



T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**ERKEK PREDİYABETİK HASTALARINDA SERUM ASPROSİN
SEVİYESİNİN TİP 2 DİABETES MELLİTUS GELİŞİMİNDEKİ
ROLÜNÜN ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ
DR. AYETULLAH APAK
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

DANIŞMAN
DR. ÖĞR. ÜYESİ BAHRİ EVREN

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	ii
ÖZET	iii
ABSTRACT	iv
KISALTMALAR LİSTESİ	v
şekiller dizini	ii
TABLolar DİZİNİ	iii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. DİYABETES MELLİTUS.....	3
2.1.1. Tanımı	3
2.1.2. Epidemiyoloji	3
2.1.3. Diabetes Mellitus' un Tanısı	3
2.1.4. Diyabet Sınıflaması	4
2.2. PREDİYABET	5
2.2.1. Prediyabet Kavramı ve Gelişimi.....	5
2.2.2. Prediyabet Epidemiyolojisi	6
2.2.3. Prediyabet Tedavisi	7
2.3. KOMPLİKASYONLAR.....	8
2.3.1. Akut (Metabolik) Komplikasyonlar	8
2.3.2. Kronik (Dejeneratif) Komplikasyonlar	9
2.4. ADİPOZ DOKU, BEYAZ YAĞ DOKUSU ve ASPROSİN	10
2.4.1. Adipoz Doku ve Beyaz Yağ Dokusu	10
2.4.2. Asprosin	11
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	17
4. BULGULAR	18
5. TARTIŞMA	24
Kaynakçalar	27

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince tecrübe, bilgi ve ilgisini esirgemeyen anabilim dalı başkanımız sayın Prof. Dr. Emin Tamer ELKIRAN'a,

Bu çalışmanın oluşturulmasında bilgi ve tecrübelerini esirgemeyen başta tez danışmanım Dr. Öğr. Üyesi Bahri EVREN'e, Fizyoloji Anabilim Dalı başkanı Prof. Dr. Süleyman SANDAL'a,

İç hastalıkları eğitimim boyunca verdikleri destek ve yardımları için bütün İç Hastalıkları Anabilim Dalı hocalarıma,

Destekleri için İnönü Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi' ne,

Asistanlık dönemim boyunca aynı ortamı paylaştığım tüm asistan arkadaşlarıma,

Yaşamım boyunca beni her zaman takdir eden, destekleyen, yüreklendiren ve maddi-manevi destekleriyle her zaman yanımda olan çok değerli babam Veysel APAK ve annem Hasret APAK'a,

Sevgisiyle güç bulduğum, her anımda yanımda olan, uzmanlık eğitimim boyunca sonsuz destek ve sabır gösteren hayat arkadaşım Zeynep APAK'a, en büyük neşe ve motivasyon kaynaklarımdan biri olan canım oğlum Muhammed Ali APAK'a teşekkür ederim.

ÖZET

Prediabet (PD) normalin üzerinde fakat diyabet eşiklerinin altında kan glikoz seviyeleri olarak tanımlanan, diyabet gelişme olasılığının yüksek olduğu bir risk durumudur. Son yıllarda hem PD ve diabetes mellitus (DM) sayısı hem de bu hastalıklar nedeniyle gelişen morbidite ve mortalite sayısı artmaktadır. Bu durum hastaların yaşam kalitesini bozmakta ve sağlık harcamaları açısından ülkelere ağır bir yük oluşturmaktadır. Tüm bu durumlar göz önüne alındığında PD sonucunda DM gelişmesine ve DM komplikasyonlarına neden olan fizyopatolojik mekanizmaların aydınlatılması büyük önem taşımaktadır. Asprosin, karaciğer glukoz üretimini arttıran ve beyaz yağ dokusundan salgılanan peptid yapılı bir hormondur. Ayrıca kan-beyin bariyerini geçerek, doğrudan cAMP' bağımlı bir yol aracılığıyla oreksijenik AgRP + nöronlarını aktive edip iştah artışına yol açar. Hem kan glukoz seviyesi ve hem de insülin direncini arttırdığı bilinmektedir.

Çalışmamızın amacı PD hastalarında plazma asprosin düzeyinin diğer metabolizma parametreleri ile olan ilişkisini değerlendirmek ve PD tanılı hastalarda erken tanı için asprosinin bir marker olabileceğini göstermektir.

Çalışmada İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji Polikliniğine 01.08.2020-01.03.2021 tarihleri arasında başvuran 39 kişilik PD ve 38 kişilik sağlıklı kontrol grubu karşılaştırılarak PD ve sağlıklı grubun kan asprosin düzeyi ile olan ilişkisi araştırılmıştır. Hastaların elde edilen verileri rutin kontrol muayeneleri sırasında toplanmıştır. Asprosin düzeyi tayini bireylerin rutin kontrollerinde alınan serumlardan ELISA yöntemi ile çalışılmıştır.

Çalışmamızda elde ettiğimiz bulguları değerlendirdiğimizde plazma asprosin seviyelerinin, PD ve sağlıklı bireylerde anlamlı korelasyon göstermemekle birlikte PD grubunda sağlıklı gruba göre daha düşük seviyeler izlenmiştir. Literatürdeki çalışmalarda ise DM hastalarında asprosin düzeyinin sağlıklı bireylere göre yüksek olması PD hastalarında farklı mekanizmaların rol aldığını düşündürmektedir. Bu mekanizmaları aydınlatabilmek adına daha fazla çalışma yapılmasına ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: DM, PD, Asprosin

ABSTRACT

Prediabetes (PD), defined as blood glucose levels above normal but below the diabetes mellitus (DM) thresholds, is a condition in which there is a high probability of developing diabetes,. In recent years, both the number of PD and DM and morbidity and mortality due to these diseases have increased. This disrupts the quality of life of patients and creates a heavy burden on countries in terms of health expenditures. Considering all these conditions, it is of great importance to clarify the physiopathological mechanisms that cause DM development and DM complications as a result of PD. Asprosin is a peptide hormone that increases liver glucose production and is secreted from white adipose tissue. It also crosses the blood-brain barrier, directly activating orexigenic AgRP + neurons through a cAMP-dependent pathway, leading to increased appetite. It is known to increase both blood glucose levels and insulin resistance.

The aim of our study is to evaluate the relationship between plasma asprosin level and other metabolic parameters in PD patients and to show that asprosin may be a marker for early diagnosis in PD patients.

In this study, 39 PD and 38 healthy control patients who applied to the İnönü University School of Medical, Endocrinology Outpatient Clinic between 01.08.2020-01.03.2021 were compared and the relationship between the PD and healthy group with blood asprosin level was investigated. The data obtained from the patients was collected during routine control examinations. Determination of asprosin level was carried out by means of ELISA from the serology specimens taken during the routine control examinations of the participants.

When we evaluated the findings we obtained in the present study, although plasma asprosin levels did not show a significant correlation between PD and healthy individuals, lower levels were observed in the PD group compared to the healthy group. Similar studies have reported higher asprosin levels in DM patients compared to healthy individuals, suggesting that different mechanisms play a role in PD patients. More studies are needed to enlighten these mechanisms.

Keywords: DM, PD, Asprosin

KISALTMALAR LİSTESİ

AKŞ:	Açlık Kan Şekeri
ADA:	American Diabetes Academy
AGE:	Advanced Glycation End-Products
AgRP:	Agouti Gen-ilişkili Protein
AKŞ:	Açlık Kan Şekeri
BAG:	Bozulmuş Açlık Glikozu
BGT:	Bozulmuş Glikoz Toleransı
cAMP:	Siklik Adenozin Monofosfat
DKA:	Diyabetik Ketoasidoz
DM:	Diabetes Mellitus
DSÖ:	Dünya Sağlık Örgütü
FBN1:	Fibrillin 1
GABA:	Gamaaminobütirik Asit
GDM:	Gestasyonel Diabetes Mellitus
HDL:	High Density Lipoprotein
HT:	Hipertansiyon
IDF:	İnternational Diabetes Federation
POMC:	Pro-opiomelanokortin
PD:	Prediyabet
KVH:	Kardiyovasküler Hastalık
LDL:	Low Density Lipoprotein
MODY:	Maturity Onset Diabetes of Young
NPS:	Neonatal Progeroid Sendrom
OGTT:	Oral Glukoz Tolerans Testi
PG:	Postprandial Glikoz
PKA:	Protein Kinaz A
PD:	Prediyabet
SDBY:	Son Dönem Böbrek Yetmezliği

SSS:	Santral Sinir Sistemi
TEMĐ:	Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği
TDV:	Türkiye Diyabet Vakfı
TKŞ:	Tokluk Kan Şekeri
TG:	Trigliserit
TURDEP:	Türkiye, HT, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevelans Çalışması
YTD:	Yaşam Tarzı Değişikliği
VKİ:	Vücut Kitle İndeksi



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Asprosin etki mekanizmaları.....	14
Şekil 2. Grublara göre VKİ dağılım grafiği.....	18
Şekil 3. Grublara göre Homa dağılım grafiği.....	19
Şekil 4. Grublara göre HBA1C dağılım grafiği.....	19
Şekil 5. Grublara göre İnsülin dağılım grafiği.....	20
Şekil 6. Grublara göre açlık asprosin dağılım grafiği.....	Error! Bookmark not defined.
Şekil 7. Grublara göre tokluk asprosin dağılım grafiği	Error! Bookmark not defined.



TABLÖLER DİZİNİ

Tablo 1. TEMD Tanı Kriterleri	4
Tablo 2. PD ve sağlıklı grupta çalışılan parametreler ve iki grup arasındaki anlamlılık durumu	21
Tablo 3. Açlık asprosinin diğer parametreler ile korelasyonu.....	23



1. GİRİŞ

Diyabet, insülin eksikliği ya da insülin etkisindeki bozulmalar nedeniyle organizmanın karbonhidrat, protein ve yağlardan yeterince faydalanamadığı, kronik ve ömür boyu bakım gerektiren metabolik bir hastalıktır (1). Günümüzde PD ve diyabet tanılı hasta sayısı gün geçtikçe artmaktadır. Buna bağlı olarak DM, gelişen komplikasyonlar sebebiyle önemi gittikçe artan bir sağlık problemi olarak karşımıza çıkmaktadır.

Vücut kan şekerinin normalin üst sınırını geçtiği ancak DM tanı kriterlerine uymayan değerler, 'Prediyabet' olarak tanımlanmaktadır. Buna göre, önceden 'Sınırdaki Diyabet' ve ya 'Latent Diyabet' şeklinde tanımlanan bozulmuş glikoz toleransı (BGT) ve bozulmuş açlık glikozu (BAG) için artık 'Prediyabet' tanımı kullanılmaktadır. Her iki durum da DM ve kardiyovasküler hastalık (KVH) açısından önemli risk taşımaktadır (1). 2020 yılında Diyabet İşbirliği Topluluğu'nun yayınladığı Ulusal Diyabet İstatistik Raporu verilerine göre ABD nüfusunun %34,5'i prediyabetiktir (2). Türkiye'de DM prevalansının araştırıldığı en büyük çalışma Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Çalışmasıdır (TURDEP). Ülkemizdeki yapılan 1998 TURDEP-1 çalışmasında yetişkinlerde DM sıklığı %7,2, BGT sıklığı %6,7 iken; 2010 TURDEP-2 çalışmasına göre DM sıklığı %13,7, BGT sıklığı %7,9, tüm prediyabetik hastaların oranı %15,9'a ulaşmış ve daha da artması beklenmektedir. Bu çalışmada geçen 12 yıllık süreçte obezite artış miktarının kadınlarda %34, erkeklerde %107 olduğu gözlenmiştir. Bu sonuçlara göre, obezite ve diyabet Türkiye'de en önemli toplum sağlığı sorunları arasında bulunmaktadır (3,4).

İnsan vücut ağırlığının %5 ila %50'sini beyaz yağ dokusu (WAT) oluşturmaktadır olup, endokrin sinyallerinin ana kaynağıdır. Adipoz dokunun öneminin endokrin organ olarak kanıtı, şiddetli karaciğer yağlanması, insülin direnci ve diabetes mellitus gelişen hastalarda leptin tedavisinin FDA tarafından 2014 yılında onaylanmış olmasıdır.

Son zamanlarda asprosin hepatik glikoz çıkışını arttıran beyaz yağ dokusu (WAT)'tan salgılanan açlık ile uyarılan bir glikojenik hormon olarak tanımlanmıştır (5). Aynı zamanda gıda tüketimini ve vücut ağırlığını arttırmak için AgRP nöronlarını aktive eden bir oreksijenik hormondur. Asprosin insanda ve farede patolojik olarak insülin rezistansı (IR) veya obezite ile yükselir (6). Tersine, asprosinin genetik bir eksikliği, iştahsızlık ve aşırı zayıflık ile karakterize yenidoğan progeroid sendromuna (NPS) yol açar (7). Son zamanlarda yapılan çalışmalar, açlık glikozu ve trigliseritlerle (TG) ilişkili tip 2 DM hastalarında asprosinin arttığını göstermiştir

(8). Fakat diyabete ilerleme riski yüksek olan prediyabetiklerde yapılmış bir çalışma bulunmamaktadır.

Araştırmamızın amacı tip 2 diyabete ilerleme riski yüksek olan erkek prediyabetik hastalarda serum asprosin düzeyinin tip 2 diyabet gelişimi ve insülin, HDL, LDL, TG, AKŞ, TKŞ, VKİ, HOMA gibi parametrelerle olan ilişkisini ortaya koymaktır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. DİYABETES MELLİTUS

2.1.1. Tanımı

Diyabet, insülin eksikliği ya da insülin etkisindeki bozulmalar nedeniyle organizmanın karbonhidrat, protein ve yağlardan yeterince faydalanamadığı, kronik ve ömür boyu bakım gerektiren metabolik bir hastalıktır (1).

2.1.2. Epidemiyoloji

Tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de DM yaygınlığı giderek artmakta ve önemli bir mortalite ve morbidite nedeni haline gelmektedir. Dünyada DM tanılı hasta sayısı son otuz yılda dört kat artmıştır. Ayrıca DM dünyadaki ölüm nedenleri arasında dokuzuncu sırada gelmektedir. Dünyada yaklaşık on bir yetişkinden biri DM tansı almıştır, bunların da % 90 'ı tip 2 DM'dur.

Türkiye’de DM prevalansının araştırıldığı en büyük çalışma Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Çalışmasıdır (TURDEP). Ülkemizdeki yapılan 1998 TURDEP-1 çalışmasında yetişkinlerde DM sıklığı %7,2, BGT sıklığı %6,7, obezite oranı %22,3 iken 2010 TURDEP-2 çalışmasına göre diyabet sıklığı %13,7, BGT sıklığı %7,9 ve tüm prediyabetik hastaların oranı %15,9’a ulaşmış ve daha da artması beklenmektedir. Bu çalışmada geçen 12 yıllık süreçte obezite artış miktarının kadınlarda %34, erkeklerde %107 olduğu gözlenmiştir. Bu sonuçlara göre, obezite ve diyabet Türkiye’de en önemli toplum sağlığı sorunları arasında bulunmaktadır (3,4).

2.1.3. Diabetes Mellitus’ un Tanısı

2020 yılında güncellenen Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMĐ) rehberinde belirtildiği gibi DM tanı kriterleri şu şekildedir (Tablo 1) (9).

1. 8 saat veya daha uzun süren açlık sonrası bakılan plazma glikozunun 2 kez ≥ 126 mg/dl ($\geq 7,0$ mmol/l) gelmesi veya

2. Oral Glikoz Tolerans Testinde (OGTT) 2. saatte bakılan plazma glikozunun

≥ 200 mg/dl ($\geq 11,1$ mmol/l) gelmesi veya

3. HbA1c'nin $\geq \% 6,5$ olarak gelmesi veya

4. DM semptomlarıyla birlikte rastgele bakılan plazma glikozunun ≥ 200 mg/dl ($\geq 11,1$ mmol/l) gelmesi.

Tablo 1. TEMD Tanı Kriterleri

	Aşık DM	İzole BAG	İzole BGT	BAG+BGT	YRG
APG	≥ 126 mg/dl	100-125 mg/dl	<100 mg/dl	100-125 mg/dl	
2. saat PG	≥ 200 mg/dl	<140 mg/dl	140-199 mg/dl	140-199 mg/dl	
Rastgele PG	≥ 200 mg/dl + diyabet semptomları				
A1C	$\geq 6,5$ (≥ 48 mmol/mol)				$\%5,7-6,4$ (39-47 mmol/mol)

DM: Diabetes mellitus, APG: Açlık plazma glukozu, 2.st PG: 2. saat plazma glukozu, OGTT: Oral glukoz tolerans testi, A1C: Glikozillenmiş hemoglobin A1c, BAG: Bozulmuş açlık glukozu (impaired fasting glucose), BGT: Bozulmuş glukoz toleransı (impaired glucose tolerance), YRG: Yüksek risk grubu

Travma, miyokard enfarktüsü, yüksek doz steroid kullanımı ve enfeksiyon gibi durumlarda görülen ağır hiperglisemi, diabetes mellitus tanısı için kullanılmamalıdır. Mevcut stres durumları ortadan kaldırıldıktan ve ilaç kullanımı sonlandıktan sonra tetkikler tekrarlanmalı ve bu şekilde tanıya gidilmelidir. Diyabet kronik bir hastalık olduğundan tedavisi de ömür boyu devam edecektir. Bundan dolayı da tanıdan emin olmak gereklidir.

2.1.4. Diyabet Sınıflaması

Diyabeti 4 grupta sınıflamak mümkündür:

1. Tip 1 diyabet (Genellikle otoimmün nadiren idiyopatik β hücre yıkımının izlendiği, çoğunlukla mutlak insülin eksikliğine yol açar)

2. Tip 2 diyabet (Sıklıkla insülin direncinin olduğu, ilerleyen dönemlerde insülin salgısında azalma nedeniyle gelişir.)
3. Gestasyonel diabetes mellitus (GDM) (Gebelik öncesinde DM tanısı olmayıp, gebeliğin ikinci veya üçüncü trimesterinde tanısı konan diyabettir.)
4. Diğer diyabet tipleri (MODY, ekzokrin pankreas hastalıkları, ilaç kullanımı...) ise sekonder DM olarak bilinirler (10).

2.2. PREDİYABET

2.2.1. Prediyabet Kavramı ve Gelişimi

Prediyabet plazma glukozunun normalden yüksek olduğu, ancak diyabet tanı kriterlerine uymaması durumlarıdır.

Prediyabet bozulmuş glikoz toleransı (BGT) ve/veya bozulmuş açlık glukozu (BAG) ve/veya HbA1C'nin %5,7–6,4 aralığında olduğu durumları kapsar. Prediyabetiklerde diyabet gelişim oranının bazı yayınlarda %70 'lere vardığı belirtilmektedir. Bunun için erken tanı konularak diyabet gelişiminin ve diyabet ilişkili komplikasyonların azaltılabilmesi, prediyabetin klinik önemini artırmaktadır (11).

İlk defa 1952 yılında British Medical Journal'da Jackson, prediyabet tanımını gestasyonel diyabet tanısı alan kadınlarda gebelikten sonra artmış riski belirtmek için kullanmış ve aynı araştırmacı 1959 yılında prediyabetin günümüzde kullandığımız tanımını yapmıştır. 1960'lı yıllarda ise prediyabet için riskli bireyler tarif edilmiştir. İlk defa 1979 yılında Ulusal Diyabet Veri Grubu bozulmuş glikoz toleransını tanımlamıştır. 1997 yılında ADA, BAG ve BGT tanımlarını yapmıştır. ADA 2005 yılından itibaren BGT ve BAG için prediyabet tanımını kullanmaktadır (12).

2020 yılında güncellenen Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMED) rehberinde belirtildiği gibi prediyabet tanı kriterleri şu şekildedir.

1. BAG: 8 saatlik açlık sonrası bakılan plazma glikozu (APG) 100 mg/dL (5,6 mmol/L) ile 125 mg/dL (6,9 mmol/L) arasında veya
2. BGT: 8 saatlik açlık sonrası 75 g OGTT'inden 2 saat sonra bakılan plazma glikoz düzeyi 140 mg/dL (7,8 mmol/L) ile 199 mg/dL (11,0 mmol/L) arasında veya

3. HbA1C %5,7 ile 6,4 (39-47 mmol/mol) arasında olan değerler prediyabet olarak tanımlanır.

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) ve diğer çoğu endokrin kuruluşu BAG sınırını 110 mg / dL (6,1 mmol / L) olarak kabul ederken; Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMĐ), ADA, Türkiye Diyabet Vakfı (TDV)'nın klavuzlarında BAG sınırı 100 mg/dL kabul edilmektedir. Ayrıca DSÖ'nün kriterlerine göre HbA1C değeri prediyabet tanısı için kullanılmazken; TDV, TEMĐ ve ADA belirlenmiş değerler arasındaki HbA1C düzeyi prediyabet tanısı için kullanılmaktadır (13).

DSÖ ılımlı hiperglisemiyi, Uluslararası Uzman Komitesi ise diyabet gelişiminde yüksek risk durumu terimlerini prediyabet eşdeğeri olarak kullanmaktadır (14,15).

2.2.2. Prediyabet Epidemiyolojisi

Dünya Diyabet Federasyonunun 2017 yılında yayınlanan atlasında 18-99 yaş arasında prediyabetli vaka sayısı 374 milyon olarak tahmin edilmekte ve vaka sayının 2045 yılında 587 milyona ulaşacağı öngörülmektedir (16).

Yine 2014 yılında Diyabet İşbirliği Topluluğu tarafından yayınlanan Ulusal Diyabet İstatistik Raporu verilerine göre Amerika Birleşik Devletlerindeki (ABD) nüfusun %37'si prediyabetiktir (26). National Health and Nutrition Examination Survey(NHANES) 2005-2006 verilerine göre nüfusun %34,62'si prediyabetik, %19,4'ünün açlık glikozu bozulmuş, %5,4'ünün glikoz toleransı bozulmuş ve %9,8'inde bu iki durumun kombine izlenmiştir (17).

Türkiye Diyabet Epidemiyolojisi Çalışması (TURDEP) Türkiye'de bu alanda yapılmış en kapsamlı epidemiyolojik çalışma olup 2002 yılında yayımlanan çalışma sonuçlarına göre Türkiye'deki prediyabet prevalansı %6,7 olup, 12 yıl sonra TURDEP 2 çalışması tekrarlanmış ve bu oranın %30,4'e kadar yükseldiği gözlenmiştir (3,4).

Tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de prediyabet ve diyabet vakalarının artması hızlı kentleşme sonucunda atmış, yağ oranı yüksek gıdaların tüketimi ve glisemik yükü yüksek gıdalarla olan beslenme alışkanlığında artma, sedanter yaşam tarzı ve tüm bunlara bağlı olarak obezitenin artması ile ilişkilendirilmiştir. Aynı zamanda stres etkenlerinin artmış olması ve etnik farklılıkların da rol oynamış olması muhtemeldir (18).

Tip 2 diyabet ile ilgili komplikasyonların %10-40'ı tanı konulduğunda vardır. Bu durum prediyabetin sessiz bir dönem olmadığını, diyabetin taşıdığı riskleri barındırdığını

düşündürmektedir. Bu dönem mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonların gelişimine yol açmaktadır.

2.2.3. Prediyabet Tedavisi

Prediyabetli hastaların tedavisine karar verirken bireysel değerlendirmeye karar verilmelidir. Non farmakolojik tedaviyi egzersiz, beslenme ve uyku düzenini de içine alan yaşam tarzı değişikliği (YTD) kapsamaktadır. Tedavinin esas amacı mümkünse tamamen durdurmak, değilse diyabete gidişi yavaşlatmak, makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonların gelişimini önlemektir. Geçmişte yapılan Finnish Diabetes Prevention Study, Da Qing Study ve Diabetes Prevention Program (DPP) ve benzeri çalışmalarda non-farmakolojik tedavi ile diyabete ilerlemede %58 ile %69 arasında azalma olduğu gösterilmiştir (14,19). DPP çalışmasında tedavisi non-farmakolojik olanlarda diyabet ilerleme riski %58 oranında azalırken, metformin alanlarda bu oran %31’de kalmıştır (20).

Yaşam tarzı değişikliği uygulayamayan veya YTD uyguladığı halde 3-6 ay süresince olumlu sonuç alınamayan vakalarda farmakolojik tedavi düşünülebilir. Genellikle prediyabet hastalarına başlangıç tedavide YTD önerilmekle birlikte diyabet gelişimi açısından yüksek riskli (GDM öyküsü, BAG+BGT birlikteliği, HBA1C $\geq$ %6, vücut kitle indeksi (VKİ) $\geq$ 35 kg/m²) hastalarda aynı zamanda farmakolojik tedavi de düşünülmelidir (21).

Prediyabet tedavisinde metformin başlanması etkili, ucuz ve uzun dönemde güvenilirliği nedeniyle ilk aşamada önerilir. Yaşı 60’dan düşük, VKİ $\geq$ 35 kg/m² olan hastalarda etkinlik ve güvenilirliğinden dolayı başlangıç tedavisinde metformin düşünülmelidir. 60 yaş üstü hastalarda metformin tedavisi etkili bulunmamıştır (31). VKİ $\leq$ 35 kg/m² ve yaşı ileri olan hastalarda akarboz tedavisi düşünülebilir. Metforminin prediyabet tedavisinde önerilen günlük dozu 1000-1700 mg ve etkin dozu 1700 mg/gün’dür. Metformin tedavisine 2x500 mg ile başlanması, tolere ederse 2x850 mg dozuyla devam edilmesi önerilir (22). Ayrıca prediyabet tedavisinde tiazolidindionlar, orlistat, akarboz ve glukagon like peptid-1 (GLP-1) reseptör agonistlerinin de prediyabet prevalansını azalttığına yönelik çalışmalar mevcuttur (23–25).

Sadece farmakolojik tedavinin uygulandığı hastalarda tedavi ilaçların kullanım süresiyle kısıtlıdır, bu yüzden de prediyabet tedavisinde kalıcı yanıtı oluşturabilmek için YTD’nin alışkanlık haline getirilmesi gerekir.

2.3. KOMPLİKASYONLAR

Diyabet komplikasyonlarının gelişimindeki en önemli risk faktörü diyabet süresidir. Günümüzde diyabet hastalarının takib ve tedavisindeki ilerlemelere rağmen diyabet ile ilgili aciller önemli mortalite nedeni olabilmektedir. Diyabete bağlı komplikasyonlar akut ve kronik olmak üzere iki grupta incelenmektedir (25).

2.3.1. Akut (Metabolik) Komplikasyonlar

2.3.1.1. Diyabetik Ketoasidoz (DKA)

Sıklıkla tip 1 DM hastalarında görülür (yıllık 100 tip 1 DM hastasında 2,5 vaka). Ayrıca, ketoasidoza meyilli tip 2 DM hastaları ve tip 2 DM üzerine akut hastalık eklenmesine (ciddi infeksiyon, koroner arter hastalığı ve travma gibi) bağlı olarak görülür. Patofizyolojisinde insülinin eksikliği ve insülin etkisinin aksine etki eden hormonların artmış olması rol oynar. Hiperglisemi ilerledikçe devamında glikozüri ile birlikte osmotik diürece ve daha sonra sıvı, elektrolit kaybına neden olur. Yetersiz insülin zemininde azalmış lipogenez, artmış lipoliz nedeniyle dolaşımdaki serbest yağ asitleri (SYA) artar. SYA'nin artması karaciğerde keton cisimleri sentezine yol açar. Kanda beta-hidroksibutirat ve asetoasetat gibi SYA 'leri artması nedeniyle metabolik asidoz tablosu gelişir. Asidoz gelişimi hayatı tehdit eden bir durumdur ve yaklaşık %2,5 oranında mortal seyreder (26).

2.3.1.2. Hiperozmolar Hiperglisemik Durum (HHD)

HHD, neredeyse daima tip 2 DM 'li, genelde yaşı ilerlemiş ve böbrek fonksiyonları bozulmuş hastalarda gelişir. Bu hastaların üçte biri henüz tanı almamış tip 2 DM hastalarıdır. İnfeksiyon gelişenlerde (%40), diüretik kullananlarda (%35-40) ve huzur evinde kalanlarda (%25-30) da sık gelişmektedir. HHD gelişimine zemin hazırlayan diğer faktörler; mezenter tromboz, intestinal ostrüksiyon, pulmoner emboli, subdural hematoma, miyokard enfarktüsü, periton diyalizi gibi durumlardır. Bu hastalarda mortalite %12-42 arasında değişmektedir (huzurevinde kalanlar ve yaşı 70 üzerinde olanlarda oran daha yüksektir) (26).

2.3.1.3. Laktik Asidoz (LA)

Genelde ciddi bir hastalığı bulunanlarda izlenen, dokulara yetersiz oksijen dağılımının neden olduğu ağır bir metabolik asidoz tablosudur. Biguanid kullanan diyabetik hastalarda LA gelişimi nadir görülen bir tablodur (26).

2.3.1.4. Hipoglisemi

Diyabetik hastalarda kan şekeri regülasyonunu sağlamanın önündeki en büyük engel, hipoglisemi riskidir. Genellikle hipoglisemi tanısı koyabilmek için 'Whipple triadı' (plazma glikoz <50 mg/dl olması, hipoglisemi ile uyumlu semptom gelişmesi ve bu semptomların, kan şekerinin düzelmesiyle ortadan kalkması) görülmesi yeterlidir. 2009 yılında yayınlanan Amerikan Endokrin Cemiyeti 'nin rehberinde, DM tanılı hastalarda hipoglisemi sınırı plazma glikozunun 70 mg/dl'nin altı olarak kabul edilmiştir. Hipoglisemi atakları tedavi edildikten sonra sebepleri gözden geçirilmeli, gerek varsa diyabet tedavisi için verilen eğitim tekrarlanmalıdır. Uzun etkili sülfanilüre kullanımını sonrasında hipoglisemi gelişen tip 2 DM 'li yaşlı hastaların, 24-48 saat hastanede yatırılarak izlenmesi gerekir. Diğer önemli noktaysa hipoglisemi geliştiğinde semptomları hissedemeyen hastaların tedavisinde sıkı glisemik kontrol hedeflerinden kaçınmak gerekmektedir (26).

2.3.2. Kronik (Dejeneratif) Komplikasyonlar

2.3.2.1. Makrovasküler Komplikasyonlar

- Kardiyovasküler hastalıklar (DM hastalarında en önemli mortalite ve morbidite nedenidir)
- Serebrovasküler hastalıklar (inme, geçici iskemik atak)
- Periferik damar hastalıkları

2.3.2.2. Mikrovasküler Komplikasyonlar

- **Diyabetik Nefropati:** SDBY 'nin en sık görülen nedeni olup DM tanılı hastalarda mortalite ve morbiditenin temel sebebidir (27). Albüminüri (idrar albümin itrahi ≥ 30 mg/g) ve

nihayetinde tahmin edilen glomerüler filtrasyon hızı (GFH) 'nda azalma ile karakterizedir (28). Nefropatinin önlenmesinde primer hedef kan şekerinin ve kan basıncının regülasyonudur.

- **Diyabetik Nöropati:** Nöropatinin diyabetik hastalarda gelişme olasılığı, diyabet süresi arttıkça artar ve kan şekeri seviyesi ile ilişkilidir. En sık görülen nöropati periferik polinöropati olup genelde simetrik bilateral, distalde, eldiven çorap tarzında duyusal polinöropati (motor tutulum veya tutulum olmadan) şeklinde ortaya çıkar. Ağrı, uyuşma, parestezi ve hiperestezi duyusal kayıplar gelişmeye başlar (26). Diyabetik tüm nöropatilerinin primer yaklaşımı kan şekeri kontrolünü sağlamaktır (26).

- **Diyabetik Retinopati:** Tip 1 DM tanısı almış hastaların nerdeyse tamamında, tip 2 DM tanılı hastaların ise % 60-80 'ini etkiler. Gelişmiş ülkelerde yaşayan 24-70 yaş arasındaki kişilerde en sık körlük sebebidir. Diyabetin süresi, glisemik kontrolün sağlanamaması, diyabetin tipi (tip 1 DM 'de, tip 2 DM 'den daha sık görülür), hipertansiyon, sigara içimi, nefropati, dislipidemi ve gebelik varlığı gibi etkenler diyabetik retinopatinin insidansı ve ilerlemesi üzerine etkilidir (26).

2.3.2.3. Diğer Kronik Komplikasyonlar

- Dermatolojik (akantozis nigrikans)
- Gastrointestinal (gastroparezi, diyare)
- Genitoüriner (seksüel disfonksiyon)

2.4. ADİPOZ DOKU, BEYAZ YAĞ DOKUSU ve ASPROSİN

2.4.1. Adipoz Doku ve Beyaz Yağ Dokusu

Adipoz doku, oldukça karmaşık aktiviteye sahip ve aktif bir metabolik aynı zamanda endokrin organdır. Yağ dokusu sadece bilinen hormonal sistemlerden ve santral sinir sisteminden gelen sinyallere cevap vermekle kalmaz, aynı zamanda önemli endokrin aktiviteleri olan faktörleri (leptin, adiponektin, diğer sitokinler, tamamlayıcı bileşenler, renin-anjiyotensin sisteminin proteinleri, plazminojen aktivatör inhibitörü-1 ve resistin gibi) salgılar

(29). Adipoz doku enerji homeostazını santral etkiyle kontrol eder. Adipoz dokunun salgıladığı proteinler enerji depolanmasını kontrol eder ve enerji dengesi için gereklidir. Aynı zamanda inflamasyonda, glikoz dengesinde ve insülin duyarlılığında rol oynarlar (5). Adipoz dokunun çoğunluğunu beyaz yağ dokusu teşkil eder. Bu dokunun lipit depolama görevine ek olarak, çeşitli hormonları ve protein faktörlerini salgılayan bir endokrin görevi de vardır. Bu proteinler 'adipokinler' veya 'adipositokinler' şeklinde gruplandırılmıştır (30). Asprosin de bu adipokinlerden birisi olup 2016 yılında Romere ve arkadaşlarının yaptıkları çalışma sonucu bulunan 140 aminoasitlik bir polipeptid olup profibrilinin C-terminal ucundan oluşmuştur (7) .

2.4.2. Asprosin

2.4.2.1. Asprosin'in Keşfi ve Yapısı

Hormonlar; aminoasit türevleri, nöropeptitler, büyük protein yapılı hormonlar, steroid yapılı hormonlar ve vitamin türevleri olmak üzere beş gruba ayrılır. Hormonlar, reseptörleri ve sinyal yolları üzerinden biyolojik etkilerini göstermektedir. Bu reseptörler veya sinyal yollarını hedef alan ilaçlar tedavide alternatif oluşturmaktadır (25). Protein yapılı hormonlar bir alt grup oluşturmakta olup genelde proprotein yapıdaki büyük proteinlerin parçalanması sonucu oluşmaktadır. Beynin fizyolojik koşullarda tek besin kaynağının glikoz olduğu bilinmektedir. Açlık süresince birçok hormonun etkisiyle gelişen hepatik glikoz üretimi hayatın devamlılığını sağlayabilmek için büyük önem taşımaktadır.

İlk defa 2016 yılında Chopra ve arkadaşları tarafından NPS (yeni doğan progeria sendromu) tanılı bireylerde yapılan çalışma sonucu saptanan, profibrillinin (FBN1) C-terminal ucunun bölünmesi sonucu meydana gelen polipeptid yapıda bir hormondur. Asprosin, FBN1'in iki eksonu tarafından kodlanır. Ekson 65, 11 adet aminoasidi kodlarken ekson 66, 129 adet aminoasidi kodlar. NPS tanılı kişilerde hipofaji ve cilt altı yağ dokusunda ileri derece azalma, asprosin azlığı ile ilişkili bulunmuştur (7). Asprosin beyaz adipoz dokudan salgılanmakta olup açlıkla uyarılan, hepatik glikoz çıkışını indükleyen ve glikoz dengesini düzenleyen bir hormondur (31). Yine de, asprosinin akciğer, kalp vb. birçok organda yüksek miktarda ifade edildiği göz önüne alındığında, yalnızca beyaz adipositlerden türetilip türetilmediği net değildir (32). Ayrıca, β hücreleri hiperlipidemik koşullar altında asprosin salgılayabilir (33). Asprosin sentezlendikten sonra kana salınır ve açlık durumunda plazma konsantrasyonu artar (34). Asprosin, periferik dokulara etki etmenin yanında, kan-beyin bariyerini de geçip SSS üzerinde etkili olabilir (6,35). Romere ve arkadaşları NPS'li hastaların FBN1 genlerinde

mutasyon geliştiğini ve bu durumun önemli derecede asprosin üretiminde ve salınımında azalmaya neden olduğunu göstermişlerdir (32). Asprosinin sağlıklı bireylerden bakılan serumdaki konsantrasyonu erkeklerde $5,94 \pm 3,04$ nmol / L ve kadınlarda $4,02 \pm 0,49$ nmol / L aralığında değişkenlik gösterir (36). Dolaşımdaki asprosinin yarı ömrü kısadır, bakteriyel rekombinantlardaki formu ve glikozile formu için sırasıyla 20 ve 145 dakikadır (6) .

2.4.2.2. Asprosin ve İştah

Asprosinin merkezi sistemdeki reseptörleri hipotalamik arkuat çekirdekte izlenir ve iştahın artışı üzerine etkilidir. Gıda alımında kontrol merkezi olan hipotalamus, anoreksijenik pro-opiomelanokortin (POMC) nöronları ve oreksijenik agouti ilişkili peptid (AgRP) nöronları aracılığıyla iştahı düzenler (37). Asprosin, AgRP nöronlarının zar potansiyelini değiştirir, bu da AgRP nöronlarının aktivitesini bir G proteini olan cAMP-PKA yoluyla artırır. Ayrıca POMC nöronlarının aktivitesini GABA'ya bağımlı olarak inhibe eder, bu şekilde gıda alımını uyarak enerji homeostazını düzenler (31).

2.4.2.3. Asprosin ve İnsülin Direnci

Asprosin, fare deneklerinde iskelet kası hücrelerinde bulunan tam olarak aydınlatılamamış reseptörlere bağlanarak, PKC δ / SERCA2 aracılığıyla endoplazmik retikulum (ER) düzeyinde enflamasyon yollarını aktive edip insülin duyarlılığını bozar. Bununla birlikte, IR için bir risk faktörü sayılan ROS üretimi, iskelet kasında asprosinde etkilenmediği izlenmiştir (38). İlginçtir ki, asprosin proinflamatuvar sitokinleri ve ROS üretimini arttırmak için TLR4 / JNK aracılı yolla TLR4'de bağlanarak β hücrelerinin apoptozunu teşvik eder (33). Tersine, asprosin kalp kası üzerinde koruyucu bir rol oynayabilir. Glikozla indüklenen apoptotik fare kardiyomiyositlerinde (MCM'ler) malondialdehit (MDA) ve reaktif oksijen türlerinin (ROS) oluşumunu önemli miktarda inhibe eder ve bu hücreleri kurtarır. Bunlarla birlikte, doku ve organlardaki spesifik asprosin reseptörleri halen aydınlatılmayı beklemektedir (34).

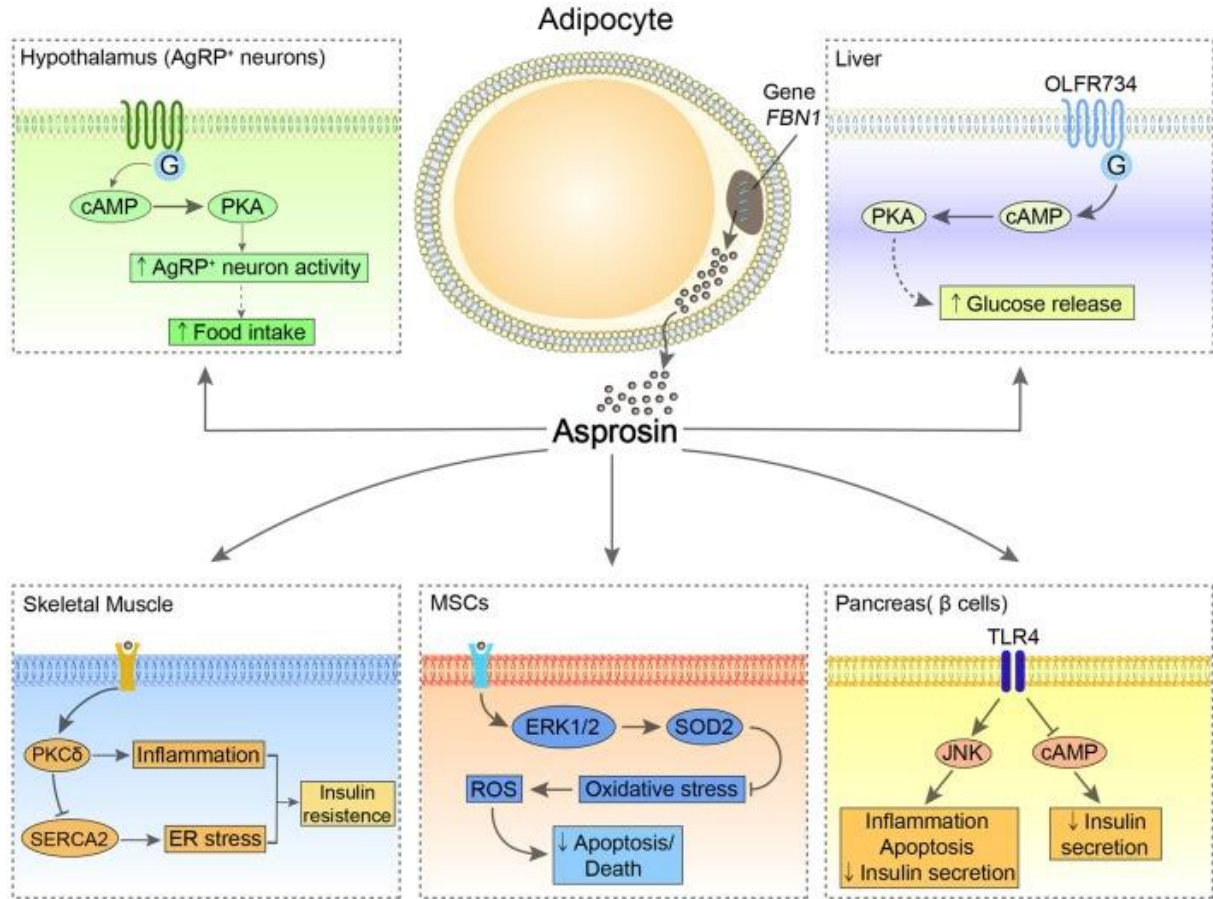
2.4.2.4. Asprosin ve Glikojenik Etkisi

Asprosinin ana hedef organı karaciğer olup glikoz üretimini ve salınımını teşvik eder. 2017 yılında tip 2 DM ve asprosin ilişkisini araştıran bir çalışmada tip 2 DM tanılı ilaç tedavisi almayan ve diyet uygulanmayan 84 hasta ve kan şekeri regüle tip 2 DM tanısı olmayan 86 birey karşılaştırmış. Serum asprosin seviyeleri tip 2 DM hastalarında kontrol grubuna kıyasla anlamlı ölçüde artmış olduğu izlenmiştir (8). Li ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada asprosinin Olfr734 reseptörü aracılığıyla etki ettiğini ve hem obezite hem de açlık durumlarında karaciğerden glikoz üretimini uyardığı gösterilmiştir (39). Açlık ile uyarılan bir glukojenik hormon olan asprosin, salgılanan asprosin etkisini G protein-cAMP-PKA yolağını aktif hale getirerek gösterir (32). Ayrıca, Romero ve arkadaşlarının bildirdiği gibi, asprosin etkisi glikoz salınımında etkili glukagon ve katekolamin hormonların aktivasyonundan bağımsızdır. Yüksek insülin düzeyi, asprosin aracılı PKA aktivitesi ve karaciğerden glikoz salınımını inhibe ederek asprosinin etkilerini tersine çevirir. Bu bulgular göz önüne alındığında, asprosin insülin ile işlevsel bakımdan karşıtlık içinde görünmektedir. Dahası, düşük glikoz düzeyleri asprosin üretimini uyarırken, yüksek seviyeler ise asprosin üretimini inhibe ettiğinden, asprosin glikoz seviyeleri ile güçlü bir şekilde ilişkilidir. Asprosin düzeyi sirkadiyen ritme göre değişkenlik gösterir; gece aç bırakıldıktan sonra insanlarda, sıçanlarda ve farelerde düzeyi önemli ölçüde artar ve yemek yedikten sonra düşer. Rekombinant asprosin enjeksiyonu yapılması durumunda deneklerde ani bir glikoz yükselmesine ve hiperinsülinemiye yol açar (32).

2.4.2.5. Miyokardiyal ve Mikrovasküler Hasarda Asprosin

Zhang ve arkadaşları asprosinin ümit verici bir kardiyoprotektif etkiye sahip olduğunu göstermişlerdir. Asprosin, mezenkimal stromal hücrelerin (MSC) işleyişini ve sağkalımını düzenler ve miyokard enfarktüsü (MI) tedavisinde kullanımında olumlu etkiye sahip olduğu gösterilmiştir (40). Asprosin çalışmalarda intrakardiyak uygulanması enfarktüslü dokularda kardiyak ejeksiyonu iyileştirir ve kardiyak kas fibrozunu azaltır. Ayrıca, asprosin ERK1 / 2 ve PI3K / AKT yolağını uyarıp, SOD-2 antioksidatif enziminin ekspresyonunu düzenler ve serbest radikal üretimini inhibe ederek MSC hasarını ve apoptozunu azaltır.(Şekil 1) Wen ve arkadaşları hücresel bir modelde yaptıkları çalışmada, asprosinin kardiyomiyositleri koruduğunu kanıtladılar (41). Klinik çalışmalarda, yüksek düzeyde asprosin sahip dilate kardiyomiyopati (DCM) hastaların, daha düşük asprosin düzeylerine sahip hastalara göre daha

düşük kardiyak riske sahip olduklarını göstermişlerdir. Başka bir çalışmada Chen ve arkadaşları asprosinin, yüksek glikozun neden olduğu kardiyak mikrovasküler endotel hücrelerinin hasarına karşı koruyucu olduğunu göstermiştir. Bununla birlikte, asprosinin koruyucu mekanizmasını tam olarak anlamak için araştırmaların artması gerekmektedir (35).



Şekil 1. Asprosin etki mekanizmaları

2.4.2.6. Asprosin ve Erkek / Kadın Doğurganlığı

Wei ve arkadaşlarının yaptığı fare deneklerinin kullanıldığı bir çalışmada asprosinin OLFR734 reseptörü ile etkileşimi, özellikle obezlerde erkek fertilitasını etkilediğini göstermiştir. OLFR734 testiste yüksek miktarda, yumurtalıkta daha az miktarda ifade edilir (42,43). Obezitenin hipotalamik-hipofiz-gonadal aks üzerindeki etkisi iyi bir şekilde tanımlanmıştır. Obezitenin, testislerin testosteron üretme kabiliyetini ve üretilen etkili sperm

miktarını azalttığı bilinmektedir. OLFR734 reseptörlerinin baskılandığı farelerde yapılan çalışmalarda Wei ve arkadaşları OLFR734 geninin etkisizleştirilmesinin sperm canlılığını etkilemediğini, ancak sperm hareketliliğini önemli ölçüde azalttığını göstermişlerdir. Ayrıca, asprosin tedavisi doğurganlık kabiliyeti üzerinde olumlu bir etki göstermiş ve sperm hareketliliğini önemli miktarda iyileştirmiştir (43). Ek olarak, yaşın ilerlemesiyle birlikte gelişen sperm hareketliliğindeki azalmayı, spermelerde ATP seviyelerini arttırıp motiliteyi iyileştirerek tersine çevirdiği gösterilmiştir (44,45). Asprosin ve OLFR734'ün yumurtalıklar ve kadın doğurganlığı üzerindeki rolü henüz aydınlatılmamıştır. Ancak Maylem ve arkadaşları asprosinin yumurtalıkların işlevi üzerinde önemli etkisi olabileceğini öne sürmektedir. Leonard ve arkadaşlarının araştırmalarında bir kadının adet döngüsü sırasında asprosin düzeylerinin değiştiğini ve kontrasepsiyon kullananlarda asprosin seviyesinde bir düşüşün geliştiği gösterilmiştir. Asprosinin yumurtalıklar ve kadın doğurganlığı üzerindeki rolünü aydınlatmak için daha fazla çalışma yapılması gereklidir (35).

2.4.2.7. Asprosin ve Polikistik Over Sendromu

Polikistik over sendromu (PCOS), yetişkin bayanların yaklaşık % 6-10'unda görülen yaygın bir hastalıktır; bu hastalığı olan bayanlarda hiperandrojenizm ve anovülasyon gibi fertilité bozuklukları meydana gelir (46). PCOS'un gelişiminde asprosinin rolü henüz netlik kazanmamıştır. Alan ve arkadaşları insülin direnci bulunan bayanlarda artmış serum asprosin düzeyi ile PCOS gelişimi arasında bir korelasyon olduğunu göstermişlerdir (47). Ayrıca Li ve arkadaşları asprosin düzeyinin PCOS'lu bayanlarda yükseldiğini ve testosteron, prolaktin düzeyleri ile pozitif korelasyon gösterdiğini, fakat estradiol ve seks hormonu bağlayıcı globulin (SHBG) düzeyleri ile negatif korelasyon gösterdiğini belirtmişlerdir. Tersine, Chang ve arkadaşları asprosin düzeylerinin PKOS'lu bayanlarda önemli miktarda artmadığını göstermişlerdir (48).

2.4.2.8. Fiziksel Aktivite ve Asprosin Üretimi

Romere ve arkadaşları asprosin kodlayan FBN1 geninin ekspresyonunu sadece beyaz yağ dokusunda değil aynı zamanda iskelet kasında da bulunduğunu gösterdiler. Yapılan birkaç çalışma, bu proteinin düzeyinin fiziksel aktivite ile düzenlendiğini göstermiştir. Ko ve arkadaşları, tip 1 DM tanılı fareler üzerinde yaptıkları bir çalışmada koşu bandı üzerinde yapılan

8 haftalık bir aerobik egzersizin, bu farelerde asprosin düzeyini anlamlı miktarda düşürdüğünü gösterdiler. Nakhaei ve arkadaşları ayrıca asprosin düzeyinin fiziksel aktivite ile değiştirilebileceğini gösterdiler. Bu bahsedilen çalışmalar, uygun şekilde yapılan fiziksel aktivitenin, metabolik sendrom ve diyabet hastalarında gözlenen yüksek asprosin düzeyini düşürebilecek bir faktör olabileceğini düşündürmektedir. Bununla birlikte, asprosinin fiziksel aktivite ile olan ilişkisinin kesin mekanizmalarını gösterebilmek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.



3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma için 25/03/2020 tarihli 2020/58 sayılı etik kurul onayı alındı. Bu çalışmaya İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları polikliniğine başvuran erkek, 25-60 yaş arası, TEMD (Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği) kriterlerine göre prediyabet tanısı almış 39 hasta, malignitesi olmayan, sigara ve alkol kullanmamış, oral anti diyabetik tedavi almayan, düzenli spor yapmayan, akıl ve ruh sağlığı yerinde sağlıklı 37 birey alınmıştır. Sağlıklı kontrol grubu rutin kontrol amacıyla iç hastalıkları ve endokrinoloji polikliniklerine başvuran ve tıbben herhangi bir hastalık tespit edilmeyen kişilerden gönüllülük esasına göre seçilmiştir.

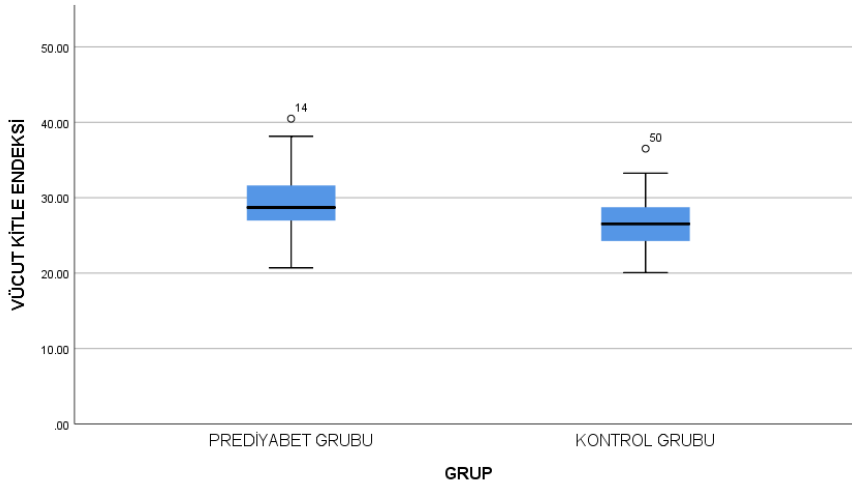
Prediyabet tanısı olan ve sağlıklı kontrol grubundaki olgulardan başvuru anında rutin tetkikler (İnsülin, Glikoz, Üre, Kreatin, Na, K, Ca, P, Albümin, AST, ALT, Kolesterol, HDL, LDL, Trigliserit, İnsülin) için istenen kana ilaveten 3 ml kan örneği alınmıştır. Serum asprosin düzeyi ölçümü için en az 8 saat açlık sonrası alınan sabah alınan ve 2. saat toklukta alınan kan numuneleri santrifüj öncesi soğutucunun +4°C 'deki rafında yaklaşık 24 saat bekletildikten sonra, Fizyoloji Anabilim Dalına ait soğutuculu santrifüjde +4°C 'de, 3000 devir/dakika hızında 10 dakika santrifüj edilmiş olup, en az 300 mikro litre plazma kısmı pipet yardımıyla alınıp, ependorf tüpüne aktarılmış ve tüpün ağzı kapatıldıktan sonra Fizyoloji Anabilim Dalı laboratuvarında bulunan -80°C'lik soğutucuda çalışma gününe kadar bekletilmiştir. Serum örnekleri laboratuvar çalışması günü önce dondurucudan çıkarılıp oda sıcaklığında çözünmeleri sağlanmış olup daha sonra Fizyoloji anabilim dalı laboratuvarında sandwich Elisa yöntemiyle plazma asprosin seviyeleri ölçümü gerçekleştirilmiştir. Hastaların diğer laboratuvar ve epidemiyolojik verileri dosya kayıtlarından sağlanmıştır. Laboratuvar tetkikleri hastanın kontrollerinde rutin bakıldığından bu tetkikler için ilave bir maliyet oluşmamıştır.

Hastalarla ilgili yapılan tüm analizler Statistical Package for The Social Science software version 22 (SPSS, Inc, USA) kullanılarak yapılmıştır. Veriler tanımlayıcı istatistik yöntemleri, Student's t-test, eşdeğerleri ve varyans analizi kullanılarak analiz edilmiştir. P<0.05 anlamlılık sınırı olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

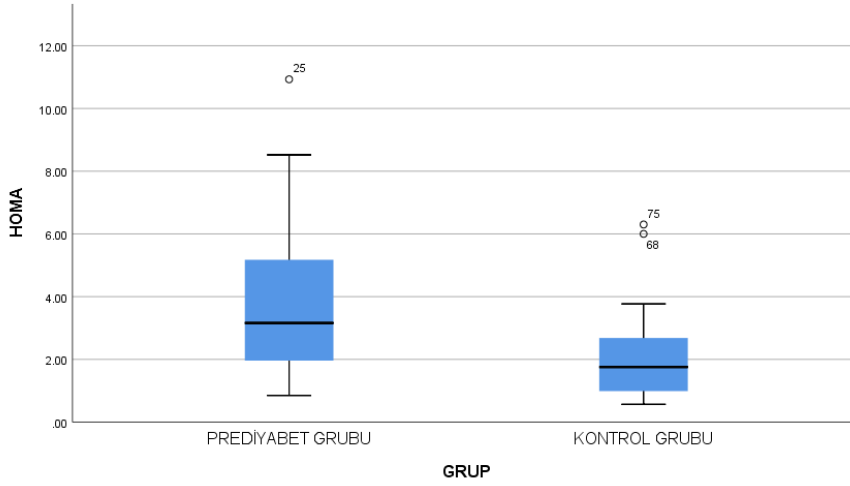
Çalışmamıza İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji Polikliniğine 01.08.2020-01.03.2021 tarihleri arasında başvuran, PD tanısı olan 39 erkek hasta ve 38 sağlıklı erkek birey kontrol grubu olarak dahil edildi. PD grubunun yaş ortalaması $40,92 \pm 6,63$ yıl, kontrol grubunun yaş ortalaması $37,37 \pm 6,93$ yıl olarak saptandı. PD ve kontrol gruplarını oluşturan hastalar, ortalama VKİ değerine göre değerlendirildiğinde, her iki grubun da VKİ ortalaması “kilolu” grubundaydı ($30 > \text{VKİ} > 25 \text{ kg/m}^2$). PD grubundaki hastaların VKİ ortalaması $29,18 \pm 4,10 \text{ kg/m}^2$ iken kontrol grubunda VKİ ortalaması $26,73 \pm 3,38 \text{ kg/m}^2$ olarak ölçülmüştür (Şekil 2).

Şekil 2. Grublara göre VKİ dağılım grafiği

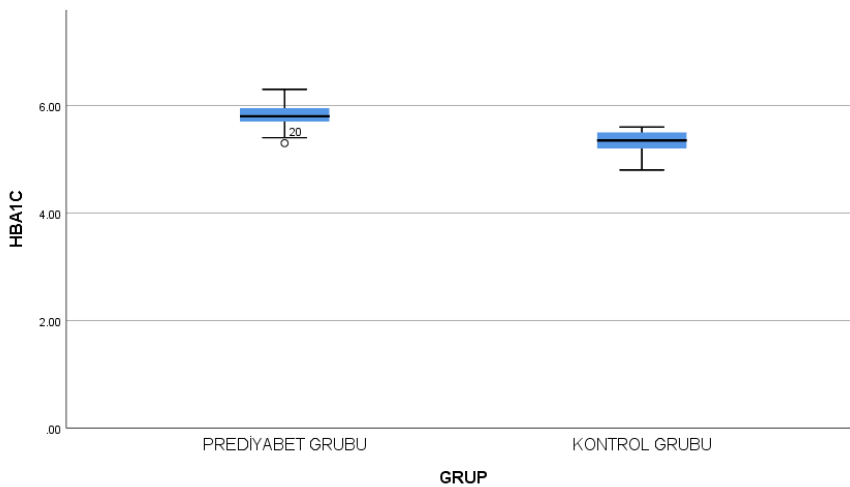


PD grubundaki hastaların HOMA ortalaması 3,16 (0,85-10,93) iken kontrol grubunda HOMA ortalaması 1,76 (0,57-6,30) olarak ölçülmüştür. Katılımcılar değerlendirildiğinde gruplar arasında beklendiği üzere HOMA dağılımı açısından anlamlı farklılık saptanmıştır (Şekil 3) ($p < 0.001$).

Şekil 3. Grublara göre Homa dağılım grafiği

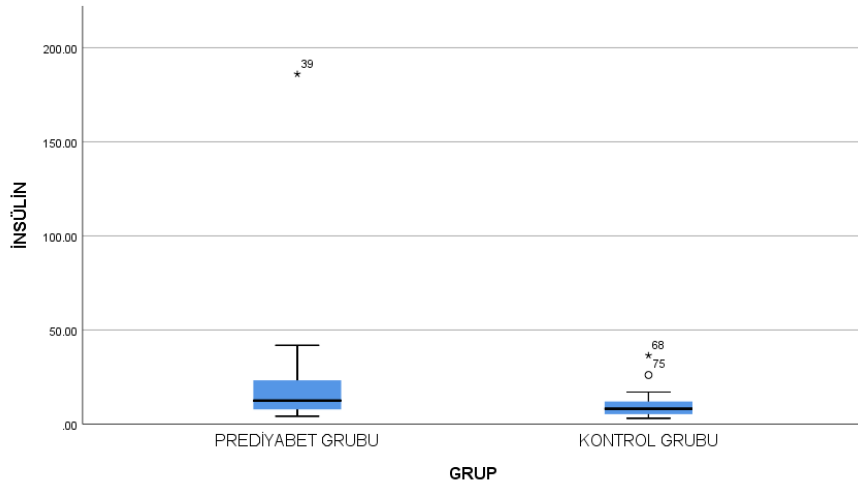


PD grubundaki hastaların HBA1C ortalaması 5,8 (5,3-6,3) mmol/mol iken kontrol grubunda HBA1C ortalaması 5,5 (4,8-5,6) mmol/mol olarak ölçülmüştür. Katılımcılar değerlendirildiğinde gruplar arasında beklendiği üzere HBA1C dağılımı açısından anlamlı farklılık saptanmıştır (Şekil 4) ($p<0.001$).



Şekil 4. Grublara göre HBA1C dağılım grafiği

PD grubundaki hastaların insülin ortalaması 12,5 (4,2-186) IU iken kontrol grubunda insülin ortalaması 8,2 (3,08-36,5) IU olarak ölçülmüştür. Katılımcılar değerlendirildiğinde gruplar arasında beklendiği üzere insülin dağılımı açısından PD grubu lehine anlamlı farklılık saptanmıştır (Şekil 5) ($p<0.007$).



Şekil 5. Grublara göre İnsülin dağılım grafiği

PD grubundaki hastaların AKŞ ortalaması $98,85 \pm 13,13$ mg/dL iken kontrol grubunda AKŞ ortalaması $86,16 \pm 6,31$ mg/dL olarak ölçülmüştür. Katılımcılar değerlendirildiğinde gruplar arasında beklendiği üzere AKŞ dağılımı açısından anlamlı farklılık saptanmıştır ($p<0.001$). PD grubundaki hastaların TKŞ ortalaması 106 (71-175) mg / dL iken kontrol grubunda TKŞ ortalaması 98,5 (69-125) mg/dL olarak ölçülmüştür. Katılımcılar değerlendirildiğinde gruplar arasında beklendiği üzere TKŞ dağılımı açısından anlamlı farklılık saptanmıştır ($p<0.023$).

Tablo 2. PD ve sağlıklı grupta çalışılan parametreler ve iki grup arasındaki anlamlılık durumu

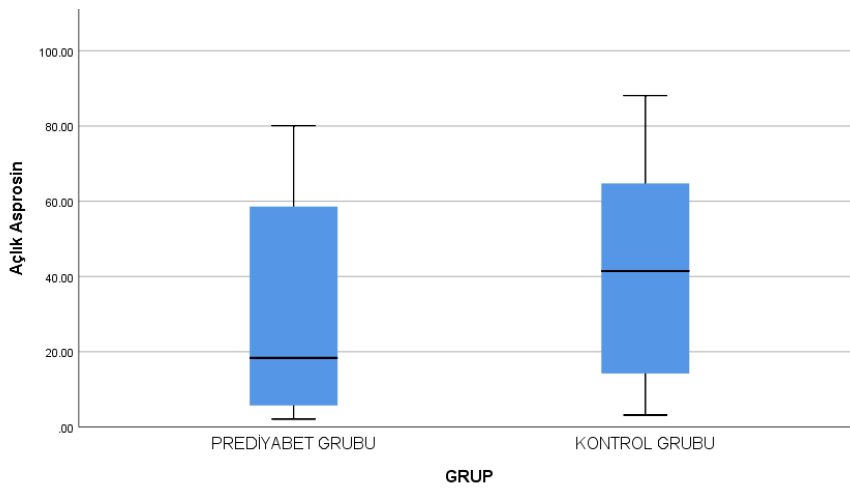
Değişkenler	Grup				p değeri
	Prediyabet Grubu		Kontrol Grubu		
	Medyan (min- maks)	Ortalama± Standart sapma	Medyan (min- maks)	Ortalama± Standart sapma	
A.Asprosin	18.33 (2.09-80.09)	-	41.43(3.18-88.08)	-	0.058*
T.Asprosin	18.18 (1.70-80.15)	-	36.51 (3.06-77.14)	-	0.081*
TKŞ	106 (71-175)	-	98.5 (69-125)	-	0.023*
TG	150 (54-353)	-	131.50 (43-368)	-	0.737*
Kolesterol	199 (128-341)	-	188 (103-291)	-	0.370*
HDL	39.20 (29.30-71.70)	-	44 (27-76)	-	0.351*
LDL	128 (76.5-1617)	-	119 (41-178)	-	0.147*
VLDL	28.6 (10.8-70.6)	-	26.2 (2.8-73)	-	0.779*
İnsülin	12.5 (4.2-186)	-	8.2 (3.08-36.5)	-	0.007*
HBA1C	5.8 (5.3-6.3)	-	5.35 (4.8-5.6)	-	<0.001*
AST	20 (13-67)	-	21.5 (13-35)	-	0.574*
ALT	27 (12-164)	-	27.5 (2-57)	-	0.370*
CRE	0.91 (0.77-1.14)	-	0.9 (0.71-1.30)	-	0.606*
HOMA	3.16 (0.85-10.93)		1.76 (0.57-6.30)		<0.001*
Yaş	-	40.92±6.63	-	37.37±6.93	0.024**
VKİ	-	29.18±4.10	-	26.73±3.38	0.006**
AKŞ	-	98.85±13.13	-	86.16±6.31	<0.001**

*: Mann Whitney U testi, **: Bağımsız örneklerde t testi

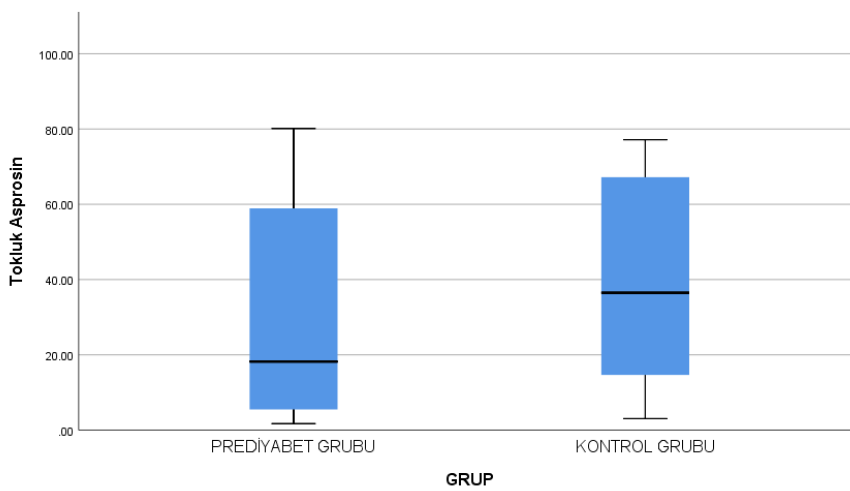
Hastaların lipit paneli incelendiğinde gruplar arasında TG, total kolesterol, LDL ve HDL düzeyleri arasında anlamlı fark izlenmezken TG, kolesterol, LDL, VLDL düzeylerinin PD

grubunda kontrol grubuna göre yüksek; HDL düzeyinin PD grubunda kontrol grubuna göre düşük olduğu görülmüştür.

PD ve kontrol grubu açlık ve tokluk asprosin düzeyleri karşılaştırıldığında her iki grup arasında da anlamlı bir fark gözlenmemekle beraber kontrol grubunda PD grubuna göre daha yüksek seyrettiği gözlenmiştir. Ayrıca açlık ve tokluk asprosin değerleri arasında anlamlı bir fark olmamasına rağmen tokluk durumunda asprosin değerinin bir miktar azaldığı gözlemlenmiştir (Şekil 6,7).



Şekil 6. Grublara göre açlık asprosin dağılım grafiği



Şekil 7. Grublara göre tokluk asprosin dağılım grafiği

Çalışmamıza dahil edilen tüm populasyon üzerinden yapılan değerlendirmede açlık plazma asprosin düzeyinin AKŞ, AST, ALT, HOMA, TKŞ, HbA1C, VKI, lipit paneli düzeyleriyle anlamlı bir korelasyon gösterdiği tespit edilmemiştir (Tablo 3).

Tablo 3. Açlık asprosinin diğer parametreler ile korelasyonu

Değişkenler	Prediyabet Grubu		Kontrol Grubu	
	r değeri	p değeri*	r değeri	p değeri*
Yaş	0.018	0.912	-0.104	0.533
Vücut Kitle Endeksi	-0.161	0.329	-.393	0.015
AKŞ	0.228	0.163	-0.110	0.512
TKŞ	0.004	0.983	0.248	0.133
TG	0.184	0.263	-0.036	0.831
Kolesterol	0.123	0.454	0.078	0.642
HDL	0.245	0.132	0.110	0.511
LDL	-0.040	0.810	0.042	0.803
VLDL	0.141	0.391	-0.051	0.762
İnsülin	0.144	0.382	-0.149	0.373
HBA1C	0.034	0.838	0.297	0.070
CRE	-0.117	0.479	0.146	0.381
AST	0.214	0.191	-0.037	0.828
ALT	0.033	0.842	-0.079	0.635
HOMA	0.131	0.426	-0.143	0.393

*: Spearman korelasyon katsayısı

5. TARTIŞMA

Prediyabetli hastalarda yıllık diyabet gelişme ihtimalinin yaklaşık olarak %5-10 olduğu belirtilmektedir. Hastalar diyabet tanısı almadan çok önce mikro ve makro vasküler komplikasyonlar gelişmeye başlamaktadır. Bundan dolayı diabetes mellitus öncesi dönem olan prediyabet hastalarını tanımak büyük önem arz etmektedir. Prediyabetli hastalar erken tanınıp müdahale edilebilirse; DM ve komplikasyonlarını önleyebilmek veya geciktirmek mümkün olabilir (2).

Tip 2 DM ve PD sıklığının son senelerde değişen yaşam tarzı ile birlikte artmış olduğu görülmektedir. Bu durum bir yandan bireylerin yaşam süresini ve kalitesini düşürürken diğer yandan ülke ekonomilerini de olumsuz anlamda etkilemektedir. Yaşam tarzı değişikliğine katkı sağlayacak koruyucu tıp uygulamaları ile birlikte erken tanı ve erken tedavi hastalıkların komplikasyonlarının önlenmesi ile tedavi ve bakım maliyetlerini azaltabileceği düşünülmektedir. Bu noktada PD gelişiminin önlenmesinin yanı sıra diyabet gelişmesine ve diyabetik komplikasyonlara yol açan fizyopatolojik mekanizmaların aydınlatılması büyük önem taşımaktadır (49). Son yıllarda dünya üzerinde yapılan çalışmalarda sıklığı giderek artan PD ve diyabetin tanısında/takibinde kullanılabilecek biyobelirteçler araştırılmaktadır. 2016 yılında tanımlanan beyaz yağ hücrelerinden salınan glukojenik özellikte bir hormon olan asprosinin obezite, DM ve insülin direnci ile ilişkilerini araştıran literatürde çeşitli yayınlar mevcuttur. Asprosin, profibrillinin (FBN1) C-terminal ucunun bölünmesi sonucu meydana gelen polipeptid yapıda bir hormondur (32). Ayrıca yayınlanmış ve hali hazırda devam eden çalışmalarda DM ve obezite tedavisinde asprosin antikorlarının kullanılabileceğine dair umut vadeden sonuçlar mevcuttur (32). Biz de çalışmamızda serum asprosin düzeyinin prediyabet ve hastaların çeşitli biyokimyasal parametreleri ile olan ilişkisini araştırmayı amaçladık.

Literatürlerde serum asprosin seviyesinin, tip 2 DM ile pozitif korelasyon gösterdiğine dair çok sayıda çalışma olmakla birlikte PD tanılı hastalarda yapılmış bir çalışma bulunmamaktadır. Tip 2 DM hastalığıyla asprosin düzeyi arasındaki ilişkiyi araştırmak için Zhang ve arkadaşlarının tip 2 DM tanısı almış 84 yetişkin hasta ve 86 sağlıklı bireyin bulunduğu kontrol grubu arasında yaptıkları bir çalışmada plazma asprosin konsantrasyonları ölçülmüş ve tip 2 DM hastalarında plazmadaki asprosin düzeylerinin kontrol grubuna göre arttığı saptanmıştır. Çalışma sonucu elde edilen verilere göre plazma asprosin düzeyinin, lipit profili ile güçlü bir pozitif korelasyon olduğunu göstermiştir (8). Çalışmamızda elde edilen veriler değerlendirildiğinde PD ve kontrol grubu arasında plazma açlık ve tokluk asprosin düzeyleri

açısından anlamlı fark görülmedi ($p<0.058$). Çalışmamıza dahil edilen tüm populasyon üzerinden yapılan değerlendirmede açlık plazma asprosin düzeyinin AKŞ, AST, ALT, HOMA, TKŞ, HbA1C, VKI, lipit paneli düzeyleriyle anlamlı bir korelasyon göstermediği tespit edildi. Wang ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada tip 2 DM (n:51), BGT (n:40) ve NGT (n:52) şeklinde üç gruba ayırdığı 143 bireyin plazma asprosin düzeyleri karşılaştırılmış, tip 2 DM ve BGT tanılı bireylerde anlamlı düzeyde artış olduğu gösterilmiştir (50). Buna ek olarak çalışmalar plazma asprosin seviyelerinin, glikoz metabolizması, lipit profilleri, insülin direnci ve beta hücre fonksiyonu ile ilgili parametrelerle korele olduğunu göstermiştir (50). Romero ve arkadaşları tarafından fareler üzerinde yapılan bir çalışmada kandaki asprosin düzeyinin azaltılması veya arttırılması, kan insülin ve glikoz düzeylerinde değişikliğe neden olduğu görülmüştür. Ayrıca yüksek ve düşük plazma glikoz düzeylerine maruz kalınca asprosin düzeylerinin dolaşımdaki glikozun tarafından negatif feedback ile etkilendiğini göstermiştir. İn vitro ve in vivo çalışma sonuçları negatif feedback ile glikozun, asprosin seviyelerini negatif etkilediği sonucuna varılmıştır (32). Bizim çalışmamızda plazma asprosin düzeyi ile PD arasında bir korelasyon olmamakla birlikte PD grubunda sağlıklı gruba göre daha düşük asprosin seviyeleri olduğu izlenmiştir. Bu da Romere ve ekibinin yaptığı çalışma verilerinden de anlaşıldığı üzere PD grubunda var olan insülin direnci nedeniyle yüksek plazma glikoz düzeyleri plazma asprosin düzeyini negatif feedback ile baskılamıştır. Sağlıklı insanlarda plazmadaki asprosin düzeyleri sirkadiyen salınım gösterir ve yemek yemeye birlikte glikozun negatif feedback etkisiyle serum asprosin düzeyleri azalmaktadır. Zhang ve arkadaşlarının tip 2 DM tanılı 60 hasta ve sağlıklı 60 kişi ile yaptıkları bir çalışmada katılımcılara 75 mg OGTT verilmiş, açlık ve tokluk (120. Dakika) plazma asprosin düzeyleri incelenmiştir. Postprandiyal plazma asprosin düzeyleri sağlıklı bireylerde belirgin düşüş gösterirken; tip 2 DM tanılı hastalarında benzer düşüş görülmemiş ve bu veriler tip 2 DM hastalarında sirkadiyen salınımın bozulduğunu göstermiştir. Tip 2 DM hastalarında asprosinin plazma glukoz dalgalanmalarına verdiği yanıtın bozulmuş olması, tip 2 DM'un başlamasının sebeplerinden biri olabileceğini düşündürmüştür (19). Bizim çalışmamızda da bu sonuçları destekler veriler elde edilmiştir. Çalışmamızda da görüldüğü üzere PD hastalarında postprandiyal plazma asprosin değerlerinin sağlıklı kontrol grubuna göre daha az düşmüştür. 2008 yılında İbrahim Şahin ve arkadaşlarının 25 tip 2 DM, 13 BGT hastası ve 14 normal birey üzerinde yapılan bir çalışmada bakılan kolin/creatin (cho/cre) oranı BGT grupta sağlıklı bireylere göre daha yüksek, sağlıklı bireylerde ise tip 2 DM bireylerine göre daha yüksek değerler tespit edilmiştir (51). Bu çalışmada çalışmamıza benzer ters bir ilişkinin olması prediyabet hastalarında farklı mekanizmaların rol

aldığını düşündürmektedir. Bu mekanizmaları aydınlatabilmek adına daha fazla çalışma yapılmasına ihtiyaç duyulmaktadır.

Çalışmamızda bazı sınırlamalar mevcuttur. Bunlardan ilki örneklem büyüklüğümüzün göreceli olarak düşük olmasıdır. Ayrıca adipokinlerin salınımında çevresel faktörler ve etnik grub farklılığının etkili olabileceği bildirilmiştir. Çalışma farklı etnik gruplar ile örneklem sınıfı artırarak tekrarlanabilir.



KAYNAKÇALAR

1. Diabetes Mellitus Çalışma ve Eğitim Grubu [Internet]. [cited 2020 Dec 23]. Available from: www.bayt.com.tr
2. CDC. National Diabetes Statistics Report 2020. Estimates of diabetes and its burden in the United States. 2020.
3. Satman I, Yilmaz T, Sengül A, Salman S, Salman F, Uygur S, Bastar I, Tütüncü Y, Sargin M, Dinççag N, Karsidag K, Kalaça S, Özcan C, King H. Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: Results of the Turkish Diabetes Epidemiology Study (TURDEP). *Diabetes Care*. 2002;25:1551–6.
4. Satman I, Omer B, Tutuncu Y, Kalaca S, Gedik S, Dinccag N, Karsidag K, Genc S, Telci A, Canbaz B, Turker F, Yilmaz T, Cakir B, Tuomilehto J. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. *Eur J Epidemiol*. 2013;28:169–80.
5. Elnagar A, El-Belbasi HI, Rehan IF, El-Dawy K. Asprosin: A novel biomarker of type 2 diabetes mellitus. *Slov Vet Res*. 2018;55:333–47.
6. Duerrschmid C, He Y, Wang C, Li C, Bournat JC, Romere C, Saha PK, Lee ME, Phillips KJ, Jain M, Jia P, Zhao Z, Farias M, Wu Q, Milewicz DM, Reid Sutton V, Moore DD, Butte NF, Krashes MJ, Xu Y, Chopra AR. Asprosin is a centrally acting orexigenic hormone. 2017;
7. Kajimura S. Adipose tissue in 2016: Advances in the understanding of adipose tissue biology. Vol. 13, *Nature Reviews Endocrinology*. Nature Publishing Group; 2017. p. 69–70.
8. Zhang L, Chen C, Zhou N, Fu Y, Cheng X. Circulating asprosin concentrations are increased in type 2 diabetes mellitus and independently associated with fasting glucose and triglyceride. *Clin Chim Acta*. 2019;489:183–8.
9. Association AD. 6. Glycemic targets: Standards of medical care in diabetesd2019. *Diabetes Care*. 2019;42:S61–70.
10. 2. Classification and diagnosis of diabetes: Standards of medical care in diabetesd2019. *Diabetes Care*. 2019;42:S13–28.
11. Klein S, Sheard NF, Pi-Sunyer X, Daly A, Wylie-Rosett J, Kulkarni K, Clark NG. Weight management through lifestyle modification for the prevention and management of type 2 diabetes: Rationale and strategies. A statement of the American Diabetes Association, the North American Association for the Study of Obesity, and the American So. *American Journal of Clinical Nutrition*. American Society for Nutrition; 2004. p. 257–63.

12. Sullivan PW, Morrato EH, Ghushchyan V, Wyatt HR, Hill JO. Obesity, inactivity, and the prevalence of diabetes and diabetes-related cardiovascular comorbidities in the U.S. 2000-2002. Vol. 28, Diabetes Care. Diabetes Care; 2005. p. 1599–603.
13. Diyabet Tanı ve Tedavi Rehberi.
14. definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycemia RepoRt of a WHO/IDf ConsultatIon. 2006.
15. Gillett MJ. International Expert Committee report on the role of the A1c assay in the diagnosis of diabetes: Diabetes Care 2009; 32(7): 1327-1334. *Clin Biochem Rev.* 2009;30:197–200.
16. Ogurtsova K, da Rocha Fernandes JD, Huang Y, Linnenkamp U, Guariguata L, Cho NH, Cavan D, Shaw JE, Makaroff LE. IDF Diabetes Atlas: Global estimates for the prevalence of diabetes for 2015 and 2040. *Diabetes Res Clin Pract.* 2017;128:40–50.
17. Karve A, Hayward RA. Prevalence, diagnosis, and treatment of impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance in nondiabetic U.S. adults. *Diabetes Care.* 2010;33:2355–9.
18. Lam DW, LeRoith D. The worldwide diabetes epidemic. Vol. 19, Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes; 2012. p. 93–6.
19. Zhang X, Jiang H, Ma X, Wu H. Increased serum level and impaired response to glucose fluctuation of asprosin is associated with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Investig* [Internet]. 2020 [cited 2021 Apr 8];11:349–55. Available from: /pmc/articles/PMC7078095/
20. Perreault L, Pan Q, Mather KJ, Watson KE, Hamman RF, Kahn SE. Effect of regression from prediabetes to normal glucose regulation on long-term reduction in diabetes risk: Results from the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Lancet.* 2012;379:2243–51.
21. Diabetes Mellitus Çalışma ve Eğitim Grubu [Internet]. [cited 2020 Sep 10]. Available from: https://www.turkdiab.org/admin/PICS/webfiles/Prediyabet_Tani_ve_Tedavi_Rehberi.pdf
22. Diabetes Mellitus Çalışma ve Eğitim Grubu.
23. DeFronzo RA, Tripathy D, Schwenke DC, Banerji MA, Bray GA, Buchanan TA, Clement SC, Henry RR, Hodis HN, Kitabchi AE, Mack WJ, Mudaliar S, Ratner RE, Williams K, Stentz FB, Musi N, Reaven PD. Pioglitazone for diabetes prevention in impaired glucose tolerance. *N Engl J Med.* 2011;364:1104–15.
24. Astrup A, Rössner S, Van Gaal L, Rissanen A, Niskanen L, Al Hakim M, Madsen J, Rasmussen MF, Lean ME. Effects of liraglutide in the treatment of obesity: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet.* 2009;374:1606–16.

25. Harrison's Principles of Internal Medicine, 20e | AccessMedicine | McGraw-Hill Medical.
26. Smith RJ. Diabetes Mellitus, Hypoglycemia. In: Benjamin IJ, Griggs RC, Wing EJ F, Philadelphia: J (Eds. . Andreoli and Carpenter's Cecil Essentials of Medicine, 9th Edition - 9781437718997.
27. Piccoli GB, Grassi G, Cabiddu G, Nazha M, Roggero S, Capizzi I, De Pascale A, Priola AM, Di Vico C, Maxia S, Loi V, Asunis AM, Pani A, Veltri A. DIABETIC STUDIES The Review of Diabetic Kidney Disease: A Syndrome Rather Than a Single Disease.
28. Magee C, Grieve DJ, Watson CJ, Brazil DP. Diabetic Nephropathy: a Tangled Web to Unweave. Vol. 31, Cardiovascular Drugs and Therapy. Springer New York LLC; 2017. p. 579–92.
29. Kershaw EE, Flier JS. Adipose Tissue as an Endocrine Organ. 2004;
30. Trayhurn P, Wood IS. Horizons in Nutritional Science Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue. 2020;
31. Duerschmid C, He Y, Wang C, Li C, Bournat JC, Romere C, Saha PK, Lee ME, Phillips KJ, Jain M, Jia P, Zhao Z, Farias M, Wu Q, Milewicz DM, Sutton VR, Moore DD, Butte NF, Krashes MJ, Xu Y, Chopra AR. Asprosin is a centrally acting orexigenic hormone. *Nat Med*. 2017;23:1444–53.
32. Romere C, Duerschmid C, Bournat J, Constable P, Jain M, Xia F, Saha PK, Del Solar M, Zhu B, York B, Sarkar P, Rendon DA, Gaber MW, LeMaire SA, Coselli JS, Milewicz DM, Sutton VR, Butte NF, Moore DD, Chopra AR. Asprosin, a Fasting-Induced Glucogenic Protein Hormone. *Cell*. 2016;165:566–79.
33. Lee T, Yun S, Jeong JH, Jung TW. Asprosin impairs insulin secretion in response to glucose and viability through TLR4/JNK-mediated inflammation. *Mol Cell Endocrinol*. 2019;486:96–104.
34. Yuan M, Li W, Zhu Y, Yu B, Wu J. Asprosin: A Novel Player in Metabolic Diseases. Vol. 11, Frontiers in Endocrinology. Frontiers Media S.A.; 2020.
35. Mazur-Bialy AI. Asprosin—A Fasting-Induced, Glucogenic, and Orexigenic Adipokine as a New Promising Player. Will It Be a New Factor in the Treatment of Obesity, Diabetes, or Infertility? A Review of the Literature. *Nutrients*. 2021;13:620.
36. Wiecek M, Szymura J, Maciejczyk M, Kantorowicz M, Szygula Z. Acute anaerobic exercise affects the secretion of asprosin, irisin, and other cytokines - A comparison between sexes. *Front Physiol*. 2018;9:1782.
37. Sohn JW. Network of hypothalamic neurons that control appetite. Vol. 48, BMB Reports. The Biochemical Society of the Republic of Korea; 2015. p. 229–33.

38. Jung TW, Kim H, Kim HU, Park T, Park J, Kim U, Kim MK, Jeong JH. Asprosin attenuates insulin signaling pathway through PKC δ -activated ER stress and inflammation in skeletal muscle. *J Cell Physiol.* 2019;234:20888–99.
39. Li E, Shan H, Chen L, Long A, Zhang Y, Liu Y, Jia L, Wei F, Han J, Li T, Liu X, Deng H, Wang Y. OLF734 Mediates Glucose Metabolism as a Receptor of Asprosin. *Cell Metab.* 2019;30:319-328.e8.
40. Zhang Z, Tan Y, Zhu L, Zhang B, Feng P, Gao E, Xu C, Wang X, Yi W, Sun Y. Asprosin improves the survival of mesenchymal stromal cells in myocardial infarction by inhibiting apoptosis via the activated ERK1/2-SOD2 pathway. *Life Sci.* 2019;231.
41. Wen MS, Wang CY, Yeh JK, Chen CC, Tsai ML, Ho MY, Hung KC, Hsieh IC. The role of Asprosin in patients with dilated cardiomyopathy. *BMC Cardiovasc Disord.* 2020;20.
42. Li X, Liao M, Shen R, Zhang L, Hu H, Wu J, Wang X, Qu H, Guo S, Long M, Zheng H. Plasma Asprosin Levels Are Associated with Glucose Metabolism, Lipid, and Sex Hormone Profiles in Females with Metabolic-Related Diseases. *Mediators Inflamm.* 2018;2018.
43. Wei F, Long A, Wang Y. The Asprosin-OLF734 hormonal signaling axis modulates male fertility. *Cell Discov.* 2019;5:55.
44. Cooper TG, Noonan E, von Eckardstein S, Auger J, Baker HWG, Behre HM, Haugen TB, Kruger T, Wang C, Mbizvo MT, Vogelsong KM. World Health Organization reference values for human semen characteristics. *Hum Reprod Update.* 2009;16:231–45.
45. Irvine DS. Epidemiology and aetiology of male infertility. In: Human Reproduction [Internet]. Oxford University Press; 1998 [cited 2021 Mar 15]. p. 33–44. Available from: https://academic.oup.com/humrep/article/13/suppl_1/33/789055
46. Shah. Emerging Topics in Cardiometabolic and Psychologic Sequelae, Pathogenesis, and Treatment of Polycystic Ovarian Syndrome: A Review. *Children.* 2019;6:89.
47. Alan M, Gurlek B, Yilmaz A, Aksit M, Aslanipour B, Gulhan I, Mehmet C, Taner CE. Asprosin: a novel peptide hormone related to insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol.* 2019;35:220–3.
48. Chang CL, Huang SY, Hsu YC, Chin TH, Soong YK. The serum level of irisin, but not asprosin, is abnormal in polycystic ovary syndrome patients. *Sci Rep.* 2019;9.
49. Khetan AK, Rajagopalan S. Prediabetes. Vol. 34, Canadian Journal of Cardiology. Elsevier Inc.; 2018. p. 615–23.
50. Wang Y, Qu H, Xiong X, Qiu Y, Liao Y, Chen Y, Zheng Y, Zheng H. Plasma asprosin

concentrations are increased in individuals with glucose dysregulation and correlated with insulin resistance and first-phase insulin secretion. *Mediators Inflamm.* 2018;2018.

51. Sahin I, Alkan A, Keskin L, Cikim A, Karakas HM, Firat AK, Sigirci A. Evaluation of in vivo cerebral metabolism on proton magnetic resonance spectroscopy in patients with impaired glucose tolerance and type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Complications.* 2008;22:254–60.



