



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



**DİYABETİK SIÇANLARDA SERUM VASPİN DÜZEYLERİ İLE
DİĞER BAZI ADİPOZİTOKİNLER ARASINDA OLASI
İLİŞKİLERİN ARAŞTIRILMASI**

Gülsüm ASILKAN KALDIK
YÜKSEK LİSANS TEZİ

FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI

DANIŞMAN
Prof. Dr. Abdurrahman ŞERMET

DİYARBAKIR-2019



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



**DİYABETİK SIÇANLARDA SERUM VASPİN DÜZEYLERİ İLE
DİĞER BAZI ADİPOZİTOKİNLER ARASINDA OLASI
İLİŞKİLERİN ARAŞTIRILMASI**

Gülsüm ASILKAN KALDIK

YÜKSEK LİSANS TEZİ

FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI

DANIŞMAN

Prof. Dr. Abdurrahman ŞERMET

DİYARBAKIR-2019



**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**



ONAY

Dicle Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Fizyoloji Anabilim Dalı Yüksek Lisans Öğrencisi Gülsüm ASILKAN'ın hazırladığı "Diyabetik Sıçanlarda Serum Vaspın Düzeyleri ile Diğer Bazı Adipositokinler Arasında Olası İlişkilerin Araştırılması" başlıklı tez Dicle Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca kapsam ve bilimsel kalite yönünden değerlendirilerek Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih: 30/04/2019

Danışman: Prof.Dr.Abdurrahman ŞERMET

Jüri Üyeleri

Jüri Başkanı: Prof.Dr. Abdurrahman ŞERMET

Üye: Prof.Dr.Basra DENİZ OBAY

Üye: Dr.Öğretim Üyesi Betül YAZGAN

Bu tez Dicle Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun....../....../2019 tarih ve sayılı kararıyla onaylanmıştır.

....../....../.....

Prof.Dr.Hakkı Murat BİLGİN

Dicle Üniversitesi

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü



**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**



BEYAN

Bu tezin kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanma aşamasından yazım aşamasına dek tüm aşamalarda gayri etik davranış veya tutumumun olmadığını, bu tez çalışmasındaki tüm bilgileri etik ve akademik kurallar içinde elde ettiğimi ve bu tez çalışması ile elde edilmeyen tüm yorumlara ve bilgilere kaynak gösterdiğimi aynı zamanda kaynaklar listesine bu kaynakları da aldığımı ve yine bu tezin yazımı ve çalışılması esnasında patent veya telif haklarını ihlal edici herhangi bir davranışımın bulunmadığını ayrıca tezimi Dicle Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü tez yazım kılavuzu standartlarına uygun bir şekilde hazırladığımı beyan ederim.

30/04/2019

Öğrencinin Adı ve Soyadı

Gülsüm ASILKAN KALDIK

İmza

TEŞEKKÜR

Bu çalışmadaki katkılarından ötürü, aşağıda ismi geçen kişilere tüm samimiyetimle teşekkürlerimi sunarım.

Sayın Prof. Dr. Abdurrahman ŞERMET’e tezin planlanması, yorumlanmasında görev alarak tezin her aşamasında yol gösterici yoğun ve içten desteği ve katkıları olmuştur.

Eğitimim boyunca bilgilerini bizden esirgemeyen değerli Fizyoloji Anabilim Dalı hocalarının katkıları olmuştur.

Deneklerin temini ve uygun laboratuvar ortamının sağlanması ile gerekli malzemelerin temini için Dicle Üniversitesi’nin katkıları olmuştur.

Sevgili ailemin, eşimin ve arkadaşlarımla tez çalışmalarım sırasındaki sonsuz anlayış, sevgi, sabırları olmuştur. Maddi ve manevi tüm desteklerinden dolayı kendilerine sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ONAY	i
BEYAN.....	ii
TEŞEKKÜR	iii
İÇİNDEKİLER.....	iv
KISALTMA VE SİMGELER.....	viii
TABLO LİSTESİ.....	xii
GRAFİK LİSTESİ.....	xiv
ŞEKİL LİSTESİ.....	xv
1.ÖZET.....	1
1.1. TÜRKÇE ÖZET.....	1
1.2. ABSTRACT	3
2. GİRİŞ ve AMAÇ.....	5
2.1.Tip 2 Diyabetes Mellitus.....	5
2.2. Diyabetin Sınıflandırılması.....	6
2.2.1. Tip-I diyabet.....	7
2.2.2. Tip-II diyabet.....	8
2.2.3. Gestasyonel diyabet.....	9
2.3.Diyabetin Semptomları.....	10
2.4.Diyabetes Mellitus Teşhis Ölçütleri.....	10
2.5. Tip 2 Diyabetes Mellitusun Patofizyolojisi.....	11
2.6. Tip 2 Diyabetes Mellitusun Akut-Kronik Komplikasyonları.....	12
2.6.1.Mikrovasküler komplikasyonlar.....	13
2.6.1.1. Diyabetik nöropati.....	13
2.6.1.2.Diyabetik böbrek hastalığı (nefropati).....	14
2.6.1.3.Diyabetik retinopati.....	14
2.6.2. Makrovasküler komplikasyonlar.....	15
2.6.2.1.Koroner arter hastalığı (KAH).....	15
2.6.2.2. Serebrovasküler hastalık	15
2.6.2.3. Periferik arter hastalığı (PAH).....	15

2.7.Diyabette Başlangıçta Tıbbi Beslenme Tedavisi.....	16
3. GENEL BİLGİLER.....	19
3.1.Diabetes Mellitus'un Tarihi.....	19
3.2. Diyabetes Mellitus.....	20
3.3.Obezite.....	23
3.3.1.Obezite epidemiyolojisi ve prevalansı.....	25
3.3.2.Obezite komplikasyonları.....	26
3.3.3.Obesite ile tip 2 DM, metabolik sendrom ve insulin direnci arasındaki bağlantı.....	27
3.4.Adipokinler.....	28
3.4.1.Adiponektin.....	30
3.4.1.1.Adiponektinin karaciğer ve kas dokusu üzerine etkileri.....	31
3.4.2.Leptin.....	33
3.4.3. Vaspin.....	34
3.4.4.Tümör nekrozis faktör alfa (TNF alfa).....	37
3.4.5.IL-6.....	37
3.4.6.Resistin.....	37
3.4.7.Adipsin.....	38
3.4.8.Asilasyon situmulating protein (ASP).....	38
3.4.9.Aqpaq.....	38
3.4.10.Plazminojen aktivatör inhibitör (PAI-1).....	38
3.4.11.IL-1 beta.....	38
3.4.12.IL-10.....	39
3.4.13.Apelin.....	39
3.4.14.Visfatin.....	39
3.4.15.Adiposit renin anjiotensin sistemi.....	39
3.5. Adipokinler ve Diyabetes Mellitus İlişkisi.....	40
3.6.İnsülin.....	41
3.7.İnsülin Direnci.....	43
4.GEREÇ ve YÖNTEM.....	44
4.1. Gereç.....	44

4.1.1. Deney hayvanları.....	44
4.1.2. Kullanılan araç ve gereçler.....	44
4.1.3. Kullanılan kimyasallar.....	44
4.2. Yöntem.....	45
4.2.1. Deneysel diyabet oluşturulması.....	45
4.2.2. Çalışma dizaynı ve deney gruplarının oluşturulması	45
4.2.3. Araştırmanın sonuçlandırılması.....	46
4.2.4. Karaciğer dokularının hazırlanması enzim düzeylerinin belirlenmesi.....	46
4.2.5. Biyokimyasal parametrelerin ölçümü.....	47
4.2.6. ELİSA (enzyme-linked immunosorbent assay) işlem basamakları.....	47
4.2.6.1. Serum vaspin tayini.....	47
4.2.6.2. Gerekli reaktiflerin hazırlanması.....	47
4.2.6.3. Numunelerin hazırlanması.....	48
4.2.6.4. Vaspin ölçüm yöntemi.....	48
4.2.6.5. Serum adiponektin (ADP) tayini.....	49
4.2.6.6. Gerekli reaktiflerin hazırlanması.....	49
4.2.6.7. Numunelerin hazırlanması.....	49
4.2.6.8. Adiponektin ölçüm yöntemi.....	50
4.2.6.9. Serum leptin tayini.....	50
4.2.6.10. Gerekli reaktiflerin hazırlanması.....	50
4.2.6.11. Numunelerin hazırlanması.....	50
4.2.6.12. Leptin ölçüm yöntemi	51
4.2.7. İstatiksel analiz.....	51
5.BULGULAR	53
5.1. Açlık Kan Glukoz Değerleri ve Ağırlıklar.....	53
5.2. İnsülin Direnci (HOME IR) ve Glukoz Seviyeleri.....	54
5.3. Glukoz Metabolizmasıyla İlgili Enzimler.....	55
5.3.1. Karaciğer dokusu G6PD değerleri.....	56
5.3.2. Karaciğer dokusu PK değerleri.....	56
5.3.3. Karaciğer dokusu HK değerleri.....	57
5.4. Plazma Vaspin-Adiponektin-Leptin Değerleri.....	58
5.5. Yağ Metabolizmasıyla İlgili Parametreler.....	64

6.TARTIŞMA	66
7.SONUÇ.....	70
7.1. Sonuç.....	70
7.2. Öneriler.....	70
8. KAYNAKLAR.....	72
9. ÖZGEÇMİŞ.....	84
10. TURNİTİN ORJİNALLİK BELGESİ.....	86



KISALTMALAR VE SİMGELER

ACE : Anjiyotensin Converting Enzim

ACTH: Adrenokortikotropik Hormon

ADA : Amerikan Diyabet Derneği

ADP : Adiponektin

AKŞ : Açlık Plazma Glukozu

AMP: Adenozin Monofosfat

ARB : Anjiyotensin II Reseptör Blokörü

BAP: Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi

BKİ : Beden Kitle İndeksi

BMI: Vücut Kitle İndeksi

DK: Diyabetik Kontrol

DKA : Diyabetik Ketoasidoz

DM: Diyabetes Mellitus

DN: Diyabetik nöropati

DPN: Diyabetik Polinöropati

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

EASD : Avrupa Diyabet Dernekleri Birliği

eGFR: Glomerüler Filtrasyon Hızı

ELİSA: Antijen-antikor ilişkisini, antikora bağlanmış bir enzimin aktivitesini araştırmak temeline dayanan kantitatif ölçüm yöntemidir.

FIAF: Yağlanmayla İndük-GG Sentezlenen Adipoz Faktörü

FPG: Açlık Plazma Glukozu

g: Gram

G6P: Glukoz 6 Fosfataz
G6PD: Glukoz 6 Fosfat Dehidrogenaz
GDM: Gestasyonel Diabetes Mellitus
GİS: Gastrointestinal Sistem
GLUT4 : Glukozu taşıyan tip 4
HbA1c: Glikolize Hemoglobin
HDL: Yüksek Dansiteli Lipoprotein
HK: Hekzokinaz
HOMA-IR: İnsülin Direnci
HT: Hipertansiyon
ICAM: Hücre İçi Adezyon Molekülü-1
IGF: İnsülin Benzeri Growth Faktör
IGT : Bozulmuş Glukoz Toleransı
i.p : İntraperitoneal
i.v : İntravenöz
KAH: Koroner Arter Hastalığı
kDa: Kilodalton
kg / m² : Kilogram/ Metrekare
kcal: Kilokalori
LDL: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
LDL-C: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein Kolesterol
LETO: Long-Evans Tokushima Otsuka
M.Ö: Milattan önce
M.S: Milattan sonra
Met: Tedavi Grubu
mg/L : Miligram/ litre

mg: Miligram

mRNA : Mesajcı Ribo Nükleik Asit

MS : Multiple Skleroz

nm : Nanometre

nm/L : Nanomol/litre

NPY: Nöropeptit Y Protein Kodu

OGTT: Oral Glukoz Tolerans Testi

OLETF: Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty

PAH: Periferik Arter Hastalığı

PAI-1: Plazminojen Aktivatör İnhibitörü-1

PBS: Fosfat Tamponlu Salin

pg/ml : Picogram/ mililitre

PK: Pirüvat Kinaz

PPAR α : Peroksidaz Proliferasyon Aktivasyon Reseptörü

RCL: Reaktif Merkez Halka

rpm: Dakikadaki Devir

SK: Sağlıklı Kontrol

STZ : Streptozotocin

SYA: Serbest Yağ Asidi

TC: Toplam Kolesterol

TG: Trigliserit

TI DM: Tip 1 Diyabetes Mellitus

TII DM: Tip 2 Diyabetes Mellitus

TNF α : Tümör Nekroz Faktör

TNF- α : Tümör Nekrozis Faktör-alfa

TSH: Tiroid Bezini Uyarıcı Hormon

TURDEP: Türkiye Diyabet Epidemiyolojisi Araştırması

VCAM-1: Vasküler Hücre Adezyon Molekülü-1

VLDL: Çok Düşük Yoğunluklu Lipoprotein

β : Beta

$\mu\text{g/ml}$: Microgram/Mililitre

μl : Mikrolitre



TABLO LİSTESİ

Sayfa

Tablo 1. Diabetes'in Sınıflandırması.....	6-7
Tablo 2. Diyabetin Tanı Kriterleri.....	11
Tablo 3. Diyabetin Akut ve Kronik komplikasyonları.....	12
Tablo 4. Diyabetin Belirtileri.....	21
Tablo 5. Obezite Sınıflaması.....	23
Tablo 6. Vaspın Standartları.....	48
Tablo 7. Adiponektin Standartları.....	49
Tablo 8. Leptin Standartları.....	51
Tablo 9. İlk ve Son Ağırlıklar ile İlk ve Son Plazma Glukoz Değerleri Karşılaştırmaları.....	53-54
Tablo 10. İlk ve Son Ağırlıklar ile İlk ve Son Plazma Glukoz Değerlerinin Ortalamalarının Karşılaştırmaları.....	54
Tablo 11. Kontrol Grubu Sıçanların Açlık Kan Glikozu, İnsülin Düzeyi ve İnsülin Direnci.....	54
Tablo 12. Diyabetik Sıçanların Açlık Kan Glikozu, İnsülin Düzeyi ve İnsülin Direnci.....	54-55
Tablo 13. Glukoz Metabolizmasıyla İlgili Enzimlerin Karşılaştırılması.....	55
Tablo 14. Karaciğer Dokusu G6PD Değerleri.....	56
Tablo 15. Karaciğer Dokusu PK Değerleri.....	57
Tablo 16. Karaciğer Dokusu HK Değerleri.....	58
Tablo 17. Adipokin Seviyeleri.....	58-59
Tablo 18. Adipokinlerin istatistiksel ortalamalarının karşılaştırılması ve p değerleri.....	60-61
Tablo 19. İkişerli Grup Karşılaştırmaları.....	62

Tablo 20. Yağ Metabolizmasıyla İlgili Parametrelerin Karşılaştırılması.....64-65

Tablo 21. Yağ Metabolizmasıyla İlgili Parametrelerin Ortalamalarının Karşılaştırılması.....65



GRAFİK LİSTESİ

Sayfa

Grafik 1. HOMA-IR Sağlıklı Kontrol (SK) ve Diyabetik Kontrol (DK) Grubundaki Karşılaştırılmaları.....	55
Grafik 2. G6PD seviyelerinin 3 gruptaki ortalamalarının karşılaştırılması.....	56
Grafik 3. PK seviyelerinin 3 gruptaki ortalamalarının karşılaştırılması.....	57
Grafik 4. HK seviyelerinin 3 gruptaki ortalamalarının karşılaştırılması.....	58
Grafik 5. Adiponektinin 3 gruptaki ortalamalarının karşılaştırılması.....	59
Grafik 6. Vaspinin 3 gruptaki ortalamalarının karşılaştırılması.....	60
Grafik 7. Leptinin 3 gruptaki ortalamalarının karşılaştırılması.....	60
Grafik 8. Gruplar arası adipokinlerin karşılaştırmaları.....	61
Grafik 9. Sağlıklı kontrol grubundaki adiponektin ortalamalarının karşılaştırılması.....	63
Grafik 10. Diyabetik grupta adipokinlerin ortalamalarının karşılaştırılması.....	63
Grafik 11. Metformin grubundaki adipokinlerin ortalamalarının karşılaştırılması...	64

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa

Şekil 1. Karbonhidrat sindirimi.....	5
Şekil 2. T1DM patogenezi.....	8
Şekil 3. Tip 1 ve Tip 2 DM’de görülen bozukluklar.....	9
Şekil 4. Diyabetik nöropatinin etyopatogenezi.....	13
Şekil 5. Diyabetli bireylerin yaşadığı ilk 10 ülke/bölge.....	22
Şekil 6. Tip 2 Diyabetes Mellitus ve Obezite gelişiminde genlerin ve çevrenin rolü.....	26
Şekil 7. Karaciğerde ve kasta adiponektinin insülin sensitivitesine etki metabolizması.....	31
Şekil 8. Leptin molekülü.....	33
Şekil 9. Leptin reseptör, kısa ve uzun formları.....	34
Şekil 10. Proinsülinin, insüline dönüştüğünü gösteren yapı.....	41
Şekil 11. Glukoz ve diğer faktörlerin β hücrelerine etkisi.....	42

Diyabetik Sıçanlarda Serum Vaspin Düzeyleri ile Diğer Bazı Adipositokinler Arasında Olası İlişkilerin Araştırılması

Öğrencinin Adı ve Soyadı: Gülsüm ASILKAN KALDIK

Danışmanı: Prof. Dr. Abdurrahman ŞERMET

Anabilim Dalı: Fizyoloji

1. ÖZET

1.1. TÜRKÇE ÖZET

Amaç: Yapmış olduğumuz araştırma projesinde amacımız; öncelikle diyabet oluşturacağımız bu sıçanlarda serum vaspin seviyelerindeki farklılıkları incelemek ve bu olası farklılıkların glikoz metabolizmasına etkilerini araştırmak, diyabetle ilişkili olduğu bildirilen hormonlarla serum vaspin seviyeleri arasında olası ilişkileri ortaya koymak ve böylece diyabetin tedavisinde de yeni yaklaşımlar ve alternatif tedavi seçeneklerinin de artışına katkı sağlamaktır.

Gereç ve Yöntem: Bu araştırmada 21 adet Wistar Albino erkek erişkin sıçan her birinde 7 tane olacak şekilde 3 grup oluşturuldu: 1-Kontrol Grubu, 2-Diyabetik Grup, 3-Tedavi (Metformin) Grubu

Diyabet oluşturmak için sıçanların karın boşluğuna tek doz nikotinamid (110 mg/kg) uygulandıktan 15 dakika sonra sitrat tamponunda çözölmüş streptozotosin (60 mg/kg) karın boşluğuna enjekte edildi. Kontrol grubuna ise aynı yoldan sadece placebo (sitrat tamponu) verildikten sonra streptozotosin uygulanan gruptan 48 saat sonra kuyruktan kan örnekleri alınarak açlık kan glikoz düzeyi kontrol edildi ve kan glikoz düzeyi 11 mM (200 mg/dl) ‘den yüksek olanlar diyabetik gruba alındı. Diyabetik sıçanlar her birinde yedişer adet olacak şekilde iki gruba ayrıldı ve gruplardan biri 6 hafta ağız yolundan (orogastrik) Metformin (500 mg/kg/gün) ile tedavi edilerek diğer gruba placebo (su) verildi.

Kan örneklerinde serum vaspin, leptin, adiponektin, açlık kan şekeri, glikolize hemoglobin (HbA1c), insülin direnci ve lipit metabolizmasıyla ilgili parametreler tespit edilerek SPSS programında uygun istatistiksel yöntemlerle (Varyans, Turkey) literatür bilgileri ışığında değerlendirildi.

Bulgular: Yağ metabolizmasıyla ilgili parametreler, glikoz metabolizmasıyla ilgili enzimler ve parametreler, adipokin seviyeleri tespit edilmiştir. Elde edilen sonuçlara bakılarak bu değerler istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş sağlıklı kontrollerle kıyasladığımızda aralarındaki farkın istatiki açıdan önemli olduğu görülmüştür.

Sonuç: Sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırdığımızda diyabetik grupta leptin, adiponektin, vaspin seviyeleri düşük çıkmış bu da düşük leptin, adiponektin ve vaspinin glukoz toleransı ve insülin direnci ile aralarında ilişki olabileceğini düşündürmüştür.

Anahtar Sözcükler: Vaspin, Diyabet, Sıçanlar, Adipositokinler, Diyabetik sıçanlar

Investigation of Possible Relationships Between Serum Vaspin Levels and Some Other Adipocytokines in Diabetic Rats

Student's Surname and Name: ASILKAN KALDIK, Gülsüm

Adviser of Thesis: Prof. Dr. Abdurrahman ŞERMET

Department: Physiology

1.2. ABSTRACT

Aim: In our research project, our aim is; The aim of this study is to investigate the differences in serum vaspin levels in these rats and to investigate the effects of these differences on glucose metabolism.

Material and Method: In this research line will be 7 units in each of the three groups, a total of 21 wistar albino rats will take place:

1-Control Group,

2-Diabetic Group,

3- Treatment (Metformin) Group.

Streptozotocin (60 mg / kg) thawed in citrate buffer was injected into the abdominal cavity 15 minutes after a single dose of nicotinamide (110 mg / kg) was administered to the abdominal cavity of the rats to form diabetes . For the control group, only placebo (citrate buffer) was administered in the same route . Forty-eight hours after the administration of streptozotocin, blood samples from the tail were checked for fasting blood glucose level and those with a blood glucose level of 11 mM (200 mg / dl) were diabetic. The diabetic rats were divided into two groups of twelve animals each, and one group was treated with metformin (500 mg / kg / day) orally (orogastric) for 6 weeks and the other group was given placebo.

In the blood samples, the parameters related to serum vaspin, leptin, adiponectin, fasting blood glucose, glycosylated hemoglobin (HbA1c), insulin resistance and lipid metabolism were determined and evaluated by appropriate statistical methods in SPSS program (Variance, Turkey) in the light of the literature.

Results:Parameters related to fat metabolism, enzymes and parameters related to glucose metabolism, adipokine levels were determined. When the results

were compared, it was seen that the difference between them was statistically significant.

Conclusion: When compared with healthy control group, leptin, adiponectin and vaspin levels were found to be low in diabetic group, suggesting low leptin, adiponectin and vaspin may be associated with glucose tolerance and insulin resistance.

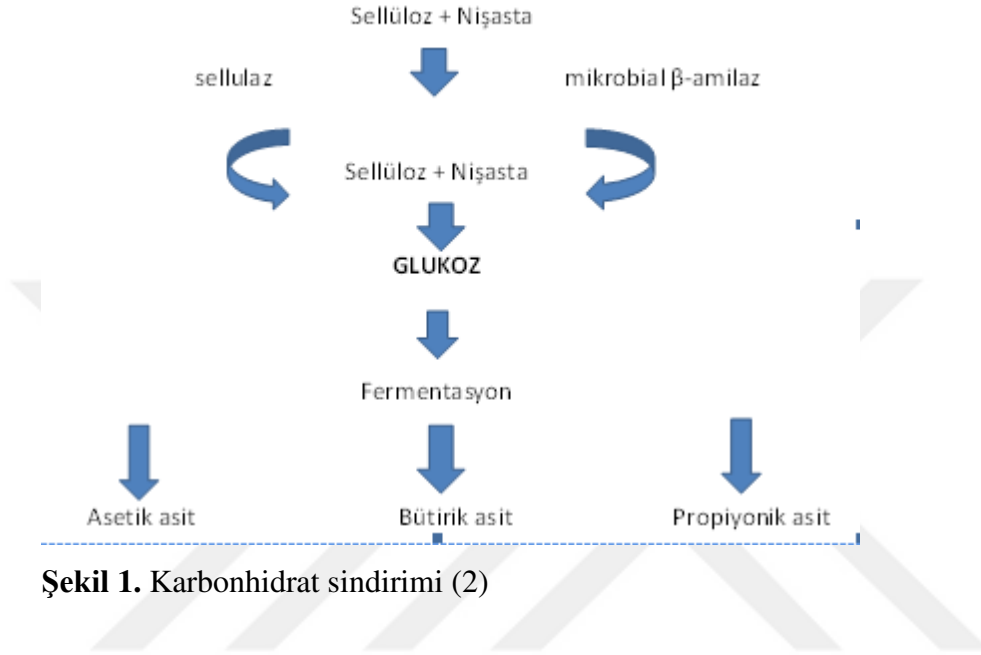
Key Words: Vaspin, Diabet, Rats, Adipocytokines, Diabetic Rats



2.GİRİŞ ve AMAÇ

2.1.Tip 2 Diyabetes Mellitus

Tip 2 Diyabetes Mellitus ya da diğer bir deyişle diyabet, plazmadaki glukoz seviyesini ayarlayan insülin hormonunun pankreas tarafından yeteri kadar salgılanamaması veya vücut tarafından üretilen insülin hormonunun aktif bir şekilde kullanılamadığı durumlarda oluşan kronik bir rahatsızlıktır (1).



Şekil 1. Karbonhidrat sindirimi (2)

Diyabetes Mellitus, insülin hormonunun fonksiyonlarındaki ve/veya salgılanması ile ilgili problemler sonucu meydana gelen metabolik bir rahatsızlıktır. Devamlı artmış kan glukoz seviyeleri ile karakterize olan bu rahatsızlıkta karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasındaki farklılıklar eşlik etmektedir (3). DM endokrin bir bozukluk olup; genetik, etiyoloji ve patogeneze açısından değişiklikleri olan bir hastalıklar topluluğu olarak bilinmektedir (4).

Diyabetes'in bazı tipleri vardır. Bunlar;

Gestasyonel Diabet Mellitus (GDM),

Tip 1 Diyabet,

Tip 2 Diyabet

2.2. Diyabetin Sınıflandırılması

Hiperglisemi, diyabetes mellitusun tüm tıbbi türlerinin ortak noktası olmakla beraber rahatsızlığın değişik etiyopatogenezlere sahip 3 ana tipinin bulunduğu kabul edilmektedir. Bu 3 tip gestasyonel diyabetes mellitus, Tip 2 DM ve Tip 1 DM şeklinde dizilir (1).

Tablo 1. Diabetes'in Sınıflandırması

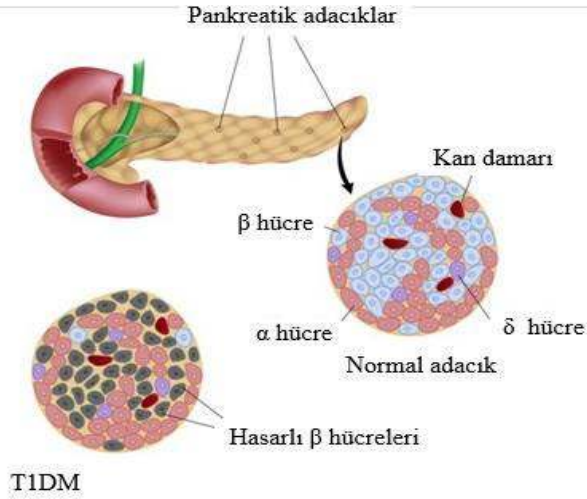
I. Tip-1 diyabet (Genel anlamda β hücresinin yıkımından kaynaklı insülin azlığıyla karakterizedir) A.İdiyopatik B.İmmünolojik	
II. Tip-2 diyabet (İlerleyici insülin salgısı ve insülin direncindeki bozukluklarla meydana gelir)	
III. Gestasyonel diyabet (Gebelik döneminde meydana gelen ve doğumdan sonra da genel olarak normale dönen diyabet tipidir)	
IV. Diğer spesifik diyabet tipleri A. β -hücre fonksiyonu genetik defekti ☐ 12. Kromozom, HNF-1 α (MODY3) ☐ 7. Kromozom, Glukokinaz (MODY2) ☐ 20. Kromozom, HNF-4 α (MODY1) ☐ 2. Kromozom, NeuroD1 (MODY6) ☐ 17. Kromozom, HNF-1 β (MODY5) ☐ 13. Kromozom, IPF-1 (MODY4) ☐ 2. Kromozom, KLF11 (MODY7) ☐ 7. Kromozom, PAX4 (MODY9) ☐ 8. Kromozom, BLK (MODY11) ☐ 9. Kromozom, CEL (MODY8) ☐ 11. Kromozom, INS (MODY10) ☐ 11. Kromozom, Neonatal diyabet (CNJ11, Kir6.2, ABCC8 mutasyonu) ☐ Mitokondriyal DNA ☐ Diğerleri B. İnsülinin etkisine bağlı genetik defekt ☐ Lipoatrofik diyabet ☐ Leprechaunism ☐ Tip A insülin direnci ☐ Rabson Medenhall sendromu ☐ Diğerleri C. Ekzokrin pankreas hastalıkları ☐ Hemokromatöz ☐ Kistik fibroz ☐ Travma/pankreaktomi ☐ Pankreatit ☐ Neoplazi ☐ Fibrokalkuloz pankreopati ☐ Diğerleri	D. Endokrinopatiler ☐ Cushing sendromu ☐ Akromegali ☐ Hipertiroidi ☐ Somatostatinoma ☐ Glukagonoma ☐ Aldosteronoma ☐ Feokromositoma ☐ Diğerleri E. İlaç ve kimyasal ajanların oluşturduğu diyabet ☐ Fenitoin ☐ α -İnterferon ☐ Atipik anti-psikotikler ☐ Proteaz inhibitörleri ☐ Anti-viral ilaçlar ☐ Tiyazid grubu diüretikler ☐ β -adrenerjik agonistler ☐ Vacor ☐ Diazoksid ☐ Glukokortikoidler ☐ Nikotinik asit ☐ Tiroid hormonu ☐ Pentamidin ☐ Statinler ☐ Diğerleri (Transplant reddini önlemede kullanılan ilaçlar) F. İmmün ilişkili seyrek rastlanan diyabet formları ☐ Stiff-man sendromu ☐ Anti-insülin reseptör antikorları ☐ Diğerleri G. Diyabetle beraber görülen genetik sendromlar

	☐ Klinefelter sendromu ☐ Porfiria ☐ Huntington korea ☐ Alström sendromu ☐ Turner sendromu ☐ Down sendromu ☐ Laurence-Moon-Biedl sendromu ☐ Friedreich tipi ataksi ☐ Miyotonik distrofi ☐ Wolfram (DIDMOAD) sendromu ☐ Prader-Willi sendromu ☐ Diğerleri H. Enfeksiyonlar ☐ Koksaki B ☐ Sitomegalovirus ☐ Konjenital rubella ☐ Diğerleri (kabakulak, adenovirüs)
--	---

2.2.1. Tip 1 diyabet

Pankreastaki β -hücreleri tarafından salgılanan insülin üretiminin β -hücrelerinin yıkımı veya hasarına bağlı olarak insülin üretimindeki yetersizlikle tipiktir, Tip 1 diyabet (5). Bu tip diyabet, diyabetik olguların ortalama % 5-10'unu oluşturan bu tip diyabete her yaş döneminde rastlanılabilmektedir aynı zamanda bu rahatsızlığa teşhis konulma yaşı bimodal bir özellik sergilemektedir (6).

Çocuğun okula başlaması ve aynı zamanda enfeksiyöz ajanlarıyla karşılaşma olasılığının artmasına bağlı olarak ilk pikin 5-7 yaş arasına ortaya çıkmasına sebep olduğu; anti-insülinler sistemin aktivasyonunun ise ergenlik dönemine rastlayan ikinci pikin ortaya çıkmasına sebep olduğu düşünülmektedir (7). 2000'li yıllarda yapılan çalışmalara bağlı olarak 5 yaşından küçük çocuklarda da Tip 1 diyabet insidansının arttığı ortaya çıkmıştır (8). Tip 1 diyabet tipinin genç yaşlarda ortaya çıkan adına "juvenil diyabet" de denilmektedir (9).

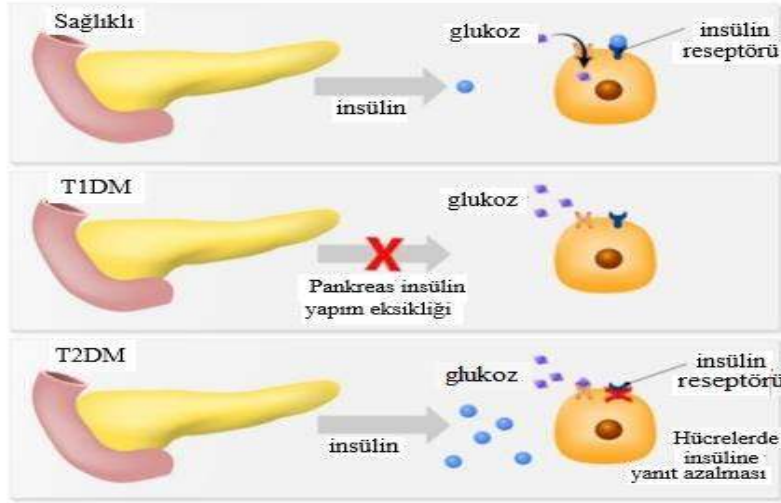


Şekil 2. T1DM patogenezi (10).

“İmmün kökenli” ya da “idiyopatik” olmak üzere iki sınıfa ayrılmaktadır Tip 1 diyabet. “İdiyopatik diyabet” olarak adlandırılan Tip 1 diyabet türü sebebi bilinmeyen ve ketoasidoz koması ve insülinopeni ile kendini gösteren, olguların yaklaşık %10’unu meydana getiren, otoimmün bir kökeni bulunmayan bir hastalıktır. Öteki taraftan olguların ortalama %90 kadarını oluşturan “otoimmün tip (Tip 1A)” olarak isimlendirilen durum ise immün bir etiyopatalojiye bağlı olarak gelişir (11).

2.2.2. Tip 2 diyabet

İnsülinin görevlerindeki bozukluklar ve/ veya insülin eksikliği nedeniyle organizmanın yağ, karbonhidrat ve proteinden yeteri kadar faydalanamadığı diyabet türüne Tip 2 diyabet denilmektedir (12). Bu tip diyabet türünde, insülinin salgısı normalden fazla veya normal olmasına rağmen glukozun tüketilmesine bağlı olarak artan plazma glukoz seviyelerine insülinin yanıtında önemli miktarda azalma görülmektedir. Bu tip diyabetik hastaların %80’inden fazlası 40 yaşın üstünde olup ve bu tip diyabet toplumun ortalama %5-10’luk kısmında ortaya çıkan bir sağlık problemidir (13).



Şekil 3. Tip 1 ve Tip 2 DM’de görülen bozukluklar. T1DM’de pankreasta insülin yapım yetersizliği, T2DM’de ise reseptör düzeyinde insüline yanıt azalması gerçekleşir (14)

Diyabetin ana sebepleri arasında genetik faktörler de bulunmakla beraber, obezite insülin direncinin oluşmasında en önemli nedenlerden biridir (15). Tip 2 diyabet, Tip 1 diyabete göre daha hafif seyreden bir diyabet türü olup hastalığa yakalanan kişi bu tip diyabeti sağlık danışmanı gözetiminde yapacağı birtakım hayat tarzı değişiklikleriyle insülin takviyesi olmadan denetim altında tutabilmektedir (16).

2.2.3. Gestasyonel diyabet

Tanısı gebelik sırasında konan ya da gebelikte meydana gelen bu diyabet türü glukoz intoleransı ve hiperglisemi ile karakterizedir. Glukoz intoleransı doğumla beraber normalleşse de birtakım olgularda daha sonraki aşamalarda Tip 2 diyabet ortaya çıkma riskini gösteren belirtiler vardır (17).

OGTT’nin ilk saatinde plazma glukoz seviyesinin 180 mg/dl ve üstünde çıkması, ikinci saati için 153 mg/dl ya da üzerinde olması veya açlık plazma glukoz seviyesinin 92 mg/dl veya üstünde çıkması gestasyonel diyabet tanısı koymak için gerekli ölçütler olarak kabul edilmektedir (18).

Plasentadan salgılanan birtakım hormonların insülinin aktivitesine yönelik negatif etkileri, insülin salgılanmasında ortaya çıkan bazı bozukluklar ve insülin direncine bağlı olarak gestasyonel diyabetin ortaya çıkabileceğine dair bazı raporlar bulunmaktadır (19). Bunun yanı sıra obez veya kilolu olmak ilerlemiş yaşta gebe

kalmış olmak, kalıtsal etkenler ve fiziksel inaktivite de gebelik dönemindeki diyabet için ana risk etmenleri arasında yer almaktadır (20).

Tip 1, Tip 2 ve gestasyonel diyabet haricinde başka diyabet tipleri de bulunmakta olup bunlar da çeşitli genetik rahatsızlıklar, kalıtsal bozukluklar, çeşitli kimyasal ajanlar ve ilaçlar, pankreas hastalıkları, endokrinopatiler, enfeksiyonlar ve immünolojik sebeplere bağlı olarak meydana gelen diyabet türleridir (21).

2.3.Diyabetin Semptomları

Polidipsi, polifaji ve poliüri bütün diyabet tiplerinde en fazla ortaya çıkan belirtilerdendir (22,23). Poliüriye bağlı olarak vücuttan bol miktarda elektrolit ve sıvı kaybedilir. Poliüriye bağlı olarak da polidipsi meydana gelir. Polifajide ve iştahın artmasında insülin yetersizliği sebebiyle kullanılamayan karbonhidratların yerine proteinler ve yağlar kullanılır. Dokulara yeteri kadar enerji sağlanamadığında ise halsizlik ve yorgunluk ortaya çıkar. Retina damarlarında mikrovasküler seviyede glukoz artışına bağlı olarak sıvı hacminde artış meydana gelmesi sebebiyle görmede bozukluk, immün sistemde baskılanma, ayak ve el sinirlerinde duyarlılık, halsizlik ve uyuşma, enfeksiyon, iyileşmeyen yaralar görülebilmekte (24).

2.4.Diyabetes Mellitus Teşhis Ölçütleri

Diyabetes Mellitus'ta tanı hastanın tıbbi bulgularının ve plazma glukoz seviyelerine bağlı laboratuvar bulgularının birtakım ölçütlere dayalı olarak değerlendirilmesiyle konur. Rahatsızlığın teşhisini koyarken göz önünde bulundurulacak ölçütler şunlardır (25, 26)

1. Hastada diyabete özgü semptomların görülmesi (polidipsi, yorgunluk, poliüri gibi) ile beraber herhangi bir vakit aralığında kan örneklerinde plazma glukoz seviyesinin 200 mg/dl ve üstünde bulunması
2. Açlık kan glukoz yoğunluğunun 126 mg/dl ve üstünde bulunması (Açlık plazma glukoz yoğunluğunun tespiti için 8 saat veya üzeri aç kalınması gerekli)
3. 75 g anhidroz glukoz solüsyonuyla yapılan oral glukoz toleransı testi (OGTT)'nin ikinci saatinde kan glukoz seviyesinin 200 mg/dl ve üstünde tespit edilmesi

4. Kandaki glukoz düzeylerinin ortalama 2-3 aylık ortalamasını belirten ve teşhisin yanında tedavinin takibi açısından da önemli bir bulgu olan HbA1c (glikohemoglobin) seviyelerinin %6,5 veya üstünde çıkması

Açlık plazma şekerinin 100-125 mg/dL arasındaki değerlerde tespit edilmesine bozulmuş açlık glukozu denir. Standart OGTT (oral glukoz tolerans testi)'nin 2. Saatinde plazmadaki şekerin 140-199 mg/dL arasında tespit edilmesine ise bozulmuş glukoz toleransı denir.

Tablo 2. Diyabetin Tanı Kriterleri

Glisemik Kontrolün Evresi		Normal	Prediyabet	Diyabet
Plazma Glukoz Düzeyi mg/dl	Açlık Plazma Glukozu	<100	100-125	≥126
	OGTT 2.Saati	<140	140-199	≥200
	Herhangi bir saatte plazma glukozu	<200	-	≥200

2.5. Tip 2 Diyabetes Mellitusun Patofizyolojisi

Obezitenin artışına bağlı olarak Tip 2 Diyabetes Mellitus, prevalansı artan bir rahatsızlıktır. Özellikle son 10 yılda prevalansı ciddi düzeyde artış göstermiş ve bu artışın yüksek oranda sedanter hayat ve obezite ile ilişkilendirilmiştir (27). Birtakım nedenlerden dolayı rahatsızlığın patogenezi anlamak karmaşıktır. Bu hastalarda göreceli insülin yetersizliği ve değişik seviyelerde insülin direnci bulunmaktadır. Her ikisinde bulunması da tip 2 Diyabetes Mellitusun gelişmesine neden olur. Aynı zamanda hiperglisemi, pankreasın beta hücrelerinin fonksiyonunu bozarak insülin direncini arttırabilir. Bu nedenden dolayı meydana gelen hiperglisemi kısır döngüsüne bağlı olarak metabolik durum daha çok kötüleşir (28).

2.6. Tip 2 Diyabetes Mellitusun Akut-Kronik Komplikasyonları

Tablo 3. Diyabetin Akut ve Kronik komplikasyonları

Akut Komplikasyonlar	Kronik Komplikasyonlar
Ketoasidoz koması Non-ketotik hiperosmolar koma Laktik asidoz koması Hipoglisemi koması	Makrovasküler komplikasyonlar Koroner arter hastalığı Serebrovasküler hastalık Perifer arter hastalığı Mikrovasküler komplikasyonlar Diyabetik Retinopati Diyabetik Nöropati Diyabetik Nefropati

Diyabetik hastalarda makrovasküler (serebrovasküler hastalık, ateroskleroz, koroner arter hastalığı) ve mikrovasküler (retinopati, nöropati, böbrek hastalığı) komplikasyonlar nedeniyle morbidite ortaya çıkmaktadır. Tip 2 DM’de hastalığın başlangıcı sinsi olduğu için teşhis de geç konulur. Teşhis aşamasında birtakım hastalarda bunlara bağlı olarak artık diyabetik komplikasyonlar ortaya çıkmış olmaktadır. İlerleyen vakitlerde bu komplikasyonların büyüklüğü artış sergilemektedir. Komplikasyonlar meydana geldikten sonra bu ilerleyişi yavaşlatabilmek amacıyla retinopati için lazer tedavisi, diyabetik böbrek hastalığı için anjiyotensin konvertan enzim (ACE) ve anjiyotensin II reseptör blokörü (ARB) kullanımı ve sıkı lipid, kan basıncı kontrolü ve glisemi denetimi benzeri girişimler kullanılabilir. Bu yöntemlerle inme, böbrek yetmezliği, alt ekstremitenin amputasyonu ve akut miyokard infarktüsü gibi diyabetle bağlantılı komplikasyonların insidansında azalma sergilediği belirtilmiştir.

Hem Tip 2 DM hem de Tip 1 olgularında retinopati morbiditenin ana sebeplerinden biridir. Diyabetik retinopati orta yaş gruptakilerde en sık körlük nedenidir ve normal popülasyona kıyasla diyabetik olgularda körlük meydana gelme insidansı 25 kat daha fazladır (29, 30). Diyabetik böbrek rahatsızlığı karakteristik yapısal ve fonksiyonel değişiklikler olarak tanımlanır. Ortaya çıkan yapısal değişimlere örnek olarak glomerüloskleroz, glomerül bazal membranın kalınlaşması, mezengiyal genişleme ve podosit hasarını verebiliriz (31). Periferik sinir sistemi ve otonom sinir sistemi

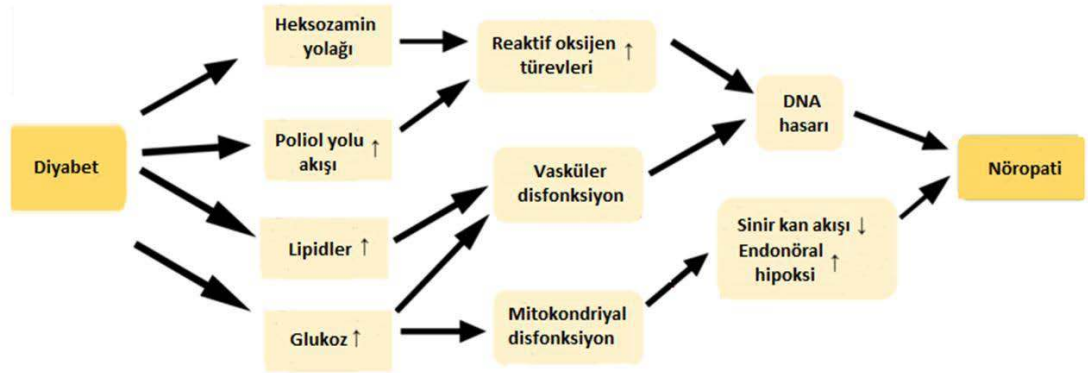
tutulumu diyabetin en fazla meydana gelen komplikasyonudur. Distal simetrik polinöropati, diyabetik nöropatinin en sık seyredilen formudur (32).

2.6.1. Mikrovasküler komplikasyonlar

2.6.1.1. Diyabetik nöropati

Diyabetin periferik sinir sisteminde uzun bir zaman diliminde ortaya çıkardığı harabiyet DN (Diyabetik Nöropati) olarak isimlendirilmektedir. Diyabet tanısı konulmuş olguların %10' unda nöropatinin zaten var olduğu ve rahatsızlığın 20 senelik gidişatı içerisinde bu oranın %50'lere eriştiği belirtilmiştir (33,34).

Diyabetik nöropatinin tek bir nörolojik tıbbi tabloya neden olmadığı farklı sinirlerin tutulumlarıyla alakalı değişik tıbbi tablolara sebep olabildiği bilinmektedir. Diabetes mellitusun gidişatı esnasında ortaya çıkan nöropati tablolarını birbirlerinden ayırt edebilmek bu nöropatilerin tedavisi bakımından büyük ehemmiyet taşımaktadır (35).



Şekil 4. Diyabetik nöropatinin etyopatogenezi (36)

Diyabetik olgularda en fazla karşılaşılan ve özellikle yaşlı olguların çoğunluğunda ortaya çıkabilen nöropati türü diyabetik polinöropatidir (DPN) (37,38). DPN, diyabetli bireyler için hayatı tehdit eden etmenler arasında yer alıp diyabetik hastaların ortalama %30-50' sinde görülmekte olup hastalarda hayat kalitesini birçok açıdan negatif etkileyen bir durumdur (39, 40).

DPN, özellikle küçük sinir liflerinde ortaya çıkan harabiyetlerle karakterize olup bazı belirtilere sebep olmakla beraber hastaların en ana şikayeti ağrıdır. Nöropatik ağrı belirli bir uyarana bağlı olarak ortaya çıkabildiği gibi kendiliğinden de meydana

gelebilmektedir. Özellikle dinlenme durumundayken ve geceleri ortaya çıkan ve giysilerin rahatsızlığı daha çok artırdığı allodini, karıncalanma, yanma ve sızlama gibi belirtiler tek başına görülebileceği gibi hepsinin bir arada görülebilmesi de olanaklıdır. Fiziki incelemede nöropatiyle bağlantılı belirtiler belirgin olsa bile büyük sinir lifleri daha etkilenmemiş olabilir ve olguların elektrofizyolojik verilerinde problem ortaya çıkmayabilir (41).

2.6.1.2. Diyabetik böbrek hastalığı (nefropati)

Diyabetik nefropati son dönem böbrek yetmezliğinin en önemli sebebidir. Genel olarak Tip 1 diyabetiklerde 5-15 sene içerisinde meydana gelirken, Tip 2 diyabetiklerde teşhis esnasında bile karşılaşılabılır. Nefropati bütün diyabetiklerin % 20-40 'ında meydana gelmektedir. Diyaliz ünitelerinde tedavi görmekte olan olguların yarısı diyabetlidir. Tip 2 ve Tip 1 diyabetlilerde nefropatiye sebep olan etmenler benzerdir ancak Tip 2 diyabetiklerde hipertansiyon, iskemik böbrek hastalığı, hipertansiyon gibi etmenlerde harabiyete sebep olabilir. Yetişkin yaştaki diyabetik hastalarda nefropati en önemli mortalite ve morbidite sebeplerindendir (42,43).

2.6.1.3.Diyabetik retinopati

Diyabetik retinopati retina denilen ağ tabakasında yer alan kılcıl damarların uzun süre hiperglisemiye maruz kalmasına bağlı olarak zarar görmesi sonucu meydana gelir(44). Diyabete bağlı olarak meydana gelen mikrovasküler komplikasyonlardan biri diyabetik nöropatidir ve erişkin kişilerde görme kaybının en önemli nedenidir. Diyabetin her türünde diyabetik nöropati meydana gelebilir (45). Diyabet süresi 20 senenin üstündeki olgularda retinopati prevalansı %60'ın üstündedir (46). Erişkin yaştaki diyabetik bireylerde en önemli körlük sebebi diyabetik nöropatidir (42,43). Diyabetik kişilerde ana problem kapiller göz damarlarında harabiyet meydana gelmesi ve retinanın beslenememesidir. Olguların ortalama %2 'sinde retinopatiye bağlı körlük meydana geldiği ifade edilmiştir. Tip 2 diyabetik olguların ortalama % 60 'ında 20 sene sonra retinopati meydana gelmektedir (22). Diyabetli kişilerde gözün diğer bozuklukları, glokom ve katarakt sıklıkla daha erken oluşmaktadır(43).

□ Diyabetik kişilerde retinopatinin ilerlemesini geciktirmek ve retinopatiyi önlemek için KB ve optimal glisemik kontrolü yapılmalıdır.

□ Tip 2 diyabetliklerde teşhiste retinopati taraması gerçekleştirilmeli ve sene bir kontrol gerçekleştirilmelidir (42,43).

2.6.2. Makrovasküler komplikasyonlar

Ana (büyük) damarlarda ortaya çıkan farklılıklara bağlı olarak makrovasküler komplikasyonlar meydana gelir (22).

2.6.2.1. Koroner arter hastalığı (KAH)

Diyabetli kişilerde en büyük mortalite ve morbidite sebeplerindendir (43). Tip 2 DM'li kişilerde, diğer kişilere oranla koroner arter rahatsızlığı meydana gelme riski 2-4 kat daha çoktur. Makrovasküler nedenler sebebiyle olguların %60-75'i yaşamlarını yitirmektedir(42).

Diyabetik kişilerde hipertansiyon (HT) ve dislipideminin mevcut olması koroner arter rahatsızlıkları için en fazla risk etmenidir (42,43). Yaşam tarzının değiştirilmesive lipid denetimi gibi çok etkenli yaklaşım üslubu benimsenirse koroner arter rahatsızlığı riski Tip 2 diyabette azaltılabilir. KAH açısından yaşı ≥ 50 olan kadın olgu ve yaşı ≥ 45 olan erkek olgular yüksek risk taşıyan gruptandırlar (42).

2.6.2.2. Serebrovasküler hastalık

Beyne giden damarların bloke olması, sertleşmesi veya daralmasına bağlı olarak kan akışının engellenmesiyle serebrovasküler hastalıklar oluşmaktadır. Tip 2 DM'de ilk sırada yer alan ölüm nedenlerinde kardiyovasküler ve serebrovasküler rahatsızlıklar bulunmaktadır. Artmış kolesterol düzeyi, yüksek kan basıncı, santral obezite, sigara içimi gibi nedenler bireyin risk altında olduğunun göstergesidir. Önerilen diyet tedavisine uyum sağlamak, hipertansiyonun ve kan glikozunun denetim altına alınması, fiziksel aktivite, erken teşhis ve serebrovasküler rahatsızlık riskini büyük derecede düşürür (47).

2.6.2.3. Periferik arter hastalığı (PAH)

Bacağa giden kan akımı, bacadaki kan damarlarının yağ katmanlarıyla tıkanması ve daralmasına bağlı olarak azalır ve azalan bu kan akımı ise ampütasyon olasılığını yükseltir. Kalp krizi ve inme için periferik arter hastalığı (PAH) önemli bir risk etmenidir. Yürüme esnasında bacağın bazı bölgelerinde ve baldırda ağrı duyusunun hissedilmesi ve dinlerek bu ağrının ortadan kaybolması ise belirtisidir (47).

Topallayan kişilerin, periferik nabızları periferik arter hastalığı bakımından detaylı bir şekilde değerlendirilmelidir (43).

Avrupa Diyabet Dernekleri Birliği (EASD) ve Amerikan Diyabet Derneği (ADA) gibi kurumlar diyabetin tedavisinde kademeli bir tedavi yaklaşımını tavsiye etmektedirler:

2.7. Diyabette Başlangıçta Tıbbi Beslenme Tedavisi

Klinik beslenme tedavisinde amaçları şu şekilde sıralayabiliriz; sağlıklı beslenme ve fiziksel aktiviteyle sağlığın iyileştirilmesi amacıyla davranışlarda değişiklik oluşturmak, kandaki glukoz seviyesini normal aralıklarda tutmak, diyabetin komplikasyonlarını tedavi etmek ve önlemek, kültürel ve bireysel tercihler göz önünde bulundurularak ve kişinin hayat biçimi dikkate alınarak ferdi beslenme ihtiyaçlarının sağlanmasıdır (48). Diyetisyen gözetiminde beslenme tedavisi esnasında hastaların bireysel olarak değerlendirilmesi (klinik tedavisi ve hayat biçimi değişikliğine istekliliği, VKİ, egzersiz seviyesi, laboratuvar bulguları) gerçekleştirilerek süreç planlanır (49). Ara(2-4 ara öğün) ve ana öğünler(2-3 ana öğün) bireyin alışkanlıkları göz önünde bulundurularak düzenlenmeli, günlük kalori ihtiyacının %45-65'i karbonhidratlardan (minimum 130 g) ve 25-35 g/gün (14g/1000kkal) posa olmalıdır. Günlük kalori ihtiyacının %7'si kadarı doymuş yağlardan ve günlük kalorisinin %30'u yağlardan olmalıdır. Günlük sodyum tüketimi 2300 mg'ın altında olmalı, günlük kolesterol ise 200 mg'ın altında olmalı ve mineral ile vitamin desteği yetersizlik işaretleri bulunmadığı sürece önerilmemelidir (49).

Diyabet; insülin salgısı, insülin aktivitesi veya her ikisinde birden oluşan sorunlar sonucunda çeşitli sebeplerle ortaya çıkabilen kan şekeri yüksekliği ile karakterize ve yine bu sebeplerle ortaya çıkabilen, protein, karbonhidrat ve yağ metabolizmasındaki düzensizliklerle seyreden kronik metabolik bir rahatsızlıktır (50-52). En sık görülen belirtileri arasında yukarıda da bahsettiğimiz gibi sık idrara çıkma, aşırı susama ve sürekli açlık görülmektedir. Tüm yaş gruplarında görülebilmektedir bu hastalık. Şu an ülkemizde beş milyon üzerinde vatandaşımızın diyabetik olduğu düşünülmektedir. Bazı olumsuzluklarla ilerlediği ve yaşam kalitesini büyük ölçüde azalttığı ve iyi tedavi edilmediğinde göz, böbrek, damar, sinir dokusu ve kalp başta olmak üzere bütün hayati organlarda kalıcı

problemlere sebep olabildiği bilinmektedir. Maliyet açısından da oldukça yüksek bir maliyete sahip bir sağlık sorunu olduğu da bilinmektedir. Tüm bu nedenlerden dolayı diyabet, dünyadaki neredeyse bütün ülkelerde sağlık politikasında önemli bir yer tutmaktadır.

Diyabetin neden ortaya çıktığı ile ilgili birçok teori öne sürülmüştür. Diyabet daha önce bahsettiğimiz gibi Tip 1, Tip 2 ve Hamilelik Dönemi Diyabet (GDM) gibi farklı şekillerde ortaya çıkmaktadır. Bunlardan Tip 2 olan diyabette insüline karşı direnç gelişmektedir.

Ayrıca obez kişilerde insüline karşı direnç oluşabildiği için diyabet görülme sıklığı da daha fazla olmaktadır. Son yıllarda yağ dokusunun önemli bir endokrin organ olarak salgıladığı biyoaktif moleküllerin enerji dengesinin sürdürülmesinde önemli bir rol oynadığı bilinmektedir. Örnek verecek olursak yağ dokusundan salgılanan hormonlardan biri olan leptinin, insülin direnci ve metabolik bozuklukları iyileştirdiği ve kalp damar hastalıkları olasılığını azaltıcı etkiler gösterdiği öne sürülmüştür (53-55).

Vaspin diğer adıyla serpin, 2005 yılında Hida ve arkadaşları tarafından yağ dokusundan salgılanan bir hormon olduğu keşfedilmiştir. Diyabetik olmaya aday bireylerde (prediyabetiklerde) serum Vaspin seviyesinin arttığı fakat diyabet aşamasında da hızlı bir şekilde düştüğü gösterilmiştir. Aynı zamanda obez farelerde vaspin enjeksiyonundan sonra insülin duyarlılığı ve glukoz toleransının iyileştiği ortaya çıkmıştır (56). Yapılan bazı çalışmalarda, diyabetin kötüleşmesi ve kilo kaybıyla uyumlu olarak serum vaspin düzeyinin azaldığı ve yapılan insülin tedavisi ile de normale döndüğü saptanmıştır(57). Bununla beraber insülin direnci artmış olan diyabetiklerde serumdaki vaspin seviyelerinin de arttığı ortaya çıkmıştır. Bu yüzden vaspinin glukoz metabolizması ve insülin duyarlılığı ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Fakat vaspinin diyabeti iyileştirdiği veya önlediği etkisi henüz tam olarak kanıtlanmamıştır. Ayrıca bu konuda yeterli tıbbi bilgi de mevcut değildir. Aynı zamanda tıpkı vaspin gibi yağ dokusundan salgılanan ve diyabetle ilişkili olabileceğine inanılan diğer hormonların vaspinle aralarındaki ilişkiler de henüz yeterince araştırılamamıştır. Bu sebeple yapmış olduğumuz araştırma projesinde amacımız; öncelikle diyabet oluşturacağımız bu sıçanlarda serum vaspin seviyelerindeki farklılıkları incelemek ve bu olası farklılıkların glukoz metabolizmasına etkilerini araştırmak, diyabetle ilişkili olduğu bildirilen hormonlarla

serum vaspin seviyeleri arasında olası ilişkileri ortaya koymak ve böylece diyabetin tedavisinde de yeni yaklaşımlar ve alternatif tedavi seçeneklerinin de artışına katkı sağlamak amacıyla doktorların elini güçlendirmektir.

Bu projedeki araştırma konusunun güncelliği ve amacına yönelik gerekçelerle ilgili açıklamalar aşağıda maddeler halinde sıralanmıştır:

1-Serum vaspin düzeyleriyle diyabet arasındaki olası ilişkiler henüz tam olarak açıklığa kavuşmamıştır.

2- Vaspin'in olası antidiyabetik etkisiyle ilgili mekanizmalar, tam olarak bilinmemektedir.

3-Serum vaspin düzeyleri ile yağ dokusundan salgılanan; leptin ve adiponektin hormonları arasındaki ilişkiler konusundaki mevcut bilgiler yeterli değildir.

4-Vaspin'in diyabet tedavisindeki önemi ve karaciğerin glikoz metabolizmasına Vaspin'in etkileriyle ilgili mekanizmalar yeterince aydınlatılmamıştır.

Bilime katkı sağlamak için yukarıda belirtilen gerekçeler dikkate alınarak bu araştırma konusunun incelenmesi hedeflenmiş ve proje haline getirilmiştir.

3.GENEL BİLGİLER

3.1. Tip 2 Diyabet'in (DM'nin) Tarihi

Tip 2 Diyabetle alakalı ilk tanımlamalara; M.Ö. 1500 senelerindeki Ebers papirüslerinde, Mısır uygarlığında rastlanılmıştır. Diabetes, Yunanca'da diabeinein sözcüğünden türemiş olup manası, hastaların çok sık idrara çıkmasını ve çok su içmesini vurgulama amacıyla erime hastalığı şeklinde tanımlanmıştır. 'Mellitus' Latince bal anlamına gelmiş olup, idrarın tatlılığından ötürü çok daha sonra ilave edilmiştir.

Eski Hint Uygarlığında ve M.Ö. 600 yılında, diyabetin yeri, “ Charak samhira ” adlı tıp kitabında üriner hastalıklar arasında yer alıyordu. Medhumeh adı verilen, ağız kokusu ve aşırı susama ile beraber“ ballı idrar ” ile seyreden bir rahatsızlık olarak değinilmiştir. Bu hastalığa sahip bireylerin genel olarak kilolu oldukları, ağızları kokarak ve kuruyarak yaşamlarını yitirdikleri ifade edilmiştir. Areteus; Kapadokya'da M.Ö. 150 senesinde, ilk kez “ diabetes ” ismini kullanmıştır (58,59).

Dört ciltlik yapıtında diyabeti, “ rahatsızlık nemli vücut, uzuvlardan meydana gelir, Mesane ve böbrek aracılığı ile dışarı atılır salgılar. Hastalığa sahip kişilerdeki su yapımı hiçbir zaman kesilmez ancak su kaybı kapağı açık bir bend gibi sürer gider. Bir zaman sonra zayıflama, ardından da ölüm meydana gelir ” diyerek tanımlamış ve böylece diyabet ile alakalı ilk önemli belgeyi düzenlemiştir.

İslam hekimi Razi, M. S. 9. yy.'da ve İslam hekimi İbn-i Sina 10-11. yy., susuzluk hissinden ve bu tür hastaların idrarının tatlı olduğundan bahsetmişlerdir. William Cullen 18. yy.'da “ Diabetes ” sözcüğünün yanına, ballı ya da tatlı, anlamına gelen “ Mellitus ” u ilave etmiştir. Chevreul, 1815 yılında idrarda bulunan bu şekerin “ glukoz ” olduğunu ifade etmiş. Claude Bernard, 19. yy.'da karaciğerde glukozun glukojen şeklinde depo edildiğini tespit etmiştir. Paul Langerhans, 1869 yılında pankreasta bulunan adacık hücrelerini tanımlamıştır. Kussmaul, 19. yy.'ın son döneminde komanın tıbbi semptomlarını tanımlamış aynı zamanda “ asidoz ” kelimesini kullanmıştır. Oskar Minkowski, yaptığı deneyler ile pankreasın Diyabetes Mellitus'tan sorumlu organ olduğunu 1889 senesinde kanıtlamıştır.

İnsülini 1921 yılında Banting ve Best keşfettiler. Yaşamın erken safhasında meydana gelen bu problem bir ölüm fermanı niteliğindedi; 11 Ocak 1922 yılında 14 yaşındaki Leonard Thomson'un tedavisinde insülinin başarılı bir şekilde kullanılmasından önce. Hagedorn 1936 yılında bir balık proteini olan protaminini kristalize insüline ekleyerek, daha uzun etkili insülini bulmuştur. Lilly ise 1972 senesinde, saf insülini piyasaya sürmüş olup yine aynı senelerde Amerika'da, oral yoluyla alınan antidiyabetik ilaçların kalp damar hastalıkları yan etkileri üzerine yararlı tesiri merakla karşılanmış ve hemen ardından ikinci jenerasyon ağız yoluyla alınabilen antidiyabetikler bulunmuştur (60-62) .

Kimmelstiel ve Wilson'un 1936 yılında 'interkapiller glomeruloskleroz'u anlatmalarıyla, retinopati, albüminüri ve hipertansiyonu buluşturan "Diyabetik nefropati" tablosu tanımlanmıştır. 1955 yılında diabet tedavisinde ağız yolundan alınan antidiyabetik ilaçlar kullanıma girdi (tolbutamid). Nova ve Leo firmaları 1973 senesinde Danimarka'da antikor oluşturmeyen ve saflaştırılmış insülin tiplerini geliştirdi. Günümüzde tamamen sentez ürünü olan insan insülini " Recombinant DNA " teknolojisi ile üretilmiştir (59) .

İlk pankreas 1966 yılında, ciddi ilk adacık hücre nakli 1990 yılında yapılmıştır. Steroid harici ilaçların, immunsupresyonunda kullanılması ile daha iyi sonuçlar kazanılmıştır (62). Glargin (uzun etkili) ve Lispro (çok kısa etkili) insülin analogları son senelerdeki gelişmelerle kullanıma başlanmıştır (60-62). Pankreas adacık transplantasyonu 1980'li yıllardan sonra başlamış olup, immünsüpresiflerin geliştirilmesi, yapay pankreasın bulunması ve diyabet etyopatogenezinde immünitenin bulunuşu tedavide yeni bir yol başlatmıştır.

3.2. Diyabetes Mellitus

Diyabet, hayat kalitesini ve süresini negatif etkileyen insülin salgısının azlığı sonucu metabolik problemlere neden olan bir grup metabolizma rahatsızlığıdır(63).

Tablo 4. Diyabetin Belirtileri

KLASİK BELİRTİLER	DAHA NADİR ORTAYA ÇIKAN BELİRTİLER
Nöktüri Poliüri Polidipsi Polifaji İştahda kayıp Çabuk Yorulma Halsizlik Ağızda Kuruluk	Tekrar Eden Mantar İnfeksiyonları İnatçı Enfeksiyonlar Sebebi Bilinmeyen Kilo Kayıpları Bulanık Görme

Klasik semptomlar

¥ Ağız kuruluğu,

¥ Polidipsi,

¥ Poliüri,

¥ Nöktüri,

¥ Halsizlik, çabuk yorulma,

¥ Polifaji veya iştahsızlık

Daha nadir görülen belirtiler

¥ Kilo kayıpları,

¥ İnat eden enfeksiyonlar,

¥ Bulanık görme,

¥ Kaşıntı,

¥ Tekrar eden mantar enfeksiyonları

Tip-2 diyabetes mellitus günümüz hayat şartlarına bağlı olarak sık bir şekilde görülmüş olup, insülinin etkisi, insülin salgısı ya da ikisinden birden

kaynaklanan problemlerden oluşan; yağ, protein, karbonhidrat metabolizması bozukları ve hiperglisemi ile karakterize, başlangıçta semptom göstermeden ve sinsi bir şekilde ilerleyen, ırklara bağlı olarak farklılıklar gösteren, prevalansının güç saptanması, ortaya çıkardığı komplikasyonlar sebebiyle organ ve fonksiyonların kaybına sebep olarak hayat kalitesini ve süresini negatif etkileyen kronik bir metabolizma rahatsızlığıdır (64-66).

Sıra	Ülke/Bölge	2015 itibarıyla tahmini diyabetli birey sayısı	Sıra	Ülke/Bölge	2040 itibarıyla tahmini diyabetli birey sayısı
1	Çin	109.6 milyon (99.6-133.4)	1	Çin	150.7 milyon (138.0-179.4)
2	Hindistan	69.2 milyon (56.2-84.8)	2	Hindistan	123.5 milyon (99.1-150.3)
3	A.B.D.	29.3 milyon (27.6-30.9)	3	A.B.D.	35.1 milyon (33.0-37.2)
4	Brezilya	14.3 milyon (12.9-5.8)	4	Brezilya	23.2 milyon (21.0-25.9)
5	Rusya Federasyonu	12.1 milyon (6.2-17.0)	5	Meksika	20.6 milyon (11.4-24.7)
6	Meksika	11.5 milyon (6.2-13.7)	6	Endonezya	16.2 milyon (14.3-17.7)
7	Endonezya	10.0 milyon (8.7-10.9)	7	Mısır	15.1 milyon (7.3-17.3)
8	Mısır	7.8 milyon (3.8-9.0)	8	Pakistan	14.4 milyon (10.6-20.4)
9	Japonya	7.2 milyon (6.1-9.6)	9	Bangladeş	13.6 milyon (10.7-24.6)
10	Bangladeş	7.1 milyon (5.3-12.0)	10	Rusya Federasyonu	12.4 milyon (6.4-17.0)

Şekil 5. Diyabetli bireylerin yaşadığı ilk 10 ülke/bölge(67)

Diyabetes Melitus, tüm yaş gruplarında görülebilen bir hastalıktır. Bu hastalık bazı komplikasyonlarla ilerler ve tedavi edilmediğinde de böbrek, sinir dokusu, göz, damar, kalp başta olmak üzere hemen hemen bütün hayati organlar üzerinde kalıcı bozukluklara neden olabilen ve yukarıda da değindiğimiz gibi yaşam kalitesini büyük ölçüde azalttığından dolayı tedavi maliyeti oldukça yüksek olan bulaşıcı olmayan bir sağlık problemidir (68,69).

Tip 2 diyabet insanlarda sıkça görülmekle beraber diğer türlerde de rastlanır. Gelişmiş ülkelerde hastalığın prevalansı %5–10 iken gelişmekte olan ülkelerde %2–5’dir (68). Ülkemizde de şu anda beş milyonun üzerinde vatandaşımızı etkilediği düşünülmektedir (69).

Diyabetin görülme sıklığı hareketsiz bir iş hayatı, uzun yaşam ömrü, obezite, yaşam tarzı, değişen beslenme şartları gibi nedenlerle artmaktadır. Diyabetin en sık

görülen komplikasyonları arasında nefropati, retinopati, ayak ülseri gibi mikrovasküler komplikasyonlar ve kardiyovasküler komplikasyonlar vardır (69-72).

Diyabet bu zamana dek metabolik bir rahatsızlık olarak kabul edilirken lipid dokusundan salgılanan sitokinlerin ve adipokinlerin insülin direncine sebep olunduğunun anlaşılması üzerine artık diyabet inflamatuvar bir rahatsızlık olarak da kabul edilmiştir (73).

Pankreastaki Langerhans adacıklarında bulunan beta hücrelerinden salgılanan insülin; kas, yağ dokusu, karaciğerde belirgin bir tesiri bulunan bir hormondur. Hücre düzeyindeki hassasiyetin insüline karşı azalması veya insülinin etkisinin hücre düzeyindeki metabolik olaylara azalması ile pankreasın ihtiyacından çok insülin kullanmak zorunda kalmasına veya üretmesi insülin direnci denir (74). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün raporlarına göre 21. yüzyılın başlarında diyabetik hastaların sayısının 300 milyona ulaşacağı bildirilmektedir (75).

3.3. Obezite

Latince'de 'obesiteus' kelimesinden türeyen obezite, 'yemekten dolayı' manasına gelmektedir. İngilizce'de obesiteity olarak kullanılan şişmanlık, fazla yüklenme manasına gelmektedir. Vücudumuzda yaygın ve bölgesel bir şekilde fazla miktarda yağ olmasına obezite denmektedir. Obezite, yağ miktarının toplam vücut ağırlığının kadınlarda % 30, erkeklerde % 25 den fazla olması olarak tanımlanması olup prevalansı giderek artış gösteren çok yönlü bir rahatsızlıktır (76-78).

Tablo 5. Obezite Sınıflaması

BKİ'ne Göre Obezite Sınıflaması	
Normal	20-25 kg / m ²
Kilo Fazlası	25-30 kg / m ²
Obez	30-40 kg / m ²
Evre-1 Obez	30-35 kg / m ²
Evre-2 Obez	35-40 kg / m ²
Evre-3 Obez	40 kg / m ² ve Üstü

Günümüzde aşırı kilo ve obesite terimleri her ne kadar birbiri yerine kullanılsa da iki terim aynı anlama gelmemektedir. Obezite aşırı vücut yağını belirtirken, fazla

kilo yaşına ve boyuna göre normalden daha çok kilosu bulunanları tanımlamaktadır. Örnek verecek olursak kas yapısı daha çok olan atletik insanlara aşırı kilolu diyebiliriz fakat obezdirler (aşırı yağlıdır) diyemeyiz.

Genel olarak pozitif enerji dengesi sonucu meydana çıkan obezite, sonucunda farklı bulguların olması ve etiyojisindeki farklılıklar sebebiyle birkaç şekilde gruplandırılmaktadır (79).

1- Yağ hücre büyüklüğü ve sayısına göre obesite

- a. Hiperplastik tip (hipersellüler)obesite: Genel olarak çocukluk çağında başlayıp, yağ hücresinin sayısında artış olmaktadır. Fakat yetişkin devrede de ortaya çıkabilmektedir.
- b. Hipertrofik tip obesite: Yağ hücre sayısı normal olup yağ hücrelerinin hem lipid içeriği hem de büyüklüğü artmıştır. Gebelerde oluşan ve erişkin dönemde ortaya çıkan obesite bu tipin özelliğidir. Trunkal ya da android obezite denilen tipe neden olur ve genellikle dislipidemi, glukoz intoleransı, koroner arter hastalığı ve hipertansiyon gibi metabolik problemlerle beraber seyreder.

2- Vücutta bölgesel yağ birikimine göre obesite:

- a. Android tip obesite (abdominal/santral): Yağ dokusu göğüste ve karında yoğunlaşmıştır. Android tipteki şişmanlıkta bel/kalça oranı; erkeklerde 1,0 ve kadınlarda 0,8 den fazladır. Hiperkolesterolemi, diyabetes mellitus, hipertansiyon gibi pek çok tıbbi soruna sebep olmaktadır.
- b. Gynoid tip obesite (gluteal/perifer): Yağ dokusu uyluk ve kalçada birikmiştir. Genel olarak eklem hastalıkları ve venöz dolaşım bozukluklarına sebep olmaktadır.

3- Nedenlerine göre obesite;

- a. Kalıtsal nedenli:
 - Prader-Willi Sendromu
 - Makrosomia Adipositas
 - Hiperostosis frontalis interna olan obesite
 - Laurence-Moon-Biedl Sendromu
 - Ailevi hipoglisemi Sendromu

- Von Gierke rahatsızlığıyla beraber olan obesite

- Rothmund sendromu

b. Hipotalamik sebepli;

- Kleine-Levin sendromu

- Adiposo-genital distrofi

c. Endokrin sebepli;

- Cushing sendromu

- İnsülinoma

- Hipotiroidi

- Erkek hipogonadizmi

- Stein-Leventhal sendromu

- Menapozdan sonra görülen obesite

- Hipotalamo-hipofizer cücelik

Pseudohipoparatiroidi

Leptin azlığı ya da reseptör defekti

Growth hormon eksikliği

d. Mutad sebepli;

- Psikik faktörler

- Ailevi ve toplumsal görenek- gelenekler

- Eğitim yetersizliği ve gıda çokluğu

- Hareket azlığı

- Doğumlar ve gebelikler

e. İlaçlar

Obezite teşhisi için farklı ölçümler geliştirilmiştir. En fazla kullanılan obezite tanı yöntemi ; kilogram türünden ağırlığın, metre türünden boyun karesine bölünerek elde edilen BMI (Beden Kitle İndeksi)'dir.

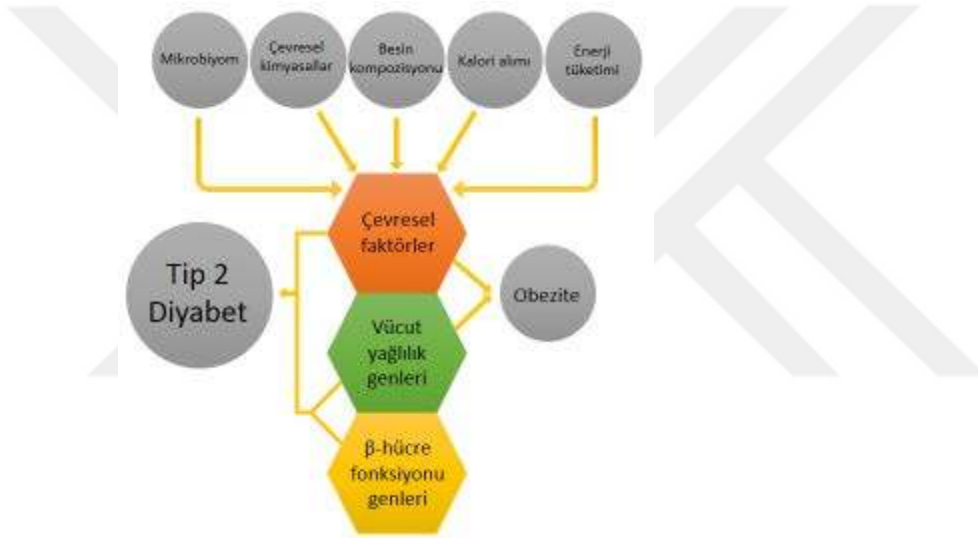
3.3.1. Obezite epidemiyolojisi ve prevalansı

Prevalansı giderek tüm dünyada artan obezite, yüzyılımızın hastalığı olarak değerlendiriliyor. Toplumların özelliklerine göre obezitenin insidansı farklılık gösterebilmektedir. (Sosyoekonomik ve kültürel etkenler gibi). Fakat toplumların tamamında onaylanan kanı yaşın artışıyla birlikte kilo alımının arttığı ve erkeklere oranla kadınlarda 3 kata kadar daha çok ortaya çıktığıdır(80-82).

Obezite, çoğu vakada puberteden sonra meydana gelmektedir. Obezitenin gelişme sıklığı erişkin yaşamın ilk yıllarında her iki cinsten de yüksektir. Burada kadınlarda ana olayı gebelik oluşturmaktadır. Erişkin yaşlarda obezitenin ortaya çıkmasına en çok stabil yaşam sebep olmaktadır (82). Kiloda artışa 60 yaşına kadar rastlanmak mutad bir durum iken kilo artışına bu yaştan itibaren rastlanması mutad bir durum olarak kabul edilmez (83).

3.3.2. Obezite komplikasyonları

Obesite, hastalık ve ölüm gelişiminde başlı başına bir risk etmenidir. Sadece görünüm problemi olmayan obesite, aynı zamanda kronik rahatsızlıkları hazırlayıcı bir unsurdur. Ortalama 300.000 insanın her sene obesitenin sebep olduğu kronik rahatsızlıklar sebebiyle hayatını kaybettiği kayıt edilmiştir (84).



Şekil 6. Tip 2 Diyabetes Mellitus ve Obezite gelişiminde genlerin ve çevrenin rolü (85)

Obezitenin yan etkileri en iyi abdominal obeziteyle bağlantılıdır. Sıklıkla kadınlarda görülen santral obezite android, alt beden tipi obezite de jinekoid obezite olarak isimlendirilir. Bel-kalça oranı bu iki tür obeziteyi ayırt etmek için kullanılmakta olup kalça çevresi ise intraabdominal yağ kitlesinden ziyade subkutan yağla daha çok bağlantılıdır.

Bel ve kalça çevrelerinin oranı metabolik rahatsızlıklarla bağlantılı yağ dağılımının bir işareti olarak epidemiyolojik çalışmalardan geliştirilen ilk antropometrik yoldur. BMI'den bağımsız olarak bel-kalça oranı, Tip 2 diyabet ve

koroner kalp rahatsızlığı sebebiyle mortalite ile de bağlantılı olduğu açığa çıkarılmıştır (86).

3.3.3.Obesite ile tip 2 DM, metabolik sendrom ve insülin direnci arasındaki bağlantı;

Tip 2 Diyabetes Mellitus için obezite, önemli bir ön belirleyicidir. Tip 2 Diyabetes Mellitus tüm obezlerde olmasa bile Tip 2 Diyabetes Mellitus 'lu hastaların çoğu obezdir. Obezlerde insüline karşı var olan ilgisizlik de kişiden kişiye değişkenlik göstermektedir. Ayrıca obezite ile insülin direnci arasında hangisinin bir diğerinin sonucu olduğu hakkında da kesin bir ifade bulunmamaktadır. Bilinenler ise güçlü bir şekilde insülin direnci ile abdominal obezite arasında sıkı bir bağlantı olduğu yönündedir (87).

Obezitede oral glukoz tolerans testine insülin cevabı ve açlık kan insülin düzeyi yükselmiştir. Portal kan insülin seviyeleri (insülin sekresyonu indeksi şeklinde) alt beden ve abdominal obezite arasında fark bulunmadığını ortaya çıkarmıştır. Fakat hem oral hem de bazal ve damar içi glukoz ile uyarılmış hepatik insülin ekstraksiyonu abdominal obez kişilerde düşük bulunmuştur. Kilodaki artış hepatik insülin hassaslığında azalma ile karakterizedir (87).

Hipertrofik yağ hücreleri insüline dirençli olup yağ hücrelerinin boyutları kilo kayıplarıyla beraber küçülür, insülin reseptör sinyalinde düzelme olup, insülinin bağlanması artış meydana gelir ve postprandial insülin aracılı glukoz transportu artar. Obez kişilerde bozulan açlık hepatik glukoz çıktısı iyileşir (88).

İnsülin direncinin ve obezitenin Tip 2 Diyabetes Mellitus'a nasıl dönüştüğü tam olarak bilinmemektedir. Kronik hiperinsülineminin seneler sonrasında beta hücre azlığı meydana gelir. Belirgin hiperglisemi için yağ dokusunun insüline karşı direnci önemli bir adım olabilir. Son araştırmalar insülin salgı paterninin obezitede değişkenlik gösterdiğini ortaya çıkarmıştır. İnsülin pulsasyonundaki farklılıklar sadece insülinin metabolik hormon yönünü etkilemekle kalmayıp, aynı zamanda mitojenik aktivitelere de olası aracılık yapar. Tip 2 Diyabetes Mellitus obezitede ortaya çıkmadan önce de hızlı insülin pulsasyonu bozuktur. Tip 2 Diyabetes Mellitus 'lu obez bireylerin akrabalarında da hızlı insülin pulsasyonunun bozuk olduğu tespit edilmiştir. Bu beta hücre bozukluğunun Tip 2 Diyabetes Mellitus ortaya çıkmadan önce bulunduğunu kanıtlar.

Artmış serbest yağ asitleri insülin direncinin obezitede olası araçlarından bir diğeridir. Obezitede SYA (serbest yağ asidi) düzeyleri lipid turnover'ının artmasına yanıt olarak yükselmiştir. SYA hepatik glukoz çıktısını artırır, insülinin hepatik klirensini ve insülinin uyardığı kaslardaki glukoz kullanımını inhibe eder. İntraabdominal adipositlerde lipolitik aktivitenin cilt altındaki yağ dokusuna göre daha belirgin olması “insülin direnci ile intraabdominal obezite arasında bulunan bağlantının muhtemel sebebi Serbest Yağ Asitleri'dir” görüşünü destekler (82).

Obezlerde insülin direncinin diğer bir sebebi postreseptör bozukluklar ve insülin reseptör fonksiyonunun ve sayısının azalmasıdır. GLUT4 glukoz taşıyıcılarının yağ hücrelerinde fonksiyon ve sayılarındaki bozukluk insülinin ikaz ettiği kastaki glukoz transportunda görülen aksaklıklardan biridir. İnsülin direncinin glikojen sentetazı inhibe etmesine bağlı olabilmekte, bozuk glikojen sentezi. Obez kişilerin adipositlerinde artış gösteren TNF-alfa (Tümör nekrozis faktör-alfa) insülin direncindeki mediatörlerin bir başkasıdır (88).

3.4. Adipokinler

Adipoz doku hem bir enerji deposu hem de sistemik metabolizmada görev alan endokrin organdır. Adipoz dokusundan salgılanan adipokinler; obezitedeki metabolik süreçlerin hem ilerlemesinde hem de başlamasındaki önemli araçlardır. Adipsin 1987 senesinde, tanımlanmış bir adipokindir. Yağ dokusunun 1993 senesinde proinflamatuvar bir ürünü olarak tanımlanmış olan Tümör Nekroz Faktör (TNFa)'nın, obezite ve diyabet modellerinde obezite ve inflamasyon arasında işlevsel olarak bir ilişki olduğuna dair deliller sağlanmıştır. Yağ dokusundan salgılanan bir protein olarak tanımlanan Leptin ise yiyecek alımını ve enerji tüketimini regüle eder.

Benzer şekilde fibrinoliz inhibitörü şeklinde tanımlanan plazminojen aktivatör inhibitörü-1 (PAI-1), obezitede visseral yağ dokusunda artar ve PAI-1'in obezite ile trombolitik rahatsızlıklar arasında mekanik bir ilişki bulunduğu düşünülmektedir. Organizmalardaki deneysel araştırmalar; yine obeziteyle alakalı olan ve kalp-damar hastalıklarıyla metabolik rahatsızlıklara karşı koruyucu adipokinlerden birinin de adiponektin olduğunu göstermiştir. Tamamını düşündüğümüzde bulgular metabolik fonksiyon bozukluğunun yağ dokusunun fazlalığından kaynaklandığı, anti ve proinflamatuvar adipokin salgı dengesizliğinden

kaynaklandığı bu yüzden de obezite ve obezite ile ilişkili bazı komplikasyonlara sebep olduğunun düşünülmesini sağlamıştır.

Vücudun ihtiyaç duyduğundan daha çok enerji içeren besin alımından kaynaklanan yağ dokusunun oranında yükseliş olarak ifade edilen obezite, tüm bunlara bağlı olarak da vücut ağırlığının artışı şeklinde ifade edilmektedir (89). Daha çok yeme alışkanlıklarındaki değişikliklere bağlı olarak son yıllarda obeziteye bağlı hastalıklar ve obezite sayısında yükseliş olduğu gözlemlenmiştir. Obezitenin en belirgin özelliği yağ dokusundaki artıştır. Lipid dolu hücrelerin gevşek bir şekilde bağlanması ile oluşan yağ dokusu adiposit olarak adlandırılır. Aynı zamanda yağ dokusu makrofaj, fibroblast ve lökosit gibi bazı yapısal hücreleri de içerebilir (90).

Yağ dokusu yağda eriyen vitaminleri depo etme, fiziksel koruma, enerji depolama gibi bazı fonksiyonlara sahiptir. Bu fonksiyonlara ilaveten son yıllarda adipositlerden ve bu adipositler arasında mevcut bağ dokusu hücrelerinden salgılanan adipokin olarak adlandırılan birtakım proteinlerin parakrin, endokrin, otokrin özellikleri bulunduğu kanıtlanmıştır (90,91). Hipertansiyon, metabolik sendrom, astım ve Tip 2 diyabet gibi pek çok hastalığın özellikle artan yağ kitlesi ile beraber ortaya çıkması tüm bunları ispatlamaktadır. Bu hastalıkların patogenezinde yağ dokusunun salgıladığı adipokinlerin miktarındaki değişikliklerin sebep olduğu düşünülmektedir (92). Aynı zamanda obezite gibi stres durumlarında adipositlerin çeşitli inflamatuvar araçları salgıladığı da gösterilmiştir (93). Obez kişilerde; C-reaktif protein, TNF-Alfa , sellüler adezyon ve IL-6 molekülleri gibi inflamatuvar göstergelerin plazmada değişmeyecek bir şekilde artmakta ve insülin direnci parametreleri ve adipozite ile korelasyon göstermektedir (91- 93).

Farelerde yapılan deneysel çalışmalarda, artmış immün aktivite ve yağ rezervlerindeki makrofaj infiltrasyonu , sistemik insülin direnci ile ilişkilendirilmiştir (93). Bu hayvan çalışmaları obezite ile alakalı kronik inflamatuvar olayın devam etmesi ve şiddetlendirilmesinde immün hücre popülasyonu ile adipositler arasındaki yerel sitokin etkileşiminin merkezi bir rol oynadığını düşündürmektedir. Yağ dokusu tarafından salgılanan adipokinleri; kemokinler, sitokinler, proinflamatuvar adipokinler, akut faz proteinleri şeklinde sınıflandırabiliriz.

Yağ dokusu tarafından salınan başlıca adipokinler şunlardır:

1-Adiponektin,

2-Leptin,

- 3- TNF alfa,
- 4-IL-6,
- 5-Resistin,
- 6-Adipsin,
- 7-Asilasyon Situmulating Protein (ASP),
- 8-Aqpaq,
- 9- PAI-1,
- 10-IL-1 Beta,
- 11-IL-10,
- 12-Apelin,
- 13-Visfatin,
- 14-Adiposit renin anjiotensin sistemi,
- 15-Vaspin.

Vücudun ihtiyacından çok enerji içeren besin alımı sebebiyle yağ dokusu miktarında yükseliş olan obezite, buna bağlı olarak da vücut ağırlığındaki artış olarak ifade edilmektedir . Son yıllarda yoğunlukla yeme alışkanlıklarındaki farklılıklarla obeziteye bağlı hastalıklar ve obezite sayısında artma gözlenmektedir.

Obezitenin en tipik özelliği yağ dokusundaki artıştır. Adiposit olarak adlandırılan yağ dokusu lipid dolu hücrelerin gevşek bir şekilde bağlanması ile meydana gelir. Ayrıca makrofaj, fibroblast, lökosit gibi birtakım yapısal hücreleri barındırabilir yağ dokusu (50).

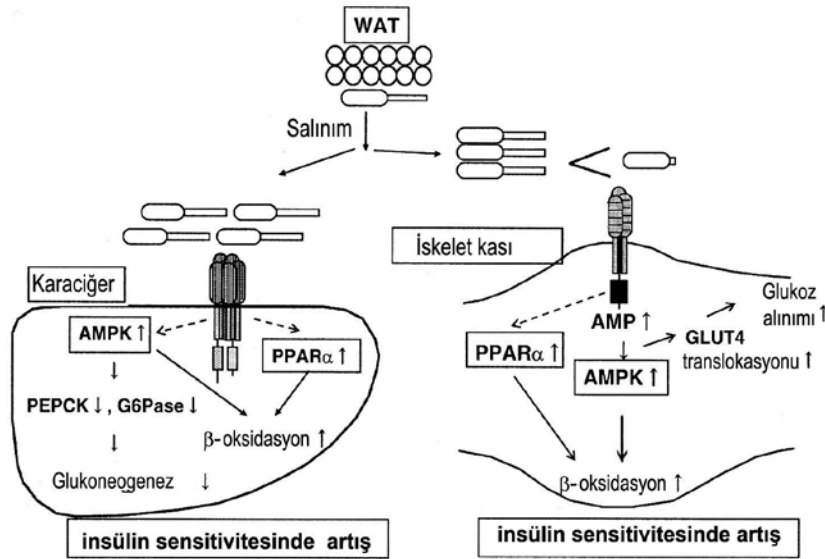
3.4.1.Adiponektin

30 kDa büyüklüğünde bir polipeptid olan adiponektin, yağ dokusu tarafından sentezlenen kollagen benzeri bir polipeptiddir. Yağ depolanması üzerine negatif feedback mekanizmaya sahiptir. Ayrıca antiinflamatuvar ve antiaterojenik özellikleri de mevcuttur. Gerçekleştirilen klinik çalışmalarda koroner arter hastalığı, obezite ve tip 2 diyabet durumunda adiponektin seviyesinin düşük olduğu gösterilmiştir. Adiponektin çizgili kasta bulunan SYA (serbest yağ asitleri)'nin beta oksidasyonunu yükseltir. Makrofajların epitelyal makrofaj hücrelerine dönüşümünü baskılayıp makrofajlardan TNF-alfa salınımını sağlar. Koroner arter rahatsızlığına karşı vasküler düz kaslarda depo edilerek korumayı sağlamaktadır. Adiponektin seviyesinin azalması insüline karşı direncin artmasına neden olur (53,94). Bağ

dokunun spesifik bir türü olan yağ dokusu adiposit olarak da isimlendirilip lipid dolu hücrelerin gevşek bir şekilde bağlanmasıyla meydana gelir. Yağ dokusu veya adiposit, hücrenin sahip olduğu lipid damlacıklarına göre multiloküler (kahverengi) ve uniloküler (beyaz) yağ dokusu şeklinde gruplandırılır. Yağ dokunun fonksiyonlarından olan fiziksel koruma, enerji depolama, yağda eriyen vitaminleri depolama, termogeneze ilave olarak; günümüzde adipoz stromal hücrelerinden ve adipositlerden sentez edilen protein yapıya sahip moleküller yani adipositokinler sayesinde endokrin, otokrin ve parakrin etkilerinin de bulunduğu açığa çıkarılmıştır (95).

3.4.1.1. Adiponektinin karaciğer ve kas dokusu üzerine etkileri

Farelerde ve insanlarda adiponektinin kas ve karaciğer dokuları üzerine etkileri araştırılmıştır fakat ineklerde ve diğer hayvanlarda henüz net bir şekilde anlaşılamamıştır (96). Farelerdeki akut yükseliş endojen glukoz üretim hızını ve hepatik glukoneogenetik enzim salgısını düşürerek bazal glukoz seviyelerinde kalıcı olmayan azalış yapmıştır. Proteolitik şekilde parçalanmış adiponektin ürünü, kas dokusundaki yağ asit oksidasyonunu yükselterek, glukozun plazmadaki seviyelerini düşürmüştü ve aynı zamanda farelerde kilonun kaybına sebep olmuştur (96,97).



Şekil 7. Karaciğerde ve kasta adiponektinin insülin sensitivitesine etki metabolizması (2)

Aynı zamanda adiponektinin insülin direncine olan kronik etkileri de araştırılmıştır. Değişik yapıdaki adiponektin moleküllerinin değişik mekanizmalarla insülin duyarlılığına etki ettiği tespit edilmiştir. Karaciğerde tam- uzunluktaki adiponektin,

AMP- aktive protein kinazın aktivasyonunu ve fosforilasyonunu stimüle ederken, globüler adiponektin bu olayı hem kasta hem de karaciğerde gerçekleştirmektedir (90). Böylelikle adiponektin, insülin sensitivitesini ve glukoz metabolizmasını Adenozin monofosfat(AMP)-kinazı harekete geçirerek doğrudan düzenlemektedir. Bu durumdan çıkarılacak diğer bir durum da adiponektinin kasta ve karaciğerde 2 değişik reseptörünün bulunduğudır. Adiponektinin globüler kısmının, asetil-koenzim A karboksilaz inhibisyonunu gerçekleştirerek ve AMP- kinaz aktivasyonunu yaparak kastaki glukoz transportunu ve yağ oksidasyonunu arttırdıklarını da Lodish ve arkadaşları göstermişlerdir (98). Aynı zamanda adiponektin, enerji harcanmasını yağ-asidi yakarak peroksidaz proliferasyon aktivasyon reseptörü (PPAR α) aktivasyonu ile yükseltmektedir, böylelikle iskelet kasında ve karaciğerde trigliserid oranı azalmakta ve in vivo insülin duyarlılığını yükseltmektedir (96,98).

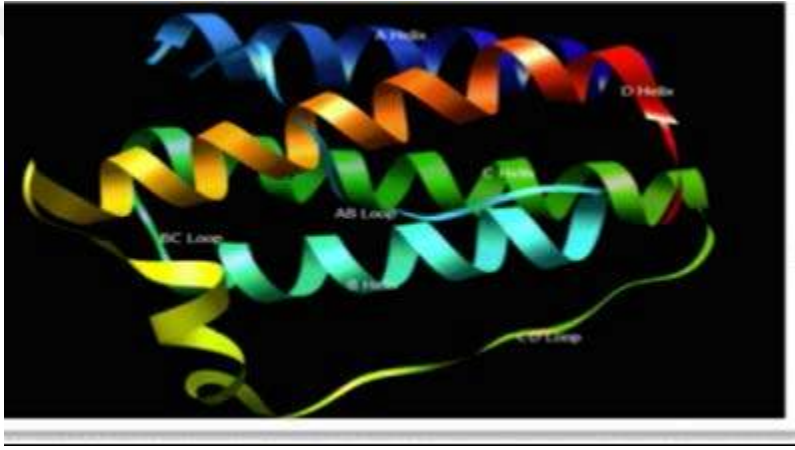
İlk zamanlarda adiponektinin yalnızca yağ dokusundan salgılandığı düşünülürdü ama daha sonraki araştırmalar adiponektinin yalnızca yağ dokusu tarafından değil aynı zamanda miyositler, osteoblastlar, hepatositler ve epitel hücrelerinden de eksprese edildiği tespit edilmiştir (99). Adiponektin, glukoz homeostazında ve insülin direncinde görev aldığı düzenleyici rolün yanında anti-inflamatuar ve anti-aterojenik özellikleri de bulunan adiposit doku tarafından salgılanan plazma proteinidir (100,101). İnsan plazmasındaki adiponektinin düzeyi 5-10 $\mu\text{g/ml}$ 'ye kadar gelebilir. Adiponektinin plazmadaki bu düzeyi, yağ depolanması üzerine negatif feedback mekanizmaya sahiptir. Adiponektin yağ dokudan salgılanmasına rağmen öteki adipositokinlerden farklı bir şekilde beden kitle indeksi fazla olan kişilerde daha düşük düzeylerde bulunmaktadır (102).

Adipoz dokusu esansiyel, karmaşık ve yeterince aktif metabolik olan bir endokrin organdır. Adipoz doku, adipositlerin yanı sıra sinir dokusu, stromovasküler hücreler, bağ dokusu matrisi ve savunma hücrelerini de içerir. Yağ dokusu yalnızca ananevi hormon sistemlerinden ve santral sinir sisteminden alıkoyma sinyallerine yanıt vermekle kalmayıp, aynı zamanda endokrin görevlerle beraber ifade edilerek salgılanır. Olumsuz metabolik durumlar ortaya çıkar adipoz dokunun yetersizliğinde veya fazlalığında (103). Bazı hormonlar ve sitokinler adiponektinin salınımını ve ekspresyonunu düzenlemektedir. Adiponektin üzerinde androjenler, TNF- α (Tümör nekroz faktör alfa), büyüme hormonu, IL-6 (İnterlökin), prolaktin, katekolaminler ve glukokortikoidler inhibitör etkiye sahiptir. PPAR- γ (peroksizom proliferatör-aktive

edici reseptör) agonisti şeklinde tanınan tiazolidindionlar adiponektin plazma düzeylerinde ve adiponektin gen ekspresyonu yükselişe sebep olur (104-106).

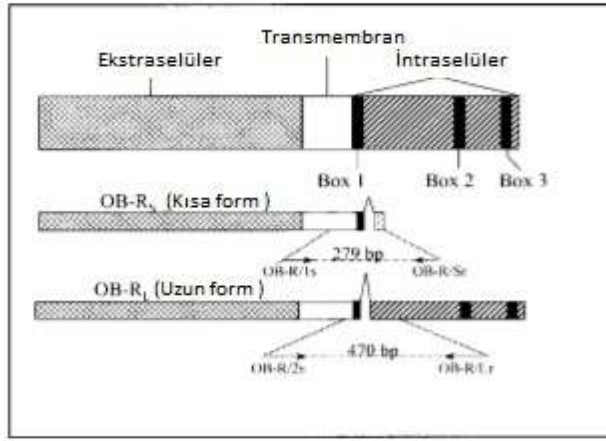
3.4.2.Leptin

Leptin , başta cilt altı yağ dokusu olmak üzere bir çok dokudan sentezlenerek salgılanabilmektedir. 16 kDa ağırlığında bir proteindir. Leptinin vücuttaki yağ miktarını sabit tutmak gibi çok önemli bir fonksiyonu vardır. Pankreasın beta hücrelerindeki, karaciğerdeki, iskelet kasındaki hücre içi lipid düzeyini insülin duyarlılığını yükselterek düşürür. Adipositlerden leptin salınımı üzerine glikozun etkili olduğu deneysel çalışmalarda ispatlanmıştır. Pre T hücrelerin proliferasyonunu artırır ve T lenfositleri apoptozisten korur. İmmünolojik birtakım görevleri de vardır T hücrelerin sitokin üretimini düzenlemek gibi (54).



Şekil 8. Leptin molekülü (107).

Yunancada leptos (ince) sözcüğünden almıştır adını leptin. İlk defa ob mutant /ob farelerde mutajenik bir gen ürünü şeklinde gösterilmiştir leptin. 1950’lerde ob/ob farelerin keşfi esnasında yağ dokusu tarafından salgılandığı, hipotalamus ile alakalı ve beden ağırlığını kontrol eden bir biyomarker varlığı olarak düşünülse de obeziteden sorumlu gen olan ob geni farelerde 1994’e kadar tanımlanamamıştır. 1994 senesinde Zang ve arkadaşları tarafından bu gen keşfedilmiştir (108). 167 amino asitten meydana gelmektedir leptin proteini, fakat işlevsel ve matur formu 146 amino asitten meydana gelir. Leptinin çoğu yağ dokusundan salgılanmaktadır. Hipotalamusun yeme davranışını denetleyen bölgesini kontrol eden bu protein bu sayede metabolizmanın kontrolünde önemli görev almaktadır (109) .



Şekil 9. Leptin reseptör, kısa ve uzun formları (107).

Leptinin ilk başlarda sadece beyaz yağ dokudan sentez edildiği düşünülmüş ancak daha sonraki çalışmalar leptinin aynı zamanda plasenta, iskelet kası, kahverengi yağ dokusu, gastrik epitelyum, meme bezi ve hipofiz bezinden de bir miktar salgılandığı ispat edilmiştir (108). Proteine bağlı olarak ve kanda serbest olmak üzere iki ayrı formda bulunmaktadır leptin. Serbest form, leptin aktivitesinden sorumlu olup aynı zamanda yapılan klinik araştırmalarda obez kişilerde leptinin yüksek oranda serbest halde bulunduğu bu yüzden de obez bireylerde serbest formda olan leptinde artış tespit edilmiştir. Tüm bunlar da obezitenin meydana gelmesinde ana problemin leptin azlığından değil leptin direncinden olduğu varsayımını destekleyen kanıtlardan biri olması fikrini düşündürmüştür (110). Ne kadar BKİ ve vücut ağırlığı tarafından leptin seviyesi belirlense de, birtakım etkenler de leptin salınımını kontrol etmektedir. Bu etkenlerden prolaktin, insülin, glukokortikoidler leptin salınımını uyarırken, katekolaminler, NPY, uzun zaman soğuğa karşı maruziyet, tiroid hormonları, serbest yağ asitleri, büyüme hormonu ve somatostatin leptin salınımını inhibe eder (108).

3.4.3. Vaspin

Vaspin diğer bir adıyla serpin lipit ve glukoz metabolizmasında düzenleyici görevi olan yeni adipositokinlerden biridir. Serpinlerin üyesi olduğu düşünülmektedir vaspinin (111). Serin proteaz ailesinin bir üyesi olan vaspinin, 21 adet OLETF (OtsukaLong–Evans Tokushima Fatty) sıçanda obezite ve insülin plazma yoğunlukları zirveye eriştiği zaman visseral yağ dokudan eksprese edildiği bilinmektedir (56). Vaspin birtakım dokularda net olmamasına rağmen visseral

adipoz dokuda antiproteaz aktiviteli faktör şeklinde salgılandığı, bozulmuş insülin toleransı ve obeziteye karşı olası yeni bir biyomarker olduğu tahmin edilmektedir. Serum vaspin ekspresyonu, kilo kaybı ile ve diyabetin kötüye gidişiyile azalmaktadır (112). Serum vaspin düzeyleri pioglitazon ve insülin tedavisiyle normalize edilebilmektedir (56). Obez bireylerin adipoz dokusunda human vaspin yağ mRNA dışavurumu adipoz deposuna özgüdür (112) ve obezite durumunda serum yoğunlukları artmaktadır (57,112). Obez olgularda adipokinleri de barındıran adipoz dokusu kaynaklı etkenlerin hızlanmış ve prematür ateroskleroza dahil olabileceği bildirilmiştir (113). Visseral yağ dokusu miktarındaki artış daha fazla kardiyovasküler olay, Tip 2 DM ve insülin rezistansı riski prevalansı ile bağlantılı tespit edilmiştir (113-115).

Human metabolik sendrom için önemli bir örnek olarak OLETF (Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty) ratların visseral adipoz dokusundan yalıtıldı vaspin (116). OLETF ratlarda 50 haftada ortaya çıkan hiperglisemi vücut ağırlığının azalması ve diyabetin kötüleşmesiyle serum vaspin düzeyleriyle dokudaki üretim miktarının azaldığı bulunmuştur. İnsülin duyarlaştırıcı ajan uygulanması ile ya da insülin tedavisi ile serum vaspin seviyeleriyle dokudaki üretim miktarının normale döndükleri tespit edilmiştir. Serum vaspin seviyeleri insan çalışmalarında glikoz metabolizması ve insülin duyarlılığının belirteçleri arasında ne tür bir bağlantı bulunduğu bilinmemektedir (111). Tedavi edilmeyen OLETF ratların visseral adipoz dokusundan vaspin eksprese edilirken insanlarda visseral adipoz dokusunda ve subkutan dokusunda eksprese edilmektedir. İnsan visseral adipoz dokusunda vaspin mRNA salgısını subkutan adipoz dokusuna kıyasla daha sık oranla tespit edilmiştir (112). Serum vaspin düzeylerinin vücut yağ dağılımı ve obezite ile ilgili testlerle bağlantı sergilemesinden ötürü obeziteyle bağlantılı ateroskleroza vaspinin katılımcı olmaya yeni bir üye olarak düşünülmüştür (57). Aust G ve ark. (32) tarafından gerçekleştirilen bir araştırmada şiddetli ateroskleroz sebebiyle karotis arter darlığı ortaya çıkan ve karotis endarterektomi gerçekleştirilen 107 vakada serum vaspin yoğunluğu düşük olduğu, düşük serum vaspin yoğunluğunun, karotis arter darlıklı vakalarda yakın vakitte geçirilen iskemik durumla ilişki tespit edilmiştir.

Youn ve arkadaşları (87) kadın ve erkek cinsiyetler arasında serum vaspin düzeylerinin değişkenlik gösterdiğini ELISA tekniğiyle belirtmişlerdir (57). Artmış serum vaspin yoğunluklarının bozulmuş insülin duyarlılığı ve obezite ile ilişkili olduğu tespit edilmiş ve bu ilişkiyi tip 2 DM' nin bozduğu kaydedilmiştir (57).

Seeger ve arkadaşları vaspinin kadınlardaki düzeylerinin daha fazla olduğunu ve araştırma popülasyonunda cinsiyetin dolaşımdaki vaspinin bağımsız bir belirtisi olduğunu saptadılar (117,118). 37 diyabetik kadın olgunun içine bulunduğu Gulçelik ve ark. (95) yaptığı çalışmada, serum vaspin düzeyleriyle HbA1c ve insülin direnci arasında bağlantı bulunduğunu tespit etmiş ve serum vaspin seviyesinin mikrovasküler komplikasyonu bulunan kadınlarda olmayanlara kıyasla daha düşük düzeyde tespit etmiştir (119).

Vaspin ekspresyonunun visseral yağ dokusunda daha yüksek miktarda bulunduğu yapılan çalışmalarla ortaya konmuştur (112). Vaspin ekspresyonunun beyaz adipoz dokudan hariç hipotalamus, karaciğer, deri, mide ve pankreas gibi dokularda da bulunduğu ifade edilmektedir (120). Birtakım çalışmalarda serum vaspin yoğunluğunun ortalama 1 ng/mL olduğu referans aralığınsa 0.01 ng/mL ile 6.74 ng/mL arasında bulunduğu ifade edilmektedir (120). Vaspin son zamanlarda keşfedilmiş olup; santral sinir sisteminde endokrin, visseral dokuda ise parakrin bir etkiye sahiptir (121). İlk olarak vaspin gastrointestinal sistemde (GİS) yiyecek alımını düşürür, jejunal motiliteyi ve gastrik boşalmayı azaltır ve kilo alımını düşürür. Vaspin pankreatik enzimlerin ekspresyonunu yükseltir. Glukoza bağlı olan insülin salgısını inhibe eder. Endokrin sistemde kortikosteron ve büyüme hormonu salgısına etki etmez. Plazmadaki TSH, PRL ve ACTH seviyelerine etki etmez. Plazma oksitosin seviyesine etki etmezken plazma ADH seviyesini düşürür. Vaspinin serum leptin seviyesine etkisi bulunmamaktadır. Hücre proliferasyonuna etkisi olarak, hücre proliferasyonunu insan pigment epitel hücrelerinde artırır. Apoptozisi, ovaryen hücre proliferasyonunu ve salgısını yükseltir. Merkezi sinir sisteminde anksiyolitik etkisi bulunmaktadır ve hafızayı da güçlendirmektedir. Su içme dürtüsünü inhibe edip uykuyu düzene sokar.

Homoliji incelemeleri, Alfa-1 tripsin ile vaspin arasında %40 oranında benzerlik bulunduğunu göstermiştir (56). Serin proteaz inhibitör ailesinin bir üyesi olduğu belirtilmektedir vaspinin. Serpin üyelerinde mevcut bulunan reaktif merkez halka (RCL)'ya bağlanan proteazlar, serpinin konformasyonunda bazı farklılıklara sebep olur, proteazın reaktif merkezini de harabiyete uğratmaktadır bu durum. Fakat vaspinin, hedef proteazı hala tanımlanmış değildir (56). Serum vaspin seviyesinin obez kişilerde de artış gösterdiği belirtilmiştir. Yükseliş sergileyen vaspinin, insülin direncine karşı metabolik bir defansif rolü olabileceği düşünülmektedir (122). Çalışmacılar, serum vaspin yoğunluklarının ve mRNA salınımlarının Tip 2 DM,

obezite ve metabolik sendromla paralel bir şekilde yükseliş sergilediğini belirtmektedirler. Aynı zamanda kişinin gıda tüketimiyle serum vaspin yoğunluklarının bağlantılı olabileceğini ispatlayan araştırmalar bulunmaktadır (123).

Yapılan araştırmalar, serum vaspin seviyesinin azalış veya artışının kişilerde ne tür sonuçlar açığa çıkardığıyla ilgili net bir bilgi vermemektedir fakat farelerde insülin duyarlılığının yükseldiği ve de glukoz toleransının sağlandığı rekombinant vaspinin obez farelere verilmesiyle ortaya konmuştur (56). Vaspin konusunda günümüzde gerçekleştirilen araştırmalar yeterli gelmemektedir ancak Tip 2 DM, obezite, metabolik sendrom, glukoz intoleransı da dahil olacak şekilde vaspinin metabolik hastalıklarla bağlantılı olabileceği düşünülmektedir.

3.4.4.Tümör nekrozis faktör alfa (TNF alfa)

İnsülin rezistansı ve obeziteyle TNF-alfanın artış gösterdiği görülmüştür. Bu yüzden TNF-alfanın diyabette ve obezitede insülin direncinin oluşmasına katkı sağladığı tahmin edilmektedir. TNF-alfa, insülinin yağ dokusu ve kaslara olan etkisini engeller. Diyabet tedavisi ve kilonun azalması ile TNF-alfanın düzeyinin düştüğü saptanmıştır. Ayrıca TNF-alfa; inflamatuvar hücrelerin damar adezyonunu artırır, pankreas hücrelerine toksik etki yapar, polimorfonükleer lökositlerin antikor bağımlı sitotoksitesini artırır, monosit ve makrofajları olgunlaştırır (55).

3.4.5.IL-6

Obezite ile artış gösteren IL-6 , visseral yağ dokusundan salgılanır. IL-6'nın insülin direncini artırdığı düşünülmektedir. Prokoagülan madde sentezini ve trigliserid sekresyonunu düzenler. Aynı zamanda ateroskleroz ve kalp damar rahatsızlıkları ile bağlantılıdır. Endotelial adezyon moleküllerini IL-6'nın artırdığı da izlenmiştir (56).

3.4.6.Resistin

12.5 kDa ağırlığındaki bir proteindir resistin. Obezite ile yükselen adiponektinin tersine resistinin, farelerde DM'a ve insülin direncine neden olduğu izlenmiştir. Hasta obez kişilerde, normal kiloya sahip kontrollere göre resistin seviyesinin daha fazla olduğu tespit edilmiştir (57).

3.4.7.Adipsin

Yağ hücrelerinden salgılanan bir proteaz olan adipsin, 24 kDa ağırlığındadır. Kompleman yollar ve yağ dokusu metabolizması arasındaki ilişkiyi düzenler. Anoreksiya nervosada seviyesi düşüktür. Gıda alımı ile seviyesinin tekrar arttığı gözlenmiştir hatta çok kilolu kişilerde seviyesi ortalama iki kat fazla tespit edilmiştir (58).

3.4.8.Asilasyon situmulating protein (ASP)

Yağ hücrelerinde sentezlendikten sonra stromaya salgılanan adipsinin burada Asilasyon Situmulating Protein (ASP)'ye çevrilmesi ile meydana gelir. Bu adipokin, yağ asidi kullanımını uyarmaktadır. ASP, glukoz taşıyıcı veziküllerin kas hücrelerinin membranlarına ve yağ dokusundan geçişini sağlar. ASP'nin eksikliğinde dolaşımdaki trigliserid ve yağ asitleri sentezi artar (59).

3.4.9.Aqpaq

Glikoz metabolizmasını düzenleyen Aqpaq, yağ dokusundan salgılanır . Farelerle yapılan çalışmalar ile beslenme ile düştüğü ve açlık esnasında arttığı gözlenmiştir (59).

3.4.10.Plazminojen aktivatör inhibitör (PAI-1)

PAI-1, vasküler homeostazda rol alır bunu da plazminojenin aktive olmasını inhibe ederek yapar. Visseral adiposit miktarına bağlı olarak serum PAI-1 konsantrasyonu da artar. Koroner arter hastalığında PAI-1 'in yüksek düzeyde olduğu saptanmıştır. Kilo kaybı ve metformin alımı ile serum PAI-1 seviyesi azalır (60).

3.4.11.IL-1 beta

IL-1 Beta, yağ dokusundaki makrofaj hücrelerinden salgılanır. B hücre proliferasyonuna, T hücre aktivasyonuna, leptin sekresyonuna, sitokin aktivasyonuna neden olur. VCAM-1(vasküler hücre adezyon molekülü-1) ve ICAM (hücre içi adezyon molekülü-1) gibi adezyon moleküllerinin oluşumunu yükseltir (59).

3.4.12.IL-10

Adipoz dokudan da sentezlenebilen bir sitokin olup obeziteyle birlikte seviyesinin yükseldiği gözlenmiştir (59).

3.4.13.Apelin

Adipositlerin farklılaşması ile salgısı yükselir. Anjiogenik fonksiyonu bulunmaktadır ve aynı zamanda kan basıncını azaltır. Vazopresini inhibe ederek diüretik bir fonksiyon sergiler. Obez kişilerde hiperinsülinemi ile birlikte salgısında artış izlenir (59).

3.4.14.Visfatin

İnsülin reseptörüne bağlanarak aktive olan visfatin, özellikle visseral yağ dokusundan salgılanır (59).

3.4.15.Adiposit renin anjiotensin sistemi

Adiposit renin anjiotensin sistemi; lipid depolanması ve adiposit farklılaşması üzerinde otokrin ve parakrin yollarla adiposit enerji depolanmasını ve büyüklüğünü düzenlemektedir. Hipertansiyon ve obezite arasındaki ilişkide adiposit renin anjiotensin sisteminin tesirli olduğu tahmin edilmektedir (59). Bunlardan hariç FIAF (yağlanmayla indük-GG 109 lenen adipoz faktörü), metallothionein, kolesterol estertransferaz, relaksin, lipoprotein lipaz, adiponutrin yağ dokusundan sentezlenen önemli başka adipokinlerdendir (59,60). Netice olarak hipertansiyon, insülin rezistans, endotelyal hastalıklara obezitenin sebep olduğu konusu cevap bekleyen önemli araştırma konularından biridir. Dana önce yapılan araştırmalar yağ dokusunun aktif bir salgı organı olduğunu kanıtlamaktadır. Adipositlerden salınan adipokinler, insülin rezistansı ve inflamasyon ile bağlantılıdır. Tüm bu sebeplerden dolayı adipokinler ne kadar daha iyi anlaşılırsa karaciğer yağlanması ve diyabete yol açan mekanizmalar da daha iyi anlaşılabilir ve yeni tedavi stratejilerinin geliştirilmesi daha mümkün olabilecektir.

3.5. Adipokinler ve Diyabetes Mellitus İlişkisi

İnsülin direnci ve obezite arasındaki bağ yeterince bilinmektedir ve bu bağ her iki cinsiyette, tüm yaşlarda ve tüm etnik gruplarda gözlenebilmektedir. Büyük epidemiyolojik araştırmaların sonuçlarına göre vücut yağ içeriği arttıkça insülin rezistansı ve diyabet riski de artış göstermektedir. Fakat santral (abdominal) adipozite ve insülin direnci arasındaki ilişki daha yüksektir. Aynı zamanda santral yağ artışının glukoz toleransına etkisi toplam adipoziteden bağımsızdır. Diğer taraftan fazla miktarda beslenmeye karşı vücut sürekli aynı yanıtı vermemektedir. Örnek verecek olursak metabolik disfonksiyon, Asya ırkında diğer etnik gruplara göre ve beyaz ırka oranla daha az vücut kitle indekslerinde ortaya çıkmaktadır. Bunun nedeni ise kalıtsal yapının değişik olmasına bağlanmaktadır (65).

Dünyanın tamamında giderek artış gösteren önemli bir mortalite ve morbidite sebebidir obezite ve diyabet. Tip 2 diyabetiklerin % 90'ı obez olup obezite, Tip 2 diyabetes mellitus için önemli bir risk faktörüdür. TURDEP'in yaptığı çalışmanın sonuçlarına göre ülkemizde prediyabet şeklinde tarif edilen bozulmuş glikoz toleransı % 6.7 olarak, tip 2 diyabet prevalansı %7.2 olarak tespit edilmiştir. Aynı araştırmada glikoz intoleransının obeziteyle artış gösterdiği gözlenmiştir. Daha önceden Tip 2 diyabetes mellitus sadece yetişkinlerin bir rahatsızlığı olarak anlatılırken son zamanlarda yapılan araştırmalarda çocuklarda obezite ile alakalı Tip 2 diyabet vakalarının tüm dünyada yükseliş gösterdiği bildirilmektedir. Obezite, Tip 2 diyabetin ortaya çıkmasında en önemli çevresel faktörlerden biridir.

İnsülin direnci ve ağır hiperinsülinemiyle paralel bir şekilde ilerleyen santral obeziteye sahip kişilerde normal fizyolojik durumlardakine benzemez insülinin etkisi. İnsülin etkisinin başlayışındaki gecikmeyle beraber oral glikoz yükleme esnasında veya öğünlerde insülinin etkisinin azalmasına sebep olan insülinin hızlı deaktivasyonu, hiperinsülinemiye rağmen insülinin etkisinde fonksiyonel bir yetmezliğe sebep olur. Lipolitik aktivitesi, karındaki yağ hücrelerinde oldukça yoğundur. Aynı şekilde karındaki yağ hücrelerinde insülinin antilipolitik aktivitesi de yine oldukça belirgindir. Fonksiyonel olarak insülin az olduğunda özellikle karında olmak üzere obezlerde lipolizis belirgin bir şekilde artmaktadır.

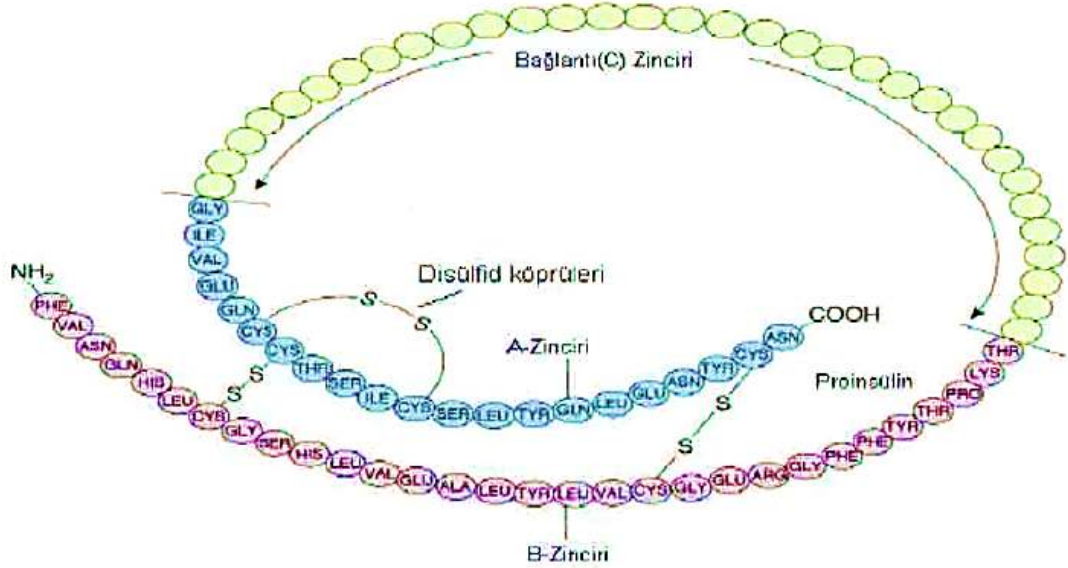
Harcanandan fazla besin alımı durumunda metabolik dengenin devamı için fazla enerji depolanmalıdır veya biyolojik prekürsörlere çevrilmelidir. Protein, lipid ve karbonhidrat bunlardan herhangi biri fazla alındığında alınan gıdaların fazlası

trigliserit formunda yağ asitleri şeklinde adipoz dokuda depolanırlar. Bu kaynaklar, enerji kaybı olduğunda ise gereken enerjiyi karşılarlar mobilize olarak. Şayet adipoz dokudaki depolama sınırı aşılsa o zaman da depolanmış lipidler beta hücreleri, vasküler hücreler, hepatositler ve miyositler gibi esas fonksiyonu depolama olmayan dokulara taşınırlar ve burada bir takım adaptif ve adaptif olmayan hücrel cevapları uyarırlar. Netice olarak bu dokularda insülin rezistansı ve hücrel disfonksiyon meydana gelebilmektedir (65).

3.6. İnsülin

İnsülin ilk kez 1928 senesinde bir polipeptit şeklinde keşfedilmiş olup, 6000 dalton ağırlığında bir hormondur. Bu hormon kromozom 117'nin kısa kolu tarafından kodlanıp 1952 yılında da aminoasit dizilimi tanımlanmıştır. Birbirine disülfid bağıyla bağlı bulunan insülin hormonu, 30 aminoasitlik B zincirinden ve 21 aminoasitlik A zincirinden meydana gelmektedir (124).

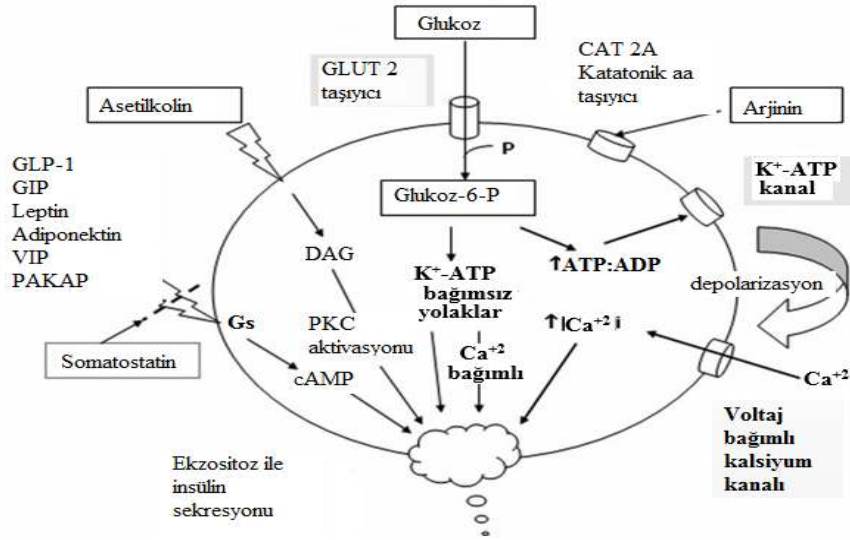
İnsülin aminoasitlerin ve glukozun dolaşımdaki yükselişine bir cevap olarak pankreasın langerhans adacıklarının beta hücrelerinden proinsülin şeklinde üretilip aynı zamanda salgılanmaktadır. Endoplazmik retikulumdan golgiye taşınan bu proinsülin proteazların etkisiyle C-peptit segmentini kaybedip insülini meydana getirmektedir (125).



Şekil 10. Proinsülinin, insüline dönüştüğünü gösteren yapı (126).

Glukokortikoid yapıllı hormonlar, glukoz, prolaktin, aminoasitler (özellikle arginin), glukagon, gastrointestinal hormonlar (gastrin, kolesistokinin, sekretin gibi) ve

büyüme hormonu insülin hormonunun salınımını stimüle eden en önemli maddelerdendir (125).



Şekil 11. Glukoz ve diğer faktörlerin β hücrelerine etkisi (124).

Hedef hücrelere ait plazma zarındaki reseptörlerin sayısını yükselterek glukoz alımını başlatmaktadır salgılanan insülin hormonu. Bu fonksiyonu dolaylı olarak ise karaciğerde, doğrudan ise öncelikle yağ dokusunda ardından da iskelet kasında gerçekleştirmektedir (126). İnsülin, karaciğerde glikojen yıkımını ve de glikoneogenezi inhibe ederek glukozun üretimini düşürmekte, glikojenin yapımını ise yükseltmektedir. Yağ dokuda ve iskelet kasında ise insülin hormonu glukoz alımını arttırmakta, adipoz dokuda hormona hassas lipazı inhibe ederek yağın yıkımını inhibe etmekte ve dolaşımdaki yağ asidi düzeyini düşürmektedir.

Hücre membranlarında mevcut olan ve hücreye spesifik olan reseptörler aracılığıyla insülin hücre içine alınır. Bu reseptörler polipeptit şeklinde sentez edilip glukozillenip alfa-beta subünitlerine ayrılmaktadır. Hücre dışında yer alan alfa subüniti insülin bağlanma bölgesine sahiptir (125). İnsülin hormonu yağ dokusunda ve çizgili kasta GLUT-4 olarak adlandırılan glukoz taşıyıcılarıyla hücrenin içine transloke olur. İnsülin hücre içine girdikten sonra lizozomlar aracılığıyla yıkılır, reseptörler ise hücre yüzeyine geri dönerler veya yıkılırlar.

3.7. İnsülin Direnci

Endojen ya da eksojen insüline karşı bozulan biyolojik cevaba insülin direnci denir. İnsülinin etki edebilmesi için kanda normal seviyeden daha fazla seviyelerde bulunması gerekir. İnsüline karşı biyolojik cevap olarak hem mitojenik etkilerini hem de metabolik etkileri kapsar. İnsüline karşı biyolojik cevaplar, insülinin dolaşımdaki kalış süresine, insülin konsantrasyonuna ve insülin salınım hızına bağlı olarak farklılık gösterir (127). Çevresel etmenler ve genetik etmenler insülin direncinin etiyojisi içerisinde görev alır. Glukokortikoid gibi ilaç uygulanması, yetersiz fiziksel aktivite, β adrenerjik antagonistleri, sigara kullanımı, tiyazid grubu diüretikler insülin direncine sebep olan ya da katkısı olan çevresel etmenler arasında yer almaktadır (128). Kandaki glikoz yoğunluğundaki hızlı yükselişe yanıt olarak pankreasın beta hücrelerinden salgılanan insülin iki aşamalıdır. Birinci aşama, insülinin salgısındaki geçici yükseliştir ve bu durumu glukoz düzeyi fazla olduğu müddetçe devam eden daha yavaş meydana gelen ikinci aşama takip etmektedir. Bir diğer yandan plazma glukoz düzeyindeki yavaş yükseliş ilk aşama gerçekleşmeden daha büyük bir salığya neden olur (129).

Glikojenolizi ve glukoneogenezi karaciğerde inhibe etmektedir insülin. Bu ise hepatik glukoz üretiminin baskılanmasına neden olur. İnsülinin yağ , karaciğer ve kas dokusundaki etkilerine karşı direnç meydana getirmesidir, insülin direncinde hepatik glikoz supresyonunun bozulmasına neden olan mekanizma. Kanda glukoz düzeyinin artması ile insülin direncinde insülin salgılanma mekanizmasını stimüle eder. Bu ise hiperinsülinemi ve hiperglisemiye sebep olur (130). İnsülin, etkilerini insülin reseptörü üzerinden gerçekleştirir ve insülin benzeri growth faktör-1 (IGF-1) reseptörü üzerinden hareket eder. İnsülin hedef hücrelerde farklı metabolik etkilerini postreseptör signal yolları ile gerçekleştirir. İnsülin salgısının artması insülin direncinde lipid ve glukoz homeostasisi için gereklidir (131). İnsülinin birincil hedefleri yağ dokusu, iskelet kası ve kalp kasıdır. Gerçekleştirilen araştırmalarda iskelet kasının postprandiyal döneminde glukoz alımının %75'inden mesul olduğu belirtilmiştir (132). İnsülin direnci adipoz dokuda, lipolizi insülinin baskılamasının azalması ile tipiktir. Bu ise SYA (serbest yağ asidi) dolaşımdaki seviyelerinin artmasına neden olur. Hepatik insülin direncinin meydana gelmesi, serbest yağ asidi oksidasyonunun azalmasına ve trigliserid sentezinin artmasına sebep olmaktadır (132).

4. GEREÇ ve YÖNTEM

4.1.Gereç

Bu araştırmanın gerçekleştirilmesi için 2017 senesinde Dicle Üniversitesi Prof. Dr. Sabahattin Payzın Sağlık Bilimleri Araştırma ve Uygulama Merkezi Deney Hayvanları Yerel Etik Kurulu'ndan (DUHADEK) etik kurul onayı alındı.

Dicle Üniversitesi Prof. Dr. Sabahattin Payzın Sağlık Bilimleri Araştırma ve Uygulama Merkezi'nde (DÜSAM) deneyler gerçekleştirildi. Ayrıca Dicle Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü'nden (DÜBAP) bu araştırmanın bütçesi karşılandı.

4.1.1. Deney hayvanları

Bu incelemede hayvanlar Dicle Üniversitesi Prof. Dr. Sabahattin Payzın Sağlık Bilimleri Araştırma ve Uygulama Merkezi tarafından temin edilmiştir. Bu araştırmada ağırlıkları ortalama 370-430 gr aralığında değişiklik gösteren 21 tane Wistar Albino sıçan kullanılmıştır .

4.1.2. Kullanılan araç ve gereçler

Elisa Okuyucu

Homojenizatör

Sitrat

İzotonik

Kan Şekeri Ölçüm Cihazı

Operasyon Seti

Elektronik Tartı

Hassas Terazî

4.1.3. Kullanılan kimyasallar

Streptozotocin

Ketamin

Nicotinamide

Metformin

Vaspin Kit

Leptin Kit

Adiponectin Kit

4.2. Yöntem

4.2.1. Deneysel diyabet oluşturulması

Çalışmaya başlanmadan hemen önce tüm sıçanların açlık kan şekerleri ve ağırlıkları ölçülmüştür. Diyabet oluşturmak için sıçanların karın boşluğuna tek doz nikotinamid (110 mg/kg) uygulandıktan 15 dakika sonra sitrat tamponunda (ph: 4.5) hazırlanan streptozotocin (STZ) (60 mg/kg) çözeltisi kontrol grubu hariç diğer tüm sıçanlara tek doz olarak intraperitoneal (i.p.) yolla enjekte edilmiştir. 48 saat sonra yapılan glikoz ölçümlerinde plazma glukoz düzeyi 250 mg/dl ve üstünde olanlar diyabetik sıçan olarak kabul edilerek diyabetik gruba dahil edilmiştir. Streptozotocin (Sigma Chemical Company) uygulanmasından sonra su ve yem alımı serbest bırakılmıştır. Kontrol grubuna ise aynı yoldan yani i.p. yoldan sadece placebo (sitrat tamponu) verildi.

4.2.2. Çalışma dizaynı ve deney gruplarının oluşturulması

Çalışma Haziran 2018 – Temmuz 2018 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Prof. Dr. Sabahattin Payzın Sağlık Bilimleri Araştırma ve Uygulama Merkezi'nde yapılmıştır. Beslenmelerinde standart 8 mm 'lik pellet yem ve günlük taze musluk suyu kullanıldı. Deney boyunca bu sıçanlar 12 saatlik karanlık, 12 saatlik aydınlık ritminde ışıklandırılan ortamda bulunmuş olup odanın ısısı $22\pm 2^{\circ}\text{C}$ olacak şekilde ayarlanmıştır. 50 ± 10 nem oranına sahip odalarda barındırıldı. Hayvanlar 40×60 cm'lik standart kafeslerde 7'şerli gruplar şeklinde barındırıldı. Diyabetik olan 14 hayvan 2 gruba ayrılırken streptozotocin uygulanmayan yedi hayvan kontrol grubu olarak adlandırıldı ve bu gruba deney süresince herhangi bir ilaç uygulanmadı. Kontrol grubundaki hayvanlara günlük yem ve su miktarları hesaplanıp sadece yem ve su verilmiştir.

Diyabetik hayvanlar ise diyabetik kontrol ve metformin olmak üzere 2 gruba ayrıldı. Diyabetik kontrol grubuna tıpkı kontrol grubunda olduğu gibi hayvanların günlük yem ve su miktarları hesaplanıp diyabetik olmaları göz önünde bulundurularak uygun dozda sadece yem ve su verilmiştir. Metformin grubuna 500

mg/kg/gün olacak şekilde orogastrik yoldan metformin verilmiştir. İlaç alan grupta hayvanların günlük yem ve su miktarları hesaplanıp diyabetik olmaları göz önünde bulundurularak uygun dozda yem ve su verilmiştir. Sıçanlar 8 haftalık süre sonunda 12 saatlik açlığı takiben ketamin anestezisi altında kardiyak ponksiyonla feda edilen sıçanların kan örnekleri alınmıştır.

Gruplara verilen etkin madde miktarı, uygulama süresi ve yöntemi aşağıda verilmiştir:

1.Grup – Kontrol Grup (KG) : Normal sıçan yemi ve suyla beslenerek 8. haftanın sonunda feda edildiler.

2. Grup – Diyabetik Grup (DG) : Normal sıçan yemi ve suyla beslenerek 8. haftanın sonunda feda edildiler.

3. Grup – Metformin Grubu (MG) : Altı hafta boyunca günde 500 mg/kg/gün dozunda metformin tableti havanda ezilip içme sularına karıştırılarak tüketmeleri sağlanmıştır. Sekizinci haftanın sonunda ise feda edilmişlerdir.

4.2.3. Araştırmanın sonuçlandırılması

Metabolik kafeslere yerleştirilen tüm sıçanların günlük yem ve su tüketimleri belirlendi ve 24 saatlik idrar örnekleri toplandı. Sekiz haftalık deney periyodunun sonunda ağırlık değişikliği belirlenen sıçanlar, 12 saatlik açlığı takiben ketamin anestezisi altında kardiyak ponksiyonla feda edilerek batın açıldı ve karaciğer örnekleri alındı. Diğer bir deyişle araştırmanın son gününde bistüri yardımıyla kuyruk venlerinden alınan kandan açlık kan şekerleri şeker ölçüm cihazı ile ölçüldü. Ardından sıçanlara ketamin anestezisi uygulanıp anestezi altında karın ön duvarı insizyonla açılarak diyaframdan kalbe ulaşıldı kardiyak ponksiyonla kanları alınıp sakrifiye edildi. Karaciğer doku örnekleri alındıktan sonra % 0.9'luk soğuk serum fizyolojik ile yıkama işlemine tabi tutuldu. Analiz gününe dek doku numuneleri karaciğer enzimleri araştırılmak için -80 °C ' de saklandı.

4.2.4. Karaciğer dokularının hazırlanması enzim düzeylerinin belirlenmesi

Karaciğer doku homojenatı hazırlamak için 1 gr taze doku alınıp üstüne 9 ml PBS (fosfat tamponlu salin) solüsyonu ilave edildi. Mekanik homojenizatör yardımıyla ezilerek 3000 rpm de 5 dk santrifüj edildikten sonra süpernatantlar elde edildi. Elde edilen süpernatantlar ile heksokinaz (HK), pirüvat kinaz (PK), glukoz 6 fosfat dehidrogenaz (G6PD) ve glikojen aktivitelerine Dicle Üniversitesi Bilim ve

Teknoloji Uygulama ve Araştırma Merkezi Veteriner Teşhis ve Tahlil Laboratuvarında bulunan elisa okuyucu ile uygun kitlerle bakıldı.

Kan örneklerinde serum vaspin, leptin, adiponektin, açlık kan şekeri, glikolize hemoglobin (HbA1c), insülin direnci ve lipit metabolizmasıyla ilgili parametreler; VLDL-kolesterol, HDL, trigliserit, total kolesterol ve LDL seviyeleri tespit edildi.

4.2.5. Biyokimyasal parametrelerin ölçümü

Kan örneklerinde yukarıda da bahsedildiği gibi plazma glukoz düzeyi ve lipit parametreleri ölçülmüştür. Kitler Dicle Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Projeleri kapsamında 13-TF-37 kod numarası ile temin edilmiştir.

Ratlardan alınan kan örnekleri 400 rpm’de 10 dakika santrifüj edilerek serum örnekleri alındı. Bunların bir kısmından plazma glukoz düzeyleri ve lipit parametreleri çalışıldı (Trigliserit, Total Kolesterol, HDL, LDL, VLDL). Bir kısım serum örneklerinden ise serum vaspin, adiponektin, leptin düzeyleri ticari kitler kullanılarak ELİSA yöntemiyle çalışıldı.

4.2.6. ELİSA (enzyme-linked immunosorbent assay) işlem basamakları

4.2.6.1. Serum vaspin tayini

Sandwich ELİSA immün yöntemiyle, ”SUNRED RAT Vaspin ELİSA” kitinin kullanılmasıyla serum vaspin seviyeleri çalışıldı.

4.2.6.2.Gerekli reaktiflerin razırlanması

- 1- 0,5 ml standart Human Vaspin 480 ng/ml
- 2- 3 ml solüsyon Vaspini seyreltmek için
- 3- Antikor kaplı mikroelisa stripleri vaspin için (12 kuyucuklu X 8 strip)
- 4- 6 ml streptavidin-HRP (horse Radish Peroxidase) solüsyonu Vaspin için
- 5- 20 ml 30x yıkama solüsyonu
- 6- 1 ml biotinli Vaspin Ab antikor
- 7- 6 ml Kromojen A solüsyonu
- 8- 6 ml Kromojen B solüsyonu
- 9- 6 ml Durdurma solüsyonu

4.2.6.3. Numunelerin hazırlanması

Araştırmaya başlamadan önce 30 dk boyunca 2-8 °C olan reaktifler oda sıcaklığında bekletildi. Daha sonra 600 ml distile suyla 30x konsantre yıkama solüsyonu seyreltildi. Vaspin standardı kullanılmadan önce 100 nm/l, 200 nm/l, 400 nm/l, 800 nm/l ve 1600 nm/l olarak 5 farklı yoğunlukta seyreltilerek standart şeklinde hazırlandı.

Tablo 6. Vaspin Standartları

1600 nm/l	Standart No:5	120µl orijinal standart + 120µl seyrelme solüsyonu
800 nm/l	Standart No:4	120µl Standart No:5+ 120µl seyrelme solüsyonu
400 nm/l	Standart No:3	120µl Standart No:4+ 120µl seyrelme solüsyonu
200 nm/l	Standart No:2	120µl Standart No:3+ 120µl seyrelme solüsyonu
100 nm/l	Standart No:1	120µl Standart No:2+ 120µl seyrelme solüsyonu

4.2.6.4. Vaspin ölçüm yöntemi

Dondurulan rat serumları oda sıcaklığına getirilerek erimesi gerçekleştikten sonra santrifüj edildi. Örnek enjeksiyonuna plakalar hazırlandıktan sonra geçildi. Bu plakalardaki kör kuyucuklara kromojen B, A ve durdurma solüsyonu ilave edildi. Ancak Streptavidin-HRP (horse Radish Peroxidase) ve ml biotinli Vaspin Ab antikoru bu kuyucuklara eklenmedi. HRP (horse Radish Peroxidase) solüsyonu - 50µl Streptavidin standart kuyucuklara eklendi. 50µl Streptavidin-HRP, 40µl örnek ve 10µl Vaspin test kuyucuklarına ilave edildi. Ardından kapatılıp 37 °C’ de 60 dakika boyunca inkubasyona bırakıldı. 30 defa yıkama solüsyonu ile tüm kuyucuklar yıkama işlemine tabi tutuldu. 50µl kromojen A ardından da 50µl kromojen B solüsyonu tüm kuyucuklara eklenerek hafifçe sallandı.

1 saat boyunca ışıksız bir ortamda 37 °C’ de bekletildi. 50µl durdurma solüsyonu tüm kuyucuğa reaksiyonu bitirme amacıyla eklendi. Durdurma solüsyonu ilave edildikten sonra 450 nm dalga boyunda kuyu sıfır ve boş varsayılarak 10-15 dakika içinde optik dansite ölçüldü.

4.2.6.5. Serum adiponektin (ADP) tayini

Sandwich ELİSA immün yöntemiyle, ''SUNRED RAT Adiponektin (ADP) ELİSA'' kitinin kullanılmasıyla serum adiponektin seviyeleri çalışıldı.

4.2.6.6. Gerekli reaktiflerin hazırlanması

- 1- 0,5 ml standart Human Adiponektin 64 mg/L
- 2- Adiponektini seyreltmek için 3 ml solüsyon
- 3- Antikor kaplı mikroelisa stripleri adiponektin için (12 kuyucuklu X 8 strip)
- 4- Adiponektin için 6 ml streptavidin-HRP (horse Radish Peroxidase) solüsyonu
- 5- 20 ml 30x yıkama solüsyonu
- 6- 1 ml biotinli Adiponektin (ADP ab) antikor
- 7- 6 ml Kromojen A solüsyonu
- 8- 6 ml Kromojen B solüsyonu
- 9- 6 ml Durdurma solüsyonu

4.2.6.7. Numunelerin hazırlanması

Araştırmaya başlamadan önce 30 dk boyunca 2-8 °C olan reaktifler oda sıcaklığında bekletildi. Daha sonra 600 ml distile suyla 30x konsantre yıkama solüsyonu seyreltildi. Adiponektin standardı kullanılmadan önce 2 mg/L , 4 mg/L, 8 mg/L, 16 mg/L ve 32 mg/L olarak 5 farklı yoğunlukta seyreltilerek standart şeklinde hazırlandı.

Tablo 7. Adiponektin Standartları

32 mg/L	Standart No:5	120µl orijinal standart + 120µl seyrelme solüsyonu
16 mg/L	Standart No:4	120µl Standart No:5+ 120µl seyrelme solüsyonu
8 mg/L	Standart No:3	120µl Standart No:4+ 120µl seyrelme solüsyonu
4 mg/L	Standart No:2	120µl Standart No:3+ 120µl seyrelme solüsyonu
2 mg/L	Standart No:1	120µl Standart No:2+ 120µl seyrelme solüsyonu

4.2.6.8. Adiponektin ölçüm yöntemi

Dondurulan rat serumları oda sıcaklığına getirilerek erimesi gerçekleştikten sonra santrifüj edildi. Örnek enjeksiyonuna plakalar hazırlandıktan sonra geçildi. Bu plakalardaki kör kuyucuklara kromojen B, A ve durdurma solüsyonu ilave edildi. Ancak Streptavidin-HRP (horse Radish Peroxidase) ve ml biotinli Adiponektin antikoru bu kuyucuklara eklenmedi. HRP (horse Radish Peroxidase) solüsyonu - 50µl Streptavidin standart kuyucuklara eklendi. 50µl Streptavidin-HRP, 40µl örnek ve 10µl Adiponektin test kuyucuklarına ilave edildi. Ardından kapatılıp 37 °C’ de 60 dakika boyunca inkubasyona bırakıldı. 30 defa yıkama solüsyonu ile tüm kuyucuklar yıkama işlemine tabi tutuldu. 50µl kromojen A ardından da 50µl kromojen B solüsyonu tüm kuyucuklara eklenerek hafifçe sallandı.

1 saat boyunca ışıksız bir ortamda 37 °C’ de bekletildi. 50µl durdurma solüsyonu tüm kuyucuğa reaksiyonu bitirme amacıyla eklendi. Durdurma solüsyonu ilave edildikten sonra 450 nm dalga boyunda kuyu sıfır ve boş varsayılarak 10-15 dakika içinde optik dansite ölçüldü.

4.2.6.9. Serum leptin tayini

Sandwich ELİSA immün yöntemiyle, ”SUNRED RAT Leptin ELİSA” kitinin kullanılmasıyla serum leptin seviyeleri çalışıldı.

4.2.6.10. Gerekli reaktiflerin hazırlanması

- 1- 0,5 ml standart (2400pg/ml) Rat Leptin
- 2- Leptini seyreltmek için 3 ml standart solüsyon
- 3- Antikor kaplı mikroelisa stripleri leptin için (12 kuyucuklu X 8 strip)
- 4- Leptin için 6 ml streptavidin-HRP (horse Radish Peroxidase) solüsyonu
- 5- 20 ml 30x yıkama solüsyonu
- 6- 1 ml biotinli Leptin ab antikor
- 7- 6 ml Kromojen A solüsyonu
- 8- 6 ml Kromojen B solüsyonu
- 9- 6 ml Durdurma solüsyonu

4.2.6.11. Numunelerin hazırlanması

Araştırmaya başlamadan önce 30 dk boyunca 2-8 °C olan reaktifler oda sıcaklığında bekletildi. Daha sonra 600 ml distile suyla 30x konsantre yıkama solüsyonu

seyreltildi. Leptin standardı kullanılmadan önce 75 pg/ml, 150 pg/ml, 300 pg/ml, 600 pg/ml ve 1200 pg/ml olarak 5 farklı yoğunlukta seyreltilerek standart şeklinde hazırlandı.

Tablo 8. Leptin Standartları

1200pg/ml	Standart No:5	120µl orijinal standart + 120µl seyrelme solüsyonu
600 pg/ml	Standart No:4	120µl Standart No:5+ 120µl seyrelme solüsyonu
300 pg/ml	Standart No:3	120µl Standart No:4+ 120µl seyrelme solüsyonu
150 pg/ml	Standart No:2	120µl Standart No:3+ 120µl seyrelme solüsyonu
75 pg/ml	Standart No:1	120µl Standart No:2+ 120µl seyrelme solüsyonu

4.2.6.12. Leptin ölçüm yöntemi

Dondurulan rat serumları oda sıcaklığına getirilerek erimesi gerçekleştikten sonra santrifüj edildi. Örnek enjeksiyonuna plakalar hazırlandıktan sonra geçildi. Bu plakalardaki kör kuyucuklara kromojen B, A ve durdurma solüsyonu ilave edildi. Ancak Streptavidin-HRP (horse Radish Peroxidase) ve ml biotinli Leptin antikoru bu kuyucuklara eklenmedi. HRP (horse Radish Peroxidase) solüsyonu - 50µl Streptavidin standart kuyucuklara eklendi. 50µl Streptavidin-HRP, 40µl örnek ve 10µl Leptin test kuyucuklarına ilave edildi. Ardından kapatılıp 37 °C’ de 60 dakika boyunca inkubasyona bırakıldı. 30 defa yıkama solüsyonu ile tüm kuyucuklar yıkama işlemine tabi tutuldu. 50µl kromojen A ardından da 50µl kromojen B solüsyonu tüm kuyucuklara eklenerek hafifçe sallandı. 10 dakika boyunca ışıksız bir ortamda 37 °C’ de bekletildi. 50µl durdurma solüsyonu tüm kuyucuğa reaksiyonu bitirme amacıyla eklendi. Durdurma solüsyonu ilave edildikten sonra 450 nm dalga boyunda kuyu sıfır ve boş varsayılarak 10-15 dakika içinde optik dansite ölçüldü.

4.2.7. İstatiksel analiz

SPSS (Stastistical Package for Social Sciences) 22.0 paket programının kullanılmasıyla istatiksel değerlendirmeler yapılmıştır. Tüm değerler ortalama ± standart sapma şeklinde verilmiştir. Üç farklı Gurupta üç farklı değişken

(adiponektin, vafin, leptin) incelenip grup ortalamaları arasındaki fark analizi için Kruskal Wallis Tek Yönlü Varyans Analizi kullanılmıştır. Farklılık bulunan değişkenlerde, farklılığın hangi gruptan kaynaklandığını bulmak için de, ikişerli karşılaştırmalarda Mann- Whitney U testi kullanılmıştır. Her alt grupta değişkenler arasında bir ilişki olduğunu incelemek için de Spearman r Korelasyon testi kullanılıp önemli korelasyonlar belirtilmiştir.



5.BULGULAR

5.1. Açlık Kan Glukoz Değerleri ve Ağırlıklar

Deneyin sonundaki açlık kan glukoz düzeyleri diyabetik kontrol grubunda (DK) yüksek çıkmıştır diğerleri ise tablo halinde sıçanların ilk ve son ağırlıklarıyla beraber aşağıda sunulmuştur. İlk ve son ağırlıklar karşılaştırıldığında diyabetik grup ve metformin grubundaki ratlarda kilo kaybı sağlıklı kontrol grubunda ise kilo artışına rastlanmıştır. İlk ve son glukoz değerlerini karşılaştırdığımızda ise diyabetik grupta son glukoz değerleri ilk glukoz değerlerine kıyaslanmış ve son glukoz değerleri yüksek bulunmuş aynı şekilde metformin grubundaki son glukoz değerleri de ilk glukoz değerlerine kıyasla artış göstermiş ancak sağlıklı kontrol grubunda ise ilk ve son glukoz değerleri değişkenlik göstermemiştir.

Tablo 9 . İlk ve Son Ağırlıklar ile İlk ve Son Plazma Glukoz Değerleri Karşılaştırmaları

GRUPLA R	İlk ağırlık (gr)	Son ağırlık (gr)	İlk glukoz değeri (mg/dl)	Son glukoz değeri (mg/dl)
DK 1	430	376	107	410,00
DK 2	390	370	96	380,00
DK 3	420	384	89	390,00
DK 4	401	390	103	350,00
DK 5	425	395	98	295,00
DK 6	430	420	101	320,00
DK 7	417	398	86	400,00
SK 1	374	421	105	110,00
SK 2	372	422	102	92,00
SK 3	374	412	93	105,00
SK 4	385	398	97	95,00
SK 5	376	412	101	88,00
SK 6	378	424	102	100,00
SK 7	414	426	89	112,00
MET 1	407	394	99	110
MET 2	398	371	94	90
MET 3	411	370	87	85

MET 4	391	382	97	89
MET 5	424	405	103	90
MET 6	430	394	101	85
MET 7	414	373	91	70

Tablo 10. İlk ve Son Ağırlıklar ile İlk ve Son Plazma Glukoz Değerlerinin Ortalamalarının Karşılaştırmaları

n=21	SK n= 7 Ortalama, standart sapma	DK n=7 Ortalama, standart sapma	MET n=7 Ortalama, standart sapma
İlk glukoz değeri (mg/dl)	100,28 ± 9,14	97,14 ± 6,83	96,28 ± 4,17
Son glukoz değeri (mg/dl)	99,14 ± 5,47	363,57 ± 43,27	252,85 ± 45,99
İlk ağırlık (gr)	397,42 ± 8,23	410,14 ± 10,04	405,71 ± 9,87
Son ağırlık (gr)	403,42 ± 8,86	214,78 ± 9,33	194,14 ± 10,11

5.2. İnsülin Direnci (HOME IR) ve Glukoz Seviyeleri

İnsülin direnci, sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırıldığında diyabetik ve kontrol grupla aralarındaki farkın istatiki açıdan önemli olduğu görüldü.

Tablo 11. Kontrol Grubu Sıçanların Açlık Kan Glikozu, İnsülin Düzeyi ve İnsülin Direnci

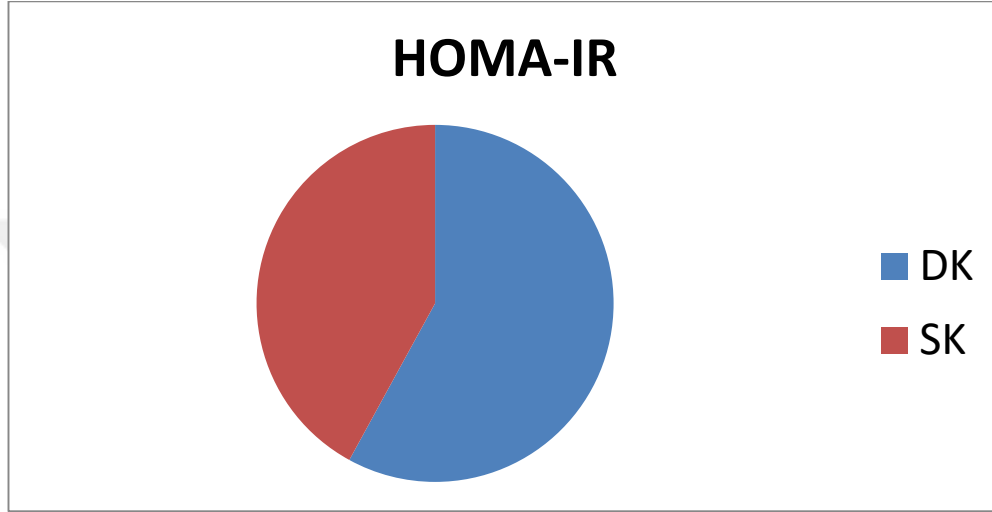
Grup	Açlık Kan Glikozu(mg/dl)	Açlık İnsülin Düzeyi	İnsülin Direnci(HOMA-IR)
SK 1	110,00	1,60	10,30
SK 2	92,00	1,30	10,60
SK 3	105,00	1,40	11,20
SK 4	95,00	1,40	10,17
SK 5	88,00	1,30	10,15
SK 6	100,00	1,50	10,00
SK 7	112,00	1,50	11,20
	Ort: 100,28 ± 9,14	Ort: 1,43 ± 0,11	Ort: 10,51 ± 0,50

Tablo 12. Diyabetik Sıçanların Açlık Kan Glikozu, İnsülin Düzeyi ve İnsülin Direnci

Grup	Açlık Kan Glikozu(mg/dl)	Açlık İnsülin Düzeyi	İnsülin Direnci(HOMA-IR)
DK 1	410,00	0,80	16,23
DK 2	380,00	0,70	13,50
DK 3	390,00	0,80	14,20

DK 4	350,00	0,60	13,60
DK 5	295,00	0,60	13,00
DK 6	320,00	0,80	14,00
DK 7	400,00	0,90	17,00
	Ort: 363,57 ± 43,27	Ort: 0,74 ± 0,12	Ort: 14,50 ± 1,50

Grafik üzerinde gösterdiğimizde de diyabetiklerdeki insülin direncinin sağlıklı kontrol grubuna oranla arttığını görmekteyiz.



Grafik 1. HOMA-IR Sağlıklı Kontrol (SK) ve Diyabetik Kontrol (DK) Grubundaki Karşılaştırmaları

5.3. Glikoz Metabolizmasıyla İlgili Enzimler

Glikoz metabolizmasıyla ilgili enzimlerden pyruvate kinase (PK), hexokinase(HK), glucose-6-phosphate dehydrogenase(G6PD) aktiviteleri ölçülmüş ve elde edilen sonuçlar aşağıda tablo halinde sunulmuştur.

Tablo 13. Glikoz Metabolizmasıyla İlgili Enzimlerin Karşılaştırılması

	SKG	DKG	MG
N	7	7	7
G6PD(mU/mL)	501,22 ± 2,23	250,42 ± 1,64	395,57 ± 29,56
PK(mU/mL)	205,67 ± 1,12	92,52 ± 1,25	160,83 ± 5,24
HK(mU/mL)	252,21 ± 2,24	125,08 ± 1,88	267,67 ± 1,23

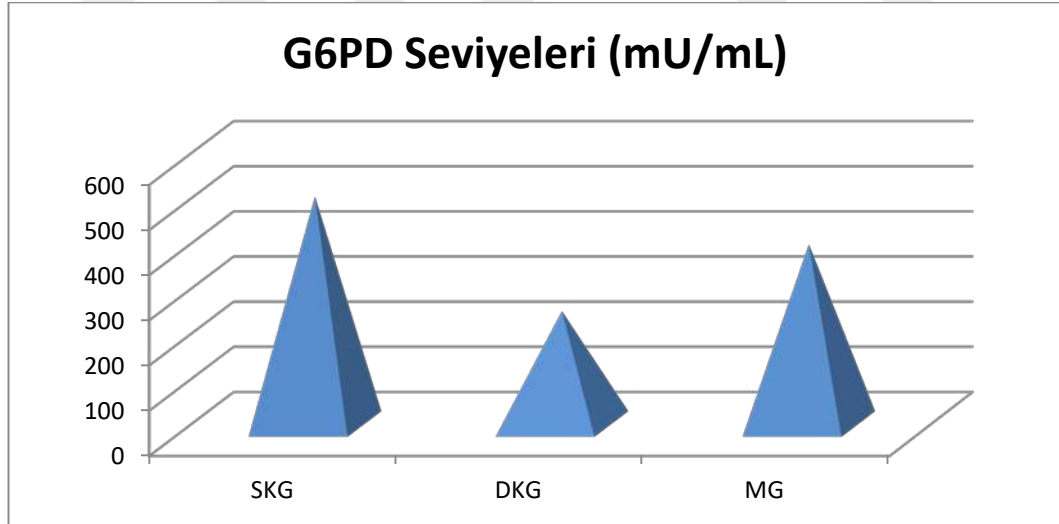
5.3.1.Karaciğer dokusu G6PD değerleri

Araştırma sonundaki ortalama karaciğer G6PD değerleri, metformin grubunda $395,57 \pm 29,56$ mU/mL, diyabetik kontrol grubunda $250,42 \pm 1,64$ mU/mL, sağlıklı kontrol grubunda ise $501,22 \pm 2,23$ mU/mL olarak bulunmuştur (tablo 15).

G6PD değerleri, metformin grubundaki seviyeler diyabetik kontrol grubuna oranla yüksek elde edilmiş ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$). Sağlıklı kontrol grubundaki seviyelerde diyabetik kontrol grubu ve metformin grubuna göre daha yüksek bulundu. Bu oranlar hem diyabetik kontrol grubu hem de metformin grubunda istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$) (tablo 15).

Tablo 14. Karaciğer Dokusu G6PD Değerleri

	SKG	DKG	MG
n	7	7	7
G6PD(mU/mL)	$501,22 \pm 2,23$	$250,42 \pm 1,64$	$395,57 \pm 29,56$



Grafik 2. G6PD seviyelerinin 3 gruptaki ortalamalarının karşılaştırılması

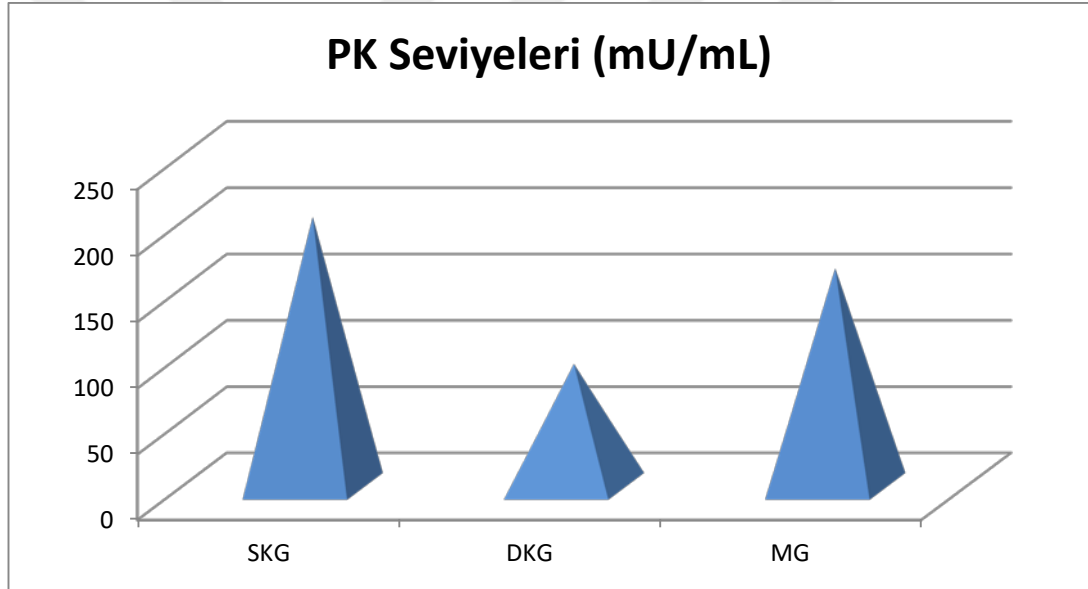
5.3.2.Karaciğer dokusu PK değerleri

Deneyin sonucundaki ortalama karaciğerdeki PK değerleri, metformin grubunda $160,83 \pm 5,24$ mU/mL, diyabetik kontrol grubunda $92,52 \pm 1,25$ mU/mL, sağlıklı kontrol grubunda $205,67 \pm 1,12$ mU/mL olarak bulunmuştur (tablo 16).

Sağlıklı kontrol grubunun seviyeleri; diyabetik kontrol grubuna göre ve metformin grubuna kıyasla daha yüksek bulunup ve istatistiksel olarak da sağlıklı kontrol grubunun lehine anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$) (tablo 16). Metformin grubundaki PK değerleri diyabetik kontrol grubuna kıyasla daha yüksek elde edilmiş ve metformin grubunun lehine anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$) (tablo 16).

Tablo 15. Karaciğer Dokusu PK Değerleri

	SKG	DKG	MG
n	7	7	7
PK(mU/mL)	205,67 $\pm$ 1,12	92,52 $\pm$ 1,25	160,83 $\pm$ 5,24



Grafik 3. PK seviyelerinin 3 gruptaki ortalamalarının karşılaştırılması

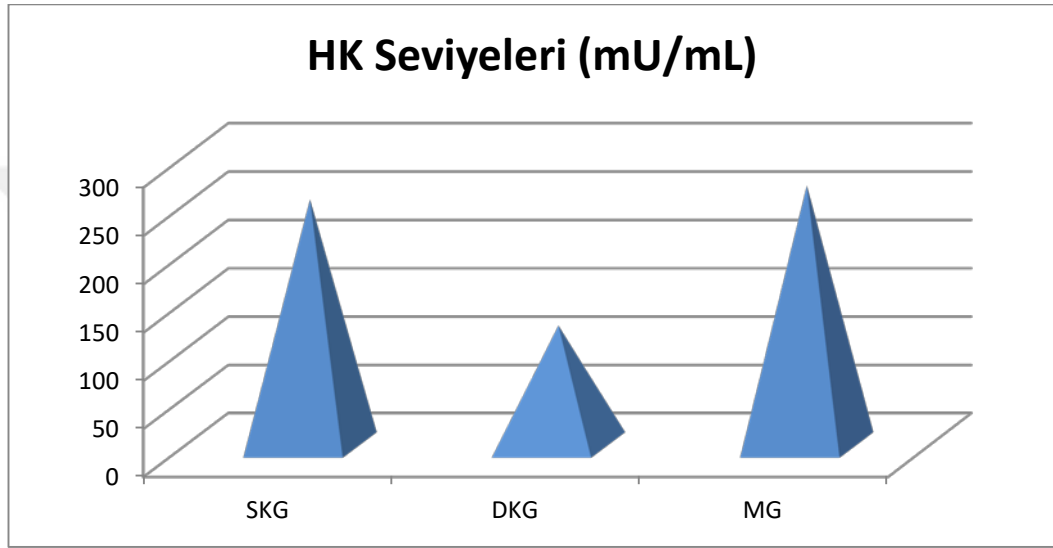
5.3.3.Karaciğer dokusu HK değerleri

Deneyin sonucundaki ortalama karaciğer HK değerleri metformin grubunda 267,67 $\pm$ 1,23 mU/mL, diyabetik kontrol grubunda 125,08 $\pm$ 1,88 mU/mL, sağlıklı kontrol grubunda ise 252,21 $\pm$ 2,24 mU/mL olarak bulundu (tablo 17). Sağlıklı kontrol grup ratların değerleri ve metformin grup ratların değerleri, diyabetik kontrol grubundaki ratlara göre daha yüksek bulunmuş aynı zamanda sağlıklı kontrol grubu ve metformin grup ratlar lehine anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$) (tablo 17). Fakat

sağlıklı kontrol grubu ratları ile metformin grubu ratların değerleri birbirine benzer çıkmış ve aralarında da istatistiksel olarak bir fark bulunmamıştır ($p>0.05$) (tablo 17).

Tablo 16. Karaciğer Dokusu HK Değerleri

	SKG	DKG	MG
n	7	7	7
HK(mU/mL)	252,21 ± 2,24	125,08 ± 1,88	267,67 ± 1,23



Grafik 4. HK seviyelerinin 3 gruptaki ortalamalarının karşılaştırılması

5.4. Plazma Vaspin-Adiponektin-Leptin Değerleri

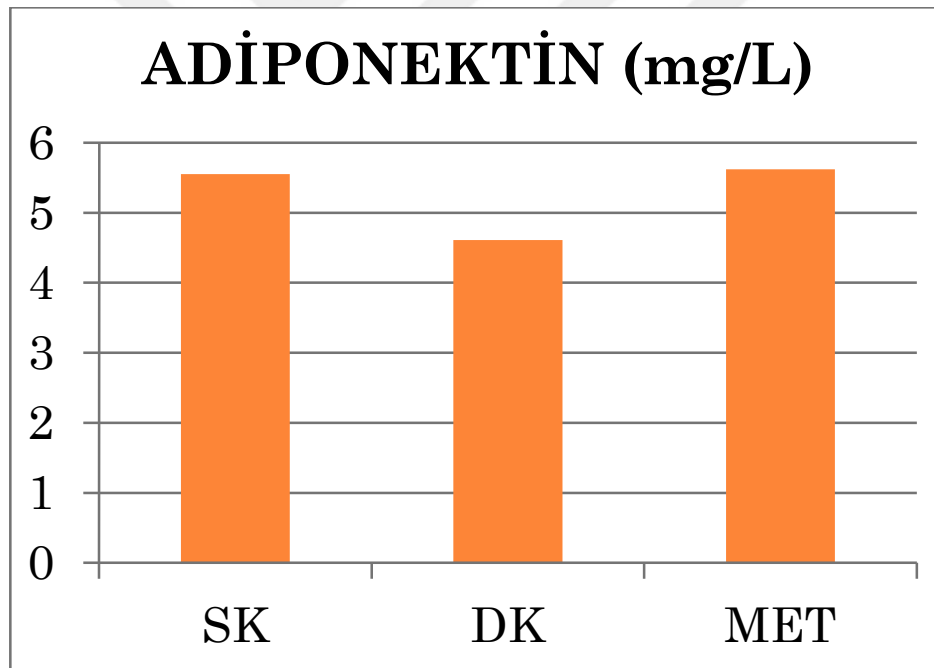
Adiponektini sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırdığımızda hem diyabetik grupta hem de metformin grubundaki adiponektin seviyesi anlamlı bulunmuştur. ($p\leq 0,05$)

Aynı şekilde sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırdığımızda vaspin ve leptin seviyeleri, diyabetik ve metformin grubunda anlamlı bulunmuştur. ($p\leq 0,05$)

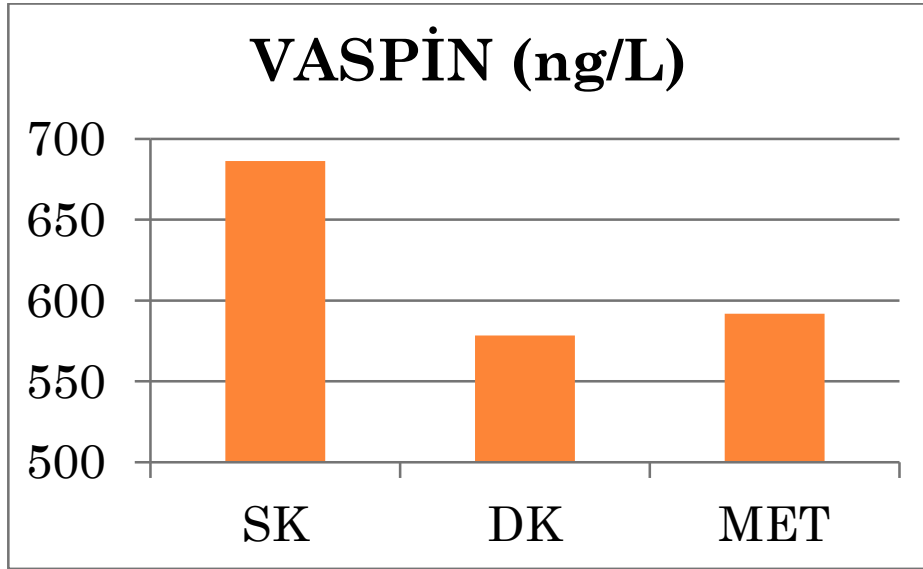
Tablo 17. Adipokin Seviyeleri

GRUPLAR	adiponektin (mg/L)	Vaspin (ng/L)	Leptin (pg/ mL)
SK 1	5,68	690,23	345,69
SK 2	5,73	686,66	340,86
SK 3	5,81	695,22	350,85
SK 4	5,44	660,77	404,61
SK 5	5,27	693,11	362,13
SK 6	5,11	687,44	407,13

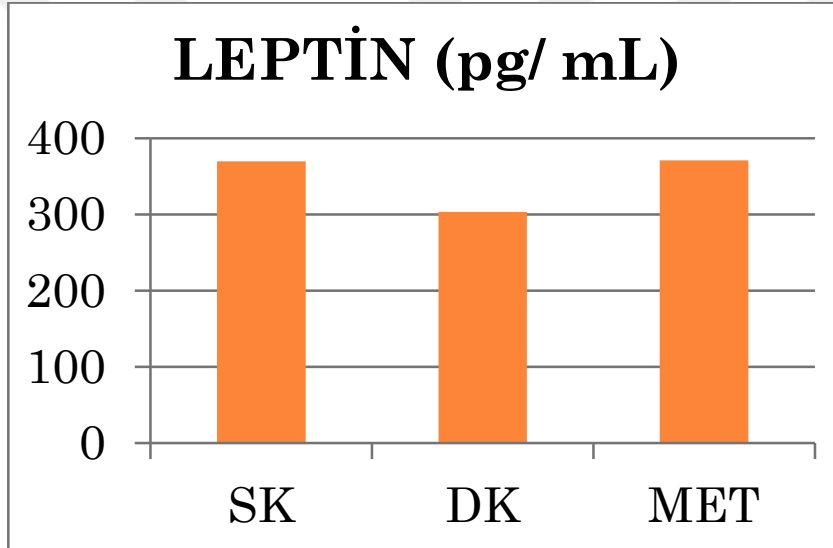
SK 7	5,87	690,77	377,13
DK 1	4,33	538,55	265,86
DK 2	4,24	600,32	270,96
DK 3	4,73	645,22	368,04
DK 4	5,08	540,55	300,69
DK 5	5,02	548,33	338,04
DK 6	4,39	555,32	284,22
DK 7	4,52	620,23	294,36
MET 1	5,73	711,88	395,85
MET 2	5,29	591,88	383,37
MET 3	5,17	545,33	370,68
MET 4	5,68	644,11	345,87
MET 5	5,83	516,44	354,75
MET 6	5,97	523,23	390,69
MET 7	5,69	610,77	353,67



Grafik 5. Adiponektinin 3 gruptaki ortalamalarının karşılaştırılması



Grafik 6. Vaspinin 3 gruptaki ortalamalarının karşılaştırılması



Grafik 7. Leptinin 3 gruptaki ortalamalarının karşılaştırılması

Üç grubun karşılaştırılmasında:

Adiponektin için grup ortalamaları farklı bulundu ($P=0.002$)

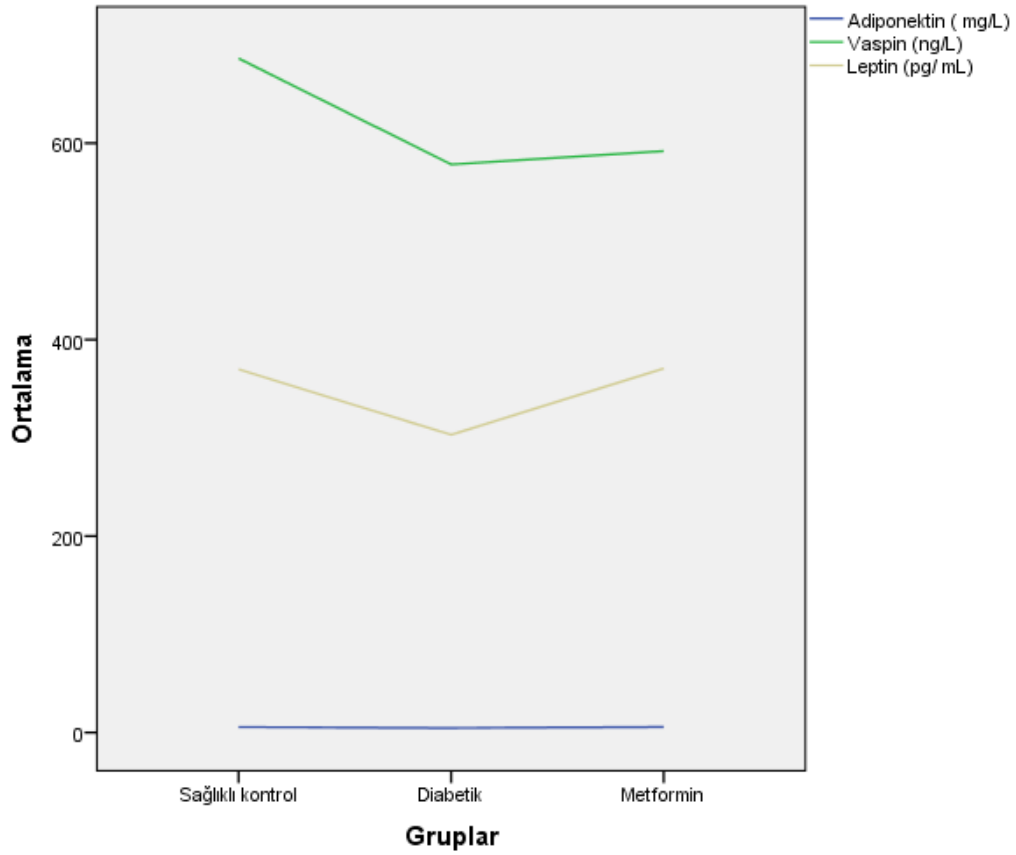
Vaspin için grup ortalamaları farklı bulunmadı ($P=0.90$)

Leptin için grup ortalamaları farklı bulundu ($P=0.006$)

Tablo 18. Adipokinlerin istatistiksel ortalamalarının karşılaştırılması ve p değerleri

		N	Ortalama	Standart Sapma	Ortalamalar için %95 Güven Aralığı		P
					En Düşük	En Yüksek	
Adiponektin (mg/L)	Sağlıklı kontrol	7	5,55	,28951	5,2908	5,8263	P=0.002
	Diabetik	7	4,61	,33540	4,3055	4,9259	

	Metformin	7	5,62	,28825	5,3563	5,8894	
	Total	21	5,26	,55349	5,0138	5,5177	
Vaspin (ng/L)	Sağlıklı kontrol	7	686,31	11,65173	675,5382	697,0903	P=0.90
	Diabetik	7	578,36	43,11356	538,4866	618,2334	
	Metformin	7	591,94	70,77628	526,4914	657,4057	
	Total	21	618,87	67,24018	588,2669	649,4816	
Leptin (pg/ mL)	Sağlıklı kontrol	7	369,77	27,37315	344,4555	395,0874	P=0.006
	Diabetik	7	303,16	37,18517	268,7766	337,5577	
	Metformin	7	370,69	19,80574	352,3799	389,0144	
	Total	21	347,87	42,50849	328,5289	367,2282	



Grafik 8. Gruplar arası adipokinlerin karşılaştırmaları

İkili grup karşılaştırmalarında Adiponektin (mg/dl) için;

Sağlıklı-Kontrol grubu ile Diyabetik grup ortalamaları arasında fark anlamlıdır (P=0,002).

Diabetik ve Metformin grup ortalamaları arasında fark anlamlıdır (P=0,002).

Sağlıklı-Kontrol grubu ile Metformin grup ortalamaları arasında fark bulunmadı (P=0,65).

Sağlıklı-Kontrol Grubunda ikişerli karşılaştırmalarda;

Adiponektin ile Vaspın arasında $S_r=0,321$ olup anlamlı değildir ($P=0.48$).

Adiponektin ile Leptin arasında $S_r=-0,464$ olup anlamlı değildir ($P=0.29$).

Ayrıca; Vaspın ile Leptin arasında $S_r=-0,179$ olup anlamlı değildir ($P=0.70$).

Diyabetik Grupta ikişerli karşılaştırmalarda;

Adiponektin ile Vaspın arasında $S_r=-0,071$ olup anlamlı değildir ($P=0.87$).

Adiponektin ile Leptin arasında $S_r=-0,821$ olup anlamlı bulundu ($P=0.02$).

Ayrıca; Vaspın ile Leptin arasında $S_r=-0,429$ olup anlamlı değildir ($P=0.33$).

Metformin Grubunda ikişerli karşılaştırmalarda;

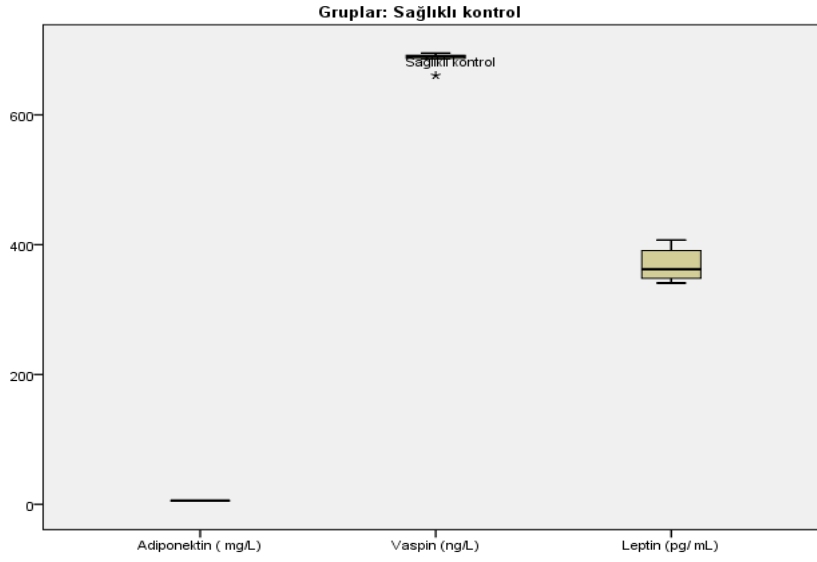
Adiponektin ile Vaspın arasında $S_r=-0,286$ olup anlamlı değildir ($P=0.53$).

Adiponektin ile Leptin arasında $S_r=-0,286$ olup anlamlı değildir ($P=0.53$).

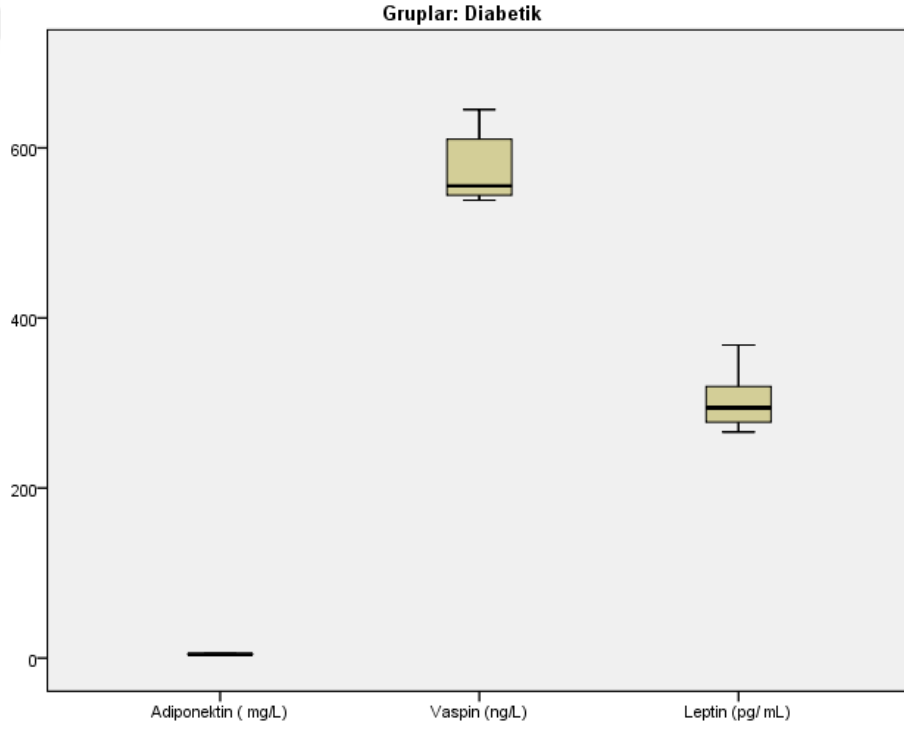
Ayrıca; Vaspın ile Leptin arasında $S_r=-0,01$ olup anlamlı değildir ($P=1.000$).

Tablo 19. İkişerli Grup Karşılaştırmaları

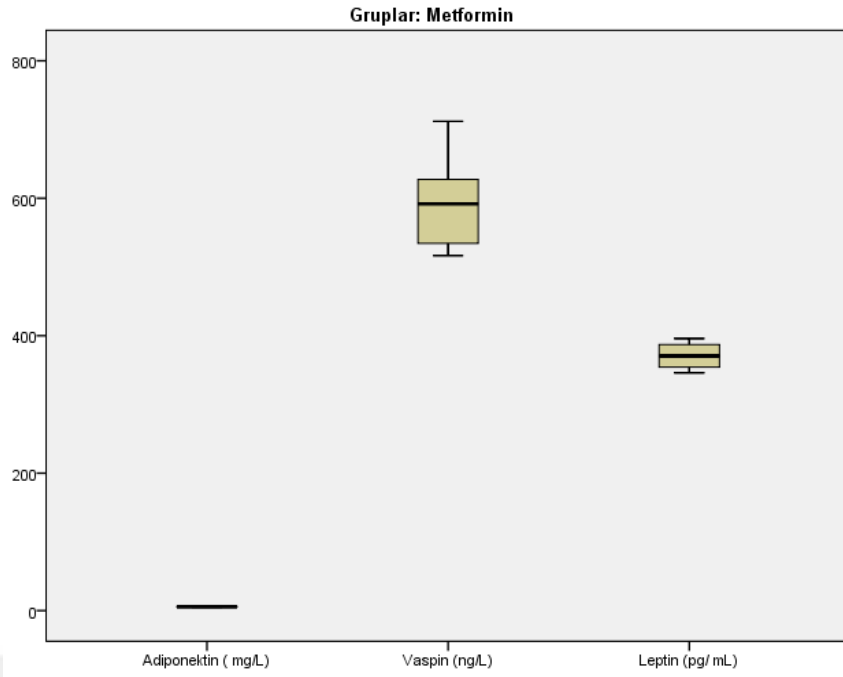
Sağlıklı-Kontrol Grubu n=7	İkili gruplar arası korelasyon (S_r)	P
Adiponektin ile vaspın arasında	0,321	0,48
Adiponektin ile leptin arasında	-0,464	0,29
Vaspın ile leptin arasında	-0,179	0,70
Diyabetik Kontrol Grubu n=7		
Adiponektin ile vaspın arasında	-0,071	0,87
Adiponektin ile leptin arasında	-0,821	0,02
Vaspın ile leptin arasında	-0,429	0,33
Metformin Grubu n=7		
Adiponektin ile vaspın arasında	-0,286	0,53
Adiponektin ile leptin arasında	-0,286	0,53
Vaspın ile leptin arasında	-0,01	1.000



Grafik 9. Sağlıklı kontrol grubundaki adiponektin ortalamalarının karşılaştırılması



Grafik 10. Diyabetik grupta adipokinlerin ortalamalarının karşılaştırılması



Grafik 11. Metformin grubundaki adipokinlerin ortalamalarının karşılaştırılması

5.5. Yağ Metabolizmasıyla İlgili Parametreler

TG ve VLDL değerleri, sağlıklı kontrol grubu ve metformin grubuna kıyasla daha yüksek bulunmuştur. Kolesterol değerleri ve HDL değerleri ise sağlıklı kontrollere kıyasla daha düşük tespit edilmiştir. LDL değerleri ise metformin grubunda tespit edilememiş, sağlıklı kontrol grubu ve diyabetik grup arasındaki fark önemsiz bulunmuştur.

Tablo 20. Yağ Metabolizmasıyla İlgili Parametrelerin Karşılaştırılması

GRUPLAR	TG (mg/dl)	Kolesterol(mg/dl)	HDL (mg/dl)	LDL (mg/dl)	VLDL(mg/dl)
DK 1	75	41	22,7	3,3	15
DK 2	230	61	38,9	0	46
DK 3	206	66	29	0	41,2
DK 4	210	55	28	2,1	42
DK 5	150	71	33	0	44
DK 6	220	74	27	0	48
DK 7	230	68	25	1,6	43
SK 1	112	85	62,4	2,5	31,7
SK 2	103	81	58,1	2,3	20,6

SK 3	395	84	64,7	0	79
SK 4	132	111	75,5	0,1	26,4
SK 5	103	84	37,6	3,3	15
SK 6	132	84	38,3	0	15
SK 7	72	65	47,3	3,3	14,4
MET 1	106	63	45	0	21,2
MET 2	117	54	32,4	0	23,4
MET 3	105	56	33	0	22
MET 4	140	66	39,7	0	28
MET 5	124	55	42	0	26
MET 6	489	121	52,9	0	97,8
MET 7	110	52	44	0	28

Tablo 21. Yağ Metabolizmasıyla İlgili Parametrelerin Ortalamalarının Karşılaştırılması

GRUPLAR	TG (mg/dl)	Kolesterol(mg/dl)	HDL (mg/dl)	LDL (mg/dl)	VLDL(mg/dl)
DK	188,714	62,285	29,085	1	39,885
SK	149,857	84,857	54,842	1,642	28,871
MET	170,142	66,714	41,285	0	35,2

6.TARTIŞMA

Diyabetes Mellitus insülinin etkisinin göreceli veya aleni az olması ve/veya insülin salınımının az olmasına bağlı olarak meydana gelen, kronik hiperglisemiyle karakterize bir rahatsızlıktır (133). Dokularda insüline karşı direnç oluşması sonucu ya da insülin yetersizliği sonucu Tip 2 Diyabetes Mellitus (T2DM)' de kan glukoz regülasyonu bozulmuştur (134, 135). Dünyada ve ülkemizde DM giderek artış sergileyen bir sağlık sorunudur (136). Dünya çapında DM'a sahip kişilerin sayısında son 30 senede 30 kat artış tespit edilmiştir. Komplikasyonlara sahip olgu sayısı da buna bağlı olarak artış gösterecektir (137). Diyabetin neden ortaya çıktığı ile ilgili birçok teori öne sürülmüştür. Diyabet daha önce bahsettiğimiz gibi Tip 1, Tip 2 ve Hamilelik Dönemi Diyabet (GDM) gibi farklı şekillerde ortaya çıkmaktadır. Bunlardan Tip 2 olan diyabette insüline karşı direnç gelişmektedir.

Ayrıca obez kişilerde insüline karşı direnç oluşabildiği için diyabet görülme sıklığı da daha fazla olmaktadır. Son yıllarda yağ dokusunun önemli bir endokrin organ olarak salgıladığı biyoaktif moleküllerin enerji dengesinin sürdürülmesinde önemli bir rol oynadığı bilinmektedir . Örnek verecek olursak yağ dokusundan salgılanan hormonlardan biri olan leptinin, insülin direnci ve metabolik bozuklukları iyileştirdiği ve kalp damar hastalıkları olasılığını azaltıcı etkiler gösterdiği öne sürülmüştür (53-55). Özel endokrin hücreler şeklinde de tahmin edilen yağ hücreleri, sadece enerji deposu olmayıp ayrıca adipokinler şeklinde isimlendirilen hormonlar ve sitokinlerin oluşumunun gerçekleştiği bir dokudur (138) ve antiinflamatuvar (adiponektin vb.) veya inflamatuvar (IL-6, TNF- α vb.) fonksiyonuna sahip ve inflamasyona eşlik eden farklı adipokinler/sitokinler üretir (139,140). Proinflamatuvar olayları adipoz doku tarafından üretilen sitokinler başlatır ve böylece insülin direncine de katkıda bulunurlar (141).

İnsülin pankreasın beta gücreleri tarafından salgılanan ve plazma glukoz seviyesini düşüren bir hormondur. İnsülinin plazma membran reseptörüne bağlanmasıyla hücrede bir seri protein- protein etkileşimi meydana gelir ve böylelikle de insülin etkisini gerçekleştirmiş olur. İnsülin direnci belli bir yoğunluktaki insüline normalden daha az bir cevap alınması veya insülinin glukoz homeostazisinde tahmin edilen etkisinin bozulması ve insüline verilen cevapta eksiklik olarak tanımlanmıştır (142).

İnsülin direncinin meydana gelmesinin altında bulunan muhtemel durumlara birtakım mekanizmalar rol oynamaktadır. İnsülin direncinin meydana gelme sebepleri

olarak; fetal malnütrisyon, visseral adipozitede artış, bir veya daha çok proteinin genetik bozuklukları kabul görmektedir (143). HOMA-IR'ın $> 2,5$ olması insülin direncini göstermektedir (144).

Araştırmamızda açlık kan glikoz seviyesinin diyabetiklerde kontrol grubuna oranla daha yüksek olduğu açlık insülin düzeyinin ise diyabetiklerde kontrol grubuna oranla daha düşük seviyede olduğu tespit edilmiştir. HOMA IR (insülin direci) ise diyabetiklerde kontrol grubuna kıyasla daha yüksek düzeyde tespit edilmiştir. Aynı zamanda Ghadge ve arkadaşlarının (145) açlık kan glukoz düzeylerinin ve hastalık süresinin tip 2 diyabetiklerde biyokimyasal belirteçler üzerine cinsiyete bağlı etkileri ile ilgili yaptıkları çalışmada diyabetiklerde açlık kan glukoz düzeyini yüksek bulmuş diyabetiklerde elde ettikleri yüksek açlık kan glukoz seviyesi araştırmamızda elde edilen değerlerle paralel çıkmıştır. Zaidi ve arkadaşları (146) insülin direnci ve obezite ilişkisi konusunda yaptıkları araştırmada açlık kan glukozu ve insülin direncini diyabetiklerde kontrol grubuna kıyasla daha yüksek tespit etmişlerdir. Park MH ve arkadaşları (147) ise Tip 2 DM'lu farelerde hiperglisemi ve dislipidemi üzerine çalışma yapmış ve çalışma sonucunda plazma insülin seviyesini diyabetiklerde kontrol grubuna göre daha düşük bulmuştur. Çalışmamızda glikoz metabolizmasıyla ilgili enzimlerden olan pyruvate kinase (PK), hexokinase(HK), glucose-6-phosphate dehydrogenase(G6PD) aktiviteleri ölçülmüş ve elde edilen sonuçlarda G6PD değerininin diyabetik ratlarda sağlıklı ratlara oranla daha düşük olduğu metformin tedavisiyle bir miktar arttığı gözlenmiştir. Aynı şekilde glikoz metabolizmasıyla ilişkili enzimlerden PK ve HK seviyelerinin de diyabet oluşturulmuş ratlarda sağlıklı kontrol grubuna oranla daha düşük olduğu metformin grubunda ise bir miktar yükselişe geçtiği tespit edilmiştir.

Diyabetik hastalar için obezite bir risk faktörüdür ve diyabetik hastaların çoğu obezdir. Bu da bize obezite ile diyabet arasında bir ilişki olabileceğini düşündürmüştür. Bu ilişkinin ana nedenleri arasında adipoz dokudan salgılanan adipokinler yer almaktadır. Leptin, başta cilt altı yağ dokusu olmak üzere birçok dokudan sentezlenerek salgılanabilmektedir. Leptinin vücuttaki yağ miktarını sabit tutmak gibi çok önemli bir fonksiyonu vardır. Pankreasın beta hücrelerindeki, karaciğerdeki, iskelet kasındaki hücre içi lipid düzeyini insülin duyarlılığını yükselterek düşürür. Adipositlerden leptin salınımı üzerine glikozun etkili olduğu deneysel çalışmalarda ispatlanmıştır (54). Araştırmamızda sağlıklı kontrol grubunda leptin seviyesi, diyabetik grupla kıyasladığımızda daha yüksek bulunmuştur.

Diyabetik grupta düşüş gösteren leptin düzeyi, metformin ile tedavi edilen metformin grupta tekrar yükselişe geçmiştir. Araştırmamızda sağlıklı kontrol grubuna oranla diyabetik grupta daha düşük değerlerde tespit edilen leptin seviyeleri, Bluher ve arkadaşlarının adipoz dokuda leptin konusunda yaptıkları araştırmalarda elde ettikleri leptin değerleriyle paralel çıkmış ve diyabet aşamasında azalan leptin seviyesinin insülin direnci ile ilişkili olabileceğini düşündürmüştür. Birçok araştırma grubu (Ghadge ve arkadaşları, Gu X ve arkadaşları (149)) diyabetiklerde leptin düzeyini sağlıklı bireylere oranla daha düşük bulmuştur. Divan AG ve arkadaşlarının(148) obezite ve Tip 2 DM'ta serum adiponektin ve leptin düzeyleri arasındaki ilişki üzerine yaptıkları çalışmada bizim çalışmamızdan farklı olarak leptin düzeyini diyabetiklerde daha yüksek bulmuşlardır.

Adiponektin, yağ dokusu tarafından sentezlenen kollagen benzeri bir polipeptiddir. Yağ depolanması üzerine negatif feedback mekanizmaya sahiptir. Ayrıca antiinflamatuvar ve antiaterojenik özellikleri de mevcuttur. Gerçekleştirilen klinik çalışmalarda koroner arter hastalığı, obezite ve tip 2 diyabet durumunda adiponektin seviyesinin düşük olduğu gösterilmiştir. Adiponektin çizgili kasta bulunan SYA (serbest yağ asitleri)'nin beta oksidasyonunu yükseltir. Makrofajların epitelyal makrofaj hücrelerine dönüşümünü baskılayıp makrofajlardan TNF-alfa salınımını sağlar. Koroner arter rahatsızlığına karşı vasküler düz kaslarda depo edilerek korumayı sağlamaktadır. Adiponektin seviyesinin azalması insüline karşı direncin artmasına neden olur (53,94). Çalışmamızın adiponektin değerlerine baktığımızda sağlıklı kontrol grubuna oranla diyabetik grupta daha düşük seviyede olduğu ve metformin grubunda ise tekrar eski seviyelerine çıktığı tespit edilmiştir. Kershaw ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada elde ettikleri adiponektin değerleri çalışmamızda elde edilen adiponektin seviyeleri ile benzerlik göstermektedir. Diyabetik grupta kontrol grubuna kıyasla daha düşük seviyede tespit edilen adiponektin değerlerinin düşük olması, diyabetin oluşmasına neden olabileceğini veya insüline karşı direnç artışı, glukoz toleransının bozulması ve diyabet ile ilişkili olabileceğini düşündürmüştür. Yine Kershaw ve arkadaşlarında olduğu gibi Ghadge ve arkadaşları da diyabetiklerde adiponektini sağlıklı bireylere oranla daha düşük bulmuş bu da bizim çalışmamızda adiponektin seviyelerinde elde ettiğimiz değerlerin Ghadge ve arkadaşlarınıninkiyle paralel olduğu anlamına gelmiştir. Yine benzer şekilde Zapata ve arkadaşları da diyabetiklerde adiponektini daha düşük tespit etmiş bizim çalışmamızda elde ettiğimiz düşük adiponektinle paralel çıkmıştır.

Yeni keşfedilen önemli adipositokinlerden vaspin, lipid ve glikoz metabolizmasında düzenleyici bir role sahiptir (111). Kilo kaybı ve diyabetin kötüleşmesiyle azalan serum vaspin ekspresyonu pioglitazone tedavisi ile tekrar normale dönmüştür (56). Serum vaspin yoğunluklarının beden yağ dağılımı ve obeziteyle ilgili testlerle bağlantı sergilemesinden ötürü vaspinin obeziteyle alakalı ateroskleroza neden olmaya yeni bir aday şeklinde düşünülmesine sebep olmaktadır (57). Araştırmamızdaki vaspin değerlerine baktığımızda ise sağlıklı kontrol grubunda serum vaspin değerlerinin diyabetik gruba oranla daha yüksek olduğu ve diyabet aşamasında düştüğü bulunmuş metformin tedavisi ile çok az miktarda tekrar yükselişe geçtiği tespit edilmiştir. Hida ve ark.nın vaspin ile ilgili yaptıkları çalışmaların sonucunda elde ettikleri vaspin değerleri araştırmamızın sonucunda tespit edilen vaspin değerleriyle paralel çıkmış diyabet aşamasında elde edilen düşük vaspin seviyesinin glukoz toleransı ve insülin direnci ile ilişkili olabileceğini düşündürmüştür.

Çalışmamızdaki TG ve VLDL değerleri diyabetik grupta, sağlıklı kontrol grubu ve metformin grubuna kıyasla daha yüksek değerlerde tespit edilmiş ve bu yüksek değer Ghadge ve arkadaşlarının (145) açlık kan glukoz düzeylerinin ve hastalık süresinin tip 2 diyabetiklerde biyokimyasal belirteçler üzerine cinsiyete bağlı etkileri ile ilgili yaptıkları çalışmada trigliserit ile çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL) seviyelerini tıpkı bizim gibi diyabetiklerde daha yüksek tespit etmiştir. Zapata ve arkadaşları (150) da yağsız, fazla kilolu ve diyabetik kedilerin klinik popülasyonunda adipokinler, glukagon ve adropinin farklı dolaşımdaki konsantrasyonlarıyla ilgili çalışma yapmış ve diyabetiklerde tıpkı bizim gibi trigliserit konsantrasyonunu daha yüksek tespit etmiştir. Kolesterol ve HDL değerleri ise diyabetik grup ve metformin grubunda sağlıklı kontrol grubuna kıyasla daha düşük seviyelerde tespit edilmiştir. LDL değerleri ise metformin grubunda tespit edilemezken sağlıklı kontrol grubuyla diyabetik grup arasındaki fark önemsiz bulunmuştur.

7. SONUÇ

7.1.Sonuç

Bu araştırma ile adipoz dokudan salgılanan leptin, vaspin ve adiponektin seviyeleri tespit edilmiş sağlıklı kontrollere kıyasla diyabetik gruptaki azalışları ve artışları bazı fikirleri yürütmemize olanak tanımıştır.

Çalışmamızın sonucunda diyabetik sıçanlarda serum adiponektin seviyeleri düşük bulunmuş bu da düşük adiponektinin diyabetin oluşmasına veya insüline karşı direnci arttırabileceğini ve glukoz toleransını kötüleştirdiğini düşündürmüştür. Çalışma sonucunda sağlıklı kontrollere kıyasla diyabetiklerde leptin seviyesinin düşük çıkması insülin direnci ile leptin arasında bir ilişki olduğunu göstermiştir. Leptinin insülin direnci üzerinde iyileştirici bir etkisi olabileceğini düşündürmüştür. Araştırmada sağlıklı kontrollere kıyasla diyabetik grupta vaspin seviyesinde düşüş olması aynı şekilde vaspinin insülin direnci ve glukoz toleransı üzerine etkisinin olabileceğini düşündürmüştür ve vaspinin glukoz toleransı ve insülin duyarlılığını arttırabileceğini düşündürmüştür.

Çalışmamızda TG ve VLDL değerleri diyabetik grupta, sağlıklı kontrol grubu ve metformin grubuna kıyasla daha yüksek değerlerde tespit edilmesi ve obezlerde de TG ve VLDL düzeylerinin artması obezite ile diyabet arasında bir ilişki olduğunu ve obezitenin diyabeti tetikleyebileceğini göstermiştir. Yine kolesterol ve HDL değerlerinin ise diyabetik grup ve metformin grubunda sağlıklı kontrol grubuna kıyasla daha düşük seviyelerde tespit edilmesi obezite varlığında da düşüş gösteren kolesterol ve HDL varlığı da diyabetle obezite arasında bir ilişki olduğunun göstergesidir.

7.2. Öneriler

Diyabetik hastaların çoğunun obez olması, obezitenin diyabeti tetikleyebildiğini veya obezite ile diyabet arasında bir ilişki olduğunu göstermiştir. Bu araştırma konusunda olduğu gibi yağ dokusundan salgılanan adipokinlerin diyabet aşamasında seviyelerinde farklılık olması da adipoz doku ile diyabet arasında bir ilişki olduğunu göstermiştir.

Günümüzde malesef ülkemizde dahil tüm dünya ülkelerinde diyabet giderek yaygınlaşan bir rahatsızlık olarak karşımıza çıkmakta ve buna paralel olarak da

obezite tüm dünya ülkelerinde giderek yaygınlaşmakta. Hem diyabet hem de obezitenin önlenmesi için birtakım tedbirler alınabilir. Diyabeti ve obeziteyi tetikleyen etmenler veya davranışlar ortadan kaldırılırsa bu rahatsızlıkların yaygınlaşması da engellenmiş olacaktır. Günlük yaşamda alacağımız bazı tedbirlerle bu rahatsızlıkları azaltabiliriz. Diyabet ve obezitenin yaygınlaşmasını engellemek için günlük yaşamda şunlara dikkat edebiliriz:

1.Sedanter yaşamın önüne geçmek. Malesef teknolojik gelişmelerin hayatımızı kolaylaştırmasıyla beraber daha durgun daha inaktif bir yaşamımız oldu. Haftada 3 gün yapacağımız yürüyüşlerle veya kısa mesafelerde araba yerine yürümeyi tercih etmek, asansör yerine merdivenleri kullanmak gibi basit değişikliklerle hayatımızı daha aktif bir hale getirebiliriz.

2.Egzersiz yapmak

3.Fast-food yiyecek alımını azaltmak. Hazır tüketimin hayatımıza girmesiyle yeme alışkanlıklarımız değişti. Bu da hazır gıdalarla birlikte aldığımız katkı maddelerinin ve aşırı yağlı gıdaların tüketimini ve obezite dolayısıyla diyabeti tetiklemekte.

3.Aşırı tuzlu, aşırı şekerli, aşırı yağlı gıdalardan uzak durmak

4.Karbonhidrat alımını azaltmak.

5.Kafeinli, gazlı içeceklerden uzak durmak

8. KAYNAKLAR

1. Barbaros M.Burak Atomoktesin'in Streptozotosin ile Diyabet Oluşturulmuş Sıçanlarda Gelişen Hiperaljezi Üzerine Etkilerinin Araştırılması Yüksek Lisans Tezi Eskişehir 2018
2. AKGÜL G., Subklinik ve klinik ketozisli ineklerde adiponektin düzeyinin ölçülmesi, NEFA, BHBA ve adiponektin düzeyleri aralarındaki ilişkilerin belirlenmesi, Doktora tez, Bursa-2014
3. Bastaki, S. Diabetes mellitus and its treatment. Int. J. Diabetes & Metabolism, 2005; 13, 111-134.
4. Kocabaş, A., Aldemir Kocabaş, B., Karagüzel, B., Akçurin, S. Tip 1 diyabetes mellitus olgularımızın antropometrik ve metabolik izlem özelliklerinin değerlendirilmesi. Turk. J. Pediatr. ; 2013; 3, 113-118.
5. Abacı, A. Tip 1 Diyabetli adolesanlarda insülin infüzyon pompa uygulamasının klinik ve metabolik parametreler üzerine etkisi. Yayımlanmamış Tıpta Uzmanlık Tezi. İzmir: Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi ; 2007
6. Türkiye Halk Sağlığı Kurumu. 2014; Türkiye diyabet programı: 2015-2020 (2. baskı). Ankara.
7. Bala, K.A., Didin, M., Kaba, S., Aslan, O., Karaman, S., Kocaman, S., Doğan, M. Tip 1 diyabet mellitus olgularının değerlendirilmesi. Van Tıp Derg. ;2017;; 24(2), 85-90.
8. Gale, E.A. The rise of childhood type 1 diabetes in the 20th century. Diabetes; 2002; 51(12), 3353-3361.
9. Ekim, M. ve Ekim, H. Diyabetik ayak ülserlerinde etiyoloji ve tedavi. Van Tıp Derg.; 2016; 23(2), 235-241.
10. The Glucagon-Centric Theory of Diabetes Pathology. [Internet]. [cited 26.07.2017].Available from: <https://paleodiabetic.com/2015/07/27/the-glucagon-centric-theory-ofdiabetes-pathology/>.
11. Conget, I. Diagnosis, classification and pathogenesis of diabetes mellitus. Rev. Esp. Cardiol.; 2002; 55(5), 528-535.
12. Günalay, S., Taşkiran, E., Demir, B., Erdem, S., Mergen, H., Akar, H. Tip 2 diyabetes mellitus hastalarında tedavi yöntemleri, glisemik kontrol ve diyabet komplikasyonları ile depresyon ve anksiyete riski arasındaki ilişki. FNG & Bilim Tıp Dergisi; 2016;2(1), 16-19.

13. Halifeoğlu, İ., Karataş, F., Çolak, R., Canatan, H., Telo S. Tip 2 diyabetik hastalarda tedavi öncesi ve tedavi sonrası oksidan ve antioksidan durum. Fırat Tıp Dergisi; 2005; 10(3), 117-122.
14. Diabetes: The Tale Of Two Types [Internet]. [cited 03.06.2017]. Available from: <https://www.healthstyle.net.au/article/diabetes-the-tale-of-two-types/>.
15. Ahmed, I. ve Goldstein, B. Diabetes mellitus. Clin. Dermatol.; 2006; 24(4), 237-246.
16. Turan, E. ve Kulaksızoğlu, M. Tip 2 diyabet tedavisinde güncel yaklaşımlar. Okmeydanı Tıp Dergisi; 2015; 31(Ek Sayı), 86-94.
17. Serlin, D.C. ve Lash, R.W. Diagnosis and management of gestational diabetes mellitus. Am. Fam. Physician.2009; 80(1), 57-62.
18. Metzger, B.E., Gabbe, S.G., Persson, B., Buchanan, T.A., Catalano, P.A., Damm, P., Dyer, A.R., Leiva, A., Hod, M., Kitzmiller, J.L., Lowe, L.P., McIntyre, H.D., Oats, J.J., Omori, Y., Schmidt, M.I. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. Diabetes Care 2010;33(3), 676–682.
19. Buchanan, T.A. ve Xiang, A.H. Gestational diabetes mellitus. J. Clin. Invest. 2005;115(3), 485-491.
20. Shin, J.A. ve Yoon, K.H. The effect of parental transmission of diabetes on the development of gestational diabetes mellitus. Korean J. Intern. Med. 2010; 25(3), 237-238.
21. Türk Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. Diabetes mellitus ve komplikasyonlarının tanı, tedavi ve izlem kılavuzu (9. baskı). Ankara.2017;
22. Özcan Ş. Kronik Komplikasyonlar, (Eds: Erdoğan S.), Diyabet Hemşireliği Temel Bilgiler, Yüce Basımevi, İstanbul,2002; s.141-156.
23. Jacobson AM., Hauser ST., Anderson BJ., Polonsky W. Psychological AspectsOf Diabetes. İn Kahn CR, Weir GC, King GL, Jacobson AM, Moses AC, Eds. Joslin's Diabetes Mellitus, Lippincott Williams And Wilkins Company,2005; 431-450.
24. Olgun N, Yalın H, Demir H. Diyabetli birey nasıl izlenmelidir. Turkish Family Physician, 2011, 2: 6-18.
25. Türkiye Diyabet Vakfı. Diyabet tanı ve tedavi rehberi (3. baskı). İstanbul.2013
26. Amerikan Diyabet Derneği Classification and diagnosis of diabetes. Diabetes Care.2017; 40(Suppl. 1), S11-S24.

27. Sullivan, P. W., E. H. Morrato, V. Ghushchyan, H. R. Wyatt and J. O. Hill. Obesity, inactivity, and the prevalence of diabetes and diabetes-related cardiovascular comorbidities in the U.S., 2000-2002. *Diabetes Care*. 2005;28(7):1599-603.
28. Li, Y., W. Xu, Z. Liao, B. Yao, X. Chen, Z. Huang, et al. Induction of long-term glycemic control in newly diagnosed type 2 diabetic patients is associated with improvement of beta-cell function. *Diabetes Care*. 2004;27(11):2597-602.
29. Kohner, E. M., V. Patel and S. M. Rassam. Role of blood flow and impaired autoregulation in the pathogenesis of diabetic retinopathy. *Diabetes*. 1995;44(6):603-7.
30. Sheetz, M. J. and G. L. King. Molecular understanding of hyperglycemia's adverse effects for diabetic complications. *JAMA*. 2002;288(20):2579-88.
31. Gnudi, L., R. J. M. Coward and D. A. Long. Diabetic Nephropathy: Perspective on Novel Molecular Mechanisms. *Trends Endocrinol Metab*. 2016;27(11):820-30.
32. Callaghan, B. C., H. T. Cheng, C. L. Stables, A. L. Smith and E. L. Feldman. Diabetic neuropathy: clinical manifestations and current treatments. *Lancet Neurol*. 2012;11(6):521-34.
33. İnal, A., Büyükşekerci, M. ve Ulusoy, H.B. Diyabetik nöropati oluşturulmuş sıçanlarda mirtazapinin antinosiseptif etkisi. *Arch. Neuropsychiatr*. 2016; 53, 12-16.;
34. Önmez, A. Diabetes Mellitus'ta mikrovasküler komplikasyonların yönetimi. *J. DU Health Sci. Inst*. 2017; 7(2), 117-119.
35. Fink, E. ve Oaklander, A.L. Diabetic Neuropathy. *Pain Management Rounds*, 2005;2(3), 1-6.
36. Javed, S., Alam, U. ve Malik, R.A. Treating diabetic neuropathy: present strategies and emerging solutions. *Rev. Diabet. Stud*. 2015;12(1-2), 63-83.
37. Ünal, E., Akan, O. ve Üçler, S. Diyabet ve nörolojik hastalıklar. *Okmeydanı Tıp Dergisi*, 2015 31(Ek sayı), 45-51.
38. Özay, Z. Tip 2 diabetes mellitus'lu periferik nöropatisi olan hastalarda denge eğitiminin postural stabilizeye etkisi. Yayınlanmamış Yüksek Lisans Tezi. İzmir: Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü. 2010
39. Deshpande, A.D., Harris-Hayes, M. ve Schootman, M. Epidemiology of diabetes and diabetes-related complications. *Phys. Ther*. 2008; 88(11), 1254-1264.;
40. Van Acker, K., Bouhassira, D., De Bacquer, D., Weiss, S., Matthys, K., Raemen, H., Mathieu, C., Colin, I.M. Prevalence and impact on quality of life of peripheral

neuropathy with or without neuropathic pain in type 1 and type 2 diabetic patients attending hospital outpatients clinics. *Diabetes Metab.*2009; 35(3), 206-213.

41. Hartemann, A., Attal, N., Bouhassira, D., Dumont, I., Gin, H., Jeanne, S., Said, G., Richard, J.L. Painful diabetic neuropathy: diagnosis and management. *Diabetes Metab.*2011;37(5), 377-388.

42. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMED) Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi Ve İzlem Kılavuzu.2016; http://www.turkendokrin.org/files/file/DIYABET_TTK_web.pdf (Erişim Tarihi: 04.02.2017)

43. American Diabetes Association (ADA) Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care*,2015;Vol, 29, Supplement 1, 43-48.

44. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu. 2015-2020 Türkiye Diyabet Programı. 2.Baskı, 2014.

45. Uzunova B, Öner AÖ. Diyabetik retinopati ve mikronütrisyon. *Journal of Retina-Vitreous*, 2016, 24: 2-7.

46. Türkiye Diyabet Vakfı, Diyabet tanı ve tedavi rehberi. <http://www.turkdiab.org/diyabet%20rehberi%20baski%202015.pdf>. 15 Ocak 2016.

47. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIDDK) (2014) Diabetes, Heart Disease and Stroke, <http://diabetes.niddk.nih.gov/dm/pubs/stroke/> (ErişimTarihi: 05 Şubat 2017).

48. Tümer G, Çolak R. Tip 2 diabetesmellitusda tıbbi beslenme tedavisi. *Journal of Experimental and Clinical Medicine*, 2012, 29: 12-15.

49. Türkiye Diyabet Vakfı, 2016 Diyabet tanı ve tedavi rehberi. <http://www.turkdiab.org/diyabet%20rehberi%20baski%202015.pdf>. 15 Ocak 2016.

50. Özdoğan E., Tip 2 Diyabet Hastalarında Kan Lipid Düzeylerinin HbA1c ve Obezite İle İlişkisi. İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Aile Hekimliği Koordinatörlüğü, Uzmanlık Tezi, İstanbul. 2007

51. Atalay M., Laaksonen D.E., Diabetes, Oxidative Stress and Physical Exercise. *J. Sports Sci.Med.*2002; 1; 1-14

52. Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes mellitusand it's Copmlications World Health Organisation, Department of Noncommunicable Disease Surveillance, Geneva, Switzerland,1999; pp. 1-57.

53. Kershaw EE, Flier JS. Adipose Tissue as an endocrin organ. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:2548-56.

54. Bluher M. Adipoze Tissue Dysfunction in Obesity. *Exp Clin Endocrinol Diab* 2009;117:241-50
55. Bluher M. The Inflammatory Process of Adipose Tissue. *Pediatr Andocrinol Rev* 2008;6:24-31
56. Hida K, Wada J, Eguchi J, Zhang H, Baba M, et al. Visceral Adipose Tissue – Derived Serine Protease İnhibitör: a unique insülin-sensitizing adypocytokine in obesity. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005;102:10610-5
57. Youn BS, Klöting N, Kratzsch J, Lee N, Park JW, Song ES, Ruschke K, Oberbach A, Fasshauer M, Stumvoll M, Blüher M. Serum vaspin concentrations in human obesity and type 2 diabetes. *Diabetes* 2008;57(2):372-7.
58. Yılmaz M.T. Editörden Galenos Aylık Sağlık Meslek Dergisi 1997; 1,3.
59. Hatemi H. Diabetes Mellitusun tarihçesi. *Aktüel Tıp Dergisi* 1996; 7: 497 – 499.
60. Powers AC. Diabetes Mellitus. İn: Kasper DL, Fauci AS, Longo DL, Braunwald E, Hauser SL, Jameson JL, editors. *Harrison's principles of internal medicine*. 16th ed. USA: McGraw Hill, 2005; 2152- 80.
61. Nathan DM, Cagliero E. Diabetes mellitus. İn: Felig P, Frothman AL, editors. *Endocrinology& Metabolism*. 4th int. ed. USA, Mc Graw Hill, 2001; 827-926.
62. Yenigün M, Ener N. Diabetes mellitus'un tarihçesi. İn: Yenigün M, Altuntaş Y, editörler. *Her yönüyle diabetes mellitus*. 2inci baskı. İstanbul: Nobel tıp kitabevi, 2001, 3- 6.
63. Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Veteriner Dergisi'nin(2016, Cilt 30, Sayı 3,)'' Diyabet Oluşturulan Ratlarda Serum Apelin ve Chemerin Düzeyleri''
64. Yenigün M. *Her Yönüyle Diabetes Mellitus*. 2. Baskı, İstanbul: İstanbul Nobel Tıp Kitabevi, 2004.
65. King H, Rewers M. WHO Ad Hoc diabetes reporting group: Global estimates for prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in adults. *Diabetes Care* 1993; 16: 157-77.
66. King H, Aubert RF, Herman WH. Global burden of diabetes, 1995-2025: Prevalence, numerical estimates and projections. *Diabetes Care* 1998; 21: 1414-1431
67. Türk Diyabet Cemiyeti (20-79 yaş ve 2015_2040 aralığı)
68. Türkmen E., Çakmak F., *Diyabetin Toplumsal Önemi ve Bu Konuda Yapılan Çalışmalar*. (erişim adresi: <http://www.bsm.gov.tr/diyabet/docs/03.pdf> Erişim tarihi : 06.09.2013.

69. Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü Türkiye Diyabet Önleme ve Kontrol Programı Eylem Planı (2011-2014). Ankara, 2011.
70. Ganong W.F. Review of medical physiology. IV bölüm 21. Baskı, McGraw Hill Compinies, United State of America. 1999
71. Syiem D., Khup P.Z., Syiem A.B., Effects of Potentilla Fulgens Linn. of Carbohydrate and Lipid Profiles in Diabetic Mice. Pharmacologyonline.2009; 2; 787-795
72. Syiem D., Majaw S., Effect of Potentilla Fulgens L. Methanolic Extract on Sorbitol Dehydrogenase in Normal and Alloxan-Induced Diabetic Mice. Pharmacologyonline.2010; 2; 671-680
73. Schleinitz D. Genetic determination of serum levels of diabetes-associated adipokines. Rev Diabet Stud 2015; 12: e2015014.
74. Garvey WT, Birnbaum MJ. Cellular insulin action and insulin resistance. Baillieres Clin Endocrinol Metab 1993; 7: 785-873.
75. Kadoglou NP, Fotiadis G, Kapelouzou A, et al. The differential anti-inflammatory effects of exercise modalities and their association with early carotid atherosclerosis progression in patients with type 2 diabetes. Diabet Med 2013; 30: e41-50
76. Pekcan G: Şişmanlık ve saptama yöntemleri. Şişmanlık, çeşitli hastalıklarla etkileşimi ve diyet tedavisinde bilimsel uygulamalar, Türkiye diyetisyenler derneği yayını no:4, Ankara, 1992 kitabında, s:7-37
77. Sencer E:Şişmanlık. “Beslenme ve Diyet, Bayda A.Ş,2.Baskı 1991” kitabında,s:258
78. Gray DS: Diagnosis and prevalance of obesty. Med Clin Nort Am 73:1- 14,1989
79. Arslan M. Obezite. Endokrinoloji Temel ve Klinik, Koloğlu S(ed). Medical Network. Nobel Ankara 1996; 775-87
80. Satman I., Yılmaz M.T., Baştar I., Şengül A., Sargın M., Salman F., Salman S., Karşıdağ K., Dinççağ N., Yıllar G., Tütüncü Y., and TURDEP Group. Diabetes Epidemiology Study in Turkey: First step data result. Diabetes 1998; 47(supply1)A:384,1480
81. Siedell JC , Rissanen AM; Time trends in worldwide prevalence of obesity. Handbook of obesitey. Bray GA (ed) Newyork Marcel decker 1997; 79-91
82. Wilson DJ, Foster DW, Kronenberg MH, Larsen PR. Williams Textbook of Endocrinology 9th Edition, WB.Saunders Company, Philadelphia, 1998

83. Bray GA. Classification and evaluation of the obesities. *Med Clin North Am* 1989;73:161-184
84. Thompson D, Edelsberg J, Colditz GA. Lifetime health and economic consequence of obesity. *Arch Intern Med* 1999; 159:2177-281
85. Donath MY, Shoelson SE. Type 2 diabetes as an inflammatory disease. *Nat Rev Immunol*. 2011;11(2):98-107.
86. Hirsch J, Salans LB:” Obesity. Principles and Practice of Endocrinology and Metabolism, Ed: Kenneth LB, JB Lippincott, Philadelphia, 1990”, 1039-1046
87. Kopelman PG, Dunitz M. Obezite ve İlişkili Hastalıkların Tedavisi, 1.Baskı, And yayıncılık, İstanbul, 2003
88. Smith SR.Obesity:The endokrinology of obesity.Endokrinology and Metabolism Clinics of North America 1996;25(4):921-942
89. Dina C. New insights into the genetics of body weight. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2008;11:378-84.
90. Gimble JM. Adipose tissue-derived therapeutics. *Expert Opin Biol Ther* 2003;3:705-13.
91. Tilg H and Hotamışlıgil SG. Nonalcoholic fatty liver disease: Cytokineadipokine interplay and regulation of insulin resistance. *Gastroenterology* 2006;131:934-45.
92. Mehta S, Farmer JA. Obesity and inflammation: A new look at an old problem. *Curr Atheroscler Rep* 2007;9:134-8.
93. Furuhashi M, Fucho R, Görgün ZC. Adipocyte/macrophage fatty acidbinding proteins contribute to metabolic deterioration through actions in both macrophages and adipocytes in mice. *J Clin Invest*. 2008 Jul;118:2640-50
94. Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü Türkiye Diyabet Önleme ve Kontrol Programı Eylem Planı (2011-2014). Ankara, 2011.
95. GIMBLE JM. Adipose tissue-derived therapeutics. *Expert Opinion Biological Therapy*, 3: 705- 713, 2003.
96. KADOWAKİ T, YAMAUCHİ T. Adiponectin and adiponectin receptors. *Endocrine Reviews*, 26: 439- 451, 2005.
97. BERG AH, COMBS TP, SCHERER PE.erg AH, Combs TP & Scherer PE, 2002. ACRP30/adiponectin: an adipokine regulating glucose and lipid metabolism. *American Journal of Physiology Endocrinology and Metabolism*, 13: 84- 89, 2002.
98. TOMAS E, TSAO TS, SAHA AK, MURREY HE, ZHANG CC CC, ITANİ SI, LODİSH HF, RUDERMAN NB. Enhanced muscle fat oxidation and glucose

transport by ACRP30 globular domain: acetyl-CoA carboxylase inhibition and AMPactivated protein kinase activation. Proceeding of National Academy Sciences, 99: 16309– 16313, 2002.

99. Roy, N., Koon-Ho, C. Potential Neuroprotective Effects of Adiponectin in Alzheimer's Disease. International Journal of Molecular Science:Received. Int. J. Mol. Sci. 18, 592 (2017)

100. Masaki, T., Chiba, S., Tatsukawa, H. Adiponectin protects LPS-induced liver injury through modulation of TNF-alpha in KK-Ay obese mice. Hepatology. 40:177-84. (2004)

101. R.F. Itzhaki, M.A. "Wozniak / Progress in Lipid" Research. 45: 73–90 (2006).

102. Arita, .Y, Kihara, S., Ouchi, N., Takahashi, M., Maeda, K., Miyagawa, J. Paradoxical decrease of an adipose specific protein, adiponectin in obesity. Biochem Biophys Res Commun. 257: 79-83 (1999)

103. Ern, E., Kershaw And Jeffrey, S. Flier. Adipose Tissue as an Endocrine Organ The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 89(6):2548–2556.10.1210/jc. - 0395 (2004)

104. Fruebis, J., Tsao, T.S., Javorschi, S. Proteolytic cleavage product of 30 kDa adipocyte complement related protein increases fatty acid oxidation in muscle and causes weight loss in mice. Proc Natl Acad Sci USA. 98: 2005-2010 (2001)

105. Kappes, A., Loffler, G. Influences of ionomycin, dibutyryl-cycloAMP and tumour necrosis factor-alpha on intracellular amount and secretion of apM1 in differentiating primary human preadipocytes, Hormone & Metabolic Research. 32, 548–554 (2000)

106. Fasshauer, M., Kralisch, S., Klier, M., Lossner, U., Bluher, M., Klein, J., Paschke, R., Adiponectin gene expression and secretion is inhibited by interleukin-6 in 3T3-L1 adipocytes. Biochemical & Biophysical Research Communications. 301, 1045–1050. (2003)

107. AL-Jumaily E. F, Zgaer S. H . A Review: Leptin Structure and Mechanism Actions. Bull. Env. Pharmacol. Life Sci 2014;3: 185-192

108. Küçükkurt İ. Leptin ve Diğer Hormonlar Üzerindeki Etkileri. Kocatepe Vet J 2015;8: 75-83, Dilsiz A, Zihni M, Aydın T, et al. Leptin ve periodontal hastalıklar. Cumhuriyet Den J 2009; 12: 162-167.

109. Wasim, M, AwanFR, Najam SS, et al. Role of Leptin Deficiency, Inefficiency, and Leptin Receptors in Obesity. Biochem Genet.2016;54: 565-572.

110. Aslan K, Serdar Z, Tokullugil AH, et al. . Multifonksiyonel hormon: leptin. *Uludağ Med J* 2004;30: 113-118.
111. Li Q, Chen R, Moriya J, Yamakawa J, Sumino H, Kanda T. A novel adipocytokines visceral adipose tissue-derived serine protease inhibitör (vaspin), and obesity. *J Int Med Res* 2008; 36: 625-9.
112. Kloting N, Berndt J, Kralisch S, Kovacs P, Fasshauer M, Schon MR et al. Vaspın gene expression in human adipose tissue: association with obesity and type 2 diabetes. *Biochem Biophys Res Commun* 2006; 339: 430-6.
113. Fantuzzi G, Mazzone T. Adipose tissue and atherosclerosis: exploring the connection. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007; 27: 996-1003.
114. Bjorntorp P. Metabolic implications of body fat distribution. *Diabetes Care* 1991; 14: 1132-43.
115. Wajchenberg BL. Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome. *Endocr Rev* 2000; 21: 697-738.
116. Frayn KN. Visceral fat and insulin resistance--causative or correlative? *Br J Nutr* 2000; 83: 71-7.
117. Seeger J, Ziegelmeier M, Bachmann A, Lossner U, Kratzsch J, Bluher M, et al. Serum levels of the adipokine vaspın in relation to metabolic and renal parameters. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 247-251.
118. Nishizawa H, Shimomura I, Kishida K, Maeda N, Kuriyama H, Nagaretani H, et al. Androgens decrease plasma adiponectin, an insulin-sensitizing adipocyte-derived protein. *Diabetes* 2002; 51: 2734-41.
119. Gulcelik NE, Karakaya J, Gedik A, Usman A, Gurlek A. Serum vaspın levels in type 2 diabetic women in relation to microvascular complications. *Eur J Endocrinol* 2009; 160: 65-70.
120. Heiker JT. Vaspın (serpinA12) in obesity, insulin resistance and inflammation. *Journal of Peptide Science*, 2014; 20(5), 299-306.
121. Stančík M, Ságová I, Kantorová E, Mokán M. The role of vaspın as a predictor of coronary angiography result in SCAD (stable coronary artery disease) patients. *BMC Cardiovascular Disorders*, 2017; 17(1), 117.
122. Baytekin Ö. Bozulmuş Açlık Glukozu, Bozulmuş Glukoz Toleransı ve Tip 2 Diabetes Mellitus Olgularında Chemerin, Vaspın ve hsCRP Düzeyleri. Uzmanlık Tezi, Sağlık Bakanlığı Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya ve Klinik Biyokimya Bölümü, İstanbul. 2009

123. Blüher M. Vaspin in obesity and diabetes: Pathophysiological and clinical significance. *Endocrine*, 2012;41(2), 176-182.
124. Wilcox G. Insulin and insülin resistance. *The Clinical Biochemist Reviews*, 2005;26(2), 19-39.
125. Murat B. Pre-Diyaliz, Hemodiyaliz ve Sürekli Ayaktan Periton Diyalizi Hastalarında İnsülin Direncinin Karşılaştırılması. Uzmanlık Tezi, Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi 2. Dâhiliye Kliniği, İstanbul. 2004
126. Weiss M, Steiner DF, Philipson LH. Insulin biosynthesis, secretion, structure, and structure-activity relationships. *Endotext*, 2014; 6(78), 4.
127. Altındal Ş. Diyabetik olmayan hipertansif hastalarda insülin direnci, Okmeydanı Eğitim ve Arştırma Hastanesi, Uzmanlık Tezi, İstanbul. 2006
128. Karadoğan H. Obezite ve tip 2 diyabet hastalıklarının patogeneğinde yer alan insülin direncinin gelişiminde p133r1 (fosfotidilinositol 3 kinaz p85 alfa düzenleyici alt ünite 1) gen polimorfizmlerinin rolü, Tıbbi Biyoloji Doktora Tezi, Selçuk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Konya. 2016
129. Bulut A. Gestasyonel diyabette insülin direncini etkileyen faktörlerin tükürük ve kan düzeylerinin belirlenmesi, Fizyoloji Anabilim Dalı Doktora Tezi, Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ekim. 2015
130. Özçam H. Tip 2 diyabetli obez ve obez olmayanlarda leptin ve adiponektin düzeylerinin insülin direnci ile ilişkisi, Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıklar Kliniği, Uzmanlık Tezi, İstanbul. 2009
131. Özer, E. İnsülin direnci. *Maltepe Tıp Dergisi*. 2015;7(2):1-6
132. Turhan Ö. Tip 2 diabetes mellitus gelişiminde insülin dışı hormonların olası rollerinin araştırılması, İç Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara. 2008
133. Forbes JM, Cooper ME. Mechanisms of diabetic complications. *Physiol Rev*. 2013;93(1):137-88.
134. Association AD. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2010;33(Suppl 1):62-9. 11.
135. Cavaghan MK, Ehrmann DA, Polonsky KS. Interactions between insülin resistance and insulin secretion in the development of glucose intolerance. *J Clin Invest*. 2000;106(3):329-33.

136. Satman İ İŞ, Yılmaz C, Akalın S, Salman S ve Diabetes Mellitus Çalışma ve Eğitim Grubu Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu. TEMD-2017. 2017;9:Baskı.
137. Association AD. Pharmacologic approaches to glycemic treatment. Diabetes Care. 2017;40(Suppl 1):64-74.
138. Scherer PE. Adipose tissue: From Lipid Storage Compartment to Endocrine Organ. Diabetes. 2006;55(6):1537-45.
139. Sun W-L, Chen L-L, Zhang S-Z, Ren Y-Z, Qin G-M. Changes of adiponectin and inflammatory cytokines after periodontal intervention in type 2 diabetes patients with periodontitis. Arch Oral Biol. 2010;55(12):970-4. 23.
140. Blüher M. Adipokines—removing road blocks to obesity and diabetes therapy. Mol Metab. 2014;3(3):230-40.
141. Timar R, Timar B, Degeratu D, Serafinceanu C, Oancea C. Metabolic syndrome, adiponectin and proinflammatory status in patients with type 1 diabetes mellitus. J Int Med Res. 2014;42(5):1131-8.
142. Reaven GM. Banting Lecture Role of insulin resistance in human disease. Diabetes 1988;37:1595-607
143. Lebovitz H.E .“Insulin resistance: definition and consequences”, Exp Clin Endocrinol Diabetes, 2001, 109(2): 135-148.
144. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and β -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. Diabetologia.1985; 28:412-419
145. Ghadge AA , Diwan AG , Harsulkar AM , Kuvalekar AA Fasting blood glucose levels and disease duration depending on gender in type 2 diabetics on biochemical markers. Diyabet Metab Syndr.2017; 2017 Kasım; 11 Ek 1: S481-S489
146. Zaidi SI, Shirwany TA. The Relationship Between Insulin Resistance and Obesity and Serum Resistance. J Ayub Med Coll Abbottabad. 2015 Temmuz-Eylül; 27 (3): 552-5
147. Park MH, Han JS. Padina arborescens Improves Hyperglycemia and Dyslipidemia in C57BL / KsJ-db / db Mice with Type 2 Diabetes Mellitus. J Med Gıda. 2015 Ekim; 18 (10): 1088-94.
148. Divan AG, Kuvalekar AA, Dharamsi S, Vora PM, Nikam VA, Ghadge AA. The Relationship Between Serum Adiponectin and Leptin Levels in Obesity and Type 2 Diabetes Mellitus. Hintli J Endocrinol Metab. 2018 Ocak-Şub; 22 (1): 93-99.

149. Gu X, Chen Z. Serum leptin levels in obese women with and without type 2 diabetes mellitus. *Minerva Endocrinol.* 2014 Eylül; 39 (3): 223-9.
150. Zapata RC, Meachem MD, Cardoso NC, Mehain SO, McMillan CJ, Snead ER, Chelikani PK. Different circulating concentrations of adipokines, glucagon and adropine in the clinical population of fat-free, overweight and diabetic cats. *BMC Veteriner Arş.* 2017 4 Nisan, 13 (1): 85 doi: 10.1186 / s12917-017-1011-x.





TÜRKİYE CUMHURİYETİ
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



9.ÖZGEÇMİŞ

Adı	Gülsüm	Soyadı	ASILKAN KALDIK
Doğum Yeri	Adana	Doğum Tarihi	08.01.1990
Uyruğu	Türkiye Cumhuriyeti	Tel	0539 397 65 21
E-posta	g_asilkan@hotmail.com		

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mezuniyet Yılı
Doktora/Uzmanlık	-	-
Tezli Yüksek Lisans	-	-
Tezsiz Yüksek Lisans	-	-
Lisans	Mustafa Kemal Üniversitesi (Hatay)	2013
Lise	75. Yıl Anadolu Lisesi (YDA)	2008

İş Deneyimi

	Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)
	Fizyoterapist	Özel Rehabilitasyon Merkezi	2 ay
	Fizyoterapist	Bingöl Devlet Hastanesi	3 yıl 8 ay
	Öğretim Görevlisi	Bingöl Üniversitesi	1 yıl 6 ay

KPDS/ÜD S/YDS	YÖKDİL	IELTS	TOEFL IBT	TOEFL PBT	TOEFL CBT	FCE	CAE	CPE
61,25	80							

	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
ALES Puanı	88,07647	81,35929	66,55740





**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**



**TEZ SAVUNABİLİRLİK VE ORJİNALLİK
BEYAN FORMU**

I. ÖĞRENCİ BİLGİLERİ

Adı ve Soyadı: Gülsüm ASILKAN KALDIK

Numarası: 14859002

Eğitim – Öğretim Yılı: 2018-2019

Yarıyıl: ☐ GÜZ ☒ BAHAH

Anabilim Dalı: Fizyoloji

Programı: TEZLİ YÜKSEK LİSANS

Lisansüstü Eğitime Başlama Tarihi: 2014

Tez Konusu: DİYABETİK SIÇANLARDA SERUM VASPIN DÜZEYLERİ ile DİĞER BAZI ADİPOZİTOKİNLER ARASINDA OLASI İLİŞKİLERİN ARAŞTIRILMASI

II. İNTİHAL RAPORU BİLGİLERİ

Rapor Türü: ☐ TEZ SAVUNMA SINAVI ÖNCESİ ☒ TEZ SAVUNMA SINAVI SONRASI

Sayfa Sayısı: 70

Benzerlik Oranı: % 8

Raporlama Tarihi: 05/05/2019

Yukarıda başlığı/konusu gösterilen tez çalışmamın kapak sayfası, giriş, ana bölümler, tartışma ve sonuç kısımlarından oluşan toplam 70 sayfalık kısmına ilişkin, 05/05/2019 tarihinde şahsım tarafından Turnitin adlı intihal tespit programından aşağıda belirtilen filtrelemeler uygulanarak alınmış olan intihal raporuna göre, tezimin benzerlik oranı %8 'tür.

Uygulanan filtrelemeler:

- ☒ Kabul/Onay, Beyan, Teşekkür, İçindekiler, Kısaltma ve Simgeler, Şekil, Resim ve Tablolar sayfaları hariç,
- ☒ Kaynakça (Bibliyografya) hariç
- ☐ Alıntılar hariç
- ☐ Tez Danışmanı onayıyla kelime ve %'lik filtresi uygulaması (% 1)

Dicle Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Lisansüstü Programlarda Tez Çalışması İntihal Raporu Uygulama Esasları'nı inceledim ve bu Uygulama Esasları'nda belirtilen azami benzerlik oranlarına göre tez çalışmamın herhangi bir intihal içermediğini; aksinin tespit edilmesi durumunda doğabilecek her türlü hukuki sorumluluğu kabul ettiğimi ve vermiş olduğum bilgilerin doğru olduğunu beyan ederim.

Yukarıda bilgileri verilen tezi bilimsel, şekilsel ve etik kurallar çerçevesinde inceledim. Tezin Lisansüstü Öğretim Yönetmeliği ve Dicle Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kılavuzu kurallarına uygun olduğunu onaylarım. Jüri karşısında savunabilir olduğumu bilgilerinize arz ederim.

(İmza)

05/05/2019

Gülsüm ASILKAN KALDIK
Öğrenci

(İmza)

07/05/2019

Prof.Dr. Abdurrahman ŞERMET
Danışman

