anlamlı bulunmaması da metabolik sendrom ilişkili erkek hipogonadizmi patogenezinde kisspeptin tek başına etkili bir faktör olmayabileceğini göstermektedir. Ayrıca metabolik sendrom ilişkili hipogonadizmi olan grupta serum kisspeptin düzeyi ile açlık kan şekeri arasında tahmin edildiği gibi negatif yönlü bir ilişki saptanmışken ( $r=-0,4$   $p=0,03$ ), bel çevresi ile pozitif yönlü bir ilişki bulunması ( $r=0,3$   $p=0,04$ ) ilginçtir. Kontrol grubunda ise kisspeptinin LDL ( $r=-0,4$   $p=0,02$ ) ve total kolesterol ( $r=-0,4$   $p=0,02$ ) ile negatif yönde ilişkili saptanması metabolizma üzerindeki etkilerine dikkat çekebilir.

Upreti ve ark 2014 yılında 5AR inhibisyonunun insanlarda metabolik disfonksiyona neden olduğu hipoteziyle yaptıkları 46 erkeği kapsayan çift kör randomize kontrollü çalışmayı yayınladılar (154). 3 ay boyunca oral dutasterid (günde 0,5 mg; n=16), finasterid (günde 5 mg; n=16) veya tamsulosin (günde 0,4 mg; n = 14) verilen deneklere hiperinsülinemik öglisemik klemp testi uyguladılar. Dutasterid grubunda açlık plazma C-peptit (tamsulosine karşı  $p<0,05$  finasteride karşı  $p<0,05$ ) ve HOMA-IR (tamsulosine karşı  $p\leq 0,01$ ) değerlerinde belirgin artış, yüksek doz insülin infüzyonu boyunca glukoz kullanım hızında belirgin azalma (finasteride karşı  $p\leq 0,01$  ve tamsulosine karşı  $p\leq 0,01$ ) izlendi. Ayrıca dutasterid grubunda vücut yağ miktarında (kg olarak  $p=0,05$  ve % olarak  $p=0,01$ ) artış meydana geldi (160). Bu çalışmayla 5AR-1/5AR-2 inhibitörü dutasterid tarafından indüklenen vücut yağında bir artış ve insülin duyarlılığında azalma olduğu gösterildi. Dutasteridin metabolik etkileri, büyük olasılıkla 5AR-1'in değil 5AR-2'nin ifade edildiği yağ dokusu dahil olmak üzere periferik dokularda aracılık ettiği, bu etkileri temel olarak 5AR-1'in inhibisyonuna ve bunun sonucunda değiştirilmiş doku steroid konsantrasyonlarına bağlandı (154).

Bu sonuçları destekleyen ve 5AR-1'i eksik olan farelerde olumsuz bir metabolik fenotipi gösteren başka bir çalışma 2013 yılında Downman ve ark tarafından yayımlandı (161). 5AR'nin, parakrin hormonu mevcudiyetinin düzenlenmesi yoluyla steatohepatit patogeneğinde önemli bir rol oynadığı hipoteziyle 5AR-1 (-/-), 5AR-2 (-/-) ve wild tip farelere 6 veya 12 ay boyunca normal diyet veya Amerikan yaşam tarzı kaynaklı obezite sendromu (ALIOS) diyeti uygulandı. Karaciğer histolojisi derecelendirildi ve evrelendi. Karaciğer ve dolaşımdaki serbest yağ asidi ve trigliserit seviyeleri ölçüldü ve gen ve protein ekspresyonu, gerçek zamanlı PCR ve immünohistokimya ile ölçüldü. 5AR-1 ve 5AR-2'nin, insan karaciğerinde yüksek oranda eksprese edildiği ve 5AR-1 protein ekspresyonu, nonalkolik yağlı karaciğer hastalığının şiddetiyle arttığı görüldü. ALIOS diyeti ile beslenen 5AR-1 (-/-) (ama 5AR-2 (-/-) değil) farelerin, wild tip farelerden daha fazla hepatik steatoz geliştirdiği ve insülin sinyalinde yer alan genlerin hepatik mRNA ekspresyonunun azaldığı görüldü (155).



Bu sonuçlardan yola çıkarak insanlarda serum 5AR-1 düzeyi ile insülin direnci ve metabolik sendrom temelindeki ilişkisini inceledik. HOMA-IR ile 5AR-1 arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunmamıştır.

Erkek hipogonadizmi temelinde yapılan çalışmalarda 5AR-1 ekspresyonu insan testis dokusunda eksprese edilmediği için göz ardı edilmiş ve çalışmaların 5AR-2 üzerinde yoğunlaştığı görülmüştür. Oysaki 5AR-1 vücutta en fazla eksprese edilen, pek çok dokuda bulunan, aynı zamanda metabolik etkileri ön planda olan 5AR tipidir. Bulgularımız ise 5AR-1'in özellikle metabolik sendrom ilişkili hipogonadizm konusunda göz ardı edilemeyeceğini göstermektedir. Gruplar arası farklar incelendiğinde beklendiği üzere serum 5AR-1 düzeyi metabolik sendrom ilişkili hipogonadizmi olan erkeklerde en düşük, sağlıklı erkeklerde en yüksek düzeyde saptanmıştır ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p=0,006$ ). Metabolik sendrom grubunda ise ne sağlıklı gruba göre ne de hipogonadizm grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Ancak gen düzeyinde bakıldığında 5AR-1 gen ekspresyonları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $p=0,8$ ). Gen ekspresyonu düzeyinde bir değişiklik olmasa da serum düzeylerinde anlamlı farklılık bulunması epigenetik mekanizmaların etkili olabileceğini akla getirmektedir. Literatürde incelediğimiz çalışmalarda 5AR enzimlerinin karaciğer, testis gibi doku örneklerinden izole edilerek gen ekspresyonlarının incelendiği görülmüştür. Ancak çalışmamızda 5AR-1 enzimini serum örneklerinden elde ettiğimiz için gen ekspresyonları farklı sonuç vermiş de olabilir. Yine de elde ettiğimiz bulgulara göre serumda 5AR-1 gen ekspresyonu olmasa da genin son ürünü olan 5AR-1 enziminin serum düzeyi erkeklerde metabolik sendrom ilişkili hipogonadizm patogenezindeki temel etkenlerden biri olabilir. Bu doğrultuda benzer bir çalışmaya literatürde rastlanmadığı için 5AR-1, metabolik sendrom ve hipogonadizm ekseninde daha fazla hasta sayıları ile yapılacak çok sayıda çalışma sonucunda mekanizma daha net anlaşılacaktır.

Ayrıca hipogonadizm grubunda 5AR-1 gen ekspresyonu ile LH arasında pozitif yönlü bir ilişki bulunmuşken ( $r=0,4$   $p=0,02$ ), metabolik sendrom grubunda ise tam tersine 5AR-1 gen ekspresyonu ve LH arasında negatif yönlü bir ilişki saptanması da ilginçtir ( $r=-0,4$   $p=0,03$ ). Bir diğer şaşırtıcı nokta metabolik sendrom

grubunda östradiol düzeylerinin de serum 5AR-1 düzeyi ile pozitif yönlü korelasyon göstermesidir ( $r=0,3$   $p=0,04$ ).

Düşük testosteron ve metabolik hastalık arasındaki ilişkinin nedenselliği incelendiğinde, obezite kaynaklı androjen eksikliğinin ve hipogonadizm kaynaklı obezitenin ve her ikisinin de hastalık patolojisi üzerinde çift yönlü bir etkisi görülmektedir. Gerçekten de, vücut yağ oranındaki artış hipogonadizmde karşılaşılan bir klinik özelliştir. Klasik görüşe göre daha fazla yağ dokusu, yağ dokusundaki aromatazin enzimatik aktivitesi ile daha fazla testosteronun östradiole dönüşümü ve dolaşımdaki testosteronun azalması demektir. Düşen testosteron düzeyi ise adiposit sayısını ve yağ birikimini artırır, bu da yavaş yavaş testosteron seviyeleri üzerinde daha da azaltıcı bir etkiye yol açar. Ek olarak, testosteronun hipotalamo-hipofiz eksenini üzerindeki normal negatif geri beslemesinin çoğunluğu, östradiole aromatazasyonu yoluyla ortaya çıkar. Bu nedenle, obez erkeklerde sayıca artmış olan adipositlerde aşırı aromataz aktivitesi, ilerleyici hipogonadizme yol açan gonadotropin aracılı testosteron sekresyonunun baskılanmasına neden olur (162).

Boer ve ark 2005'te bu anlatımı destekleyen bir klinik çalışma sunmuşlardır (169). Bu çalışmada 10 obez erkek 6 hafta boyunca letrozole ile tedavi edilmiştir. Tedavi sonunda serum östradiol düzeylerinde düşüş ( $p=0,006$ ), serum LH ( $p<0,001$ ) ve total testosteron ( $p<0,001$ ) düzeylerinde ise anlamlı artış gözlenmiştir (163). Bu sonuçlar Zumoff ve ark. tarafından 2003 yılında yaptığı çalışmayı (164) destekler niteliktedir. 6 obez erkeğin (VKİ:38-73) 6 hafta boyunca bir aromataz inhibitörü olan testolaktan (1 g/gün) uygulandığı çalışmada serum testosteron düzeylerinde artış ( $p<0,0003$ ), östradiol düzeylerinde azalma ( $p<0,004$ ) ve serum LH düzeylerinde de anlamlı derece artış ( $p<0,004$ ) gözlenmiştir (164).

Çalışmamızda da beklendiği üzere metabolik sendrom ilişkili hipogonadizmi olan grupta aromataz gen ekspresyonu östradiol düzeyi ile pozitif yönde ilişkili bulunmuştur ( $r=0,4$   $p=0,02$ ). Bu grupta serum aromataz düzeyi ile bel çevresi arasında da pozitif yönde ( $r=0,4$   $p=0,01$ ) ve HDL ile negatif yönde ( $r=-0,4$   $p=0,003$ ) bir ilişki saptanmıştır. Bu bulgular metabolik sendrom ilişkili hipogonad erkeklerde artmış serum aromataz düzeylerinin kötü lipid profili ve kötü vücut kompozisyonu ile ilgili olduğu hipotezini desteklemektedir. Ancak bu ilişki testosteron düzeyleri normal olan metabolik sendromlu erkeklerde ya da kontrol grubunda görülmemiştir.

Yine hipogonadizm grubunda açlık kan şekeri ile serum aromataz düzeyleri arasında negatif yönlü bir ilişki saptanması da ilginçtir ( $r=-0,4$   $p=0,003$ ).

Gen düzeyinde incelendiğinde analizlerimiz serum aromataz gen ekspresyonu için gruplar arasında anlamlı fark olmadığını göstermektedir ( $p=0,5$ ). Bu durum 5AR-1 enzimine benzer şekilde aromataz gen ekspresyonunun doku düzeyinde değil serum örneklerinde çalışılmasına bağlı olabilir. Metabolik sendrom grubunda ilginç olarak serum aromataz düzeyi ile aromataz gen ekspresyonunun negatif yönlü korelasyon göstermesi ( $r=-0,4$   $p=0,04$ ) de yine aromataz gen ekspresyonu için serum örneklerinin uygunluğunu tartışmalı hale getirmektedir.

Aromatazın erkek hipogonadizmi üzerindeki etkisine yönelik klasik görüşün aksi yönünde bulgular da mevcuttur. Ghanim ve ark.'nın 2018 yayınlamış olduğu çalışmada ise Tip 2 DM'li 32 hipogonadal ve 32 ögonadal erkeğin yağ dokusundan androjen reseptörü, östrojen reseptörü ve aromatazın mRNA ekspresyonları incelenmiştir. Sonuçta hipogonadal erkeklerdeki androjen reseptörü, östrojen reseptörü ve aromatazın ekspresyonu ögonadal erkeklere göre anlamlı derecede düşük saptanmıştır ( $p<0,01$ ) (174). Çalışmanın devamında 22 hafta boyunca hipogonadal erkeklere intramuskuler testosteron ya da plasebo (salin) enjeksiyonu sonrasında her üç genin ekspresyonunda da testosteron uygulanan grupta plaseboya göre anlamlı derecede artış gözlenmiştir ( $p<0,01$ ) (174).

Bizim çalışmamızda da bu sonucu destekleyici şekilde serum aromataz düzeyleri sağlıklı erkeklerde hipogonadizmi olan ve olmayan metabolik sendromlu iki gruba göre istatistiksel olarak farklı bulunmuştur ( $p=0,0001$ ). Ancak dikkat çekici olan bu farklılığın klasik hipotezin tam aksi yönünde saptanmasıdır. Yani serum aromataz seviyesi sağlıklı kontrol grubunda en yüksek seviyede iken, metabolik sendrom grubunda daha düşük ve metabolik sendrom ilişkili hipogonadizmi grubunda ise en düşük seviyede saptanmıştır. Bu sonuçlar da aromatazın substratı olan testosteron azaldığı zaman aromataz ve dolayısıyla östradiol düzeylerinin de azalacağı hipotezini desteklemektedir.

Sağlıklı erkeklerde ise şaşırtıcı şekilde hipogonad grubunun aksine serum aromataz düzeyleri ile VKİ ( $r=-0,3$   $p=0,04$ ), LDL ( $r=-0,5$   $p=0,007$ ) ve total kolesterol ( $r=-0,4$   $p=0,01$ ) düzeyleri arasında negatif yönlü ilişki vardır. Elbette vücut kompozisyonu ve yağ dağılımı ile ilişkilendirmek için bu durumun adipoz doku

miktarını gösteren bir yöntem ile değerlendirilmesi daha uygun olacaktır. Metabolik sendrom grubunda ise bu parametreler ile ilgili bir özellik bulunmamıştır.

Klasik görüşe göre testosteron üzerinde zıt etki yapmasını beklediğimiz serum aromataz ve serum 5AR-1 düzeylerinin tüm gruplarda pozitif yönde ilişkili saptanması bir başka dikkat çekici bulgudur. Tüm gruplarda kisspeptin, nesfatin-1 ve serum 5AR-1 düzeyleri arasında pozitif yönlü bir ilişki olduğu saptanmıştır. Bu parametrelerin üçünün de düşük düzeylerinin metabolik sendrom ve ilişkili olarak hipogonadizm gelişiminde rol oynadığı hipotezimiz ile ilişkilendirilebilir olsa da serum aromataz düzeyinin de bu parametrelerle pozitif yönde ilişki saptanması yine klasik görüşün aksine bir bulgudur.

Sonuçta tüm bulgular birlikte değerlendirildiğinde, nesfatin-1 için metabolik sendrom patogenezinde önemli bir aracı olduğu ve bunun üzerinden metabolik sendrom ilişkili erkek hipogonadizmi gelişiminde dolaylı olarak etki ettiği söylenebilir. Kisspeptinin hipotalamus düzeyinde HPG aksının bir düzenleyicisi olduğu çalışmalarla gösterilmiş olsa da metabolik sendrom gelişimi için de önemli bir belirteç olduğu, söz konusu metabolik sendrom ilişkili erkek hipogonadizmi olduğunda patogeneze tek başına etkili olmadığı çıkarımı yapılabilir. Özellikle metabolik sendromlu erkeklerde kisspeptin düzeylerini inceleyen çalışmaların yetersizliği nedeniyle patogenezi aydınlatmak için daha çok ve geniş ölçekli çalışmalar gerektiğini söylemek mümkündür. Serum 5AR-1 düzeylerinin metabolik sendrom ilişkili erkek hipogonadizmi gelişiminde önemli noktalardan biri olduğu söylenebilir ve bu alanda yapılacak çalışmalarla 5AR-1 üzerinde tartışmaya değer bir yerde durmaktadır. Aromataz için hipogonadizmin asıl sebebinden çok süreçte etkilenen bir parametre olduğunu söylemek ve bu konuda bildiklerimizi yeniden gözden geçirmek gerektiği doğru olacaktır.

Bulgularımız özellikle metabolik sendrom ilişkili erkek hipogonadizm patogenezinde hem santral hem periferik yollarda etkili olası parametrelerin aynı örneklem üzerinde analiz edilmesi ve bu konuya dikkat çekmesi bakımından önemlidir. Serbest testosteron değerlerinin teknik koşulların yetersizliği nedeniyle doğrudan ölçülemeyip standardize formülle hesaplanarak elde edilmiş olması, gen ekspresyonlarının yağ doku gibi örneklerden değil kandan izole edilmiş olması ise çalışmanın kısıtlılıklarıdır. Bu nedenle incelediğimiz tüm parametreler için daha

büyük hasta grupları ile yeni çalışmalar yapılarak bu alandaki tartışmalı noktaların üzerine gidilmelidir.

## 6. SONUÇLAR

1. Serum nesfatin-1 metabolik sendrom ilişkili hipogonadizm grubunda en düşük, kontrol grubunda en yüksek düzeyde saptanmıştır. Hipogonadizmi olan ve olmayan metabolik sendromlu iki grup arasında nesfatin-1 düzeyleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. Ancak metabolik sendromu olan bu iki grubun da nesfatin-1 düzeyleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derece düşüktür ( $p=0,001$ ).
2. Kontrol grubunda nesfatin-1 düzeyleri ile total kolesterol ve LDL düzeyleri arasında negatif yönde anlamlı bir ilişki saptanmıştır (sırasıyla  $r=-0,4$   $p=0,003$  ve  $p=0,02$ ).
3. Serum kisspeptin metabolik sendrom ilişkili hipogonadizm grubunda en düşük, kontrol grubunda en yüksek düzeyde saptanmıştır. Hipogonadizmi olan ve olmayan metabolik sendromlu iki grup arasında kisspeptin düzeyleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. Ancak metabolik sendromu olan bu iki grubun da kisspeptin düzeyleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derece düşüktür ( $p=0,001$ ).
4. Metabolik sendrom ilişkili hipogonadizmi olan grupta serum kisspeptin düzeyi ile açlık kan şekeri arasında negatif yönlü ( $r=-0,4$   $p=0,03$ ), bel çevresi ile pozitif yönlü bir ilişki bulunmuştur ( $r=0,3$   $p=0,04$ ).
5. Kontrol grubunda kisspeptin, LDL ( $r=-0,4$   $p=0,02$ ) ve total kolesterol ( $r=-0,4$   $p=0,02$ ) ile negatif yönde ilişkili saptanmıştır.
6. 5AR-1 düzeyi metabolik sendrom ilişkili hipogonadizm grubunda en düşük, kontrol grubunda en yüksek düzeyde saptanmıştır ve bu iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p=0,006$ ). Ancak metabolik sendrom grubunun 5AR-1 düzeyleri ile kontrol grubu ya da hipogonadizm grubu arasındaki fark ise istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.
7. Gruplar arasında 5AR-1 gen ekspresyonları açısından istatistiksel bir fark bulunmamıştır ( $p=0,8$ ).
8. Kontrol grubunda serum 5AR-1 düzeyi ile LDL ( $r=-0,4$   $p=0,002$ ) ve total kolesterol ( $r=-0,3$   $p=0,004$ ) düzeyleri arasında negatif yönlü bir ilişki saptanmıştır.

9. Serum aromataz düzeyleri metabolik sendrom ilişkili hipogonadizm grubunda en düşük, kontrol grubunda en yüksek düzeyde saptanmıştır. Hipogonadizmi olan ve olmayan metabolik sendromlu iki grup arasında aromataz düzeyleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. Ancak metabolik sendromu olan bu iki grubun da aromataz düzeyleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derece düşüktür ( $p=0,0001$ ).
10. Gruplar arasında aromataz gen ekspresyonları açısından istatistiksel bir fark bulunmamıştır ( $p=0,5$ ).
11. Metabolik sendrom ilişkili hipogonadizmi olan grupta aromataz gen ekspresyonu östradiol düzeyi ile pozitif yönde ilişkili bulunmuştur ( $r=0,4$   $p=0,02$ ). Bu grupta serum aromataz düzeyi ile bel çevresi arasında da pozitif yönde ( $r=0,4$   $p=0,01$ ) ve HDL ile negatif yönde ( $r=-0,4$   $p=0,003$ ) bir ilişki saptanmıştır.
12. Metabolik sendrom grubunda serum aromataz düzeyi ile aromataz gen ekspresyonunun negatif yönlü korelasyon bulunmuştur ( $r=-0,4$   $p=0,04$ ).
13. Sağlıklı erkeklerde serum aromataz düzeyleri ile VKİ ( $r=-0,3$   $p=0,04$ , LDL ( $r=-0,5$   $p=0,007$ ) ve total kolesterol ( $r=-0,4$   $p=0,01$ ) düzeyleri arasında negatif yönlü ilişki saptanmıştır.
14. Tüm gruplarda kisspeptin, nesfatin-1, serum 5AR-1 ve serum aromataz düzeyleri düzeyleri arasında pozitif yönlü ilişki bulunmaktadır ( $p=0,0001$ ).

## 7. KAYNAKLAR

1. Saboor Aftab SA, Kumar S, Barber TM. The role of obesity and type 2 diabetes mellitus in the development of male obesity-associated secondary hypogonadism. *Clinical Endocrinology* 2013;78:330-337.
2. Zhang K, Chen Y, Liu L, Lu M, Cheng J, Gao F, et al. The Triglycerides and Glucose Index rather than HOMA-IR is more associated with Hypogonadism in Chinese men. *Scientific Reports* 2017;7:15874.
3. Zhang LY, He W, Wan JX, Yin QQ, Cheng Z, Chen GM et al. Hypogonadism and the quality of life in male patients with type-2 diabetes mellitus. *Zhonghua Nan Ke Xue* 2016;22(12):1088-1094.
4. Hofstra J, Loves S, van Wageningen B, Ruinemans-Koerts J, Jansen I, de Boer H. High prevalence of hypogonadotropic hypogonadism in men referred for obesity treatment. *The Netherlands Journal of Medicine* 2008;66:103-109.
5. Algül S, Özçelik O. A New Promising Peptide for Obesity Treatment: Nesfatin-1. *F.Ü.Sağ.Bil.Tıp Derg* 2012;26(3):143-148.
6. Cohen, P.G. The hypogonadal-obesity cycle: role of aromatase in modulating the testosterone-estradiol shunt--a major factor in the genesis of morbid obesity. *Medical Hypotheses* 1999;52:49-51.
7. Kapoor D, Malkin C.J, Channer K.S. Androgens, insulin resistance and vascular disease in men. *Clinical Endocrinology* 2005;63:239-250.
8. Dhindsa S, Prabhakar S, Sethi M, Bandyopadhyay A, Ajay Chaudhuri, Dandona P. Frequent occurrence of hypogonadotropic hypogonadism in type 2 diabetes. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2004;89:5462-5468.



9. Tomar R, Dhindsa S, Chaudhuri A, Mohanty P, Garg R, Dandona P. Contrasting testosterone concentrations in type 1 and type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2006;29:1120-1122.
10. Brand, JS, Wareham, NJ, Dowsett, M, Folkard E, van der Schouw YT, Luben RN, et al. Associations of endogenous testosterone and SHBG with glycosylated haemoglobin in middle-aged and older men. *Clinical Endocrinology* 2011;74:572-578.
11. Cohen PG. Obesity in men: the hypogonadal-estrogen receptor relationship and its effect on glucose homeostasis. *Med Hypotheses* 2008;70(2):358-60.
12. Traish AM, Guay AT, Zitzmann M. 5 $\alpha$ -Reductase inhibitors alter steroid metabolism and may contribute to insulin resistance, diabetes, metabolic syndrome and vascular disease: a medical hypothesis. *Hormone Molecular Biology and Clinical Investigation* 2014;20(3):73-80.
13. Livingstone DE, Di Rollo EM, Mak TC, Sooy K, Walker BR, Andrew R. Metabolic dysfunction in female mice with disruption of 5 $\alpha$ -reductase 1, *J Endocrinol* 2017;232(1):29-36.
14. Livingstone DE, Barat P, Di Rollo EM, Rees G.A, Weldin B.A, Rog-Zielinska E.A. et al. 5 $\alpha$ -Reductase type 1 deficiency or inhibition predisposes to insulin resistance, hepatic steatosis, and liver fibrosis in rodents. *Diabetes* 2015;64(2):447-58.
15. Gonzalez R, Shepperd E, Thirupugazh V, Lohan S, Grey CL, Chang JP, et al. Nesfatin-1 regulates the hypothalamo-pituitary-ovarian axis of fish. *Biology of Reproduction* 2012;11;87(4):84.
16. Kotani M, Katagiri F, Hirai T, Kagawa J. Plasma kisspeptin levels in male cases with hypogonadism. *Endocrine Journal* 2014;61(11):1137-1140.
17. Okamura H, Tsukamura H, Ohkura S, Uenoyama Y, Wakabayashi Y, Maeda K, et al. Kisspeptin and GnRH pulse generation. *Adv Exp Med Biol* 2013;784:297-323.

18. Jyothis T, Seminara SB. Kisspeptin and the References hypothalamic control of reproduction: lessons from the human. *Endocrinology* 2012;153:5130-5136.
19. Seminara SB, Messenger S, Chatzidaki EE, Thresher RR, Acierno JS, Shagoury JK, et al. The GPR54 gene as a regulator of puberty. *N Engl J Med* 2003;349:1614-1627
20. Öztin H, Çağiltay E, Çağlayan S, Kaplan M, Akpak Y.K, Karaca N, et al. Kisspeptin levels in idiopathic hypogonadotropic hypogonadism diagnosed male patients and its relation with glucose-insulin dynamic. *Gynecol Endocrinol* 2016;32(12):991-994.
21. Panidis D, Rousso D, Koliakos G, Kourtis A, Katsikis I, Farmakiotis D, et al. Plasma metastin levels are negatively correlated with insulin resistance and free androgens in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2006;85:1778-83
22. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988;37(12):1595.
23. DeFronzo RA, Ferrannini E. Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care* 1991;14(3):173.
24. Lindsay RS, Howard BV. Cardiovascular risk associated with the metabolic syndrome. *Curr Diab Rep* 2004;4(1):63.
25. Koh KK, Han SH, Quon MJ. Inflammatory markers and the metabolic syndrome: insights from therapeutic interventions. *J Am Coll Cardiol* 2005;46(11):1978.
26. Richelsen B, Pedersen SB. Associations between different anthropometric measurements of fatness and metabolic risk parameters in non-obese, healthy, middle-aged men. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1995;19(3):169.
27. Ruderman N, Chisholm D, Pi-Sunyer X, Schneider S. The metabolically obese, normal-weight individual revisited. *Diabetes* 1998;47(5):699.

28. St-Onge MP, Janssen I, Heymsfield SB. Metabolic syndrome in normal-weight Americans: new definition of the metabolically obese, normal-weight individual. *Diabetes Care* 2004;27(9):2222.
29. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet* 2005;365(9468):1415.
30. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285(19):2486-97.
31. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and Its Complications. Part 1: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus Provisional Report of a WHO Consultation. *Diabet Med* 1998;15(7):539-53.
32. Balkau B, Charles MA. Comment on the provisional report from the WHO consultation. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *Diabet Med* 1999;16:442-3.
33. Drager LF, Togeiro SM, Polotsky VY, Lorenzi-Filho G. Obstructive Sleep Apnea: A Cardiometabolic Risk in Obesity and the Metabolic Syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2013;62(7):569-76.
34. Schulster ML, Liang SE, Najari BB. Metabolic syndrome and sexual dysfunction. *Current Opinion in Urology* 2017;27(5):435-440.
35. Rastrelli G, Filippi S, Sforza A, Maggi M, Corona G. Metabolic Syndrome in Male Hypogonadism. *Metabolic Syndrome Consequent to Endocrine Disorders* 2018;49:131-155.
36. Dimopoulou C, Goulis GD, Corona G, Maggi M. The complex association between metabolic syndrome and male hypogonadism. *Metabolism* 2018;86:61-68.

37. Ali AT. Polycystic ovary syndrome and metabolic syndrome. *Ceska Gynekol* 2015;80(4):279-89.
38. Eckel RH. Lipoprotein lipase. A multifunctional enzyme relevant to common metabolic diseases. *N Engl J Med* 1989;320:1060–68.
39. Jensen MD, Caruso M, Heiling V, Miles JM. Insulin regulation of lipolysis in nondiabetic and IDDM subjects. *Diabetes* 1989;38:1595–601.
40. Kim YB, Shulman GI, Kahn BB. Fatty acid infusion selectively impairs insulin action on Akt1 and protein kinase C lambda/zeta but not on glycogen synthase kinase-3. *J Biol Chem* 2002;277:32915-22.
41. Albrecht SS, Mayer-Davis E, Popkin BM. Secular and Race/Ethnic Trends in Glycemic Outcomes by BMI in US Adults: The Role of Waist Circumference. *Diabetes Metab Res Rev* 2017;33(5).
42. Seo DC, Choe S, Torabi RM. Is Waist Circumference  $\geq 102/88$ cm Better Than Body Mass Index  $\geq 30$  to Predict Hypertension and Diabetes Development Regardless of Gender, Age Group, and Race/Ethnicity? Meta-analysis. *Prev Med* 2017;97:100-108.
43. Lee S, Janssen I, Ross R. Interindividual variation in abdominal subcutaneous and visceral adipose tissue: influence of measurement site. *J Appl Physiol* 2004;97:948–54.
44. Aubert H, Frere C, Aillaud MF, Morange PE, Juhan-Vague I, Alessi MC. Weak and non-independent association between plasma TAFI antigen levels and the insulin resistance syndrome. *J Thromb Haemost* 2003;1:791–97.
45. Bajaj M, Banerji MA. Type 2 diabetes in South Asians: a pathophysiologic focus on the Asian-Indian epidemic. *Curr Diab Rep* 2004;4:213–18.
46. Tanaka S, Horimai C, Katsukawa F. Ethnic differences in abdominal visceral fat accumulation between Japanese, AfricanAmericans, and Caucasians: a meta-analysis. *Acta Diabetol* 2003;40:302–304.

47. Lewis GF, Uffelman KD, Szeto LW, Weller B, Steiner G. Interaction between free fatty acids and insulin in the acute control of very low density lipoprotein production in humans. *J Clin Invest* 1995;95:158–66.
48. Lewis GF, Steiner G. Acute effects of insulin in the control of VLDL production in humans. Implications for the insulin resistant state. *Diabetes Care* 1996;19:390–93.
49. Eckel RH, Yost TJ, Jensen DR. Alterations in lipoprotein lipase in insulin resistance. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1995;19:16–21.
50. Murakami T, Michelagnoli S, Longhi R, Gianfranceschi G, Pazzucconi F, Calabresi I, et al. Triglycerides are major determinants of cholesterol esterification/transfer and HDL remodeling in human plasma. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995;15:1819–28.
51. Brinton EA, Eisenberg S, Breslow JL. Increased apo A-I and apo AII fractional catabolic rate in patients with low high density lipoprotein-cholesterol levels with or without hypertriglyceridemia. *J Clin Invest* 1991;87:536–44.
52. Ferrannini E, Buzzigoli G, Bonadonna R, Giorico MA, Oleggini M, Graziadei L, et al. Insulin resistance in essential hypertension. *N Engl J Med* 1987;17:350–57.
53. Steinberg HO, Brechtel G, Johnson A, Fineberg N, Baron AD. Insulin-mediated skeletal muscle vasodilation is nitric oxide dependent. A novel action of insulin to increase nitric oxide release. *J Clin Invest* 1994;94(3):1172–79.
54. DeFronzo RA, Cooke CR, Andres R, Faloona GR, Davis PJ. The effect of insulin on renal handling of sodium, potassium, calcium, and phosphate in man. *J Clin Invest* 1975;55:845–55.
55. Barbato A, Cappuccio FP, Folkard EJ, Strazzullo P, Sampson B, Cook DG, et al. Metabolic syndrome and renal sodium handling in three ethnic groups living in England. *Diabetologia* 2004;47:40–46.

56. Tooke JE, Hannemann MM. Adverse endothelial function and the insulin resistance syndrome. *J Intern Med* 2000;247:425–31.
57. Kuroda S, Uzu T, Fujii T, Nakamura S, Inenaga T, Kimura G. Role of insulin resistance in the genesis of sodium sensitivity in essential hypertension. *J Hum Hypertens* 1999;13:257–62.
58. Tripathy D, Mohanty P, Dhindsa S, Syed T, Ghanim H, Aljada A, et al. Elevation of free fatty acids induces inflammation and impairs vascular reactivity in healthy subjects. *Diabetes* 2003;52:2882–87.
59. Anderson EA, Hoffman RP, Balon TW, Sinkey CA, Mark AL. Hyperinsulinemia produces both sympathetic neural activation and vasodilation in normal humans. *J Clin Invest* 1991;87:2246–52.
60. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985;28:412–19.
61. Hanley AJ, Karter AJ, Festa A, D'Agostino R Jr, Wagenknecht LE, Savage P, et al. Factor analysis of metabolic syndrome using directly measured insulin sensitivity: The Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Diabetes* 2002;51:2642–47.
62. Nieschlag E, Behre HM (eds). *Andrology: male reproductive health and dysfunction*. 3rd edn. Heidelberg: Springer, 2010.
63. Braunstein GD: Testes. In: *Basic & Clinical Endocrinology*, 5th ed. Edited by FS Greenspan and GJ Stewler. Stamford, Connecticut: Appleton & Lange 1997;422–452.
64. van Roijen JH, Ooms MP, Weber RF, Brinkmann AO, Grootegoed JA, Vreeburg JT. Comparison of the response of rat testis and accessory sex organs to treatment with testosterone and the synthetic androgen methyltrienolone (R1881). *J Androl* 1997;18:51.

65. Petak SM, Nankin HR, Spark RF, Swerdloff RS, Rodriguez-Rigau LJ. American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for clinical practice for the evaluation and treatment of hypogonadism in adult male patients, 2002 update. *Endocr Pract* 2002;8:440.

66. Schnorr JA, Bray MJ, Veldhuis JD. Aromatization mediates testosterone's short-term feedback restraint of 24-hour endogenously driven and acute exogenous gonadotropin-releasing hormone stimulated luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone secretion in young men. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:2600–6.

67. Hayes FJ, DeCruz S, Seminara SB, Boepple PA, Crowley WF Jr.. Differential regulation of gonadotropin secretion by testosterone in the human male: absence of a negative feedback effect of testosterone on follicle-stimulating hormone secretion. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:53–8.

68. Dohle GR, Arver S, Bettocchi C, Jones TH, Kliesch S. Guidelines on Male Hypogonadism 2014;1–28.

69. Matsumoto AM, Bremner WJ. Testicular disorders. In: Melmed S, Polansky KS, Larsen PR, Kronenberg HM, eds. *Williams Textbook of Endocrinology*. 13th ed. New York, NY: Elsevier; 2016:688–777.

70. Bhasin S, Jameson JL. Disorders of the testes and male reproductive system. In: Kasper D, Fauci A, Longo D, Hauser S, Jameson JL, Loscalzo J, eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 19th ed. New York, NY: McGraw-Hill Education;2015.

71. Bhasin S, Brito JP, Cunningham GR, Hayes FJ, Hodis HN, Matsumoto AM, et al. Testosterone Therapy in Men With Hypogonadism: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2018;103:1715.

72. Morley JE, Charlton E, Patrick P, Kaiser FE, Cadeau P, McCreedy D, et al. Validation of a screening questionnaire for androgen deficiency in aging males. *Metabolism* 2000;49(9):1239–1242.

73. Moore C, Huebler D, Zimmermann T, Heinemann LA, Saad F, Thai DM. The Aging Males' Symptoms scale (AMS) as outcome measure for treatment of androgen deficiency. *Eur Urol* 2004;46(1):80–87.
74. Smith KW, Feldman HA, McKinlay JB. Construction and field validation of a self-administered screener for testosterone deficiency (hypogonadism) in ageing men. *Clin Endocrinol* 2000;53(6):703–711.
75. Gelhorn HL, Dashiell-Aje E, Miller MG, DeRogatis LR, Dobs A, Seftel AD, et. al. Psychometric evaluation of the Hypogonadism Impact of Symptoms Questionnaire. *J Sex Med* 2016;13(11):1737–1749.
76. Hayes RP, Henne J, Kinchen KS. Establishing the content validity of the Sexual Arousal, Interest, and Drive Scale and the Hypogonadism Energy Diary. *Int J Clin Pract* 2015;69(4):454–465.
77. Buvat J, Montorsi F, Maggi M, Porst H, Kaipia A, Colson MH, et al. Hypogonadal men nonresponders to the PDE5 inhibitor tadalafil benefit from normalization of testosterone levels with a 1% hydroalcoholic testosterone gel in the treatment of erectile dysfunction (TADTEST study). *J Sex Med* 2011;8(1):284–293.
78. Tsertsvadze A, Fink HA, Yazdi F, MacDonald R, Bella AJ, Ansari MT, et al. Oral phosphodiesterase-5 inhibitors and hormonal treatments for erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2009;151(9):650–661.
79. Paduch DA, Polzer PK, Ni X, Basaria S. Testosterone replacement in androgen-deficient men with ejaculatory dysfunction: a randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100(8):2956–2962.
80. Vermeulen A, Verdonck L, Kaufman JM. A critical evaluation of simple methods for the estimation of free testosterone in serum. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84(10):3666–72.



81. Allen NE, Appleby PN, Davey GK, Key TJ. Lifestyle and nutritional determinants of bioavailable androgens and related hormones in British men. *Cancer Causes Control* 2002;13:353-63.
82. Brand JS, Rovers MM, Yeap BB, Schneider HJ, Toumainen TP, Haring R, et al. Testosterone, sex hormone-binding globulin and the metabolic syndrome in men: an individual participant data meta-analysis of observational studies. *PLoS One* 2014;9(7):e100409.
83. Wu FC, Tajar A, Beynon JM, Pye SR, Silman Aj, Finn JD, et al. Identification of late-onset hypogonadism in middle-aged and elderly men. *N Engl J Med* 2010;363:123-35.
84. Wang C, Jackson G, Jones TH, Matsumoto AM, Nehra A, Perelman MA, et al. Low testosterone associated with obesity and the metabolic syndrome contributes to sexual dysfunction and cardiovascular disease risk in men with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2011;34:1669-75.
85. Oskui PM, French WJ, Herring MJ, Mayeda GS, Burstein S, Kloner RA. Testosterone and the cardiovascular system: a comprehensive review of the clinical literature. *J Am Heart Assoc* 2013;2:e000272.
86. Grossmann M. Testosterone and glucose metabolism in men: current concepts and controversies. *J Endocrinol* 2014;220:R37-55.
87. Corona G, Vignozzi L, Sforza A, Mannucci E, Maggi M. Obesity and late-onset hypogonadism. *Mol Cell Endocrinol* 2015;418(2):120-33.
88. Corona G, Maseroli E, Rastrelli G, Francomano D, Aversa A, Hackett GI, et al. Is late-onset hypogonadotropic hypogonadism a specific age-dependent disease, or merely an epiphenomenon caused by accumulating disease-burden? *Minerva Endocrinol* 2016;41:196-210.
89. Tajar A, Huhtaniemi IT, O'Neill TW, Finn JD, Pye SR, Lee DM, et al. Characteristics of androgen deficiency in late-onset hypogonadism: results from the European Male Aging Study (EMAS). *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:1508-16.
90. Araujo AB, Dixon JM, Suarez EA, Murad MH, Guey LT, Wittert GA. Clinical review: Endogenous testosterone and mortality in men: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:3007-19.

91. Corona G, Rastrelli G, Monami M, Guay A, Buvat J, Sforza A, et al. Hypogonadism as a risk factor for cardiovascular mortality in men: a meta-analytic study. *Eur J Endocrinol* 2011;165:687-701.
92. Ruige JB, Mahmoud AM, De Bacquer D, Kaufman JM. Endogenous testosterone and cardiovascular disease in healthy men: a meta-analysis. *Heart* 2011;97:870-5.
93. Guay AT, Bansal S, Heatley GJ. Effect of raising endogenous testosterone levels in impotent men with secondary hypogonadism: double blind placebo-controlled trial with clomiphene citrate. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:3546–3552.
94. Guay AT, Jacobson J, Perez JB, Hodge MB, Velasquez E. Clomiphene increases free testosterone levels in men with both secondary hypogonadism and erectile dysfunction: who does and does not benefit? *Int J Impot Res* 2003;15,156–165.
95. Jones T H, Kennedy RL. Cytokines and hypothalamic-pituitary function. *Cytokine* 1993;5:531–538.
96. Mantzoros CS. The role of leptin in human obesity and disease: a review of current evidence. *Ann Int Med* 1993;130, 671.
97. Isidori AM, Caprio M, Strollo F, Moretti C, Frajese G, Isidori A, et al. Leptin and androgens in male obesity: evidence for leptin contribution to reduced androgen levels. *J. Clin. Endocrinol. Metab* 1999;84:3673–3680.
98. Herbison AE. Multimodal influence of estrogen upon gonadotropin-releasing hormone neurons. *Endocr. Rev* 1998;19,302–330.
99. Smith JT, Clifton DK, Steiner RA. Regulation of the neuroendocrine reproductive axis by kisspeptin-GPR54 signaling. *Reproduction* 2006;131,623–630.
100. George JT, Millar RP, Anderson RA. Hypothesis: kisspeptin mediates male hypogonadism in obesity and type 2 diabetes. *Neuroendocrinology* 2010;91:302–307.
101. Iwasa T, Matsuzaki T, Murakami M, Shimizu F, Kuwahara A, Yasui T, et al. Decreased expression of kisspeptin mediates acute immune/inflammatory stress-induced suppression of gonadotropin secretion in female rat. *J Endocrinol Invest* 2008;31,656.

102. Singh R, Artaza JN, Taylor WE, Gonzalez Cadavid NF, Bhasin S. Androgens stimulate myogenic differentiation and inhibit adipogenesis in C3H 10 T1/2 pluripotent cells through an androgen receptor-mediated pathway. *Endocrinology* 2003;144,5081–5088.
103. Singh R, Artaza JN, Wayne ET, Braga M, Yuan X, Gonzalez-Cadavid NF, et al. et al. Testosterone inhibits adipogenic differentiation in 3T3-L1 cells: nuclear translocation of androgen receptor complex with beta-catenin and T-cell factor 4 may bypass canonical Wnt signaling to down-regulate adipogenic transcription factors. *Endocrinology* 2006;147,141–154.
104. Singh AB, Hsia S, Alaupovic P, Sinha-Hikim I, Woodhouse L, Buchanan TA, et al. The effects of varying doses of T on insulin sensitivity, plasma lipids, apolipoproteins, and C-reactive protein in healthy young men. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87,136–143.
105. Michalakis K, Mintziori G, Kaprara A, Tarlatzis BC, Goulis DG. The complex interaction between obesity, metabolic syndrome and reproductive axis: a narrative review. *Metabolism* 2013;62:457-78.
106. Moreno-Aliaga MJ, Lorente-Cebrián S, Martínez JA. Regulation of adipokine secretion by n-3 fatty acids. *Proc Nutr Soc.* 2010;69:324-32.
107. Gil-Campos M, Cañete RR, Gil A. Adiponectin, the missing link in insulin resistance and obesity. *Clin Nutr* 2004;23:963-74.
108. Ocón-Grove OM, Krzysik-Walker SM, Maddineni SR, Hendricks GL, Ramachandran R. Adiponectin and its receptors are expressed in the chicken testis: influence of sexual maturation on testicular ADIPOR1 and ADIPOR2 mRNA abundance. *Reproduction* 2008;136:627-38.
109. Cummings DE, Frayo RS, Marmonier C, Aubert R, Chapelot D. Plasma ghrelin levels and hunger scores in humans initiating meals voluntarily without time- and food-related cues. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2004;287:E297-304.
110. Cummings DE. Ghrelin and the short- and long-term regulation of appetite and body weight. *Physiol Behav* 2006;89:71-84.
111. Forbes S, Li XF, Kinsey-Jones J, O'Byrne K. Effects of ghrelin on Kisspeptin mRNA expression in the hypothalamic medial preoptic area and pulsatile luteinising hormone secretion in the female rat. *Neurosci Lett* 2009;460:143-7.

112. Prinz P, Goebel-Stengel M, Teuffel P, Rose M, Klapp BF, Stengel A. Peripheral and central localization of the nesfatin-1 receptor using autoradiography in rats. *Biochem Biophys Res Commun* 2016;470:521-7.
113. Garcia-Galiano D, Pineda R, Ilhan T, Castellano JM, Ruiz-Pino F, Sánchez-Garrido MA, et al. Cellular distribution, regulated expression, and functional role of the anorexigenic peptide, NUCB2/nesfatin-1, in the testis. *Endocrinology* 2012;153(4):1959–1971.
114. Ranjan A, Choubey M, Yada T, Krishna A. Direct effects of neuropeptide nesfatin-1 on testicular spermatogenesis and steroidogenesis of the adult mice. *Gen Comp Endocrinol* 2019;15,271:49–60.
115. Oh-I S, Shimizo H, Satoh T, Okada S, Adachi S, Inoue K, et al. Identification of nesfatin-1 as a satiety molecule in the hypothalamus. *Nature* 2006;443,709–712.
116. Garcia-Galiano D, Navarro VM, Gaytan F, Tena-Sempere M. Expanding roles of NUCB2/nesfatin-1 in neuroendocrine regulation. *J Mol Endocrinol* 2010;45,281–290.
117. Aydin S. Multi-functional peptide hormone NUCB2/nesfatin-1. *Endocrine* 2013;44,312–325.
118. Yosten GLC. Novel Neuropeptides in the Control of Food Intake. *Vitam Horm* 2013;92,1–25.
119. Shimizu H, Oh-I S, Hashimoto K, Nakata M, Yamamoto S, Yoshida N, et al. Peripheral Administration of Nesfatin-1 Reduces Food Intake in Mice: The Leptin-Independent Mechanism. *Endocrinology* 2009;150,662–671.
120. Tekin T, Çiçek B, Konyalıgil N. Regulatory Peptide Nesfatin-1 and its Relationship with Metabolic Syndrome. *Eurasian J Med* 2019;51:280-284.
121. Nogueiras R, Barreiro ML, Caminos JE, Gaytán F, Suominen JS, Navarro VM, et al. Novel expression of resistin in rat testis: functional role and regulation by nutritional status and hormonal factors. *J Cell Sci* 2004;117,3247–3257.
122. Barreiro ML, Pineda R, Gaytan F, Archanco M, Burrell MA, Castellano JM, et al. Pattern of orexin expression and direct biological actions of orexin-a in rat testis. *Endocrinology* 2005;146,5164–5175.

123. Caminos JE, Nogueiras R, Gaytán F, Pineda R, González CR, Barreiro ML, et al. Novel expression and direct effects of adiponectin in the rat testis. *Endocrinology* 2008;149:3390–3402.
124. Tena-Sempere M. Ghrelin as a pleiotropic modulator of gonadal function and reproduction. *Nature Clin Pract Endocrinol Metab* 2008;4:666–674.
125. Gonzalez R, Shepperd E, Thiruppugazh V, Lohan S, Grey CL, Chang JP, et al. Nesfatin-1 Regulates the Hypothalamo-Pituitary-Ovarian Axis of Fish. *Biol Reprod* 2012;87:84–84.
126. Lee JH, Miele ME, Hicks DJ, Phillips KK, Trent JM, Weissman BE, et al. KISS-1, a novel human malignant melanoma metastasis-suppressor gene. *J Natl Cancer Inst* 1996;23:1731-1737.
127. West A, Vojta PJ, Welch DR. Chromosome localization and genomic structure of the KISS-1 metastasis suppressor gene (KISS1). *Genomics* 1998;54:145-148.
128. Kotani M, Detheux M, Vandenberghe A, Communi D, Vanderwinden JM, Poul EL, et al. The Metastasis Suppressor Gene KISS-1 encodes Kisspeptins, the natural ligands of the Orphan G Protein-coupled receptor GPR54. *J Biol Chem* 2001;276(37):34631-34636.
129. Ohtaki T, Shintani Y, Honda S, Matsumoto H, Hori A, Kanehashi K, et al. Metastasis suppressor gene KiSS-1 encodes peptide ligand of a G-protein-coupled receptor. *Nature* 2001;6837:613–617.
130. Mead EJ, Maguire JJ, Kuc RE, Davenport AP. Kisspeptins: a multifunctional peptide system with a role in reproduction, cancer and the cardiovascular system. *Nature* 2007;151:1143-1153.
131. Muir AI, Chamberlain L, Elshourbagy NA, Michalovich D, Moore DJ, Calamari A, et al. AXOR12, a novel human G protein-coupled receptor, activated by the peptide KiSS-1. *J Biol Chem* 2001;31:28969–28975.
132. d'Anglemont de Tassigny X, Colledge WH. The role of kisspeptin signaling in reproduction. *Physiology* 2010;25(4):207-17.
133. Mead EJ, Maguire JJ, Kuc RE, Davenport AP. Kisspeptins are novel potent vasoconstrictors in humans, with a discrete localization of their receptor, G

protein coupled receptor 54, to atherosclerosis-prone vessels. *Endocrinology* 2007;148(1):140-7.

134. Roman AC, Pinto FM, Dorta I, Almeida TA, Hernández M, Illanes M, et al. Analysis of the expression of neurokinin B, kisspeptin, and their cognate 44 receptors NK3R and KISS1R in the human female genital tract. *Fertility and Sterility* 2012;97(5):1213-9.

135. Skorupskaite K, George JT, Anderson RA. The kisspeptin-GnRH pathway in human reproductive health and disease. *Human Reproduction Update* 2014;20,4:485–500.

136. Dhillon WS, Chaudhri OB, Patterson M, Thompson EL, Murphy KG, Badman MK, et al. Kisspeptin-54 stimulates the hypothalamic-pituitary gonadal axis in human males. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:6609–6615.

137. Dhillon WS, Chaudhri OB, Thompson EL, Murphy KG, Patterson M, Ramachandran R, Nijher GK, Amber V, Kokkinos A, Donaldson M et al. Kisspeptin-54 stimulates gonadotropin release most potently during the preovulatory phase of the menstrual cycle in women. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:3958–3966.

138. Jayasena CN, Nijher GM, Chaudhri OB, Murphy KG, Ranger A, Lim A, et al. Subcutaneous injection of kisspeptin-54 acutely stimulates gonadotropin secretion in women with hypothalamic amenorrhea, but chronic administration causes tachyphylaxis. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94(11):4315-23.

139. Revel FG, Saboureau M, Masson-Pévet M, Pévet P, Mikkelsen JD, Simonneaux V. Kisspeptin mediates the photoperiodic control of reproduction in hamsters. *Curr Biol* 2006 Sep 5;16(17):1730-5.

140. Castellano JM, Navarro VM, Fernández-Fernández R, Nogueiras R, Tovar S, Roa J, et al. Changes in hypothalamic KiSS-1 system and restoration of pubertal activation of the reproductive axis by kisspeptin in undernutrition. *Endocrinology* 2005;146(9):3917-25.

141. George JT, Seminara SB. Kisspeptin and the hypothalamic control of reproduction: lessons from the human. *Endocrinology* 2012;153(11):5130-6.

142. Castellano JM, Navarro VM, Fernandez-Fernandez R, Roa J, Vigo E, Pineda R, et al. Expression of hypothalamic KiSS-1 system and rescue of defective

gonadotropic responses by kisspeptin in streptozotocin-induced diabetic male rats. *Diabetes* 2006;55:2602–10.

143. George JT, Veldhuis JD, Roseweir AK, Newton CL, Faccenda E, Millar RP, et al. Kisspeptin-10 is a potent stimulator of LH and increases pulse frequency in men. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;8:1228–1236.

144. George JT, Veldhuis JD, Tena-Sempere M, Millar RP, Anderson RA. Exploring the pathophysiology of hypogonadism in men with type 2 diabetes: Kisspeptin-10 stimulates serum testosterone and LH secretion in men with type 2 diabetes and mild biochemical hypogonadism. *Clin Endocrinol* 2013;79(1),100–104.

145. Dorfman RI, Forchielli E. Separation of delta 4-5 alpha-hydrogenases from rat liver homogenates. *J Biol Chem* 1956;223(1):443-8.

146. Simard J, Moisan AM, Calemard-Michel L, Morel Y. 17- hydroxysteroid dehydrogenase and 5-reductase deficiencies Mason JJ, editor. New York, NY 10001 Taylor & Francis Group; 2005

147. Andersson S, Berman DM, Jenkins EP, Russell DW. Deletion of steroid 5 alphareductase 2 gene in male pseudohermaphroditism. *Nature* 1991;354(6349):159-61.

148. Russell DW, Wilson JD. Steroid. 5 $\alpha$  -Reductase: Two Genes/Two Enzymes. *Annu. Rev. Biochem* 1994;63:25

149. Azzouni F, Godoy A, Li Y, Mohler J. The 5 alpha-reductase isozyme family: a review of basic biology and their role in human diseases. *Adv Urol* 2012;530121.

150. Cilotti A, Danza G, Serio M. Clinical application of 5alpha-reductase inhibitors. *J Endocrinol Invest* 2001;24(3):199-203.

151. Saartok T, Dahlberg E, Gustafsson JA. Relative binding affinity of anabolicandrogenic steroids: comparison of the binding to the androgen receptors in skeletal muscle and in prostate, as well as to sex hormone-binding globulin. *Endocrinology* 1984;114(6):2100-6.

152. Godoy A, Kawinski E, Li Y, Oka D, Alexiev B, Azzouni F, et al. 5alpha-reductase type 3 expression in human benign and malignant tissues: a comparative analysis during prostate cancer progression. *Prostate* 2011;71:1033–1046.

153. Welliver C, Butcher M, Potini Y, McVary KT. Impact of alpha blockers, 5-alpha reductase inhibitors and combination therapy on sexual function. *Curr Urol Rep* 2014;15(10):441.
154. Upreti R, Hughes KA, Livingstone DE, Gray CD, Minns FC, Macfarlane DP, et al. 5 $\alpha$ -reductase type 1 modulates insulin sensitivity in men. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99(8):E1397-406.
155. Dowman JK, Hopkins LJ, Reynolds GM, Armstrong MJ, Nasiri M, Nikolaou N, et al. Loss of 5 $\alpha$ -reductase type 1 accelerates the development of hepatic steatosis but protects against hepatocellular carcinoma in male mice. *Endocrinology* 2013;154:4536–4547.
156. Baird DT, Horton R, Longcope C, Tait JF. Steroid dynamics under steady-state conditions. *Recent Prog Horm Res* 1969;25:611-664.
157. MacDonald PC, Madden JD, Brenner PF, Wilson JD, Siiteri PK. Origin of estrogen in normal men and in women with testicular feminization. *J Clin Endocrinol Metab* 1979;49:905-916.
158. Bulun SE, Simpson ER. Regulation of aromatase expression in human tissues. *Breast Cancer Res Treat* 1994;30:19-29.
159. Raven G, de Jong FH, Kaufman JM, de Ronde W. In men, peripheral estradiol levels directly reflect the action of estrogens at the hypothalamo-pituitary level to inhibit gonadotropin secretion. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:3324-3328.
160. T'sjoen GG, Giagulli VA, Delva H, Crabbe P, De Bacquer D, Kaufman JM. Comparative assessment in young and elderly men of the gonadotropin response to aromatase inhibition. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:5717-5722
161. Pavlovich CP, King P, Goldstein M, Schlegel PN. Evidence of a treatable endocrinopathy in infertile men. *J Urol* 2001;165:837-41
162. Kelly DM, Jones TH. Testosterone: a metabolic hormone in health and disease. *J Endocrinol*. 2013;217:R25–45.
163. Boer H, Verschoor L, Ruinemans-Koerts J, Jansen M. Letrozole normalizes serum testosterone in severely obese men with hypogonadotropic hypogonadism. *Diabetes Obes Metab* 2005;7:211-215.



164. Zumoff B, Miller LK, Strain GW. Reversal of the hypogonadotropic hypogonadism of obese men by administration of the aromatase inhibitor testolactone. *Metabolism* 2003;52:1126-1128.

165. Loves S, Ruinemans-Koerts J, de Boer H. Letrozole once a week normalizes serum testosterone in obesity-related male hypogonadism. *Eur J Endocrinol* 2008;158:741-747.

166. Türk Androloji Derneği, AMS sorgulama formu. <http://www.androloji.org.tr/androlojiDATA/Document/25112014164934-11-AMS-SORGULAMA-FORMU.pdf> Erişim tarihi:20 Temmuz 2018.

167. Yang M, Zhang Z, Wang C, Li K, Li S, Boden G, et al. Nesfatin-1 Action in the Brain Increases Insulin Sensitivity Through Akt/AMPK/TORC2 Pathway in Diet-Induced Insulin Resistance. *Diabetes* 2012;61:1959-1968.

168. Algul S, Ozkan Y, Ozcelik O. Serum nesfatin-1 levels in patients with different glucose tolerance levels. *Physiol Res* 2016;13,65:979-985.

169. Alotibi MN, Alnoury AN, Alhozali AM. Serum nesfatin-1 and galanin concentrations in the adult with metabolic syndrome. Relationships to insulin resistance and obesity. 2019;40:19-25.

170. Tekin T, Çiçek B, Konyalığıl N, Güntürk İ, Yazıcı C, Karaca Z, et al. Increased hip circumference in individuals with metabolic syndrome affects serum nesfatin-1 levels. *Postgrad Med J* 2019;136887.

171. Chen D, Cao S, Chang B, Ma T, Gao H, Tong Y, et al. Increasing hypothalamic nucleobindin 2 levels and decreasing hypothalamic inflammation in obese male mice via diet and exercise alleviate obesity-associated hypogonadism. *Neuropeptides* 2019;74:34-43.

172. Kotani M, Katagiri F, Hirai T, Kagawa J. Plasma kisspeptin levels in male cases with hypogonadism. *Endocr J* 2014;61(11):1137-40.

173. Öztin H, Çağıltay E, Çağlayan S, Kaplan M, Akpak YK, Karaca N, Tıǧlıođlu M. Kisspeptin levels in idiopathic hypogonadotropic hypogonadism

diagnosed male patients and its relation with glucose-insulin dynamic. *Gynecol Endocrinol* 2016;32:991-994.

174. Ghanim H, Dhindsa S, Abuaysheh S, Batra M, Kuhadiya ND, Makdissi A et al. Diminished androgen and estrogen receptors and aromatase levels in hypogonadal diabetic men: reversal with testosterone. *Eur J Endocrinol* 2018;178:277-283.