



**T.C.**

**AMASYA ÜNİVERSİTESİ**

**SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**MOLEKÜLER TIP ANABİLİM DALI**

**TİP 2 DİYABETLİ OBEZ VE NON OBEZ BİREYLERİN ESER  
ELEMENT DÜZEYLERİ**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**TUĞÇE ŞAHİN**

**TEZ DANIŞMANI**

**DR. ÖĞR. ÜYESİ DUYGU TOZCU YILMAZ**

**AMASYA**

**ARALIK 2023**

T.C.  
AMASYA ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
MOLEKÜLER TIP ANABİLİM DALI

**TİP 2 DİYABETLİ OBEZ VE NON OBEZ BİREYLERİN ESER  
ELEMENT DÜZEYLERİ**

**Tuğçe ŞAHİN**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**Tez Danışmanı**  
**Dr. Öğr. Üyesi Duygu TOZCU YILMAZ**

**AMASYA**  
**ARALIK 2023**

**Tuğçe ŞAHİN** tarafından hazırlanan “**TİP 2 DİYABETLİ OBEZ VE NON OBEZ BİREYLERİN ESER ELEMENT DÜZEYLERİ**” adlı tez çalışması aşağıdaki jüri tarafından OY BİRLİĞİ ile Amasya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü **Moleküler Tıp** Anabilim Dalında YÜKSEK LİSANS TEZİ olarak kabul edilmiştir.

**Danışman:** Dr. Öğr. Üyesi Duygu TOZCU YILMAZ

Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Amasya Üniversitesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Yüksek Lisans Tezi olduğunu onaylıyorum.

.....

**Üye:** Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Ali GÜL

Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Amasya Üniversitesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Yüksek Lisans Tezi olduğunu onaylıyorum.

.....

**Üye:** Dr. Öğr. Üyesi Gamze Turna SALTOĞLU

Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Yüksek Lisans Tezi olduğunu onaylıyorum.

.....

Tez Savunma Tarihi: 22/01/2024

Jüri tarafından kabul edilen bu tezin Yüksek Lisans Tezi olması için gerekli şartları yerine getirdiğini onaylıyorum.

.....

Doç. Dr. Neşe Yakşı  
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

## ETİK BEYAN

Amasya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,

Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,

Tez çalışmada yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,

Kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı,

Bu tezde sunduğum çalışmanın özgün olduğunu, bildirir, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.

Tuğçe ŞAHİN

26/12/2023

## TEŞEKKÜR

Bu çalışma Amasya Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri tarafından FMB-BAP 22-0555 numaralı proje ile desteklendi. Yüksek lisans eğitimim boyunca bilgi ve tecrübeleriyle bana yol gösteren, tez konumun belirlenmesinde, yürütülmesinde ve tezimin başından sonuna kadar beni destekleyerek yönlendiren ve tezimin yazımı sırasında bana zaman ayırarak yardımını esirgemeyen kıymetli danışman hocam sayın Dr. Öğr. Üyesi Duygu TOZCU YILMAZ'a, çalışmam sırasında tezimin her sürecinde bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan değerli hocam sayın Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Ali GÜL'e, yüksek lisans eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan değerli hocam sayın Prof. Dr. Akın TEKCAN'a, eğitim hayatım boyunca maddi ve manevi desteklerini benden esirgemeyen babam Alpaslan ŞAHİN'e ve annem Reyhan ŞAHİN'e çok teşekkür ederim.

## İÇİNDEKİLER

|                                               |             |
|-----------------------------------------------|-------------|
| <b>TEŞEKKÜR .....</b>                         | <b>i</b>    |
| <b>İÇİNDEKİLER.....</b>                       | <b>ii</b>   |
| <b>TABLolar DİZİNİ.....</b>                   | <b>vi</b>   |
| <b>ŞEKİLLER DİZİNİ.....</b>                   | <b>vii</b>  |
| <b>SİMGELER VE KISALTMALAR.....</b>           | <b>viii</b> |
| <b>ÖZET .....</b>                             | <b>xii</b>  |
| <b>ABSTRACT.....</b>                          | <b>xiii</b> |
| <b>1. GİRİŞ VE AMAÇ.....</b>                  | <b>1</b>    |
| <b>2. GENEL BİLGİLER .....</b>                | <b>3</b>    |
| 2.1. Diyabet.....                             | 3           |
| 2.1.1. Diyabetin tanımı ve tarihçesi.....     | 3           |
| 2.1.2. Diyabetin sınıflandırılması.....       | 3           |
| 2.1.2.1. Tip 1 diyabet: .....                 | 4           |
| 2.1.2.2. Tip 2 diyabet: .....                 | 4           |
| 2.1.2.3. Gestasyonel diabetes mellitus: ..... | 5           |
| 2.1.2.4. Diğer diyabet türleri: .....         | 5           |
| 2.1.3. Diyabet tanı kriterleri .....          | 6           |
| 2.1.4. Tip 2 diyabet epidemiyolojisi .....    | 8           |
| 2.1.5. Tip 2 diyabet etiyolojisi .....        | 10          |
| 2.1.6. Tip 2 diyabet komplikasyonları .....   | 12          |
| 2.2. Obezite .....                            | 13          |
| 2.2.1. Obezitenin tanımı ve tarihçesi .....   | 13          |
| 2.2.2. Obezitenin epidemiyolojisi.....        | 14          |
| 2.2.3. Obezitenin etiyolojisi .....           | 15          |
| 2.2.3.1. Sedanter yaşam tarzı.....            | 15          |
| 2.2.3.2. Sosyoekonomik faktörler:.....        | 15          |

|          |                                          |    |
|----------|------------------------------------------|----|
| 2.2.3.3. | Kadınlarda hamilelik ve menopoz: .....   | 16 |
| 2.2.3.4. | Uyku .....                               | 16 |
| 2.2.3.5. | Obezitenin genetik edenleri .....        | 16 |
| 2.2.3.6. | Obezitenin diğer nedenleri.....          | 16 |
| 2.2.4.   | Obezitenin sınıflandırılması .....       | 17 |
| 2.2.5.   | Obezitenin komplikasyonları.....         | 19 |
| 2.2.5.1. | Kanser.....                              | 19 |
| 2.2.5.2. | Kardiovasküler hastalıklar .....         | 20 |
| 2.2.5.3. | Obezite ve hamilelik.....                | 20 |
| 2.2.5.4. | Tip 2 diyabet .....                      | 20 |
| 2.3.     | Eser Elementler .....                    | 21 |
| 2.3.1.   | Bakır.....                               | 21 |
| 2.3.1.1. | Bakır ve biyolojik fonksiyonları .....   | 21 |
| 2.3.1.2. | Bakır metabolizması.....                 | 22 |
| 2.3.1.3. | Bakır eksikliği/fazlalığı .....          | 24 |
| 2.3.1.4. | Bakır ve obezite ilişkisi .....          | 25 |
| 2.3.1.5. | Bakır ve tip 2 diyabet ilişkisi .....    | 25 |
| 2.3.2.   | Demir .....                              | 26 |
| 2.3.2.1. | Demir ve biyolojik fonksiyonları.....    | 26 |
| 2.3.2.2. | Demir metabolizması .....                | 27 |
| 2.3.2.3. | Demir eksikliği ve fazlalığı .....       | 28 |
| 2.3.2.4. | Demir ve obezite .....                   | 30 |
| 2.3.2.5. | Demir ve tip 2 diyabet .....             | 30 |
| 2.3.3.   | Manganez .....                           | 31 |
| 2.3.3.1. | Manganez ve biyolojik fonksiyonları..... | 31 |
| 2.3.3.2. | Manganez metabolizması .....             | 32 |
| 2.3.3.3. | Manganez yetersizliği/fazlalığı.....     | 33 |

|           |                                                                      |           |
|-----------|----------------------------------------------------------------------|-----------|
| 2.3.3.4.  | Manganez tip 2 diyabet ve obezite ilişkisi.....                      | 33        |
| 2.3.4.    | Selenyum.....                                                        | 34        |
| 2.3.4.1.  | Selenyum ve biyolojik fonksiyonları .....                            | 34        |
| 2.3.4.2.  | Selenyum metabolizması.....                                          | 36        |
| 2.3.4.3.  | Selenyum eksikliği/ fazlalığı .....                                  | 37        |
| 2.3.4.4.  | Selenyum ve obezite.....                                             | 38        |
| 2.3.4.5.  | Selenyum ve tip 2 diyabet .....                                      | 38        |
| 2.3.5.    | Çinko.....                                                           | 39        |
| 2.3.5.1.  | Çinko fonksiyonları.....                                             | 39        |
| 2.3.5.2.  | Çinko metabolizması.....                                             | 40        |
| 2.3.5.3.  | Çinko eksikliği/ fazlalığı .....                                     | 41        |
| 2.3.5.4.  | Çinko ve obezite.....                                                | 42        |
| 2.3.5.5.  | Çinko ve tip 2 diyabet .....                                         | 43        |
| <b>3.</b> | <b>MATERYAL METOT .....</b>                                          | <b>44</b> |
| 3.1.      | Çalışmaya Alınacak Hastaların Belirlenmesi.....                      | 44        |
| 3.2.      | Kontrol Grubunun Belirlenmesi .....                                  | 44        |
| 3.3.      | Serum Eser Element Tayini .....                                      | 45        |
| 3.4.      | Verilerin İstatistiksel Analizi .....                                | 48        |
| <b>4.</b> | <b>BULGULAR.....</b>                                                 | <b>49</b> |
| 4.1.      | Cinsiyet ve Gruplar Arası Dağılım Analizi.....                       | 49        |
| 4.2.      | Antropometrik Ölçümler ve Gruplar Arasındaki Farklılık Analizi ..... | 49        |
| 4.3.      | Gruplar Arası Kan Basıncı Değerleri Analizi .....                    | 50        |
| 4.4.      | Gruplar Arası Serum Eser Element Düzeyleri Analizi .....             | 51        |
| 4.5.      | Eser Element Düzeylerinin Cinsiyetlere Göre Farklılık Analizi .....  | 52        |
| <b>5.</b> | <b>TARTIŞMA .....</b>                                                | <b>53</b> |
| <b>6.</b> | <b>SONUÇ VE ÖNERİLER.....</b>                                        | <b>60</b> |
|           | <b>KAYNAKÇA .....</b>                                                | <b>63</b> |

|                                        |    |
|----------------------------------------|----|
| <b>EKLER</b> .....                     | 81 |
| <b>EK-1. Etik Kurul Raporu</b> .....   | 82 |
| <b>EK-2 Hastane Onay Belgesi</b> ..... | 84 |
| <b>ÖZGEÇMİŞ</b> .....                  | 85 |



## TABLOLAR DİZİNİ

|                                                                                                                                                                               |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Tablo 2.1.</b> Amerikan Diyabet Derneği'ne (ADA) göre HbA1c tanı kriterleri .....                                                                                          | 6  |
| <b>Tablo 2.2.</b> Amerikan Diyabet Derneği'ne (ADA) göre [Açlık Plazma Glikozu) AKŞ tanı kriterleri .....                                                                     | 7  |
| <b>Tablo 2.3.</b> Amerikan Diyabet Derneği'ne (ADA) göre OGTT tanı kriterleri.....                                                                                            | 7  |
| <b>Tablo 2.4.</b> Hamile bireye 75g glikoz yüklemesi yapıldıktan sonra Gestasyonel diyabet tanı kriterleri [23] .....                                                         | 8  |
| <b>Tablo 2.5.</b> T2D risk faktörleri [36] .....                                                                                                                              | 11 |
| <b>Tablo 2.6.</b> Genetik obezite örnekleri (MC4R: Melanokortin 4 reseptörü; LepR: Leptin reseptörü; POMC: Pre-proopiomelanokortin; PCSK1: Proprotein konvertaz 1) [59]. .... | 16 |
| <b>Tablo 2.7.</b> BKİ ölçümlerine göre obezite sınıflandırması [61] .....                                                                                                     | 17 |
| <b>Tablo 2.8.</b> Kadın ve erkekte bel çevresi ölçümü [43] .....                                                                                                              | 18 |
| <b>Tablo 2.9.</b> Obezite fenotipleri [64,65,66].....                                                                                                                         | 19 |
| <b>Tablo 2.10.</b> Selenoproteinlerin vücuttaki fonksiyonları [127,131] .....                                                                                                 | 35 |
| <b>Tablo 3.1.</b> Deney grupları ve özellikleri .....                                                                                                                         | 45 |
| <b>Tablo 4.1.</b> Grupların cinsiyetlere göre dağılımı .....                                                                                                                  | 49 |
| <b>Tablo 4.2.</b> Katılımcıların antropometrik ölçümlerinin gruplara göre farklılıklarının analizi ..                                                                         | 50 |
| <b>Tablo 4.3.</b> Gruplar arası kan basıncı değerleri analizi .....                                                                                                           | 51 |
| <b>Tablo 4.4.</b> Katılımcıların eser element düzeylerinin gruplara göre farklılıkları analizi .....                                                                          | 52 |
| <b>Tablo 4.5.</b> Katılımcıların eser element düzeylerinin cinsiyetlere göre farklılıkları analizi .....                                                                      | 52 |

## ŞEKİLLER DİZİNİ

|                                                                                                                                                                                                                                 |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Şekil 2.1.</b> T2D risk faktörleri [13].....                                                                                                                                                                                 | 5  |
| <b>Şekil 2.2.</b> 2021 yılında dünyada diyabet (IDF, 2021) .....                                                                                                                                                                | 9  |
| <b>Şekil 2.3.</b> T2D sonucu oluşan ve kardiovasküler hastalıkların (KHV) oluşmasında risk faktörü olan olumsuz sağlık koşulları ve bunlar arasındaki ilişki [40] .....                                                         | 13 |
| <b>Şekil 2.4.</b> Enterositlerde bakır emilimi [84] .....                                                                                                                                                                       | 23 |
| <b>Şekil 2.5.</b> Karaciğerde bakır metabolizması (M:metallothionein) [86] .....                                                                                                                                                | 24 |
| <b>Şekil 2.6.</b> Hem Fe ve hem olmayan Fe'in enterositlerde emilimi [103] .....                                                                                                                                                | 28 |
| <b>Şekil 2.7.</b> Obezite ve T2D durumlarında Fe metabolizmasına genel bakış (hIAPP: İnsan adacık amiloid polipeptidi)[116] .....                                                                                               | 31 |
| <b>Şekil 2.8.</b> Se'un sağlığa faydaları [127]. .....                                                                                                                                                                          | 35 |
| <b>Şekil 2.9.</b> Se metabolizması [134].....                                                                                                                                                                                   | 37 |
| <b>Şekil 2.10.</b> Zn'nun bağırsak lümeninden emilimi [84] .....                                                                                                                                                                | 40 |
| <b>Şekil 2.11.</b> ZIP ve Znt Zn taşıyıcılarını hücresel ve hücre altı lokalizasyonu. ZIP taşıyıcılarının (pembe oklar) ve Zn taşıyıcılarının (mor oklar) birincil lokalizasyonunda Zn taşıma yönü resmedilmiştir.) [153] ..... | 41 |
| <b>Şekil 2.12.</b> Zn eksikliği sonucu oluşabilecek olumsuz sağlık koşulları [152].....                                                                                                                                         | 42 |
| <b>Şekil 3.1.</b> T2D, T2D obez ve kontrol grubu bireylerin serum örnekleri .....                                                                                                                                               | 46 |
| <b>Şekil 3.2.</b> Mikrodalga fırına konulacak serum numuneleri .....                                                                                                                                                            | 47 |
| <b>Şekil 3.3.</b> Speedwave SW-2 mikrodalga fırın.....                                                                                                                                                                          | 47 |
| <b>Şekil 3.4.</b> Perkin Elmer Optimo 8000 model ICP-OES cihazı .....                                                                                                                                                           | 48 |

## SİMGELER VE KISALTMALAR

Bu çalışmada kullanılmış bazı simgeler ve kısaltmalar, yanda açıklamaları verilmek üzere aşağıda listelenmiştir.

| <b>Simgeler</b>    | <b>Açıklama</b>                        |
|--------------------|----------------------------------------|
| g                  | Gram                                   |
| kg                 | Kilogram                               |
| m                  | Metre                                  |
| cm                 | Santimetre                             |
| rpm                | Dakikadaki Devir Sayısı                |
| dk                 | Dakika                                 |
| °C                 | Santigrat Derece                       |
| %                  | Yüzde                                  |
| ≥                  | Büyük veya eşit                        |
| ≤                  | Küçük veya eşit                        |
| >                  | Büyüktür                               |
| <                  | Küçüktür                               |
| mg                 | Miligram                               |
| ml                 | Mililitre                              |
| mg/dl              | Desilitre Başına Miligram              |
| g/dl               | Desilitre Başına Gram                  |
| µl                 | Mikrolitre                             |
| <b>Kısaltmalar</b> | <b>Açıklama</b>                        |
| DM                 | Diabetes Mellitus                      |
| T2D                | Tip 2 Diyabet                          |
| BKİ                | Beden Kitle İndeksi                    |
| DSÖ                | Dünya Sağlık Örgütü                    |
| T1D                | Tip 1 Diyabet                          |
| GDM                | Gestasyonel Diyabet                    |
| SPİDDM             | Yavaş İlerleyen İnsüline Bağlı Diyabet |

|                               |                                                                               |
|-------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|
| LADA                          | Latent Otoimmün Diyabet                                                       |
| MHO                           | Metabolik Olarak Sağlıklı Obez                                                |
| MODY                          | Gençlerin Olgunluk Başlangıçlı Diyabeti                                       |
| HbA1c                         | Glikozile Hemogloblin                                                         |
| ADA                           | Amerikan Diyabet Derneği                                                      |
| AKŞ                           | Açlık Kan Şekeri                                                              |
| OGTT                          | Oral Glikoz Tolerans Testi                                                    |
| NHANES                        | Ulusal Sağlık ve Beslenme Anketi                                              |
| TURDEP                        | Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrin Hastalıklar Epidemiyoloji |
| IDF                           | Uluslararası Diyabet Federasyonu                                              |
| GFR                           | Glomerüler Filtrasyon Hızı                                                    |
| KHV                           | Kardiyovasküler Hastalık                                                      |
| NAFLD                         | Non Alkolik Karaciğer Yağlanması                                              |
| TÜİK                          | Türkiye İstatistik Kurumu                                                     |
| MC4R                          | Melanokortin 4 Reseptörü                                                      |
| LepR                          | Leptin Reseptörü                                                              |
| POMC                          | Pre-proopiomelanokortin                                                       |
| PCSK1                         | Proprotein Konvertaz 1                                                        |
| PCOS                          | Polikistik Over                                                               |
| NWO                           | Normal Kilolu Obez                                                            |
| MUO                           | Glukagon Benzeri Peptid-1                                                     |
| MONW                          | Metabolik Olarak Sağlıksız Normal Kilolu Obez                                 |
| Cu                            | Bakır                                                                         |
| Cp                            | Seruloplazmin                                                                 |
| CTR 1                         | Bakır Taşıyıcı 1                                                              |
| ATOX 1                        | Bakır Şaperon Antioksidan 1                                                   |
| TGN                           | Trans-Golgi Ağı                                                               |
| Fe                            | Demir                                                                         |
| FT                            | Ferritin                                                                      |
| Fe <sup>+2</sup>              | Ferröz                                                                        |
| Fe <sup>+3</sup>              | Ferrik                                                                        |
| ROS                           | Reaktif Oksijen Türleri                                                       |
| H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> | Hidrojen Peroksit                                                             |

|            |                                                            |
|------------|------------------------------------------------------------|
| Hb         | Hemoglobin                                                 |
| DMT 1      | Fırça Kenarlı Zar Aracılığıyla İki Değerlikli Metal İyon   |
| Taşıyıcı 1 |                                                            |
| DcytB      | Duodenal Sitokrom B                                        |
| FPN        | Ferroportin                                                |
| HCP 1      | Hem Taşıyıcı Protein                                       |
| HO         | Hem Oksidaz                                                |
| PCBP       | Poli(rC) Bağlayıcı Protein                                 |
| TF         | Transferrin                                                |
| HEPH       | Hephaestin                                                 |
| STEAP      | Six Transmembrane Protein of Prostate                      |
| TSAT       | Transferrin Doygunluğu                                     |
| IRP        | Demir Düzenleyici Protein                                  |
| IRE        | Demire Duyarlı Element                                     |
| NTBI       | Toksik Serbest Demir                                       |
| FLVCR      | Feline Lösemi Virüsü Alt Grubu C Reseptörüne Bağlı Protein |
| BCRP       | Göğüs Kanseri Direnç Proteini                              |
| PDX 1      | Duodenal Homeobox 1                                        |
| Maf-A      | V-Maf avian musculoaponeurotic fibrosarkoma onkogen        |
| homolog A  |                                                            |
| GSH        | Glutatyon                                                  |
| GPX-4      | Glutatyon Peroksidaz 4                                     |
| hlAPP      | İnsan Adacık Amiloid Polipeptidi                           |
| Mn         | Manganez                                                   |
| MnSOD      | Manganez Süperoksit Dismutaz                               |
| DAT        | Membran Dopamin Taşıyıcı                                   |
| Mfrn-1     | Mitoferrin 1                                               |
| SNpr       | Substantia Nigra Pars Reticulata                           |
| DEHB       | Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu                   |
| HE         | Hepatik Ensefalopatisi                                     |
| Se         | Selenyum                                                   |
| SeMet      | Selenometiyonin                                            |
| Sec        | Selenosistein                                              |
| GPX        | Glutatyon Peroksida                                        |

|                                    |                                  |
|------------------------------------|----------------------------------|
| Diol-3                             | Iodatrionin Deiyonaz 1-3         |
| Sel                                | Selenoprotein                    |
| TrxR1                              | Tioredoksin Redüktaz 1-3         |
| H <sub>2</sub> Se                  | Selenit                          |
| LDL                                | Düşük Yoğunluklu Lipoprotein     |
| VLDL                               | Çok Düşük Yoğunluklu Lipoprotein |
| SePhp                              | Selenofosfat                     |
| (CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> Se | Trimetil Selenyum                |
| Scly                               | Selenosistein Liyaz              |
| NFkB                               | Nükleer Faktör Kappa B           |
| MT                                 | Metallotionein                   |
| ZNT                                | Zn Taşıyıcı                      |
| ER                                 | Endoplazmik Retikulum            |
| SLC                                | İki Çözünen Taşıyıcı Gen Ailesi  |
| ZIP                                | Irt-benzeri Protein              |
| HNO <sub>3</sub>                   | Nitrik Asit                      |
| H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>      | Hidrojen Peroksit                |
| KW                                 | Kruskal Wallis                   |

## ÖZET

### OBEZ VE NON OBEZ TİP 2 DİYABET HASTALARINDA SERUM ESER ELEMENT DÜZEYLERİ

Tuğçe ŞAHİN

Amasya Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü  
Moleküler Tıp Anabilim Dalı, Yüksek Lisans, Aralık 2023  
Danışman: Öğr. Üyesi Duygu TOZCU YILMAZ

Tip 2 Diyabet (T2D) ve obezitenin dünya genelindeki yaygınlığı, her geçen gün artmakta ve bu durum kronik bir hastalık halini almaktadır. T2D, insülin salgılanması bozukluğu veya insülin direnci ile yakından ilişkilidir. Obezite ve T2D ile bağlantılı olan bazı eser elementler, vücutta birçok fizyolojik fonksiyonu yerine getirmede önemli rol oynayabilir. Bu çalışmanın amacı, belirli eser elementlerin serumdaki düzeylerinin yüksek veya düşük olmasının T2D veya obezite ile ilişkili olup olmadığını araştırmaktır. Çalışmamıza Amasya Üniversitesi Sabuncuoğlu Şerefeddin Eğitim Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı polikliniğine başvuran 45 birey dahil edilmiştir. Bireylerin fiziki muayeneleri yapılmış, sistolik diastolik kan basınçları kontrol edilmiş ve ADA kriterlerine göre T2D tanısı alan 15 T2D Non Obez, 15 T2D Obez ve 15 kontrol grubu olarak gruplar oluşturulmuştur. Hastalardan alınan serum numunelerinde eser element düzeyleri (Bakır (Cu), Demir (Fe), Manganez (Mn), Selenyum (Se), Çinko (Zn)) ICP-OES yöntemiyle çalışılmıştır. Veriler Excel programında düzenlendikten sonra SPSS 29.0 IBM ile analiz edilmiştir.

Serum Cu (mg/L) T2D Obez grubunda kontrol grubu ve T2D Non Obez grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ( $p=0.004$ ). Fe(mg/L) ve Mn(mg/L) değerleriyle gruplar karşılaştırıldığında, her iki eser elementte de T2D Non Obez Grubu seviyeleri T2D Obez ve kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ( $p<0.001$ ). Se (mg/L) değeri ile gruplar karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık tespit edilmiştir ( $p<0.001$ ). En yüksek serum Se değerleri kontrol grubunda iken en düşük değerlerin T2D Non Obez grubunda olduğu görülmüştür. Zn (mg/L) değeri ile gruplar karşılaştırıldığında ise anlamlı bir farka rastlanmamıştır. Çalışmanın sonuçlarına göre, kontrol grubu ile T2D Obez ve T2D Non Obez grupları arasında Cu, Fe, Mn, Se serum değerlerinde anlamlı farklılıklar gözlemlenmiştir. Bu bulgular, eser elementlerin serum düzeylerindeki düşüklük veya yüksekliğin, T2D ve obezite gibi olumsuz sağlık koşulları ile ilişkilendirilebileceğini öne sürmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Obezite, Tip 2 Diyabet, Eser Elementler

**ABSTRACT****SERUM TRACE ELEMENT LEVELS IN OBESE AND NON-OBESE TYPE 2 DIABETES PATIENTS**

Tuğçe ŞAHİN

Amasya University, Institute of Health Sciences  
Department of Molecular Medicine, MSc, December/2023  
Supervisor: Asst. Prof. Duygu TOZCU YILMAZ

The prevalence of Type 2 Diabetes (T2D) and obesity worldwide is increasing day by day and this condition is becoming a chronic disease. T2D is closely associated with insulin secretion disorder or insulin resistance. Some trace elements linked to obesity and T2D may play important roles in fulfilling many physiological functions in the body. The aim of this study is to investigate whether high or low serum levels of certain trace elements are associated with T2D or obesity. Our study included 45 individuals who applied to the outpatient clinic of Amasya University Sabuncuoğlu Şerefeddin Training and Research Hospital, Department of Internal Medicine. Physical examinations of the individuals were performed, systolic and diastolic blood pressures were checked, and groups were formed as 15 T2D Non Obese, 15 T2D Obese and 15 control groups diagnosed with T2D according to ADA criteria. Trace element levels (Copper (Cu), Iron (Fe), Manganese (Mn), Selenium (Se), Zinc (Zn)) in serum samples taken from patients were studied by the ICP-OES method. After the data was organized in the Excel program, it was analyzed with SPSS 29.0 IBM.

Serum Cu (mg/L) was found to be statistically significantly higher in the T2D Obese group than the control group and T2D Non-Obese group ( $p=0.004$ ). When the groups were compared with Fe(mg/L) and Mn(mg/L) values, the levels of the T2D Non-Obese Group in both trace elements were found to be statistically significantly higher than the T2D Obese and control groups ( $p<0.001$ ). When the groups were compared with the Se (mg/L) value, a statistically significant difference was detected ( $p<0.001$ ). It was observed that the highest serum Se values were in the control group, while the lowest values were in the T2D Non Obese group. When the groups were compared with Zn (mg/L) value, no significant difference was found. According to the results of the study, significant differences were observed in the serum values of Cu, Fe, Mn, Se between the control group and the T2D Obese and T2D Non-Obese groups. These findings suggest that low or high serum levels of trace elements may be associated with adverse health conditions such as T2D and obesity.

**Key Words:** Obesity, Type 2 Diabetes, Trace Elements

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Diabetes Mellitus (DM), insülin sekresyonundaki bozukluk veya dokuların insülinin etkisine direnç göstermesi ile karakterize edilen bir metabolik hastalıktır. Bu hastalık, kronik hiperglisemi ile karakterizedir. En yaygın türü Tip 2 Diyabet (T2D) olarak bilinmektedir [1]. Hareketsiz bir yaşam tarzı, sağlıksız beslenme alışkanlıkları ve obezitenin artışı, T2D'in küresel olarak yayılmasına katkıda bulunmaktadır [2].

Obezite, genetik faktörler, yüksek yağ veya karbonhidrat içerikli beslenme, yetersiz fiziksel aktivite gibi çeşitli nedenlerle ortaya çıkabilir. Yüksek Beden Kitle İndeksi (BKİ), aşırı vücut yağ kütlesi birikimi ve yüksek bel kalça oranı, obezitenin önemli belirleyicilerindendir [3]. T2D ve obezite, dünya genelindeki mortalite ve morbiditeye etki ederek önemli bir halk sağlığı sorunu haline gelmiştir. Bu nedenle, bu iki olumsuz sağlık durumunun tedavi yöntemlerini geliştirmek amacıyla birçok araştırma yapılmaktadır. Bu araştırmalardan biri, eser elementlerin serum düzeylerinin T2D ve obezite üzerindeki etkilerini incelemektedir.

Eser elementler, vücudun normal işleyişi için gereken temel mikro besinlerdir. Biyokimyasal reaksiyonlarda ve fizyolojik işlevlerin yerine getirilmesinde rol oynarlar. Ayrıca birçok enzim için kofaktör görevi görürler. Bazı eser elementler, insülin reseptör bölgelerini aktive ederek insülinin etkisini artırabilirler. Bu eser elementler, T2D'in patogenezinde ve ilerlemesinde spesifik roller oynarlar ve bu elementlerin etki şekli T2D'de değişebilir.

Buna ek olarak, bazı eser elementlerin organizmada fazla veya yetersiz bulunmasının, oksidatif stresi artırarak insülin direnci veya T2D'e neden olabileceği düşünülmektedir [4].

Obezite ve T2D, dünya genelinde hızla artmakta ve salgın bir hastalık haline gelmektedir. Bu iki olumsuz sağlık durumu, beraberinde hiperlipidemi, kalp damar hastalıkları, retinopati, nefropati gibi birçok hastalığı da getirerek ölüm oranlarına olan etkisini giderek artırmaktadır. Bu olumsuz sağlık koşullarının yayılmasını önlemek veya tedavi etmek amacıyla diyet ve ilaç tedavileri geliştirilmektedir. Ancak, tedaviler obezite ve T2D'in yayılmasını tam olarak engelleyememekte ve bu durum ilaç ve tedavi maliyetlerini artırmaktadır.

Sonuç olarak, obezite ve diyabet için birçok ilaç ve diyet yöntemi geliştirilmiş olmasına rağmen, bu durumların yayılmasını engelleyememe sorunuyla karşılaşilmektedir. Bu çalışmada, küresel bir sağlık sorunu olan obezite ve T2D arasındaki serum eser element

düzeylerinin ilişkisini araştırmak, ileride yapılacak çalışmalara kaynak oluşturması amacıyla ele alınmıştır.



## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Diyabet

#### 2.1.1. Diyabetin tanımı ve tarihçesi

DM, vücudun yeterli miktarda insülin hormonu üretmediği veya bu hormona anormal şekilde tepki vererek kanda atipik yüksek glikoz düzeylerine neden olduğu bir hastalıktır [5]. Pankreas tarafından yeterince insülin salgılanamaması, pankreas  $\beta$  hücre harabiyeti, hedef dokuların insüline doğru şekilde cevap verememesi yani insülin direnci gibi nedenlerle glikoz metabolizması bozulup diyabet oluşabilmektedir [6]. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) diyabeti; “diyabet pankreasın yeterince insülin üretememesi veya vücudun ürettiği insülini etkili bir şekilde kullanamaması sonucu ortaya çıkan konik bir hastalıktır” şeklinde tanımlamaktadır (DSÖ, 2022).

MÖ 1500’lü yıllarda Antik Mısır el yazmalarında kaydedilen bir hastalık, "idrarın aşırı boşaltılması" olarak tanımlanmıştır. Bu hastalıkta, idrarın karıncalar tarafından çekildiği gözlemlenerek, eski Hintli doktorlar tarafından "bal idrarı" olarak adlandırılmıştır.

MS birinci yüzyılda Kapadokyalı Aretaeus, Yunanca "siphon (geçmek)" kelimesinden ilham alarak "diyabet" kelimesini türetmiştir. Aynı dönemde İbni Sina, anormal iştahı tanımlayarak diyabetik kangreni gözlemlemiştir. 1798’de İngiliz cerrah John Rollo, diyabeti Latince’de "bal gibi" anlamına gelen “Mellitus” ile tanımlamıştır. 1869’da Paul Langerhans, insülin sekresyonunun sağlandığı pankreas adacıklarını tanımlamıştır [7]. 20. yüzyılın başlarında ise insülinin keşfiyle birlikte Harold Percival, ilk kez Tip 1 Diyabet (T1D) ve T2D arasındaki ayrımı yapmıştır [8].

Diyabet neredeyse insanlık tarihinin her döneminde karşımıza çıkmış ve insülinin de keşfiyle son 100 yılda hastalık hakkında büyük ilerleme kaydedilmiştir. Yaşam tarzı, beslenme biçimi, ek hastalıklar, kullanılan ilaçlar gibi birçok faktör diyabete neden olabilmektedir ve günümüzde de diyabetli birey oranı gittikçe ve hızla artmaktadır. Bu nedenle diyabette erken tanı koyup buna göre tedavi yöntemi geliştirmek çok önemlidir.

#### 2.1.2. Diyabetin sınıflandırılması

Diyabet, genel olarak dört ana tipe ayrılır: T1D, T2D, Gestasyonel Diyabet (GDM) ve spesifik (sekonder) diyabet türleri.

Genellikle hastaların büyük bir kısmı, T1D veya T2D tanısına sahiptir [9]. Bu temel sınıflandırma, diyabetin çeşitli alt tiplerini anlamamıza yardımcı olur ve her biri farklı nedenlere, risk faktörlerine ve tedavi yaklaşımlarına sahiptir.

#### **2.1.2.1. Tip 1 diyabet:**

T1D, pankreasta insülin üreten Beta ( $\beta$ ) hücrelerinin ilerleyici T hücresi aracılı yıkımı sonucu ortaya çıkan kronik bir hastalıktır. T1D'te hiperglisemi,  $\beta$  hücre kütle ve glikoz duyarlılığındaki azalma nedeniyle oluşur. Hastalığın temel nedeni,  $\beta$  hücrelerinde yeterince iyi bir bağışıklık yanıtının olmamasıdır ve genetik faktörler hastalığın ana risk faktörüdür. Genellikle çocukluk döneminde başlar, genetik ve çevresel faktörlere bağlı olarak ilerler [10].

T1D, başlangıç ve ilerleme şekline göre üçe ayrılır: İlki Akut T1D, kısa bir süre içinde insülin salgılanmasının ortadan kalktığı bir durumdur. Bireyde, hiperglisemik semptomlar gelişir. İkincisi, Yavaş İlerleyen İnsüline Bağımlı Diyabet (SPIDDM) veya erişkinlerde Latent Otoimmün Diyabet (LADA) olarak adlandırılır [11]. Daha çok yetişkinlerde görülür. Hiperglisemi ve pankreas adacık yetersizliği ile karakterizedir. LADA tanısı, başlangıçta T2D ile karıştırılabilir. Ayrıca, T1D ve T2D'in birleşimi olduğu düşünülmektedir [12]. Üçüncüsü ise Fulminant T1D'dir.  $\beta$  hücre yıkımı süreci son derece hızlıdır ve başlangıçta şiddetli hiperglisemi görülür [12].

#### **2.1.2.2. Tip 2 diyabet:**

T2D aynı zamanda erişkin başlangıçlı veya insüline bağımlı olmayan diyabet olarak bilinir ve diyabet vakalarının çoğunu oluşturur. T2D, pankreas  $\beta$  hücre disfonksiyonu ve insülin direnci ile karakterizedir [13]. Bu durum, karaciğer, kas ve yağ dokusu gibi birçok dokunun insüline yanıt veremediği, insülin direncinden kaynaklanabilir. Özellikle obez bireylerde sıkça görülür; çünkü bu durum, iskelet kası, karaciğer gibi dokularda ektopik yağ birikimine ve buna bağlı olarak insülin direncine neden olabilir [14].

Yüksek kalorili beslenme ve düşük fiziksel aktivite, dokularda insülin direncini artırarak ektopik yağ birikimine yol açar. Dokuların insüline yeterince iyi yanıt vermemesi,  $\beta$  hücrelerinden insülin salınımının artmasına ve hiperinsülinemiye neden olur. Bu durumda tokluk ve açlık plazma glikoz seviyeleri artar. Zamanla,  $\beta$  hücrelerinden insülin salınımı azalır. Obezite tiplerinden biri olan, Metabolik Olarak Sağlıklı Obez (MHO) durumunda daha fazla yağ birikimi olduğu için insülin direnci riski daha yüksektir, ancak aşırı zayıflık

veya lipodistrofi gibi durumlarda da diyabet gelişebilir. Bu nedenle, diyabetin tek bir risk faktörü olarak sadece obeziteyi düşünmek yeterli değildir [11].

T2D'te kalıtsal faktörler, sedentar yaşam tarzı ve artan yaş gibi diğer nedenler de risk faktörüdür (Bkz. Şekil 2.1.).



Şekil 2.1. T2D risk faktörleri [13]

#### 2.1.2.3. Gestasyonel diabetes mellitus:

GDM, hipergliseminin ilk kez gebelikte ortaya çıkmasıyla karakterizedir. Bu durum, artan insülin direnci ve hormonal değişikliklerle birlikte meydana gelir. GDM, doğum sırasında veya doğumdan sonra anne ve bebekte kalıcı hasarlara, diyabete veya başka olumsuz sağlık koşullarına yol açabilir. Bu nedenle özellikle genetik yatkınlığı olan kadınlar bu durum açısından değerlendirilmeli ve gerekli durumlarda erken müdahale edilmelidir [15].

#### 2.1.2.4. Diğer diyabet türleri:

- *MODY (Gençlerin olgunluk başlangıçlı diyabeti)*: 25 yaşından önce ortaya çıkar hiperglisemi ile karakterizedir ve genellikle  $\beta$  hücre fonksiyonundaki monogenetik kusurlardan kaynaklanır.
- *Yenidoğan diyabeti*: Yaşamın ilk 6 ayında teşhis edilen bir diyabet türüdür.

- *İnsülin etkisindeki genetik anormalliklerden kaynaklanan diyabet:* İnsülin reseptörlerinin işlev bozukluklarından veya reseptör sayısındaki azalmadan kaynaklanır.
- *Endokrinopatiler:* Çeşitli hormonların anormal çalışmasından kaynaklanan diyabet türlerini içerir. (Örneğin, Cushing sendromu, akromegali gibi.)
- *Ekzokrin pankreas patolojileri:* Pankreatit, kistik fibroz gibi ekzokrin pankreas hastalıklarından kaynaklanan diyabet türleri.
- *Enfeksiyonlar:* Bazı enfeksiyonlar diyabet oluşumuna neden olabilir.
- *İlaçlar:* Belirli ilaçların kullanımı, diyabet gelişimine katkıda bulunabilir.
- *Diyabetle ilişkili diğer genetik sendromlar:* Belirli genetik sendromlar, diyabet riskini artırabilir [13,16]

### 2.1.3. Diyabet tanı kriterleri

Diyabetin tanı kriterleri, bozulmuş açlık glikozu, bozulmuş glikoz toleransı ve yüksek HbA1c seviyelerini içerir ve bu kriterlerin erken tespiti, hastalığın ilerlemesini önceden engellemek açısından kritiktir. Erken teşhis, yaşam tarzı değişiklikleri, beslenme alışkanlıklarındaki düzenlemeler ve farmakolojik müdahalelerle glikoz regülasyonunun sağlanmasını mümkün kılar. Bu şekilde, prediabetin diyabete dönüşümü ve diyabetle ilişkili komplikasyonların önüne geçilebilir [17,18].

**Tablo 2.1.** Amerikan Diyabet Derneği'ne (ADA) göre HbA1c tanı kriterleri

| Kan Değeri   | Sonuçlar                                |
|--------------|-----------------------------------------|
| <b>HbA1c</b> | HbA1c $\geq$ %6,5 ise birey diyabettir. |
|              | %5,7 - %6,4 ise birey prediyabettir.    |
|              | <5,7 ise normaldir [19,20]              |

Tablo 2.1.'de diyabet tanı kriterlerinden HbA1c'nin kandaki düzeyleri ve sonuçları gösterilmiştir. HbA1c seviyesi üç aydaki ortalama plazma glikoz seviyesini yansıtmaktadır. Diyet veya aktivitedeki son değişikliklerden etkilenmediğinden diğer tanı kriterlerine göre daha güvenlidir [21].

**Tablo 2.2.** Amerikan Diyabet Derneği'ne (ADA) göre [Açlık Plazma Glikozu) AKŞ tanı kriterleri

| Kan Değeri           | Sonuçlar                             |
|----------------------|--------------------------------------|
| Açlık Plazma Glikozu | AKŞ $\geq$ 126 mg/dl diyabet         |
|                      | 100 - 125 mg/dl ise prediyabet riski |
|                      | < 100 mg/dl normal [19]              |

Tablo 2.2.'de diyabet tanı kriterlerinden AKŞ seviyeleri ve sonuçları gösterilmiştir. AKŞ testinden yaklaşık 8 saat önce hiçbir şey yenilmemelidir. AKŞ, HbA1c kadar tutarlı doğruluğu yoktur. Bozulmuş açlık glikozunun teşhisinde kullanılmaktadır. Bozulmuş açlık glikozu, azalmış hepatik insülin duyarlılığı ve birinci faz insülin yanıtı ile ilişkilidir [22].

**Tablo 2.3.** Amerikan Diyabet Derneği'ne (ADA) göre OGTT tanı kriterleri

| Kan Değeri                 | Sonuçlar                             |
|----------------------------|--------------------------------------|
| Oral glikoz tolerans testi | OGTT $\geq$ 200 mg/dl diyabet        |
|                            | 140 – 199 mg/dl ise prediyabet riski |
|                            | < 140 mg/dl normal [20]              |

Tablo 2.3.'te diyabet tanı kriterlerinden Oral Glikoz Tolerans Testi (OGTT) seviyeleri ve sonuçları verilmiştir. OGTT bozumuş glikoz toleransının tespit edilesinde kullanılır. Standart dozda glikoz ağız yoluyla alınır ve iki saat sonra kan düzeyleri kontrol edilir [20]. Bozulmuş glikoz toleransı, azalmış periferik insülin duyarlılığı ve ikinci faz insülin yanıtı ile ilişkilidir [22].

Diyabet tanı kriterlerinden biri de rastgele plazma glikoz testidir. Günün herhangi bir saatinde yapılır. Kan şekeri 200mg/dl'den büyük veya eşitse diyabet teşhisi konulur [19].

**Tablo 2.4.** Hamile bireye 75g glikoz yüklemesi yapıldıktan sonra Gestasyonel diyabet tanı kriterleri [23]

|                   | <b>Venöz plazma</b> |
|-------------------|---------------------|
| <b>Açlık</b>      | $\geq 92$ mg/dl     |
| <b>60 dakika</b>  | $\geq 180$ mg/dl    |
| <b>120 dakika</b> | $\geq 153$ mg/dl    |

#### 2.1.4. Tip 2 diyabet epidemiyolojisi

Diyabet, küresel sağlık sorunları arasında öne çıkan bir durumdur ve dünya genelinde 2017'de 425 milyondan fazla insanın etkilendiği düşünülmektedir. 2045'e gelindiğinde bu rakamın 629 milyona çıkması beklenmektedir [24]. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 'ne göre, diyabet prevalansı 1980'den bu yana üç kat artmıştır. Avrupa'da diyabet prevalansı istikrarlı bir şekilde düşük seviyelerde seyrederken, Orta Doğu, Kuzey Afrika gibi düşük ve orta gelirli ülkelerde bu oranın arttığı gözlemlenmektedir. Bu durum, düşük ve orta gelirli ülkelerde artan kalori alımı, fast food tüketiminin artışı, şehirleşmeye bağlı olarak fiziksel aktivitenin azalması gibi faktörlere bağlıdır [25].

Diyabetli bireylerin %95' i T2D'lidir [26]. Küresel Hastalık Yüklü verilerine göre, T2D'li erkek birey oranı %3,9 iken, kadın birey oranı %3,5'tir. Ancak, 2019 verilerine bakıldığında bu oran erkeklerde %6'ya, kadınlarda %5'e yükselmiştir. T2D'te en büyük artışlar Orta Doğu, Kuzey Afrika ve Güney Asya'da meydana gelmiştir. Bu artışın nedeni, yukarıda belirtildiği gibi şehirleşme, beslenme kalitesindeki düşüş, azalan fiziksel aktivite gibi faktörlerdir. Ayrıca Doğu Asya Pasifik bölgesinde bulunan Kiribati ve Marshall Adaları, T2D'e bağlı ölüm oranlarının en yüksek olduğu yerlerdir.

Dünya çapında en fazla T2D'li yetişkine sahip ülkeler ise Çin ve Hindistan'dır [27] (Bkz. Şekil 2.2.).



**Şekil 2.2.** 2021 yılında dünyada diyabet (IDF, 2021)

Yaş, T2D için bir risk faktörüdür ve yaş arttıkça T2D olma olasılığı artar. Genellikle T2D, 55-59 yaş arasında ortaya çıksa da, özellikle erkeklerde daha genç yaşlarda da görülebilir. Son 30 yılda yaş aralığında önemli bir değişiklik olmamış olsa da, obezitenin artmasıyla birlikte T2D'nin daha genç yaşlarda da ortaya çıkma eğilimi gösterdiği bilinmektedir [27].

Ulusal Sağlık ve Beslenme Anketi (NHANES) verilerine göre, kırsal kesimde yaşayan beyaz ve siyah bireylerin, şehirde yaşayanlara kıyasla daha yüksek obezite oranına sahip olduğu görülmüştür. Ayrıca, obezitenin siyahlar, beyazlar ve Meksikalı-Amerikalılar arasında T2D riskini arttırdığı belirlenmiştir. Yüksek BKİ, T2D'li yaşlı beyaz bireylerde artan morbidite ile ilişkilendirilmiştir. Ancak, Asya popülasyonunda T2D risk faktörü olarak BKİ değil, bel çevresi ve visseral yağlanmanın daha belirleyici olduğu tespit edilmiştir [28].

Türkiye'de diyabetli birey sayısı giderek artmaktadır. Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrin Hastalıklar Epidemiyoloji (TURDEP I) çalışmasına göre, 1998-2010 yılları arasında T2D prevalansı %90 artmıştır. 1998'de diyabetli birey oranı %7,2 iken, 2010'daki TURDEP-II çalışmasına göre yaş ve cinsiyete göre standartlaştırılmış diyabet prevalansı %13,7'ye yükselmiştir. Kadınların diyabet prevalansı %14,6 iken, erkeklerinki %12,4'tür. Aynı çalışma, Türkiye nüfusunun %28,7'sinin prediyabetli, %31,2'sinin obez olduğunu göstermiştir.

Uluslararası Diyabet Federasyonu'nun (IDF) tahminine göre, 2045'e kadar Türkiye'deki 20-79 yaş arası diyabetli birey sayısı 11.2 milyona ulaşacaktır [29].

IDF'ye göre, Türkiye'de 20-79 yaş arasında yaklaşık 7 milyon diyabetli birey bulunmakta ve bu oran nüfusun %15'ine karşılık gelmektedir. Sağlık Bakanlığına göre, T2D %80 önlenebilir bir hastalık olup, diyabet bir halk sağlığı sorunudur

Diyabet, küresel bir sağlık sorunu olup, birçok sağlık sorunu ile ilişkilidir ve dünya genelinde sağlık hizmetleri maliyetlerini artırmaktadır. IDF'na göre, dünya çapında 2017 yılında diyabetle ilgili sağlık hizmeti maliyetleri, 2015'e göre %8 artarak 727 milyar ABD doları olmuştur. Bu nedenle, diyabetin altında yatan nedenlerin tespiti ve buna yönelik önlemler alınması, hem sağlık hizmeti maliyetlerinin kontrol altına alınması hem de diyabetin erken teşhisi ve ilerlemesinin önlenebilmesi açısından önemlidir [30].

#### **2.1.5. Tip 2 diyabet etiyolojisi**

T2D'nin etiyolojisi, çevresel, davranışsal ve biyolojik risk faktörlerinin etkileşimiyle şekillenmektedir (Bkz.Tablo 2.5.). Örneğin, çevresel risk faktörleri, fiziksel ve psikososyal risk faktörlerini artırabilir, aynı zamanda bireyin davranışlarını ve seçimlerini etkileyebilir. Uzun süreli çevresel stres faktörlerine maruz kalmak, vücudun fizyolojik sistemlerinin yıpranmasına ve dolayısıyla T2D gibi kronik hastalıkların gelişimine neden olabilir. Ayrıca, stres, sağlıksız beslenme, artan basit karbonhidrat tüketimi, sigara kullanımı veya uyku bozukluğu gibi durumlar da T2D risk faktörlerinin gelişimine katkıda bulunabilir [31]. Uyku süresi ile T2D arasındaki ilişki incelendiğinde, hem kısa uyku sürelerinin (günde 5-6 saat gibi) hem de normal uyku süresinden daha uzun süre uyumanın (7-8 saat/gün) T2D riskini artırdığı tespit edilmiştir [32].

Sedanter yaşam tarzı ve sağlıksız beslenme, insülin direncini tetikleyerek T2D'ye yol açabilir [33]. Araç kullanımının artması, yürüyüş yerine toplu taşıma araçlarının tercih edilmesi, televizyon ve bilgisayar başında geçirilen sürenin artması da T2D riskini artırabilir. Ayrıca, karbonhidrat ve yağ alımının arttığı beslenme alışkanlıkları, fast food tüketiminin artışı, şekerli içeceklerin ve kırmızı etin tüketiminin artması, obezite ile birlikte T2D riskini artırabilir [34].

Obezite de çevresel risk faktörlerinden biridir; T2D'li bireylerin %90'ı aşırı kilolu ( $BKİ > 25 \text{ kg/m}^2$ ) iken, %50'si obezdir ( $BKİ \geq 30 \text{ kg/m}^2$ ). Obezitenin sonucunda adipositler, sitokinler, interlökin-6, tümör nekroz faktör alfa gibi seviyeler yükselir. Bu yükselmeler, yağ dokusunda inflamatuvar etkiye neden olan bir sinyal yolu tetikler ve bu inflamasyon,

hücrelerde insülin direncine yol açabilir. Bu faktörlerin yanı sıra T2D riski yaşla birlikte artmaktadır [35].



**Tablo 2.5.** T2D risk faktörleri [36]

T2D'te önemli bir risk faktörü de genetik etmenlerdir. Farklı etnik kökenlere sahip bireylerin T2D geliştirme riskleri değişiklik göstermektedir. Ayrıca, ebeveynlerinde T2D bulunan bireylerde, diğer bireylere göre diyabet geliştirme riski % 40 daha yüksektir. T2D'de genetik faktörlerin incelenmesi çalışmaları hala devam etmekte olup, şu ana kadar bu hastalıkla ilişkilendirilmiş 40'tan fazla gen bulunmuştur [35].

### 2.1.6. Tip 2 diyabet komplikasyonları

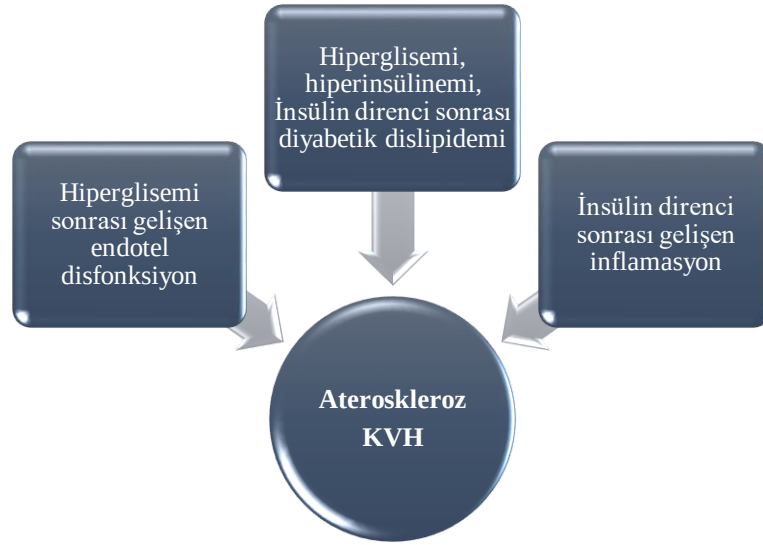
Diyabet, beraberinde getirdiği mikro ve makrovasküler komplikasyonlarla sağlık üzerinde önemli etkilere neden olan metabolik bir hastalıktır. Bu komplikasyonlar arasında retinopati, diyabetik nefropati ve nöropati mikrovasküler komplikasyonlar olarak öne çıkmaktadır. Ayrıca, diyabetin makrovasküler komplikasyonları da vardır bunlar arasında kardiovasküler hastalıklar ve felç gibi durumlar yer almaktadır [37].

Mikrovasküler komplikasyonlar içerisinde, özellikle diyabetik nefropati, T2D'in en sık rastlanan sonuçlarından biridir ve böbrek hasarına yol açabilir. T2D tanısı konulduktan sonra diyabetik nefropati genellikle 10 yıl içinde gelişmeye başlar ve bu durum kalıcı albüminüri, azalmış glomerüler filtrasyon hızı (GFR) artışı ve kan basıncında yükselme ile ilişkilidir [38]. Diyabetle ilişkilendirilen ölümlerin önde gelen nedenlerinden biri olan diyabetik nefropati, son dönem böbrek yetmezliği vakalarının %30-47'sini oluşturmaktadır.

Diyabetin diğer bir sık görülen mikrovasküler komplikasyonu diyabetik retinopatidir. Hastaların %40-45'inde retinopati gelişebilir. Diyabetik retinopati, retina mikrovasküler yapısının endotel hücreleri ve perisitlerindeki işlev bozukluğu ile ilişkilidir. Bu hücreler, endotel hücrelerinin fonksiyonunu düzenleyen ve destekleyen önemli bileşenlerdir. Bu bağlamda, hiperglisemi ve oksidatif stres, endotel hücreleri arasındaki sıkı bağlantıları bozar ve perisitlerin ayrılmasını tetikler.

Bir diğer mikrovasküler komplikasyon olan diyabetik nöropati, otonom ve periferik sinir sistemi yapılarında komplikasyonlara neden olabilir. Periferik sinir uçlarındaki hasar, ellere ve alt ekstremitelere yayılarak ağrı, yanma ve uyuşma gibi semptomlara yol açabilir. Hastalık ilerledikçe, alt ekstremitelerdeki motor sinir uçlarını etkileyerek denge kaybı, his kaybı ve ayak uyuşması gibi durumlar ortaya çıkar [39].

Diyabetin makrovasküler komplikasyonları, özellikle kardiovasküler hastalıkları içermektedir. Bu komplikasyonların ana patolojik mekanizmalarından biri, arter duvarlarının daralmasına neden olan aterosklerozdur. Ayrıca, diyabetin, ateroskleroz, erken koroner arter hastalığı ve serebrovasküler hastalıkların riskini arttırabileceği bilinmektedir. Bu durumlar, T2D'in kardiovasküler hastalıkların gelişiminde etkili risk faktörleridir. (Bkz. Şekil 2.3.) [40].



**Şekil 2.3.** T2D sonucu oluşan ve kardiyovasküler hastalıkların (KHV) oluşmasında risk faktörü olan olumsuz sağlık koşulları ve bunlar arasındaki ilişki [40]

T2D, hipertansiyon, dislipidemi, ailede non-alkolik karaciğer yağlanması (NAFLD) ile ilişkili siroz öyküsü gibi risk faktörleriyle bağlantılıdır. Ayrıca, NAFLD oluşumu veya varsa şiddetinin artması da T2D ile ilişkilendirilmektedir [41]. Diyabetin başka bir olumsuz sağlık durumuyla ilişkisi ise kanserdir. Kanser, birçok ülkede diyabetli bireylerde kardiyovasküler hastalıkları geride bırakarak önde gelen ölüm nedeni haline gelmiştir [42].

T2D, küresel çapta giderek artan bir sağlık sorunudur. Eğer bireylerde kan şekeri kontrol altına alınmazsa, T2D ilerledikçe bir dizi patolojik durumu beraberinde getirerek diyabete bağlı ölüm oranlarını artırabilir. Bu sebeple, diyabetin prediyabet aşamasında teşhis edilmesi önemlidir. Ayrıca, sağlıklı bir diyet, yeterli fiziksel aktivite ve düzenli kontrollerle kan şekeri kontrol altına alınabilir ve oluşabilecek komplikasyonlara karşı önlemler alınabilir.

## 2.2. Obezite

### 2.2.1. Obezitenin tanımı ve tarihçesi

Obezite, vücuda alınan enerjinin artmasına ve vücutta harcanan enerjinin azalmasına bağlı olarak enerji dengesizliği ile ortaya çıkan, vücutta aşırı yağ birikimi ile sonuçlanan kronik bir hastalık olarak tanımlanır [43]. DSÖ, obeziteyi sağlıklı olumsuz etkileyebilecek anormal ve aşırı yağ birikimi olarak tanımlar. Vücutta enerji homeostazı, alınan enerjinin harcanan enerjiyle denge içinde olmasıyla sağlanır. Ancak yüksek yağ ve karbonhidrat

içeren, kalorisi yüksek beslenme alışkanlıkları ve düşük fiziksel aktivite düzeyi, bu dengeyi bozabilir. Bu durum, aşırı yağ birikimine yol açarak obeziteye neden olabilir [44].

Obezitenin sıklığı ve yayılma hızı günümüzde artış gösterse de, geçmişi oldukça eskilere dayanmaktadır. M.Ö. 25000'li yıllarda yapılan Willendorf Venüsü ve M.Ö. 35000'li yıllarda yapılan Hohle Fels Venüsü gibi heykeller, binlerce yıl önce obezitenin varlığını kanıtlar niteliktedir. Eski Mısır'dan Kral Ramses III, Kraliçe Inhapy gibi birçok kraliyet mensubunun mumyaları üzerinde yapılan araştırmalar, bu dönemde de obezite görüldüğünü ortaya koymuştur. Ayrıca Anadolu'da Neolitik döneme ait olan "Ana Tanrıça" gibi eserlerde de obeziteyi tasvir eden figürler bulunmaktadır [45].

Obezitenin tarihsel süreçte farklı anlamlarla ilişkilendirildiği de görülmektedir. İlk çağlarda obezite, "Ana Tanrıça" simgesi aracılığıyla gücü ve kudreti temsil ederken, orta çağ ve rönesans dönemlerinde zenginliği sembolize etmiştir [46]. Ancak günümüzde obezitenin yaygınlığı, tarih boyunca görülen düzeylere oranla daha yüksektir [45].

## 2.2.2. Obezitenin epidemiyolojisi

1980'lerden bu yana dünya genelinde obez birey sayısı iki katına çıkmış durumdadır [47]. Günümüzde ise 650 milyondan fazla yetişkinin obez olduğu tahmin edilmektedir [48]. Obezite, birçok sağlık sorununu beraberinde getirerek dünya genelinde en yaygın ölüm nedenlerinden biri olarak kabul edilmektedir [49]. DSÖ obezitenin her yıl yaklaşık 2,8 milyon insanın ölümüne neden olduğunu bildirmektedir [50].

Bireylerin obezite oranlarını ölçmede kullanılan Beden Kitle İndeksi (BKİ), vücut ağırlığının metre cinsinden boyun karesine bölünmesiyle hesaplanır.  $BKİ \geq 25$  aşırı kilolu,  $BKİ \geq 30$  obez,  $BKİ \geq 40$  ise şiddetli obez olarak sınıflandırılır (Bkz.Tablo 2.7.). 1980-2015 yılları arasında dünya genelinde  $BKİ \geq 25$  olan bireylerde, erkeklerdeki oran %25,4'ten %38,5'e; kadınlarda %27,8'den %39,4'e yükselmiştir. Obezite oranı ise erkeklerde %5'ten %10,1'e; kadınlarda ise %8,9'dan %14,8'e yükselmiştir [51]. Obezite, kadın ve erkeklerde hızla artmaya devam ederken, kadınlarda ve yaşlı bireylerde daha yüksek prevalansa sahiptir. Ancak, bu artış oranları ülkelere, sosyoekonomik faktörlere, etnik kökenlere, cinsiyete ve yaşa göre değişiklik gösterebilir [52].

Yetişkinlik obezitesinin bir risk faktörü de çocukluk çağı obezitesidir. DSÖ verilerine göre, 1975'ten 2016'ya kadar olan süre zarfında 5-19 yaş arasındaki kilolu veya obez çocukların oranı %4'ten %18'e yükselmiştir (DSÖ, 2016). Önceleri yüksek gelirli ülkelerde

daha fazla görülen obez çocuk oranları, 2000'lerden sonra düşük ve orta gelirli ülkelerde artış göstermiştir [52].

Sağlık Bakanlığı'nın verilerine göre, Türkiye'de obez bireylerin oranı erkeklerde %13,7 iken kadınlarda %20,9'dur. Toplamda ise Türkiye nüfusunun %17'si obezdir (Sağlık Bakanlığı, 2015). Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK) tarafından yapılan incelemelerde, 15-24 yaş arası genç nüfusta obezite oranının 2016'da %3,8 iken, 2019 yılında %4,6'ya yükseldiği görülmüştür. Ayrıca, genç erkeklerde obezite oranı 2016 yılında %3,5 iken, 2019'da %4,8'e; genç kadınlarda ise bu oran %4,1'den %4,5'e yükselmiştir (TÜİK, 2021).

Obezitenin küresel ve ülkemizdeki yaygınlığı her geçen yıl artmaktadır. Obezitenin, birçok sağlık sorununu beraberinde getirmesi nedeniyle mortalite ve morbidite oranları da yüksektir. Bu sebeple, obezitenin önlenmesi büyük önem taşımaktadır. Bu amaçla, obezitenin altında yatan nedenleri anlamak ve bu nedenlere yönelik önlemler almak gerekmektedir.

### **2.2.3. Obezitenin etiyolojisi**

Obezite, temelde vücudun enerji homeostazının bozulmasıdır. Bu bozulmanın en belirgin nedeni, tüketilen enerjinin harcanan enerjiye denk gelmemesidir. Ancak, obezitenin ortaya çıkmasında etkili olan birden fazla faktör bulunmaktadır. Çevresel faktörler, sosyoekonomik durum, genetik etmenler ve davranış bozuklukları gibi çeşitli nedenler obezitenin gelişiminde rol oynar [53,54].

#### **2.2.3.1. Sedanter yaşam tarzı**

Sedanter yaşam tarzı teknolojinin gelişmesiyle birlikte bireylerin evde veya iş ortamında daha az hareket etmeye başlamalarını ifade eder. Örneğin, yürüme yerine araba kullanmak, bilgisayar ve televizyon başında geçirilen sürenin artması gibi faktörler sedanter yaşam tarzını teşvik eder. Fiziksel aktivitenin azalması, alınan kaloringin yeterince yakılamamasına neden olur, bu da enerji dengesinin bozulmasına ve vücuttaki yağ dokusu oranının artmasına yol açabilir [50].

#### **2.2.3.2. Sosyoekonomik faktörler:**

Geçmişte, bireylerin ekonomik düzeyi ne kadar yüksekse, kilo alma riskinin de o kadar arttığı düşüncesi yaygındı; ancak son yıllarda bu anlayış değişmiştir. Bu değişimin nedeni, kolayca ulaşılabilen ve ekonomik fiyatlı fast food gıdalarının yaygınlaşmasıdır [55].

Sosyoekonomik açıdan dezavantajlı bölgelerde, taze meyve ve sebzeye erişimin azalması, yüksek yağ ve şeker içeriğine sahip işlenmiş gıdaların yaygınlaşması, bu bölgelerde kilo sorununun ve birçok hastalığın artmasına neden olmuştur [56].

#### 2.2.3.3. Kadınlarda hamilelik ve menopoz:

Hamilelik sırasında alınan kiloların verilememesi, kadınlar için endişe faktörü olmuştur. Epidemiyolojik kanıtlar, çok sık olmasa da gestasyonel kilo alımının hamilelik sonrası kilo tutulumu ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Kadınlarda kilo alımı ile ilişkili diğer bir faktör olan menopozda ise östrojen seviyelerindeki düşüş, hormonal değişikliklerle artan abdominal yağlanma ile ilişkilendirilmiştir [57].

#### 2.2.3.4. Uyku

Uyku düzeni ve süresi, obezite ve aşırı kilo alımında risk faktörüdür. Günde 5 saatten az uyuyan bireylerde yeme davranışında bozulma, karbonhidrat tüketiminde artış, azalmış fiziksel aktivite, metabolik değişiklikler ve anorektik bir hormon olan leptin seviyelerinde azalma ile birlikte ghrelin seviyelerinde artış meydana gelebilmektedir [58].

#### 2.2.3.5. Obezitenin genetik edenleri

Obezite ve fazla kilo kalıtsal olma eğilimindedir ve genel olarak iki gruba ayrılabilir (Bkz.Tablo 2.6.).

| Sendromik Obezite                                                                                                                                                                                | Non Sendromik Obezite                                                                                                                             |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Prader Willi Sendromu</li> <li>• Bardet Biedl Sendromu</li> <li>• 16p11.2 Geni Silinmesi Sendromu</li> <li>• Albright kalıtsal osteodistrofi</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• MC4R eksikliği</li> <li>• LepR eksikliği</li> <li>• POMC eksikliği</li> <li>• PCSK1 eksikliği</li> </ul> |

**Tablo 2.6.** Genetik obezite örnekleri (MC4R: Melanokortin 4 reseptörü; LepR: Leptin reseptörü; POMC: Pre-proopiomelanokortin; PCSK1: Proprotein konvertaz 1) [59].

#### 2.2.3.6. Obezitenin diğer nedenleri

##### *Çevresel faktörler*

- Diyetle ilişkin içerik

- Fiziksel aktivitenin yetersizliği
- Yaşam tarzı

#### *Nöroendokrin obezite*

- Hipotalamik obezite (travma, tümör, kafa içi basıncında artma, ameliyat, enfeksiyon)

- Cushing Sendromu
- Hipotiroidizm
- Polikistik over (PCOS)
- Büyüme hormonu eksikliği

#### *İlaç kullanımı*

- Steroidler, antidepresanlar vb.

#### *Genetik bozukluklar (Bkz.Tablo 2.6.)*

#### *Hamilelik ve menopoz*

#### *Yeme bozuklukları ve psikolojik nedenler*

- Bulimia nevroza
- Stres
- Depresyon vb.

#### *Sosyoekonomik faktörler [60]*

### **2.2.4. Obezitenin sınıflandırılması**

Obezitenin sınıflandırılması, epidemiyolojik çalışmalarda yaygın olarak kullanılan Beden Kitle İndeksi (BKİ) ile yapılmaktadır. BKİ, kilogram cinsinden ağırlığın metre cinsinden boyun karesine ( $\text{kg/m}^2$ ) bölünmesiyle ölçülmektedir. DSÖ,  $30 \text{ kg/m}^2$ 'ye eşit veya daha büyük BKİ oranını obez olarak kabul etmektedir (Bkz. Tablo 2.7.) [61].

**Tablo 2.7.** BKİ ölçümlerine göre obezite sınıflandırması [61]

| Sınıflandırma                               | BKİ ( $\text{kg/m}^2$ ) |
|---------------------------------------------|-------------------------|
| Zayıf                                       | <18,5                   |
| Normal                                      | 18,5-24,9               |
| Kilolu                                      | 25,0-29,9               |
| Birinci derece obez                         | 30,0-34,9               |
| İkinci derece obez (Şiddetli obez)          | 35,0-39,9               |
| Üçüncü derece obez (Morbit obez)            | 40,0-49,9               |
| Dördüncü derece obez (Şiddetli morbit obez) | >50                     |

Obezitenin sınıflandırılmasında, bel çevresi ölçümü (Bkz. Tablo 2.8.) ve bel kalça oranı da sıklıkla kullanılmaktadır. Karın ve bel bölgesinde yağlanma, iç organ yağlanması ve birçok sağlık sorununun habercisi olabilir. Sağlık riski oluşturmaması için bel kalça oranının kadınlarda 0,85 cm, erkeklerde 0,90 cm'yi geçmemesi önerilmektedir [62]. Yağ dokusu birikimi cinsiyete göre farklılık gösterir. Erkeklerde sıklıkla android yani armut tipi yağ birikimi gözlenir; bu tip yağ, gövde ve üst vücutta birikir. Kadınlarda ise gynoid yani elma tipi yağ birikimi görülür; bu tip yağ alt vücut ve kalçada birikir. Vücutta biriken yağ oranının artması, kardiovasküler hastalıklar ve metabolik hastalıklar ile ilişkilendirilmiştir [63]

**Tablo 2.8.** Kadın ve erkekte bel çevresi ölçümü [43]

|                                       | <b>Kadın (cm)</b> | <b>Erkek (cm)</b> |
|---------------------------------------|-------------------|-------------------|
| <b>Normal yağ dağılımı</b>            | <80               | <94               |
| <b>Artmış-orta düzey yağ dağılımı</b> | 80-87,9           | 94-101,9          |
| <b>Yüksek yağ dağılımı</b>            | >88               | >102              |

Bireylerin vücut kompozisyonunu ve vücuttaki yağ dağılımını ölçmek için bilgisayarlı tomografi taraması, biyoempedans analizi, çift enerjili x-ışını absorpsiyometrisi gibi cihazlar kullanılmaktadır. Ancak, bu yöntemler obezite teşhisinde nadiren kullanılır. Obezitenin pandemi haline gelmesi ve sağlık açısından riskli obez bireylerin tedavi erişimine rahatça erişebilmeleri için obeziteyi "sağlıklı" ya da "sağlıksız" gibi alt sınıflara ayırmak, obeziteyi daha iyi anlamak ve tedavi erişimini kolaylaştırmak için önemli bir adımdır. Bu bağlamda, dört obezite fenotipi tanımlanmıştır: Metabolik olarak sağlıklı obez (MHO), metabolik olarak sağlıksız obez (MUO), normal kilolu obez (NWO), metabolik olarak sağlıksız normal kilolu obez (MONW) (Bkz. Tablo 2.9.). Ayrıca, obezitenin sarkopeni ile kombinasyonu, sarkopenik obeziteyi oluşturur. Sarkopeni, kas kaybını ifade eder ve obezite sonucu artan visceral yağ dokusu tarafından üretilen inflamatuvar sitokinler, kas katabolizmasını artırabilir [66].

**Tablo 2.9.** Obezite fenotipleri [64,65,66]

|             |                                                                                                                                                                  |
|-------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>MHO</b>  | BKİ > 30 Bel çevresi > 90<br>Normal lipid ve kan basıncı profili<br>İyi bir insülin duyarlılığı<br>Düşük inflamasyon<br>Genelde genç, iyi fiziksel aktivite [65] |
| <b>MUO</b>  | BKİ ≥ 30, yüksek yağ oranı<br>Yüksek viseral yağ kütlesi<br>Atroskleoz, T2D, insülin direncine yatkın [66]                                                       |
| <b>NWO</b>  | Normal BKİ, yüksek yağ oranı<br>Yağsız kütlede azalma<br>Yüksek kan basıncı, artmış<br>kardiyometabolik risk [64]                                                |
| <b>MONW</b> | Normal BKİ, yüksek yağ oranı<br>Artmış diyabet ve kardiyovasküler hastalık riski<br>Dislipidemi, insülin direnci, hiperinsülinemi [65]                           |

### 2.2.5. Obezitenin komplikasyonları

Obezite, bulaşıcı olmayan hastalıkların önde gelen nedenlerinden biridir. Obezite, doğrudan veya dolaylı olarak çeşitli sağlık sorunları ile ilişkilidir ve bu nedenle yaşam kalitesini olumsuz etkileyebilir. Ayrıca, obezite yetişkinlikte sakatlığa veya erken ölüme yol açabilir [67]. Kronik hastalıklar arasında diyabet, kanser, hipertansiyon, kardiyovasküler hastalıklar obezite ile doğrudan ilişkilidir. Aynı zamanda, obezite insülin direnci, dislipidemi gibi olumsuz sağlık koşullarıyla da bağlantılıdır [68]. Obezitenin etkilerini azaltmak için sağlıklı yaşam tarzı değişiklikleri ve tedavi yöntemleri önemli bir rol oynamaktadır.

#### 2.2.5.1. Kanser

Aşırı vücut ağırlığının kansere bağlı ölümleri arttırdığına dair birçok bilimsel kanıt bulunmaktadır. Obez bireylerde, özellikle kolon, rektum, meme, pankreas, böbrek, ve yemek borusu gibi bazı kanser türlerine yakalanma riski artmaktadır. Ayrıca, kilo vermenin özellikle meme kanseri riskini azalttığı gözlemlenmiştir [68]. Bu nedenle, sağlıklı bir kilo koruma veya kilo kaybı, kanser riskini azaltma açısından önemli bir strateji olabilir.

### 2.2.5.2. Kardiyovasküler hastalıklar

Obezite kardiyovasküler hastalıkların (KVH) gelişiminde önemli bir risk faktörü olarak bilinir. Obezite, hipertansiyon, koroner arter hastalığı gibi durumlarla sık sık ilişkilidir ve tek başına miyokardiyal yapıyı ve pompa performansını etkileyebilir [54]. Obez bireylerde görülebilen kardiyovasküler hastalıklar arasında şunlar yer alır:

- Aterosklerotik koroner hastalık
- Kardiyomiyopatiler
- Kalp yetmezliği, aritmi
- Ani ölüm, felç
- Venöz tromboembolik hastalık [69]

Bu nedenle, obezitenin önlenmesi ve tedavisi, kardiyovasküler sağlığı koruma açısından büyük önem taşır.

### 2.2.5.3. Obezite ve hamilelik

Hamilelik sırasında obezitenin hem anne hem de çocuk için kısa ve uzun vadeli olumsuz sonuçları vardır. Obezite kısırlık sorunlarına neden olur ve erken gebelik döneminde spontan gebelik kayıplarına ve konjenital anomalilere neden olur. Metabolik açıdan obez kadınlarda erken gebelikte insülin direnci artar ve bu durum klinik olarak geç gebelikte glikoz intoleransı ve fetal aşırı büyüme olarak kendini gösterir [70].

### 2.2.5.4. Tip 2 diyabet

BKİ artışı, vücut ağırlığı ve vücut yağ oranındaki artış, özellikle üst vücut yağ oranında veya miktarında artış, T2D için bir risk faktörüdür. 25-40 yaş arasında uzun süreli obezite ile yaşlı bireylerde oluşan obezite karşılaştırıldığında, genç ve uzun süreli obez bireylerde T2D geliştirme riskinin daha yüksek olduğu gözlemlenmiştir. Bu bağlamda, kilo kaybı, bariatrik cerrahi gibi tedavi yöntemlerinin glukoz toleransını normale çevirerek, prediyabetin diyabete dönüşme riskini azalttığı tespit edilmiştir [71].

Obeziteye bağlı olarak ortaya çıkan diğer sağlık sorunları şunlardır:

- Obstrüktif uyku apnesi
- Safra kesesi rahatsızlıkları
- Alkolden bağımsız karaciğer yağlanması
- Gut hastalığı
- Osteoartrit [71]

### 2.3. Eser Elementler

Eser elementler, vücut ağırlığının yaklaşık %0.01 'inden azını oluşturan mikro besinlerdir ve temel olarak çeşitli vitaminler ve enzimlerin bileşenleri olarak görev yapmaktadırlar [72,73]. Bu elementler, gıdalardan, içme suyundan veya çevresel kaynaklardan elde edilebilir. İnsan vücudu homeostazını sürdürmede etkili olan 20'den fazla eser element içermektedir, bunlar arasında demir, bakır, selenyum, çinko, krom gibi önemli elementler bulunmaktadır [73]. Bu eser elementler, lipid metabolizması, oksidatif stres, inflamasyon, hücre ve doku metabolizması gibi birçok biyolojik ve fizyolojik süreçte önemli rol oynamaktadır.

Eser elementler, diyetin sadece %5 'ini oluştururlar. Ancak, bu elementlerde aşırı alım, vücutta toksik etkiler yaratabilir [74] Ayrıca, havada, suda, toprakta ve yiyeceklerde bulunan elementlere gereğinden fazla maruz kalmak ya da bu elementlerin vücutta yeterince bulunmaması, metabolik, nörodejeneratif veya otoimmün hastalıkların başlangıcıyla ilişkilendirilebilir [75].

Eser elementler, literatürde özellikle Tip 2 Diyabet (T2D), kardiyovasküler hastalıklar ve kanserle yakından ilişkilendirilmişlerdir [76]. Bu sağlık sorunları dünya genelinde ciddi bir halk sağlığı sorunu oluşturmakta ve bu bağlamda eser element düzeylerinin önemi giderek daha fazla anlaşılmaktadır. Buradan yola çıkarak çalışmamız, diyabet ve obezite gibi önemli sağlık sorunlarına odaklanarak, serum eser element seviyeleri ile bu olumsuz sağlık koşulları arasındaki potansiyel ilişkiyi açıklamayı amaçlamaktadır.

#### 2.3.1. Bakır

##### 2.3.1.1. Bakır ve biyolojik fonksiyonları

Bakır (Cu), atom numarası 29 ve ortalama moleküler ağırlığı 63.55 olan bir elementtir. Elektron konfigürasyonu 3d4s'dir ve periyodik tablonun XI grubunda IV. periyotta yer alır. Bu ağır element, bir dizi fizyolojik süreçte rol oynar, bunlar arasında demir (Fe) homeostazı, anjiyogenez ve enerji metabolizması bulunmaktadır.

Cu, birçok enzim fonksiyonunda kofaktör olarak görev yapar. Yüksek redoks potansiyeli, oksijene elektron transferini kolaylıkla mümkün kılar [77]. Cu'nın oksidoredüktaz aktivitesine sahip enzimlerle kofaktör olarak görev yapabilmesi, oksidasyon durumunun  $Cu^{1+}$ 'dan  $Cu^{2+}$ 'ye değişebilmesinden kaynaklanır [78]. Sonuç olarak, ökaryotlarda oksijen metabolizması ve oksijen radikali detoksifikasyonu için Cu'a ihtiyaç duyulduğu bildirilmiştir [79].

Seruloplazmin (Cp), bakır tarafından aktive edilen bir oksidaz aktivitesine sahiptir ve  $Fe^{2+}$ 'yi  $Fe^{3+}$ 'e dönüştürür. Bu dönüşüm, demirin plazmada transferrin aracılığıyla taşınması için kritiktir, bu da bakırın demir homeostazındaki etkin rolünü gösterir. Bakırın güçlü redoks etkisi, hücrel sinyalizasyon, membran reseptörü-ligand etkileşimlerinin modülasyonu, kinaz ve ilgili fosfataz reaksiyonlarının kontrolü, çekirdekteki gen ekspresyonu gibi birçok fizyolojik süreçte etkili olmasına neden olmuştur. Ayrıca, sinir sisteminde miyelinizasyon ve sinaptik işlevlerde önemli bir rol oynamaktadır [78].

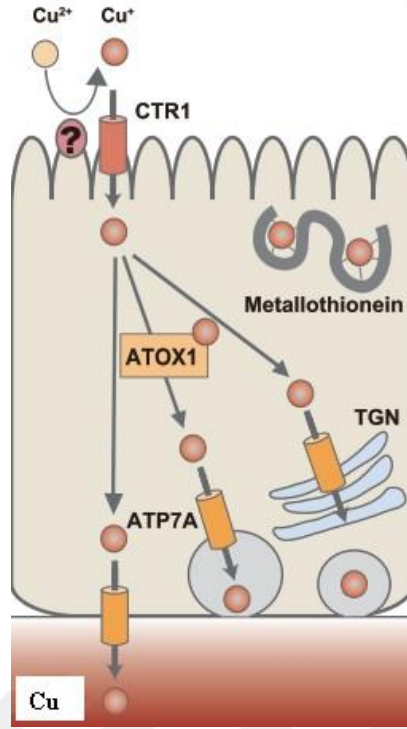
Bu elementin çeşitli biyolojik süreçlerdeki karmaşıklığı ve etkileşimleri, vücutta oynadığı çok yönlü rolü daha iyi anlamamıza katkı sağlamaktadır.

### 2.3.1.2. Bakır metabolizması

Cu, temel olarak gıdalardan ve içme suyundan alınır. İnsanlar için önerilen günlük bakır alım miktarı, genellikle 1.5 mg'dan az olmalıdır. Bu miktar, günlük 0.8 mg bakırın fizyolojik fonksiyonları sürdürmek için yeterli olmasından kaynaklanmaktadır. Besinlerin sindirilmesini takiben, bakır enterositler tarafından bağırsak mukozasından emilir ve kan plazmasına serbestlenir [80].

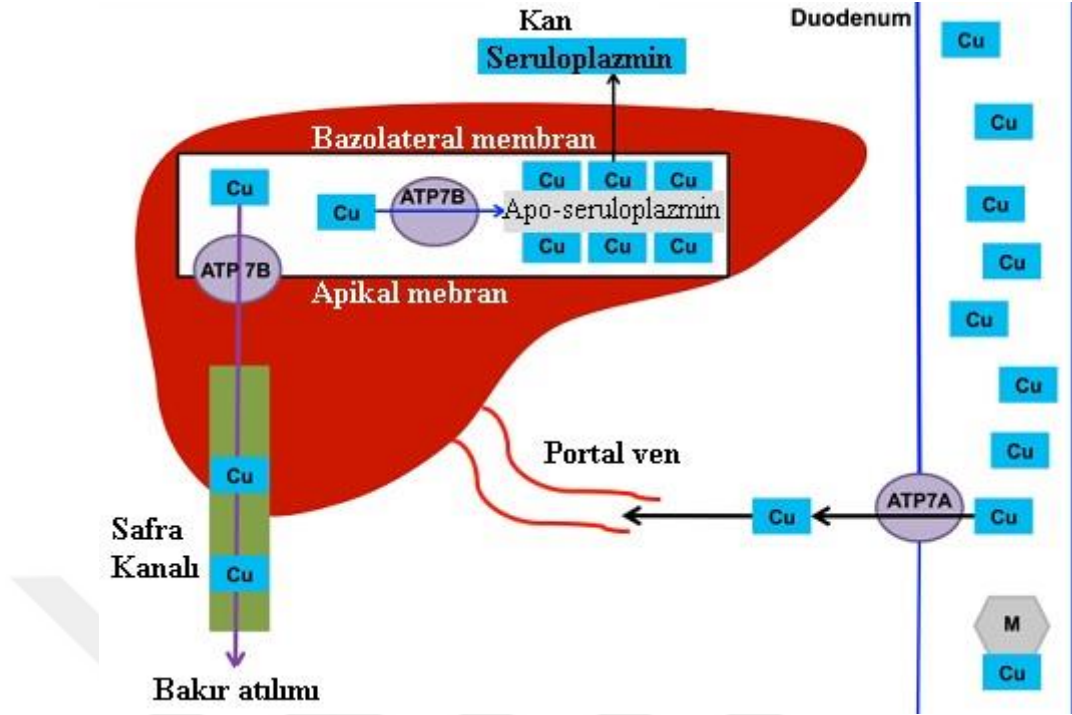
Cu'nun vücuttaki ana depo organı genellikle karaciğerdir. Karaciğer, bakırın kan dolaşımı yoluyla periferik organlara dağıtılmasında veya safra yoluyla vücuttan atılmasında önemli bir rol oynar [81]. Bakırın organizmaya dağılımı iki aşamada gerçekleşir: ilk olarak, albümin ve transküperin aracılığıyla karaciğer ve böbreklere; ikinci olarak, seruloplazmin aracılığıyla karaciğerden kalp, akciğer, beyin gibi diğer dokulara ve organlara taşınır [80].

Bağırsak mukozasındaki enterositlerde, bakırın  $Cu^{2+}$  formu bir dizi redüktaz tarafından indirgenir ve plazma zarında bulunan Cu taşıyıcı 1 (CTR1) tarafından emilir. Daha sonra Cu, Cu şaperon antioksidan 1'e (ATOX1) aktarılır ve portal vene taşınım için ATP7A'ya ulaştırılır. ATP7A, bakırı portal kana ekzositoz yapmak için trans-golgi ağına (TGN) veya veziküllere taşıyabilir ya da doğrudan bazolateral membranda bakır ihraç edebilir. İhraç edilen bakır tekrar karaciğere taşınır (Bkz. Şekil 2.4.) [82]. Serbest bakırın sitozolik konsantrasyonları, metallothionein gibi metal süpürücü sistemler tarafından düşük seviyelerde tutulur [83].



**Şekil 2.4.** Enterositlerde bakır emilimi [84]

Bakır, enterositlerden çıktıktan sonra  $\text{Cu}^{1+}$ 'dan  $\text{Cu}^{2+}$ 'ye dönüştürülür. Ardından, albümin ve  $\alpha_2$  makroglobülinle bağlanarak karaciğere iletilir. Yeni emilen bakır, hepatositlerde bulunan bir redüktaz tarafından indirgenir ve CTR1 tarafından hepatositlere taşınır. ATP7B (ATP7A homoloğu),  $\text{Cu}^+$ 'ı trans-golgi ağına (TGN) taşır. Bu süreç, Cp ve diğer kuproproteinlerin biyosentezinin desteklenmesine katkıda bulunur. İhtiyaçtan fazla bakır, hepatositin kanaliküler membranına kayar ve bu da bakırın safraya atılmasına izin verir. Biliyer bakır, safra tuzları ile kompleks oluşturarak dışkı yoluyla atılır (Bkz. Şekil 2.5.) [85]



Şekil 2.5. Karaciğerde bakır metabolizması (M:metallothionein) [86]

### 2.3.1.3. Bakır eksikliği/fazlalığı

Cu, bir ağır metal olup toksik sınırı  $10\mu\text{M}$ 'dir. Düşük konsantrasyonlardaki Cu iyonları, biyolojik sistemlerin devamlılığını sürdürmek için yeterlidir. Ancak, Cu eksikliği ya da fazlalığı akut veya kronik hastalıklara neden olabilir [87].

Yetersiz Cu alımı özellikle kardiyovasküler hastalıklar gibi çeşitli olumsuz sağlık koşullarıyla ilişkilidir. Düşük Cu alımı, kan basıncının artmasına, kan pıhtılaşmasındaki azalmaya, damar tıkanıklığına, anemiye ve inflamasyona neden olabilir [88]. Cu'nun toksik miktarda alımı ise öncelikle karaciğerde etkisini gösterir. Toksikite belirtileri, karaciğerde depolanan Cu miktarı artana kadar ortaya çıkmaz. Akut doz aşımının ilk belirtisi genellikle metalik tat değişiklikleri, ardından gastrointestinal sıkıntılardır. Toksikite arttıkça koma ve ölüme kadar gidebilir. Karaciğerdeki belirtiler genellikle maruziyetten sonraki 1-3 gün içinde ortaya çıkar. Bu belirtiler arasında sarılık, karaciğer yetmezliği ve serum amino transferaz düzeyinde belirgin yükselme gözlenir [89].

Cu'nun ana depo noktası karaciğer olmasına rağmen, başka birçok dokuda da depolanabilir. Beyin, özellikle beyincik, korteks, hipotalamus, hipokampus ve substantia nigra gibi bölgelerde de depolanır. Bu dokularda bakır birikimi, nörodejenerasyona neden olabilir, en iyi örneklerinden biri Wilson hastalığıdır [89]. Wilson hastalığı, ATP7B

genindeki mutasyon nedeniyle bakırın taşınamamasına bağlı olarak dokularda bakır birikimi ile karakterizedir [87]. Bu hastalık genellikle karaciğer rahatsızlıkları ile kendini gösterirken, bazı hastalarda nörolojik veya psikiyatrik belirtiler de görülebilir [89].

Diyetteki Cu eksikliği, yüksek serum kolesterolü ve yüksek trigliserit düzeyleri ile ilişkilendirilebilir ve non alkolik karaciğer hastalığına yol açabilir. Ayrıca, kötü huylu veya iltihaplı dokularda Cu seviyelerinin yükseldiği gösterilmiştir [90].

#### **2.3.1.4. Bakır ve obezite ilişkisi**

Obezite ve Cu ilişkisi, son yıllarda yapılan araştırmalarla giderek daha fazla ilgi çekmektedir. Yapılan çalışmalardan biri, Lima ve arkadaşlarının 2006 tarihli çalışmasıdır. Bu çalışma, obezite ile Cu plazma konsantrasyonları arasında bir ilişki olduğunu ortaya koymaktadır, özellikle obez erkeklerde Cu plazma düzeylerinin kontrol gruplarına göre daha yüksek olduğu gözlemlenmiştir [91]. Blażewicz ve arkadaşları, 2013 yılında yaptıkları çalışmada, lipid metabolizması ile ilişkilendirilen obezite durumunda Cu plazma düzeylerindeki değişikliklere dikkat çekmişlerdir. Bu çalışma, obezitenin, Cu metabolizmasını etkileyerek plazma düzeylerinde belirgin bir artışa neden olabileceğini öne sürmektedir [92]. Tinkov ve arkadaşları ise 2021 yılında obez kadınlarda serum eser element düzeylerini inceledikleri bir çalışma gerçekleştirmiştir. Bu çalışmada, obez bireylerde yüksek BKİ ile ilişkilendirilen daha yüksek serum eser element düzeyleri tespit edilmiştir. Ayrıca, obez deneklerdeki serum Cu düzeylerinin kontrol grubuna göre %3 daha yüksek olduğu belirlenmiştir [93].

Bu bulgular, obezitenin Cu metabolizması üzerinde etkili olabileceğini ve bu etkileşimin, obezite ile ilişkilendirilen diğer sağlık sorunlarını anlamamıza katkı sağlayabileceğini düşündürmektedir. Obezite ve Cu ilişkisi üzerine daha fazla araştırma, bu alanın daha derinlemesine anlaşılmasına ve potansiyel sağlık stratejilerinin geliştirilmesine katkıda bulunabilir.

#### **2.3.1.5. Bakır ve tip 2 diyabet ilişkisi**

Cu'nun T2D başlangıcındaki spesifik etkisi henüz net olarak kanıtlanmasa da, eser elementlerin dengesi ve insülin metabolizması arasındaki karmaşık ilişkiler giderek daha fazla ilgi çekmektedir [88]. Yapılan araştırmalar, Cu'nun insülin direnci ve diyabetle alakalı oksidatif stresle ilişkilendirilebileceğini göstermektedir. Ayrıca, Cu'nun yanı sıra demir,

krom, selenyum, çinko gibi elementlerin, insülin duyarlılığını arttırabileceği üzerinde durulmaktadır [94].

2017'de hepatik hücreler üzerinde yapılan bir araştırmada, normal Cu konsantrasyonunda bulunan ATP7B'nin aktivitesinin, glukagon ve insülin hormonlarının seviyelerine bağlı olduğunu ortaya koymuştur [95]. İnsülinin, ATP7B'nin düzenlenmesi aracılığıyla karaciğerdeki Cu seviyelerini azalttığı belirlenmiştir. Bu durum, karaciğerdeki Cu birikiminin azalmış insülin seviyeleri ile ilişkilendirilebileceğini ve hastalarda Cu düzeyindeki artışın hiperglisemiye neden olabileceğini göstermektedir. Kronik hiperglisemi, plazmadaki Cu bağlayıcı Cp ve serum albümin gibi proteinlerin Cu bağlama yeteneklerini bozarak oksidatif stresi artırabilir [96].

Diyabetik bireylerde yüksek Cu seviyelerinin diğer bir nedeni, Cu taşıyan seruloplazmin (Cp) proteininin inflamasyon ve diyabet sırasında artmış olmasıdır. Yüksek Cp düzeyleri, genel Cu seviyelerinde bir artışa yol açabilir ve bu durumun diyabetik süreçlerdeki etkileşimleri anlamamıza katkı sağlayabilir [97]. Bu bağlamda, Cu metabolizmasının T2D patofizyolojisi üzerindeki potansiyel etkileri daha fazla araştırmayı gerektirmektedir.

## **2.3.2. Demir**

### **2.3.2.1. Demir ve biyolojik fonksiyonları**

İnsan vücudundaki demir (Fe), hayati bir mineral olup 2-3 gram aralığında bulunur ve bu miktarın çoğunluğu hücre içinde yer alır. Vücuttaki Fe'in %60-80'i hemoglobin ve miyoglobin gibi heme içeren bileşenlere ve çeşitli hem olmayan proteinlere ile enzimlere bağlıdır. Geriye kalan %20-40'lık bir kısım ise ferritin (FT), hemosiderin gibi özel demir depolama proteinlerine bağlıdır. Ayrıca, vücut dışındaki Fe'in %0,1'i, serumdaki Fe taşıma proteini olan transferrine bağlanarak taşınır [98].

Fe, bir dizi kritik biyolojik süreçte önemli rol oynar. Oksijenin taşınması ve homeostazında, solunum süreçlerinde ve biyomoleküler sentezde görev alan proteinlerde bulunur. Aynı zamanda hücre canlılığının sürdürülmesinde kilit bir rol oynar; nükleik asit metabolizması ve onarımında yer alan birçok proteinin temel bileşenidir [99]. Fe, ribonükleotid redüktaz gibi DNA sentezinde kofaktör olarak görev alırken, sitrik asit döngüsü ve elektron taşıma zinciri gibi birçok temel süreçte ATP üretiminde de kofaktör olarak bulunur [100].

Bu çeşitli biyolojik rolleri, Fe'in vücutta dengeli bir şekilde düzenlenmesini gerektirir. Ayrıca, Fe eksikliği veya fazlalığının bir dizi sağlık sorununa yol açabileceği ve bu nedenle Fe metabolizmasının dikkatlice düzenlenmesi gerektiği bilinmektedir.

Fe, biyolojik sistemlerde oksidasyon-redüksiyon (redox) reaksiyonlarına doğrudan katılımıyla önemli bir rol oynar. Geçiş metali özelliğinde olan Fe, eşleşmemiş elektronlara sahip olması nedeniyle redoks reaksiyonlarında çok yönlü bir katılımcıdır [101].

Fe, -2'den +7'ye kadar farklı oksidasyon durumlarında bulunabilir. Canlı hücrelerde en yaygın bulunan Fe türleridir [102]. Fe'in farklı oksidasyon durumları, birçok liganda bağlanabilme yeteneğine sahip olmasına olanak tanır.

Bu özellik, Fe'in istenmeyen reaksiyonlara, özellikle reaktif oksijen türlerinin (ROS) oluşumuna katılmasına neden olur. Bu reaksiyonlara örnek olarak hidrojen peroksit ( $H_2O_2$ ) ve ferröz demirin hidroksil radikali ürettiği Fenton reaksiyonu verilebilir. Ayrıca, süperoksit varlığında Fenton reaksiyonu tarafından üretilen ferrik demir daha sonra tekrar ferröz demire indirgenebilir. Bu döngüye Haber Weiss reaksiyonu denir ve büyük miktarda hidroksil radikali üretebilir. Fe aynı zamanda lipid ROS oluşumunu da katalize edebilir [101].

Organizmada, Fe anatomi ve fizyolojinin ayrılmaz bir parçasıdır, ancak biyoyararlanımı sınırlıdır. Bu nedenle, Fe depoları vücutta sıkı bir şekilde düzenlenir [99].

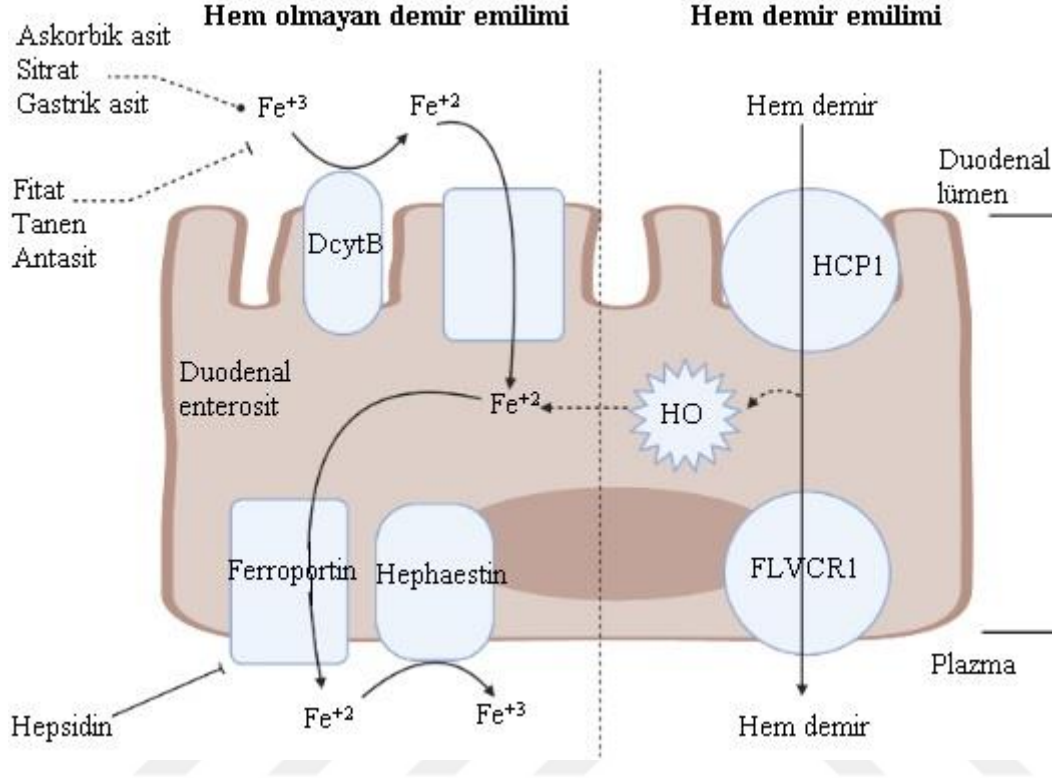
### 2.3.2.2. Demir metabolizması

Fe, yaşamın temel bir elementidir ve genellikle diyetle alınarak bağırsaklardan emilir. Besinlerde iki temel Fe formu bulunur: hem Fe ve hem olmayan Fe. Hem Fe, özellikle hayvansal ürünlerde, özellikle kümes hayvanları ve balıkta bulunan hemoglobin (Hb) ve miyoglobin kaynaklıdır ve kolayca emilir. Hem olmayan Fe ise bitkisel kaynaklarda bulunsada emilimi daha zordur [103].

Fe, çoğunlukla ince bağırsakta emilir. Emilen Fe, apikal fırça kenarlı zar ve enterositlerin bazolateral zarından geçerek dolaşıma katılır. Hem olmayan Fe, fırça kenarlı zar aracılığıyla iki değerlikli metal iyon taşıyıcı 1 (DMT1) ile ferröz formunda geçer. Diyetle alınan çözünmeyen ferrik Fe, duodenal sitokrom B (DcytB) enzimi tarafından ferröz Fe'e indirgenerek emilir. Hepsidin adlı hepatik peptit hormon, Fe çıkışını kontrol eden ferroportini düzenler [103]. Ardından, hem olmayan Fe, ferroportin 1 (FPN1) aracılığıyla bazolateral membrandan geçerek dolaşıma katılır [104].

Hem Fe'in emiliminde, hem taşıyıcı protein (HCP1) hem de doğrudan enterosit içine taşıyan mekanizmalar yer alır. Bu süreçte, hem Fe, FLVCR1 aracılığıyla plazmaya

salınabilir veya hem oksidaz (HO) enzimi ile tekrar ferröz Fe'e dönüştürülebilir (Bkz. Şekil 2.6.) [103].



**Şekil 2.6.** Hem Fe ve hem olmayan Fe'in enterositlerde emilimi [103]

Fe, poli(rC) bağlayıcı protein (PCBP) tarafından ya ferritin içinde depolanmak ya da metabolizmada kullanılmak üzere taşınır. Fe'nin hücre dışına çıkışı ferroportin (FPN) aracılığıyla gerçekleşir. Daha sonra, hephaestin (HEPH) tarafından ferrik demire oksitlenir. Dolaşımında, Fe, transferrin (Tf) tarafından bağlanarak taşınır ve transferrin reseptörü 1 (TfR1) yoluyla dokulara iletilebilir. Transferrin ve ferrik demir hücre içine alındığında endositoz yoluyla ayrışır. Six transmembrane protein of prostate (STEAP), ferröz Fe'i indirgeyerek ve ferröz Fe'i sitozole sokarak bu sürece dahil olur [99].

### 2.3.2.3. Demir eksikliği ve fazlalığı

Vücutta yeterli Fe seviyelerinin bulunması, enerji alımı, oksijen taşınması gibi hayati süreçlerin düzenli işleyişi için önemlidir. Fe seviyelerinin yeterli olup olmadığını belirlemek için transferrin doygunluğu (TSAT) incelenir. TSAT %20'nin altındaysa Fe eksikliği, %40'ın üzerindeyse demir fazlalığı görülür [105].

Fe homeostazı, hepsidin-ferroportin (FPN) ekseninde dengelenir. Bu eksen, Fe düzenleyici protein (IRP) veya Fe'e duyarlı element (IRE) olarak bilinir ve olası disfonksiyonlar demir eksikliği ya da fazlalığına neden olabilir [106]. Karaciğerde üretilen hepsidin, plazmada dolaşarak FPN'e bağlanır ve onun bozunmasına neden olarak FPN'nin aktivitesini düzenler. FPN, karaciğer, duodenal mukoza ve makrofajlarda eksprese edilir; bu dokularda Fe'nin Emilimi, depolanması ve geri dönüşümü üzerinde rol oynar.

Fe yeterliyse, karaciğerde hepsidin üretilir ve diyetle alınan fazla Fe'in Emilimi engellenir. Ancak, Fe depoları boşaldığında hepsidin üretimi azalır ve ferroportin aracılı Fe transferi devam eder. Bu nedenle hepsidin-FPN ilişkisi, demir homeostazındaki kritik bir dengeyi temsil eder [105].

Fe metabolizması bozukluğu sonucunda, hem Fe eksikliği hem de Fe fazlalığı görülebilir. Düşük egzersiz kapasitesi ve düşük yaşam kalitesi ile ilişkilendirilen kalp yetmezliği olan hastalarda Fe eksikliği gözlemlenmiştir. Fe eksikliği, yüksek koroner arter hastalığı ve miyokart enfarktüsü insidansı ile ilişkilendirilmiştir. Bu durumun, söz konusu hastalarda yüksek ölüm oranlarına neden olabileceği tespit edilmiştir. Ayrıca, Fe eksikliği anemiye yol açabilir. Ancak kanser, kronik inflamasyon gibi durumlar da kronik hastalıkların anemisine sebep olabilir [98]. Fe eksikliği anemisinin önemli bir belirleyeni ferritin seviyeleridir. Anemi varlığında ferritin düzeyleri genellikle <10-12 mg/L olarak kabul edilir. Bu durum, yorgunluk, ağız kuruluğu, saç dökülmesi gibi belirtileri içerebilir. Ayrıca, Fe eksikliği yaşlılarda kalp yetmezliğine veya anginaya neden olabilir [106].

Fe eksikliği ve fazlalığı vücutta çeşitli olumsuz sağlık etkilerine neden olabilir. Örneğin, uzun süreli hepsidin eksikliği, aşırı Fe birikimine yol açabilir. Hepsidin sinyal yolunun genetik olarak bozulması, kalıtsal hemokromatoz adı verilen duruma sebep olabilir. Hepsidin yetersizliği, kontrolsüz Fe Emilimine neden olarak günde 8-10 mg'a kadar demir Emilimine neden olur. Bu durumda, transferrin Fe bağlama kapasitesi tükenir ve karaciğer, pankreas, kalp parankimi gibi dokularda redoks aktif ve toksik serbest demir (NTBI) birikmesine yol açar [106].

Fazla Fe'in dokularda birikmesi, çeşitli hastalıklara yol açabilir. Fe metabolizma bozuklukları, obezite, T2D, NAFLD gibi durumları tetikleyebilir [98]. Ayrıca, Fe aşırı yüklendiğinde, Fenton ve Haber Weiss ROS üretimi artar. Bu durum, oksidatif stresin artışına neden olarak kalp yetmezliği, ateroskleroz, koroner arter hastalığı gibi patolojik durumları tetikleyebilir [108].

#### 2.3.2.4. Demir ve obezite

Obezite, kronik hastalık, yaşlanma gibi durumlar düşük Fe düzeyi ile ilişkilendirilmiştir. Fe, bağışıklık sisteminde önemli bir rol oynadığından, yetersizliği obezite ve yaşlanmada bir risk faktörü olabilir [109]. Obezite ve Fe eksikliği arasındaki ana mekanizma, obez bireylerdeki düşük dereceli sistemik inflamasyonla ilişkilidir.

İnterlökin 6 ve tümör nekroz faktörü alfa gibi birçok proinflamatuvar sitokin, yağ dokudan salgılanır. Obez bireyler normal bireylerle karşılaştırıldığında, serum hepsidin ve interlökin 6 değerlerinin obez bireylerde daha yüksek olduğu gözlemlenmiştir. Karaciğerde sentezlenen hepsidin, proinflamatuvar sitokinleri uyarır. Sonuç olarak, yüksek serum hepsidin seviyeleri ve yüksek inflamasyon düşük Fe emilimi ile ilişkilendirilmiştir [110].

Obezite ve Fe eksikliği sık görülen iki durumun tesadüfi olmadığı, aynı zamanda moleküler düzeyde bağlantıları olduğu bulunmuştur [111]. Obezite, Fe metabolizması döngüsünü birçok adımında etkiler. Obez hastalarda, duodenum enterositlerinde apikal membranda DMT1 yoğunluğu artar, ZIP14 ve 8 yardımcı taşıyıcılar azalır. HO1 seviyeleri hücre içinde ve bazal membranda yükselirken, CP ve FLVCR artar; FPN1, BCRP ve HEPH azalır. Dolaşımdaki ferritin seviyeleri artar. DMT1'de artış ve ZIP14'te azalma ile birlikte miyosit ve hepatosit transferrin reseptör yoğunluğu artar. Ayrıca, hepatositlerde NCOA4 azalırken ferritin yıkımını önler, HEPH ve FPN1 azalır, dolaşıma gönderilen  $Fe^{2+}$ 'ı azaltır. Makrofajlardaki değişiklikler arasında, hemopeksin, Hp ve CD163'teki artış; hem gruplarını ve hemoglobini alma kapasitesindeki artışa işaret eder. Aynı zamanda, FPN1'de bir azalma ile CP'de bir artış, dolaşıma salınan  $Fe^{2+}$ 'da bir azalmaya neden olabilir [112].

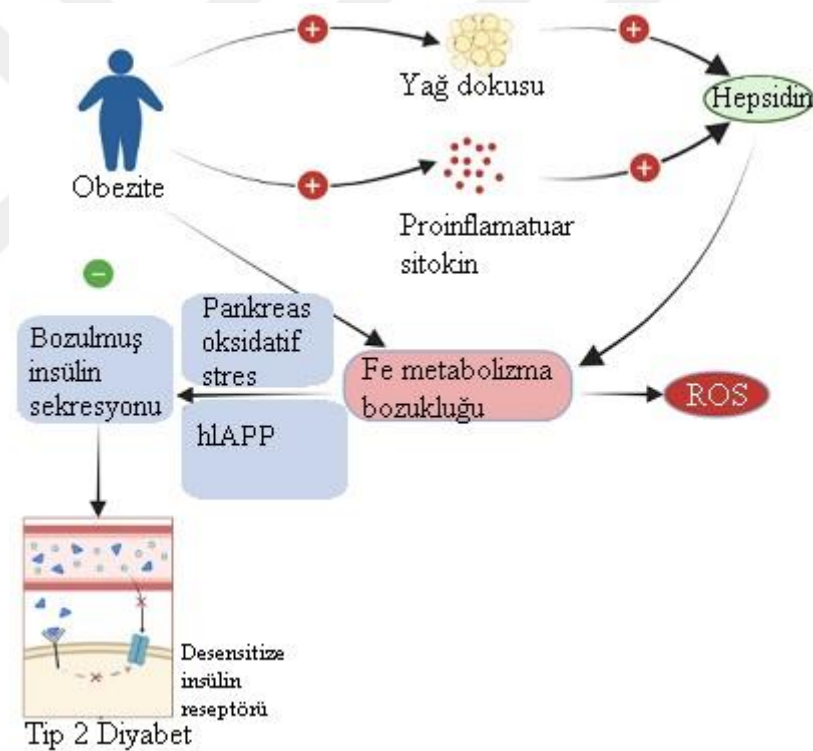
#### 2.3.2.5. Demir ve tip 2 diyabet

Yetişkin bireylerin vücudunda ideal Fe miktarı 60g/dL'dir. T2D hastalarında gözlemlenen Fe metabolizması ile ilgili değişiklikler, vücuttaki Fe seviyelerinin artmasının yarattığı oksidatif stresin pankreas hücrelerinde oluşturduğu hasarlar üzerinde derinlemesine bir etki yapabilir. Bu durum, karaciğerin insülin kullanma yeteneğindeki azalmayı ve glukoneogenezdeki zayıflamayı içeren patofizyolojik mekanizmaları tetikleyerek T2D'in gelişimine katkıda bulunabilir [113].

Ferröz Fe, redoks aktif bir özelliğe sahiptir ve pankreas beta hücrelerinde Fenton benzeri reaksiyonlar aracılığıyla lipidlerin oksidasyonuna neden olarak ROS üretimini artırabilir. Bu durum, DNA ve protein oksidasyonunu artırarak insülin sentezi, salgılanması ve hücre apoptozu üzerinde olumsuz etkiler yaratabilir. ROS aynı zamanda insülin gen

ekspresyonunu düzenleyen kritik transkripsiyon faktörleri, örneğin pankreatik ve duodenal homebox 1 (PDX1) ve V-Maf avian musculoaponeurotic fibrosarkoma onkogen homolog A(Maf-A) üzerinde etkili olabilir.

Fe fazlalığı, ferroptoz yoluyla beta hücre kaybını tetikleyebilir, bu da apoptotik olmayan hücre ölüm mekanizmasıdır. Bu uyarım, glutatyon (GSH) tükenmesine bağlı olarak lipit ROS birikimi ve ardından glutatyon peroksidaz 4 (GPX-4) inhibisyonu ile sonuçlanabilir. T2D hastalarında ve metabolik sendromu olan bireylerde artmış ferritin düzeyleri gözlemlenmiştir [115]. T2D hastalarında yüksek demir depolarını gösteren belirteç ferritin seviyeleri, diyabetik retinopati ile ilişkilendirilmiştir [114]. Bu nedenle, Fe metabolizması bozuklukları ile T2D arasındaki kompleks ilişkiyi anlamak, hastalığın önlenmesi ve yönetiminde yeni stratejiler geliştirmek için önemlidir (Bkz. Şekil 2.7.).



**Şekil 2.7.** Obezite ve T2D durumlarında Fe metabolizmasına genel bakış (hIAPP: İnsan adacık amiloid polipeptidi)[116]

### 2.3.3. Manganez

#### 2.3.3.1. Manganez ve biyolojik fonksiyonları

Manganez (Mn), yaygın olarak kayalarda, suda, toprakta ve yiyeceklerde bulunan, yer kabuğundaki en yaygın 12. elementtir. Bu element, insanlar için önemli bir eser element

olarak kabul edilir ve insanlarda Mn alımının başlıca kaynağı diyetir. Pirinç, fındık, badem, ceviz, buğday, yulaf ve baklagiller gibi gıdalarda Mn bulunurken, baklagiller en yüksek Mn düzeyine sahip besinler arasında yer alır. Ayrıca, yeşil yapraklı sebzeler, deniz ürünleri, çay ve çikolata gibi gıdalarda da Mn bol miktarda bulunmaktadır [117,118].

Mn, organizmada iskelet sistemi gelişimi, sinir sistemi fonksiyonu, bağışıklık sistemi fonksiyonu, enerji metabolizması, enzim aktivasyonu ve üreme hormonu fonksiyonu gibi bir dizi metabolik fonksiyona katkı sağlar. Bu metal, organizmalar tarafından kullanılan birçok hücresel bölmede enzim aktivasyonu için gerekli olan redoks aktif bir metaldir.

Mn, birçok enzim için kofaktör görevi görür [117]. Mn bağımlı enzimlere "mangano-proteinler" denir ve bunlar arasında mitokondrideki temel antioksidan enzim olan Manganez Süperoksit Dismutaz (MnSOD), beyin amonyak metabolizmasında görev alan glutamin sentetaz, üre sentezi için hız sınırlayıcı enzim olan arginaz, glukoneogenezde pirüvat dekarboksilaz ve kemik sağlığında rol oynayan glikosiltransferaz bulunur. Mn bağımlı enzimler, kolesterol sentezi, kıkırdak oluşumu ve birçok fizyolojik süreçte işlev görür [119].

### 2.3.3.2. Manganez metabolizması

Mn homeostazı, Mn' in taşınmasını düzenleyen karmaşık bir ağı içerir; ancak mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır. DMT-1,  $Ca^{2+}$  uniporter, TFR kanalları, sitrat taşıyıcıları, dopamin taşıyıcıları ve bikarbonat taşıyıcıları gibi çeşitli taşıyıcılar aracılığıyla hücre içine alınır. Mn, hücre içinde çeşitli organellere, lizozom, endozom, golgi, mitokondri ve çekirdek gibi, dağıtılabilir. Mn iletimi, lizozomlar ve golgi tarafından gerçekleştirilirken; endozomlar ve mitokondriler, Mn alımını kolaylaştırmaktadır [120].

Mn, bağırsakta emilir ve hepatobiliyer gastrointestinal kanala salgılanır. Mn'in en kararlı biçimi  $Mn^{2+}$ 'dir. Hücre içine  $Mn^{2+}$  alımı, iki değerlikli metal taşıyıcı 1 (DMT1/SLC11A2), ZRT/IRT benzeri proteinler ZIP8 (SLC39A8) ve ZIP14 (SLC39A14), dopamin taşıyıcısı (DAT), kalsiyum kanalları, kolin ve sitrat taşıyıcıları gibi membran taşıyıcıları tarafından kolaylaştırılarak gerçekleşir. Kanda ise  $Mn^{2+}$ , serüloplazmin tarafından, transferrine bağlanan  $Mn^{3+}$ 'e oksitlenir. Daha sonra transferrin/transferrin reseptörü (Tf/TfR) aracılı endositoz yoluyla içe alınır. Endozom içinde  $Mn^{3+}$ ,  $Mn^{2+}$ 'ye indirgenir ve DMT1 taşıyıcı yoluyla sitoplazmaya alım gerçekleşir. Hücre içinde Mn, Golgi'deki salgı yolu  $Ca^{2+}$  ATPase 1 (SPCA1 veya PMR1), lizozomdaki ATPase13A2 (ATP13A2/PARK9), ER'deki ATP13A1 ve mitokondride mitoferrin-1 (Mfrn-1) gibi bir dizi organelle özgü taşıyıcı aracılığıyla taşınır [121].

### 2.3.3.3. Manganez yetersizliği/fazlalığı

Mn, canlı organizmalardaki birçok biyolojik fonksiyon için gerekli olan temel bir elementtir. Vücuda diyet kaynaklarından çoğunlukla, küçük bir kısmı ise deri yoluyla ve solunum yoluyla girer. Mn homeostazı, gerekli miktar ile toksisite arasındaki dengeyi sıkı bir şekilde korumak üzere düzenlenir. Mn yetersizliği genellikle yaygın olmasa da günlük Mn alımındaki eksiklik, Mn'e bağlı enzimlerin işleyişini bozabilir, bu da çeşitli hastalıklarla ilişkilendirilebilir. Ancak, özellikle mesleki maruziyet, örneğin madencilik gibi sektörlerde aşırı Mn maruziyeti, beynin çeşitli bölgelerinde Mn birikimine yol açabilir ve bu durum bir dizi nörodejeneratif hastalığa neden olabilir [122].

Mn toksikozu ile ilişkilendirilen bazı nöropsikiyatrik hastalıklar şunlardır:

- *Manganizm*: Parkinson hastalığına özgü protein agregatları olan Lewy cisimlerinin yokluğunda, globus pallidus ve substantia nigra pars reticulata'da (SNpr) nöron kaybı ve reaktif gliosis ile ayırt edilir. Semptomlar, Mn maruziyetinden sonra 1-2 yıl gecikebilir ve daha sonra yavaşça ilerleyebilir.
- *Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB)*
- *Hepatik Ensefalopati (HE)*: Karaciğer yetmezliği veya portal hipertansiyondan kaynaklanan bu durum, zayıf dikkat konsantrasyonundan koma durumuna kadar değişebilir. HE'deki toksikoz ile ilgili olarak, bozulmuş hepatik uzaklaştırma beyinde Mn birikmesine neden olabilir, bu da oksidatif/nitrosatif strese, glutamat reseptörü aracılı eksitotoksisiteye ve nöroinflamasyona yol açabilir.
- *Efedro Ensefalopatisi*: Methcathinone, pseudoephedrine ve potassium permanganate içeren bazı reçetesiz satılan ilaçların kullanımıyla evde üretilen bir psikostimulan olan efedronun tüketimi, yutulan Mn'in aşırı birikmesine ve basal ganglionlarda hasara neden olabilir [89].

### 2.3.3.4. Manganez tip 2 diyabet ve obezite ilişkisi

Yüksek glikoz seviyeleri ve ROS gibi patojenik faktörler, metabolik sistemin dengesini bozarak kronik komplikasyonlara neden olabilir. Bu süreç, adacık beta hücre fonksiyonunun zarar görmesine, insülin direncinin artmasına ve sonuç olarak T2D ile obezitenin ortaya çıkmasına zemin hazırlayabilir.

Aşırı Mn yükü, mitokondriyal ROS üretimini artırarak, ATP üretimini inhibe ederek ve membran geçirgenliğini değiştirerek normal mitokondriyal fonksiyonu hastalıkların

ortaya çıkmasına katkıda bulunabilir. Aşırı ROS ve oksidatif stres, metabolik hastalıkların oluşumunu hızlandırabilir.

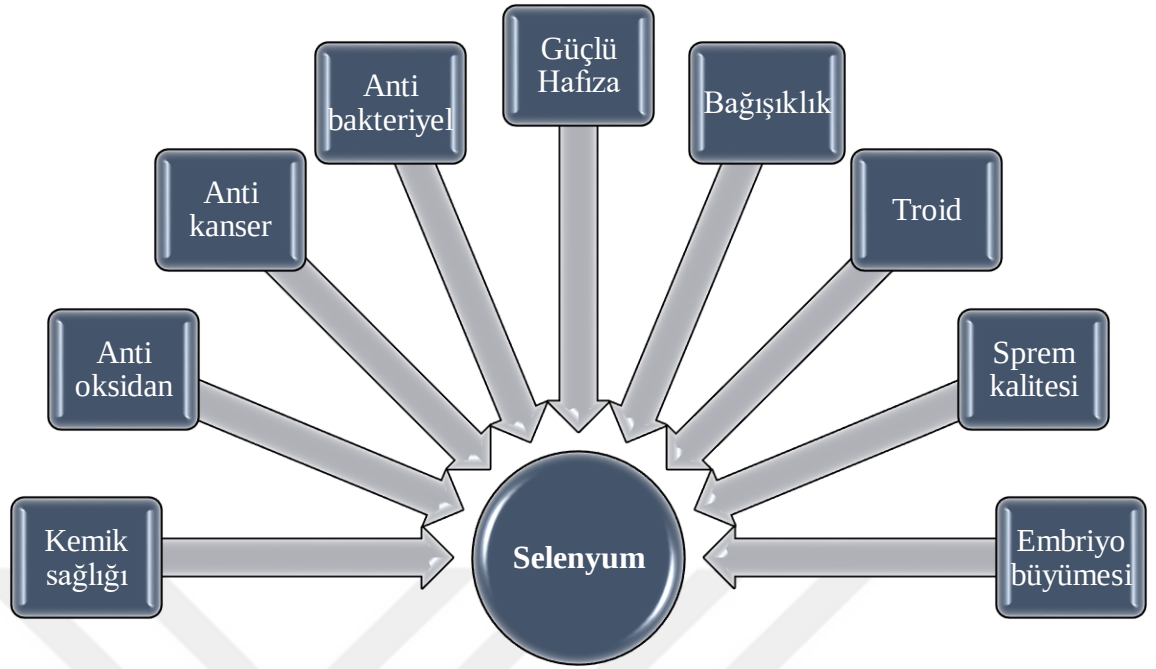
Metabolik hastalıkların bir sonucu olarak ortaya çıkan oksidatif stres, ROS üretimini artırarak mitokondriyal fonksiyonları bozabilir. Bu durum, metabolik sağlığı daha da kötüleştirerek obezite ve T2D gibi durumların ortaya çıkmasını kolaylaştırabilir [123]. Bu nedenle, Mn düzeylerinin dengeli bir şekilde korunması, metabolik hastalıkların önlenmesinde ve yönetilmesinde önemli bir faktör olabilir.

### **2.3.4. Selenyum**

#### **2.3.4.1. Selenyum ve biyolojik fonksiyonları**

Selenyum (Se), vücut için temel bir eser element olup metabolizma üzerinde büyük öneme sahiptir. Özellikle oksidatif stresle mücadelede, inflamasyonun kontrolünde, tiroid hormon metabolizmasında ve redoks homeostazında rol oynayan selenoproteinlerin temel yapı taşıdır. Se et, deniz ürünleri ve tahıllar gibi çeşitli kaynaklardan alınabilir veya vücut içinde metabolizma ürünlerinden elde edilebilir [124]. Yeterli Se alımı, sinir sistemi, üreme sistemi, bağışıklık sistemi, endokrin ve kardiyovasküler sistemlerin sağlığı için önemlidir [125].

Se, güçlü bir antioksidan olarak görev yaparak serbest radikallerin neden olduğu hücresel hasarı, DNA hasarını ve oksidatif stresin olumsuz etkilerini azaltmaktadır. Bu sayede, birçok kanser türüne ve kardiyovasküler hastalıklara karşı koruyucu bir etki sağlamaktadır. Aynı zamanda, Se'un kemoterapi yan etkilerini azaltma potansiyeli de bulunmaktadır. Se, tiroid bezini oksidatif strese ve hücresel hasara karşı koruyarak sağlıklı bir şekilde tiroid hormonlarının salgılanmasına yardımcı olur. (Bkz. Şekil 2.8.) [126]. Bu dengeleyici rolüyle Se, genel sağlık ve hastalıklara karşı koruyucu bir kalkan görevi görmektedir.



**Şekil 2.8.** Se'un sağlığa faydaları [127].

Diyetle alınan Se, çeşitli formlarda bulunabilir; selenometiyonin (SeMet), selenosistein (Sec), selenit ve selenat bu formlar arasındadır [128]. Elemental Se tek başına biyolojik olarak etkili değildir. Biyolojik işlevlerini SeMet ve Sec formları üzerinden gerçekleştirir ve bu formlar, insan genomunda kodlanan 25 farklı selenoproteinle ilişkilidir [129]. Selenoproteinler, Se'a bağımlı olan proteinlerdir ve vücuttaki çeşitli hayati fonksiyonları yerine getirirler (Bkz. Tablo 2.10.). Tüm Se formları, ökaryotik hücrelerde selenoprotein mekanizmasında kullanılmak üzere selenite dönüştürülür [130].

**Tablo 2.10.** Selenoproteinlerin vücuttaki fonksiyonları [127,131]

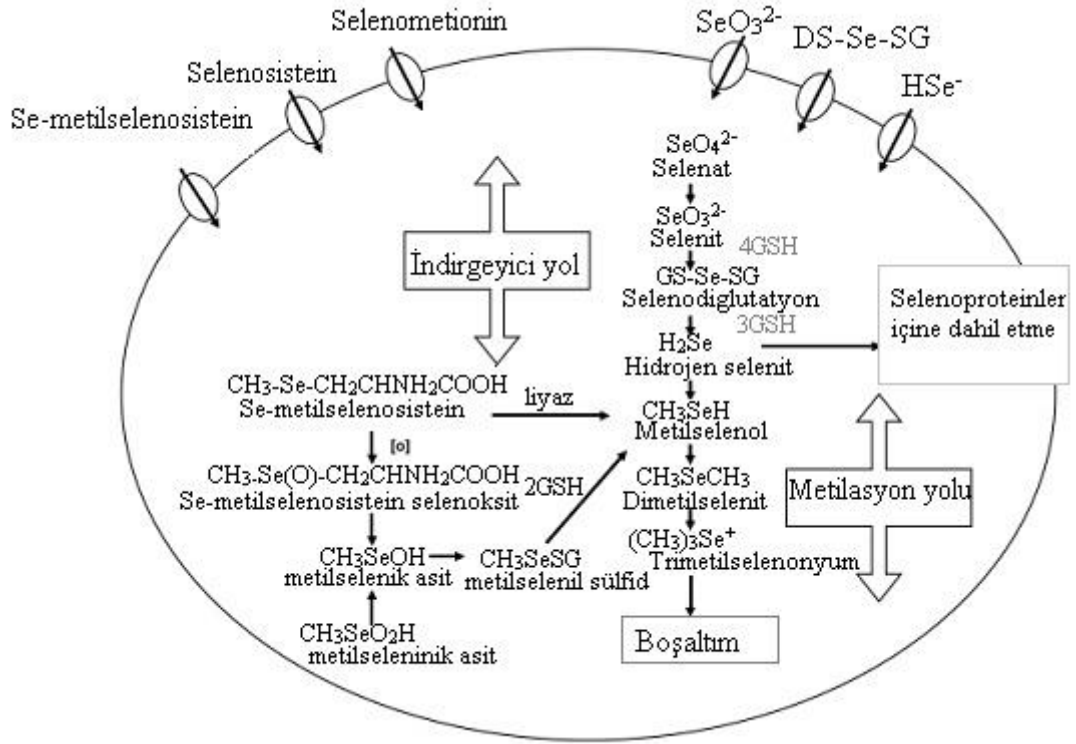
| Selenoproteinler                           | Fonksiyonları                                                                                  |
|--------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Glutasyon Peroksidaz (GPx)</b>          | Oksidatif stresi önler<br>Antitümör                                                            |
| <b>Iodotrionin Deiyodinaz 1-3 (Dio1-3)</b> | Tiroid bezi salgısını düzenler<br>Nöron sağlığı<br>Bağışıklık hücreleri aktivitesini düzenler  |
| <b>Selenoprotein H (SelH)</b>              | Kanser önleme<br>Redoksa duyarlı hasarı kontrol eder                                           |
| <b>Selenoprotein I (SelI)</b>              | Fosfolipid biyosentezi                                                                         |
| <b>Selenoprotein K (SelK)</b>              | Bağışıklık ve iltihaplanma<br>Ca <sup>++</sup> sinyalini ve lenfositlerin aktivitesini etkiler |

|                                           |                                                                                                           |
|-------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Selenoprotein N (SelN)</b>             | Kasların büyümesi ve gelişmesi                                                                            |
| <b>Selenoprotein O (SelO)</b>             | Redoks reaksiyonlarının düzenlenmesi                                                                      |
| <b>Selenoprotein P (SelP)</b>             | Se'un beyine ve diğer dokulara taşınması                                                                  |
| <b>Selenoprotein S (SelS)</b>             | İnflamasyon ve redoks reaksiyonlarının düzenlenmesi<br>ER'da sentezlenen proteinlerin kalitesini kontrolü |
| <b>Selenoprotein T (SelT)</b>             | Endokrin salgısının düzenlenmesi<br>ER'da redoks durumu ve proteinlerin kalitesinin kontrolü              |
| <b>Selenoprotein V (SelV)</b>             | Tat algısı                                                                                                |
| <b>Selenoprotein W (SelW)</b>             | Oksidatif stres regülasyonu                                                                               |
| <b>Tioredoksin Redüktaz 1-3 (TrxR1-3)</b> | Tümör hücresi apoptozu<br>Oksidatif stresin azaltılması                                                   |

#### 2.3.4.2. Selenyum metabolizması

Se Metabolizması diyetle alınan Se, gastrointestinal kanalda emilir ve ardından karaciğere taşınarak selenoproteinlerin üretilmesinde kullanılır [132]. Gıdalardaki baskın Se türleri arasında organik SeMet, Sec ve inorganik selenat ile selenit bulunur. Bu inorganik Se formları vücut içinde organik Se'ye dönüştürülebilir. Enterositlerde, hidrojen selenide ( $H_2Se$ ) olarak metabolize edilen tüm bu Se formları, selenoprotein sentezi ve metilasyon atılımında kullanılmak üzere hazır hale getirilir. SeMet, metionin yerine genel protein sentezi veya transsülfürizasyon yoluyla Sec'ne dönüştürülebilir. Sec ise  $\beta$ -liyaz aracılığıyla  $H_2Se$ 'ye dönüştürülebilir [133].  $H_2Se$ , kana bağlı düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) ve çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL) içinde taşınır. Karaciğerde  $H_2Se$ , selenofosfata (SePhp) dönüştürülerek Sec formundaki selenoproteine dahil edilir. Testis, böbrek, beyin gibi diğer dokulara taşınma süreci, reseptör aracılı endositoz - apoE2 ve megalin yoluyla gerçekleşir. Periferik dokularda ise ana Se taşıyıcısı olarak görev yapan Selenoprotein P (Selenop) kullanılır [132].

Se 'un asıl atılımı genellikle idrarla olur, ancak aşırı miktarda alındığında solunum yoluyla da atılabilir. Yeterli miktarda tüketildiğinde ise idrardan trimetil selenyum ( $(CH_3)_3Se$ ) şeklinde atılır. Emilemeyen Se ise dışkı yoluyla vücuttan uzaklaştırılır (Bkz. Şekil 2.9.) [132].



Şekil 2.9. Se metabolizması [134]

#### 2.3.4.3. Selenyum eksikliği/ fazlalığı

Se, insan vücudunda eser miktarda bulunan kritik bir elementtir. Biyokimyasal ve fizyolojik süreçlerin sağlıklı bir şekilde devam etmesi için önerilen günlük optimal selenyum dozu 50µg'dir. İnsan vücudundaki toplam selenyum miktarı genellikle 3-20mg arasında değişir, bunun %46,9'u iskelet kaslarında bulunur. Vücuttaki Se serum konsantrasyonu genellikle 60-120ng/mL aralığında olmalıdır ve plazmadaki selenyum seviyesinin 85µg/L'den düşük olması Se eksikliği ile ilişkilendirilir [135]. Se eksikliği bir dizi olumsuz sağlık durumuyla ilişkilendirilmiştir. Örnek olarak, Kashin-Beck ve Keshan hastalıkları bu duruma örneklerdir. Keshan hastalığı, endemik kardiyomiyopati ile ilişkilendirilen akut kardiyojenik şok, hipotansiyon, ve aritmi gibi kardiyovasküler bozukluklarla karakterizedir. Kashin-Beck hastalığı ise epifiz plakları ve eklem yüzeylerinin kalıcı deformasyonları ile belirginleşen bir osteoartropatidir [125].

Kalp fonksiyonunu destekleyen eser element Se'un yetersiz alımı, kalp yetmezliği ve kardiyovasküler hastalıkların patogeneze katkıda bulunabilir [136]. Orta düzeydeki Se eksikliği, fetüslerde konjenital hipotiroidizme yol açabilir, yaşlanmayı hızlandırabilir, bağışıklık sistemini zayıflatabilir ve sinir sistemini etkileyebilir. Ayrıca uzun süreli Se

eksikliği, anksiyete, depresyon, davranış ve bilişsel işlevlerde bozulma, huysuzluk ve Alzheimer hastalığı ile ilişkilendirilmiştir [126].

Se'un gereğinden fazla alımı da bireyi olumsuz etkileyebilir. Genellikle günde 200 µg veya daha fazla Se, toksik etkilere neden olabilir [144]. Yüksek miktarda Se alımı, mide ve baş ağrısına, mide bulantısına, kusmaya ve kan basıncında değişikliklere yol açabilir. Ayrıca aşırı Se tüketimi sonucu selenoz oluşabilir. Selenoz, diş renginde değişme, saç dökülmesi, tırnak deformasyonu, deri döküntüsü ve uyuşukluk gibi durumlar ile karakterize bir Se zehirlenmesidir [132]. Se toksisitesi, gastrointestinal sistem mukus tabakasına zarar verebilir ve diyareye neden olabilir. Yüksek doz Se, insülin sentezini bozabilir veya insülin direncine neden olabilir. Bu nedenle T2D'de bir risk faktörü olabilir [125,126].

#### **2.3.4.4. Selenyum ve obezite**

Se ve selenoproteinler, yağ dokusunun gelişiminde önemli bir rol oynar. Se, adiposit farklılaşması, olgunlaşması, lipid birikimi ve lipoliz gibi fonksiyonları vardır. Ayrıca, tokluk hissi ve gıda davranışının hipotalamik düzenlenmesinde de etkisi olduğu düşünülmektedir. Se aşırı veya yetersiz alımı, selenoprotein sentezini bozabilir ve selenoproteinlerin adipoz dokudaki fonksiyonları nedeniyle, bozulmuş selenoprotein sentezi obezite ile ilişkilendirilmiştir [125]. 2019'da yapılan bir çalışma, yüksek Se alımının obezite, düşük leptin seviyeleri ve insülin direnci ile ilişkilendirildiğini göstermiştir [137]. Ancak, düşük ve yüksek Se alımının selenoprotein sentezini bozmasıyla ilişkilendirildiğinden, obezite ve Se ilişkisi henüz tam olarak anlaşılamamıştır [125].

#### **2.3.4.5. Selenyum ve tip 2 diyabet**

Se ve T2D arasındaki ilişki karmaşık bir konudur, çünkü serum Se düzeyleri ile T2D arasında U şeklinde bir ilişki olduğu düşünülmektedir. Düşük veya yüksek serum Se seviyeleri ile T2D arasında pozitif bir korelasyon gözlemlenmiştir [133]. Bu bağlamda yapılan bir çalışmada, selenoprotein biyosentezi için gerekli olan enzim Selenosistein Liyazdan (Scly) yoksun farelerde Se eksikliğinin glikoz intoleransı, hiperinsülinemi, hiperleptinemi ve hepatik steatoza neden olduğu gözlemlenmiştir [138]. Ancak, 2019'da gerçekleştirilen bir meta analizde yüksek Se düzeyleri ile diyabet arasında anlamlı bir pozitif ilişki saptanmıştır [139]. 2016'da yapılan başka bir meta analizde ise hem düşük serum Se düzeyleri (<97,5 µg/l) hem de yüksek serum Se düzeyleri (>132,5 µg/l) ile T2D arasında ilişki bulunmuştur [140].

Se antioksidan özelliklere sahip olduğu düşünüldüğünden, oksidatif stresi önleyerek T2D'yi engelleyebileceği öne sürülmektedir [141]. Ayrıca, Se eksikliği veya fazlalığının pankreas  $\beta$  hücre disfonksiyonuna veya insülin direncine katkıda bulunabileceği belirtilmiştir [142]. Ancak, Se takviyesinin pankreas  $\beta$  hücre disfonksiyonu ve insülin direncine etkisini inceleyen bir çalışmada, günlük 200  $\mu\text{g}$  Se takviyesinin  $\beta$  hücrelere veya insülin duyarlılığına herhangi bir etkisinin olmadığı bulunmuştur [143].

Se ve T2D arasındaki karmaşık ilişkiyi daha iyi anlayabilmek için, mevcut çalışmalardan elde edilen sonuçların çelişkili olması nedeniyle, konuya dair daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

### 2.3.5. Çinko

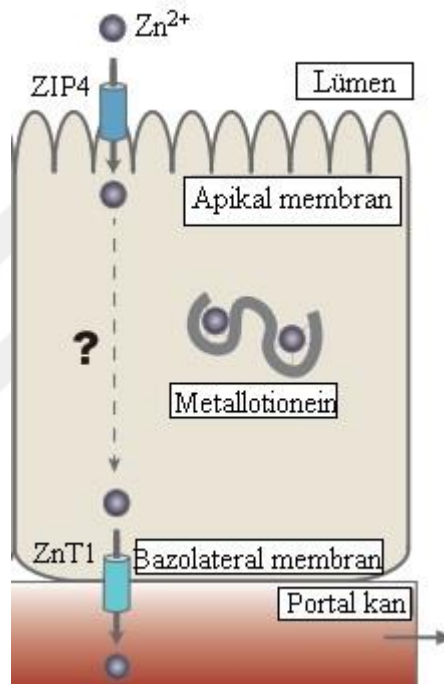
#### 2.3.5.1. Çinko fonksiyonları

Çinko (Zn), yer kabuğundaki en yaygın 23. elementtir ve IIB grubu bir metali temsil eder. Bu esansiyel mikro besin, birçok fizyolojik süreçte rol oynar. [145]. İnsan vücudu genellikle 2-3 gram Zn içerir ve vücutta çinko dağılımı şu şekildedir: %60 iskelet kası, %30 kemik, %5 karaciğer, %5 deri [146]. Zn, insan vücudunda demirden sonra en fazla bulunan eser elementtir. Bağışıklık sistemi, tat ve koku duyusu, yara iyileşmesi, hormon depolanması ve salınımı, hafıza gibi birçok fizyolojik süreçte rol almanın yanı sıra, DNA sentezi, gen ekspresyonu, nükleik asit sentezi gibi hücresel süreçlerde de etkin bir rol oynamaktadır [147]. Zn, insan genomu tarafından kodlanan proteinlerin %10'dan fazlası için kofaktördür [148]. 300'den fazla enzim, Zn'ye bağımlı olarak kabul edilmektedir. Zn, hücre çoğalması, farklılaşması ve apoptozu, DNA kopyalanması ve onarımı, lipid ve karbonhidrat metabolizması gibi birçok temel hücresel süreçte önemli bir rol oynamaktadır. Zn iyonları, redoks homeostazında kilit düzenleyiciler olarak işlev görmektedir. Ayrıca,  $\text{Zn}^{2+}$  iyonunun antioksidan etkisi bulunmakla birlikte, artan konsantrasyonlardaki çinko prooksidan aktiviteye sahip olabilir [145].

Zn, hem edinsel hem de adaptif bağışıklık sistemini etkileyen bir elementtir. Endojen Zn düzeylerinin, makrofaj, mast hücreleri, dendritik hücreler, T ve B hücreleri gibi birçok bağışıklık sistemi hücresinin işlevini etkilediği gözlemlenmiştir [149]. Zn, NF $\kappa$ B sinyal yolları, T hücre reseptörü, B hücre reseptörü sinyali gibi çeşitli sinyal yollarını modüle eder. Bu sayede T ve B hücreleri, eozinofiller gibi inflamatuvar hücrelerin işlevini, çoğalmasını ve farklılaşmasını düzenleyerek etkili bir bağışıklık tepkisinin oluşmasına yardımcı olur [150].

### 2.3.5.2. Çinko metabolizması

Zn metabolizması, diyetle alınan çinkonun birincil olarak ince bağırsakta emilmesiyle başlar. Bağırsak lümeninde, Zn, ZIP4 adlı taşıyıcıya bağlanır. Bu taşıyıcı, bağırsak epitel hücrelerindeki apikal membranda özellikle diyetle alınan Zn için önemlidir. ZIP4 aracılığıyla alınan Zn, daha sonra bazolateral membrana iletilir veya metallothioneinlere (MT) bağlanır. Zn, ardından Zn taşıyıcı 1 (ZNT1) kullanılarak portal vene ve nihayet periferik dokulara taşınır (Bkz. Şekil 2.10.) [84]. Zn'nun vücuttan uzaklaştırılması, dışkı ve idrar yoluyla gerçekleşir [151].

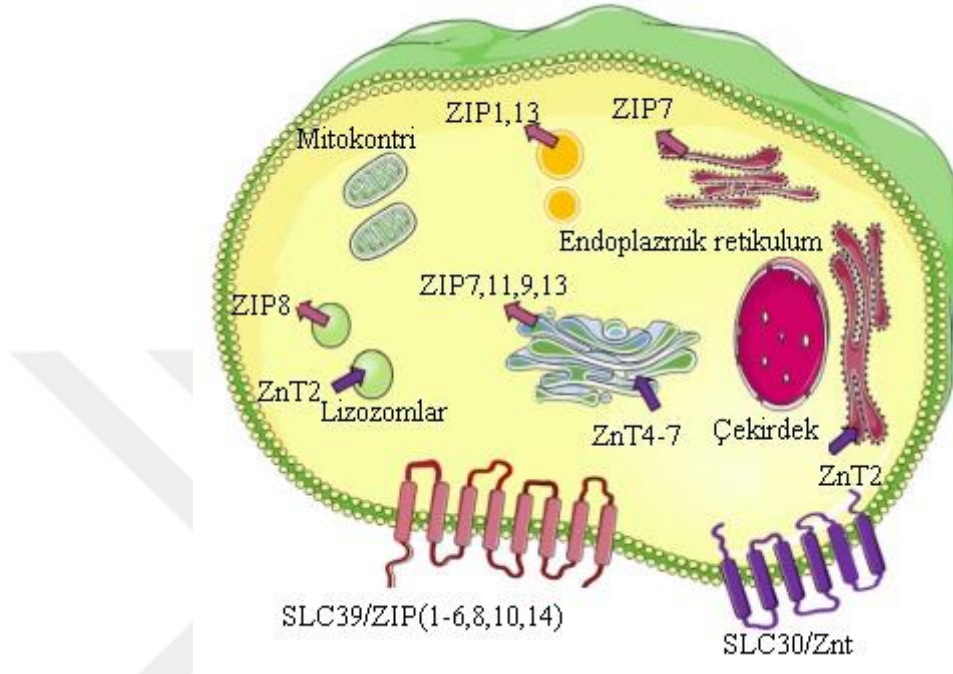


**Şekil 2.10.** Zn'nun bağırsak lümeninden emilimi [84]

Zn, serumda transferrine yüksek, 02-makroglobuline (A2M) orta ve albümine düşük afinite ile bağlanır. Hücre içinde, Zn, Zn depolayan veziküllere (%50 çinkoozomlar, çekirdeğe %30-40), sitoplazma ve diğer organellere dağılım gösterir. Sitozoldeki Zn, metalotioninlere (MT) bağlanırken; çinkoozomlar, endoplazmik retikulum (ER) ve golgi aparatı, Zn'nun depolanmasına katkıda bulunur [152].

Hücrelerde Zn, Zn<sup>2+</sup> iyonu formunda bulunur ve hücre zarını geçtikten sonra redoks reaksiyonuna ihtiyaç duymaz. Zn homeostazı, iki çözünen taşıyıcı gen ailesi (SLC) tarafından düzenlenir: Zn taşıyıcıları (ZnT; SLC30A) ve Zrt, Irt-benzeri protein (ZIP; SLC39A). Bu genlerin yanı sıra metallothioneinler (MT), Zn düzenlemesinde rol oynar. MT,

Zn'nun homeostatik düzenleyicisi olarak işlev görür. Sitozolda fazla çinko bulunuyorsa, MT'lerle bağlanır. Eğer Zn eksikliği veya ihtiyacı ortaya çıkarsa, Zn MT'lerden salınır (Bkz. Şekil 2.11.) [146].



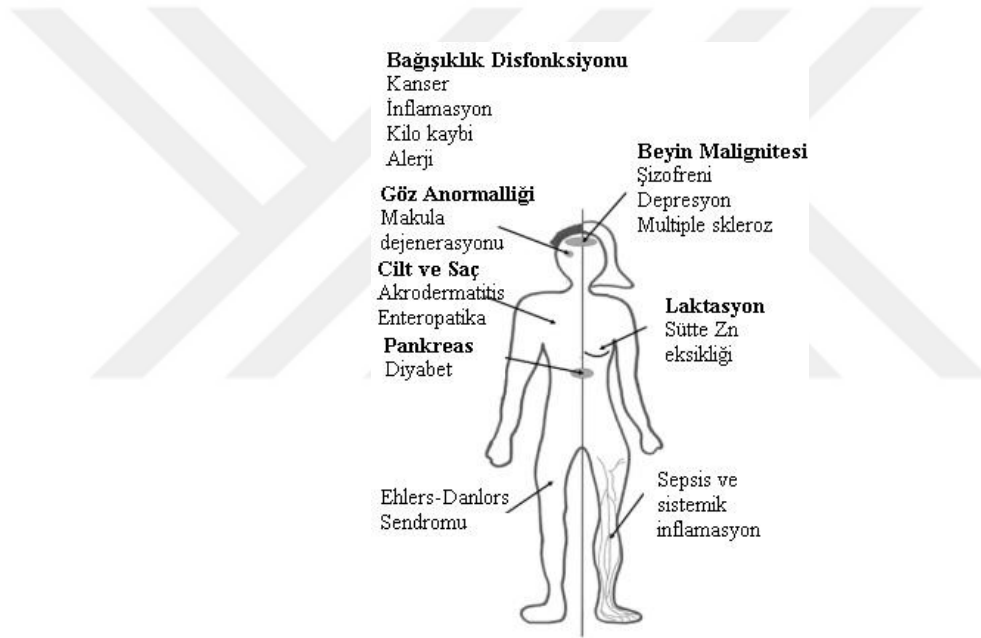
**Şekil 2.11.** ZIP ve Znt Zn taşıyıcılarını hücresel ve hücre altı lokalizasyonu. ZIP taşıyıcılarının (pembe oklar) ve Zn taşıyıcılarının (mor oklar) birincil lokalizasyonunda Zn taşıma yönü resmedilmiştir.) [153]

### 2.3.5.3. Çinko eksikliği/ fazlalığı

Zn eksikliği veya fazlalığı, serum Zn seviyelerinin yetişkinlerde normal değer aralığı olan 0,66-1,10  $\mu\text{g/mL}$  dışına çıkmasıyla birlikte Zn homeostazının bozulmasına neden olabilir [154]. Bu durum, çeşitli sağlık sorunlarına yol açabilir, bunlar arasında karaciğer sirozu, büyüme geriliği, akrodermatit, tümörler, bağışıklık sistemi disfonksiyonları, alzheimer ve diyabet gibi hastalıklar bulunmaktadır [155].

Diyetle alınan Zn'nun biyoyararlılığı en yüksek olarak hayvansal gıdalardan elde edilir. Bitkisel kaynaklı diyet topraktaki Zn oranına bağlıdır. Birçok coğrafyada hayvansal kaynaklı gıdalara erişim sınırlı olduğundan, dünya genelinde birçok bölgede Zn alımı yetersiz olabilir [156]. Zn alımındaki azalma, yetersiz emilim ve artan Zn kullanımı, Zn eksikliğine ve homeostazın bozulmasına neden olabilir [154]. Ayrıca Zn taşıyıcı proteinlerin işlev bozukluğu ve düzensizliği de Zn homeostazını olumsuz etkileyebilir. Örneğin, ZnT3

ve ZnT10 taşıyıcılarının beyinde azalması alzheimer ile ilişkilendirilmiştir. ZnT2 taşıyıcı geni mutasyonu, anne sütündeki düşük Zn seviyeleri ile ilişkilendirilmiştir ve bu durum neonatal Zn eksikliğine yol açabilir (Bkz. Şekil 2.12.) [155]. Ayrıca hastalık veya enfeksiyon gibi durumlar, Zn'nun biyoyararlanımını engelleyebilir ve yara iyileşmesinin gecikmesi de Zn eksikliği ile ilişkilendirilmiştir [148]. Zn, bağışıklık sistemi için kritik bir eser element olmasına rağmen, gereğinden fazla alındığında bağışıklık sistemini baskılayarak patojenlerin çoğalmasına zemin hazırlayabilir. Ayrıca, aşırı Zn alımı lenfosit fonksiyonunu inhibe ederek immünosupresif etki gösterebilir [157]. Bu bilgiler, Zn homeostazının korunmasının birçok olumsuz sağlık durumu ve otoimmün hastalığın oluşumunu engellemede kritik bir rol oynadığını vurgulamaktadır.



**Şekil 2.12.** Zn eksikliği sonucu oluşabilecek olumsuz sağlık koşulları [152]

#### 2.3.5.4. Çinko ve obezite

Obez veya kilolu bireylerin saç, kan ve serum verileri incelendiğinde düşük Zn değerleri sıklıkla gözlemlenmiştir. Ayrıca, yüksek BKİ sahip bireylerin idrar Zn seviyelerinin arttığı belirlenmiştir. Bu bulgular, kilolu veya obez bireylerde normalden daha yüksek Zn atılımının, saç, kan ve serum Zn seviyelerinde azalmaya neden olabileceğini göstermektedir [145]. Obezitedeki düşük Zn seviyeleri, lipit profillerinde değişikliklere, inflamasyona, insülin direncine ve metabolik hastalıkların artmasına yol açabilir [158].

2018'de yapılan bir araştırmada, serum Zn düzeyleri ile obezite arasındaki ilişki incelenmiş ve sonuç olarak obez erişkinlerde ve obez çocuklarda serum Zn değerlerinin anlamlı derecede daha düşük olduğu gözlemlenmiştir [159]. Ayrıca, 2020'de Rios-Lugo ve ekibi, aşırı kilolu veya obez bireylerin serum Zn düzeyleri ile ilgili bir çalışma yapmışlar ve BKİ arttıkça serum Zn değerlerinde azalma olduğunu tespit etmişlerdir [160].

#### 2.3.5.5. Çinko ve tip 2 diyabet

Zn eksikliğinin, diyabetin bir sonucu mu yoksa nedeni mi olduğu konusunda tam bir aydınlanma sağlanamamış olmasına rağmen, Zn 'un vücuttaki düzensizliği hem T1D hem de T2D ile ilişkilendirilmiştir [161]. 2018'de postmenopozal dönemdeki kadınlarla yapılan bir çalışmaya göre, serum Zn seviyeleri; insülin, HbA1c ve insülin direnci ile anlamlı bir ters korelasyon göstermiştir. Ayrıca, prediyabetli bireylerde serum Zn düzeyinin kontrol grubuna göre daha düşük seviyelerde olduğu görülmüştür [162]. 2021'de yapılan bir çalışmaya göre ise Zn takviyesinin açlık kan şekeri ve insülin direnci üzerinde pozitif etki gösterdiği tespit edilmiştir [163].

Zn, insülin salgılanmasında kritik bir rol oynayan önemli bir eser elementtir. Ayrıca pankreas  $\beta$  hücresi gelişimi ve işlevi için de hayati öneme sahiptir. Zn iyonu, vücutta gereken seviyelerde bulunduğu insülin salgısını düzenleyerek insülin regülasyonuna katkıda bulunurken; Zn seviyelerindeki düşüş ve artışlar  $\beta$  hücre apoptozu ve nekrozu ile ilişkilendirilmiştir [145]. Pankreas  $\beta$  hücreleri, birçok hücre türüne kıyasla yüksek Zn içeriğine sahiptir ve bu hücrelerde ZnT8 adlı çinko taşıyıcısı, insülin salgılayan granüllerin plazma membranında bulunur. ZnT8, Zn insülin salgı granüllerine taşınmasında önemli bir rol oynar [161]. Bu bilgiler ışığında, 2016'da ZnT8 çinko taşıyıcısını kodlayan Slc30a8 geni eksik farelerin bozulmuş glukoz toleransına sahip olabileceği sonucuna varılmıştır [164].

Bu çerçevede, çalışmamızda T2D'li obez veya obez olmayan bireylerin serum Zn seviyelerini inceleyerek Zn'nun bu olumsuz sağlık koşullarına etkisini araştıracağız.

### 3. MATERİYAL METOT

#### 3.1. Çalışmaya Alınacak Hastaların Belirlenmesi

Çalışmamıza Amasya Üniversitesi Sabuncuoğlu Şerefeddin Eğitim Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı polikliniğine başvuran ve ADA kriterlerine göre T2D tanısı konmuş olan bireyler hasta grubu olarak dahil edildi. Amasya Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 06.01.2022 tarihli 07 sayılı karar ile etik kurul onayı alındı. Ayrıca Amasya Üniversitesi Sabuncuoğlu Şerefeddin Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nden 18/01/2022 tarihli ve 62949364-668 sayılı kurum izni alındı. Bu çalışma Amasya Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri tarafından FMB-BAP 22-0555 numaralı proje ile desteklendi.

T2D tanısı konulmuş bu hastalarda BKİ ölçüldü. Bu ölçüme göre 18-65 yaş arası bireyler  $BKİ \geq 30$  olan 15 obez ve T2D hastası,  $BKİ \leq 25$  olan 15 non obez ve T2D hastaları olarak ikiye ayrıldı. Ayrıca obez olmayan ve T2D tanısı almamış 15 gönüllüden oluşan bir kontrol grubu da oluşturuldu (Bkz. Tablo 3.1.). Hastaların polikliniğe başvuruları sırasında TANITA MC-780MA ile antropometrik ölçümleri yapıp kaydedildi. Aynı zamanda hastaların yaş, cinsiyet, farklı ilaç kullanımı, diyet, sigara, alkol ve diyabet dışı var olan hastalık anamnezleri alınıp, fiziki muayeneleri yapıp sistolik-diyastolik kan basınçları ölçülüp kaydedildi. Ayrıca bu hastaların 8-12 saat açlıktan sonra kanları alınıp kan değerleri kontrol edildi. Analiz işlemleri, Amasya Üniversitesi Merkezi Araştırma Uygulama Laboratuvarı Uygulama ve Araştırma Merkezinde yapıldı.

#### 3.2. Kontrol Grubunun Belirlenmesi

Amasya Üniversitesi Sabuncuoğlu Şerefeddin Eğitim Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı polikliniğine başvuran, T2D tanısı almamış,  $BKİ \leq 25$  olan alkol sigara kullanmayan ve herhangi bir kronik hastalığı bulunmayan 15 gönüllü seçilmiştir.

##### 3.2.1. Araştırma gruplarına dahil olma kriterleri

- Çalışmaya gönüllü olarak katılmayı kabul eden bireyler
- 18-65 yaş arası kadın ve erkek bireyler
- Alkol, sigara kullanmayan bireyler
- T2D ve obezite dışında kronik hastalığı bulunmayan bireyler

- T2D ilaçları dışında farklı ilaçlar kullanmayan bireyler
- Romatolojik veya inflamatuvar hastalığa sahip olmayanlar
- Hamile, emzikli veya engelli olmayan bireyler
- Kalp yetmezliği, renal ya da hepatik yetmezliği olmayan bireyler

**Tablo 3.1.** Deney grupları ve özellikleri

| Deney Grubu          | N  | Özellik                                                                                                          |
|----------------------|----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Kontrol Grubu</b> | 15 | Açlık kan glukozu değerleri <100 mg/dl, HbA1c<5,7 olan ve T2D tanısı olmayan BKİ ≤ 25 bireyler dahil edilmiştir. |
| <b>T2D Non Obez</b>  | 15 | Açlık kan glukozu değerleri ≥126 mg/dl, HbA1c ≥ %6,5 ve BKİ ≤ 25 olan T2D’li bireyler dahil edilmiştir.          |
| <b>T2D Obez</b>      | 15 | Açlık kan glukozu değerleri ≥126 mg/dl, HbA1c ≥ %6,5 ve BKİ ≥ 30 T2D’li bireyler dahil edilmiştir.               |

### 3.3. Serum Eser Element Tayini

#### 3.3.1. Kullanılan Cihazlar

- Buzdolabı
- Jel biyokimya tüpleri
- Speed Wave SW-2 Mikrodalga Fırın
- Microwave digestion vessels
- Perkin Elmer Optimo 8000 model ICP-OES cihazı

#### 3.3.2. Kullanılan Kimyasallar

- Nitrik Asit (HNO<sub>3</sub>)
- Hidrojen Peroksit (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>)
- İndiyum
- Skandiyum
- Germanyum
- Bizmut

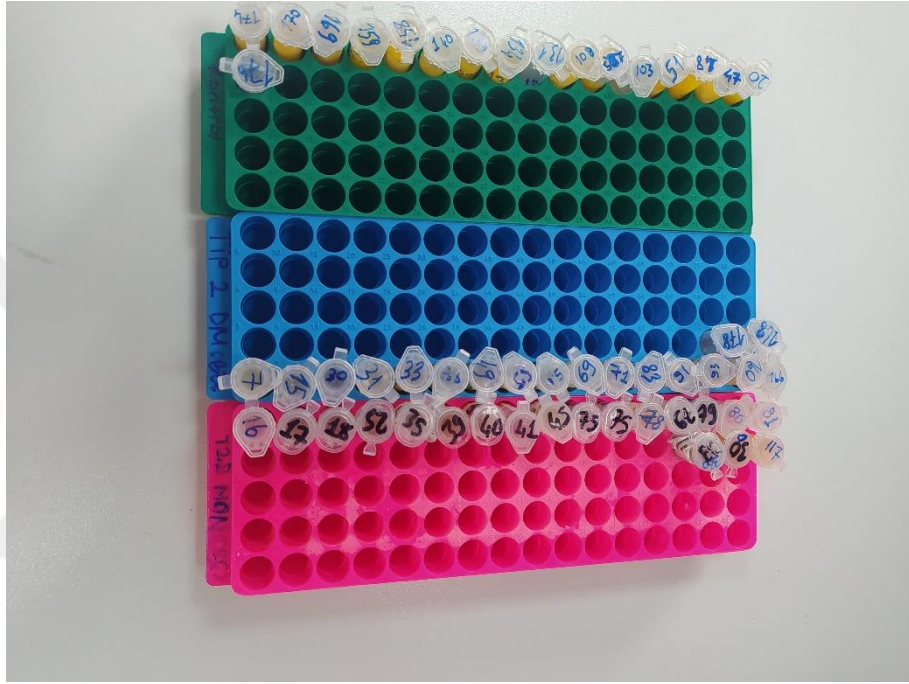
#### 3.3.3. Numunelerin toplanması

Her gönüllüden yaklaşık 5mL venöz kan örneği alındı. Alınan kan örnekleri jel biyokimya tüplerine aktarıldı. Kan örnekleri oda sıcaklığında 30 dk bekletildikten sonra

3.500 rpm’de 10 dk santrifüj edilerek serum örnekleri ayrıldı. Bu örnekler elemental analiz gününe kadar -80 °C ‘de derin dondurucuda saklandı.

### 3.3.4. Serumda Eser Element Ölçümü

Çalışma gününde tüm serum örnekleri numaralandırılıp gruplara ayrıldı. Daha sonra uygun bir şekilde çözüldü (Bkz. Şekil 3.1.).



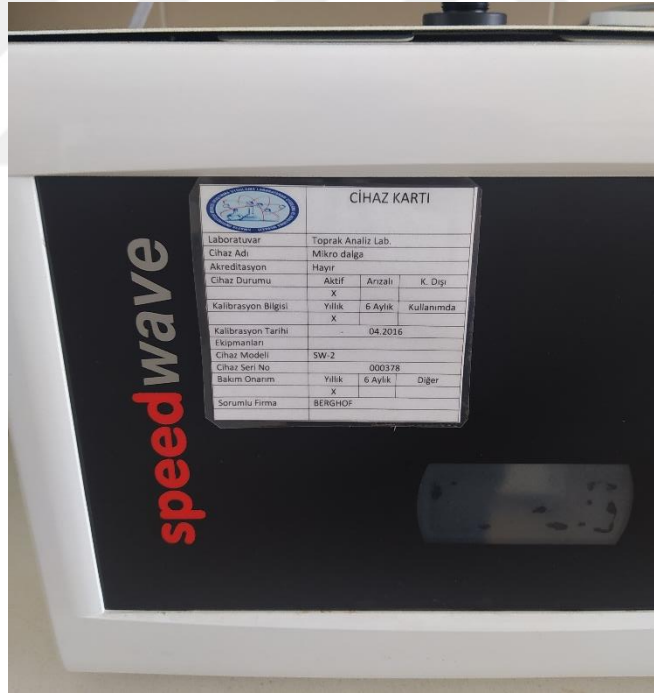
**Şekil 3.1.** T2D, T2D obez ve kontrol grubu bireylerin serum örnekleri

Serum numuneleri mikrodalga fırında (ileri mikrodalga parçalama sistemi) yakma işlemine tabi tutulmak amacıyla hazırlandı (Bkz. Şekil 3.2.). Her numune için; 0.1 mL serum örneği alınıp 2 mL %65 HNO<sub>3</sub> eklendi. Daha sonra 0.25 mL %30 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> eklendi. Her öğütülme sonrasında numunelerin bulunduğu kaplar saf su ile temizledi. Analiz edilecek elementler için standart çözeltiler, artan konsantrasyonlarda %2 nitrik asit çözeltisi kullanılarak hazırlandı.



**Şekil 3.2.** Mikrodalga fırına konulacak serum numuneleri

Serum numuneleri gruplara ayrılarak sırasıyla Speed Wave SW-2 model mikrodalga fırında (Bkz. Şekil 3.3.) yakma işlemine tabi tutularak organik maddelerin uzaklaştırılması sağlanarak ICP-OES cihazı için uygun hale getirildi.



**Şekil 3.3.** Speedwave SW-2 mikrodalga fırın

Serum numunelerindeki eser element düzeyleri, Perkin Elmer Optimo 8000 model ICP-OES cihazı ile ölçüldü (Bkz. Şekil 3.4.). Kalibrasyon eğrileri çizilecek ve analiz sırasında kalibrasyon eğrisindeki sapmaları düzeltmek için dahili standartlar olarak İndiyum, Skandiyum, Germanyum ve Bizmut kullanıldı.



**Şekil 3.4.** Perkin Elmer Optima 8000 model ICP-OES cihazı

### 3.4. Verilerin İstatistiksel Analizi

Veriler Excel programında düzenlendikten sonra SPSS 29.0 IBM ile analiz edildi. Kategorik değişkenler frekans ve yüzde değerleri ile sayısal veriler ise ortalama standart sapma ve medyan değerleri ile gösterilmiştir. Her bir grupta bulunan veri sayısının 30'un altında olması sebebiyle veriler parametrik olmayan testler ile analiz edilmiştir. 2 kategorili değişken ile sayısal değişkenler arasındaki farklılığa Mann-Whitney U Testi, 2'den fazla kategorili değişken ile sayısal değişkenler arasındaki farklılığa ait verilerin analizi için Kruskal Wallis H Testi ile bakılmıştır. Sayısal değişkenler arasındaki ilişkiye bakmak amacıyla Spearman Korelasyon analizi kullanılmıştır. 2'den fazla grup arasında farklılık tespit edildiği durumlarda ise farklılığın kaynağının tespiti amacıyla Bonferroni düzeltilmeli Post-Hoc analizinden yararlanılmıştır. Tüm testler için anlamlılık düzeyi  $p < 0,05$  alınmıştır.

## 4. BULGULAR

### 4.1. Cinsiyet ve Gruplar Arası Dağılım Analizi

Çalışmamızın demografik analizine odaklanarak, katılımcıların cinsiyet dağılımlarını inceledik. Bu dağılıma göre, kontrol grubundaki katılımcıların %52,9'u erkek, %47,1'i kadın; T2D Non-Obez grubunda ise bu oran %60 erkek ve %40 kadındır. T2D Obez grubundaki katılımcılarda ise %27,8'i erkek, %72,2'si kadındır. Elde ettiğimiz bulgular, kontrol, T2D Non-Obez ve T2D Obez gruplarının cinsiyet bakımından homojen bir dağılıma sahip olduğunu göstermektedir (Bkz. Tablo 4.1.).

**Tablo 4.1.** Grupların cinsiyetlere göre dağılımı

| Grup                                                   | Cinsiyet |         |         |         |         |
|--------------------------------------------------------|----------|---------|---------|---------|---------|
|                                                        | Erkek    |         |         | Kadın   |         |
|                                                        | N        | Frekans | Yüzde % | Frekans | Yüzde % |
| <b>Kontrol Grubu</b>                                   | 15       | 9       | 52,9%   | 8       | 47,1%   |
| <b>Tip2 Diyabet Non-Obez</b>                           | 15       | 9       | 60,0%   | 6       | 40,0%   |
| <b>Tip2 Diyabet Obez</b>                               | 15       | 5       | 27,8%   | 13      | 72,2%   |
| <b><math>\chi^2=3,919</math>; <math>p=0,141</math></b> |          |         |         |         |         |

### 4.2. Antropometrik Ölçümler ve Gruplar Arasındaki Farklılık Analizi

Çalışmamızın antropometrik ölçüm analizlerine odaklanarak, gruplara göre farklılıklarını analiz ettik. Yaş, boy, kilo, bel çevresi ve BKİ değerleri incelendiğinde, gruplar arasında anlamlı fark tespit edildi. (yaş, kilo, bel çevresi, BKİ  $p < 0,001$ ; boy  $p = 0,017$ ). T2D Obez grubundaki bireylerin yaş ortalamaları diğer gruplara kıyasla daha yüksek saptandı. Ayrıca, T2D Obez grubundaki katılımcıların kilo, bel çevresi ve BKİ değerlerinin diğer gruplardan anlamlı derecede yüksek olduğu gözlemlendi ( $p < 0,001$ ).

**Tablo 4.2.** Katılımcıların antropometrik ölçümlerinin gruplara göre farklılıklarının analizi

|                    |                  | Grup          |                       |                   | K-W*  | P      |
|--------------------|------------------|---------------|-----------------------|-------------------|-------|--------|
|                    |                  | Kontrol Grubu | Tip2 Diyabet Non-Obez | Tip2 Diyabet Obez |       |        |
| <b>Yaş</b>         | <b>Ort. ± SS</b> | 37,24±8,42    | 53,73±9,30            | 54,56±6,45        | 24,37 | <0,001 |
| <b>Boy</b>         | <b>Ort. ± SS</b> | 168,82±7,88   | 164,93±11,37          | 158,61±10,34      | 8,14  | =0,017 |
| <b>Kilo</b>        | <b>Ort. ± SS</b> | 67,05±7,79    | 68,68±11,44           | 93,13±16,63       | 24,99 | <0,001 |
| <b>Bel Çevresi</b> | <b>Ort. ± SS</b> | 84,53±7,91    | 90,87±9,57            | 114,33±12,09      | 33,49 | <0,001 |
| <b>BKİ</b>         | <b>Ort. ± SS</b> | 23,45±1,01    | 25,08±1,85            | 37,52±7,79        | 38,81 | <0,001 |

\*Kruskal Wallis

#### 4.3. Gruplar Arası Kan Basıncı Değerleri Analizi

Çalışmamızda, T2D Obez, T2D Non-Obez ve Kontrol grupları arasında sistolik ve diyastolik kan basınçlarındaki olası farklılıkları değerlendirdik (Bkz. Tablo 4.3.). Bu parametrelerin incelenmesinin gruplar arasında kardiyovasküler sağlık durumlarına dair önemli bilgiler verebileceğini düşündük.

Elde edilen bulgulara göre, gruplar arasında sistolik ve diyastolik kan basınçları açısından anlamlı bir fark saptanmadı. Bu durum, çalışmamızda yer alan T2D ve obezite gruplarında kan basıncı düzeylerinin benzer bir dağılım gösterdiğini ortaya koydu. Bu bulgular, bu gruplardaki bireylerin yalnızca sistolik ve diyastolik kan basıncı parametreleri açısından kardiyovasküler sağlıklarının benzer olduğunu düşündürmektedir.

**Tablo 4.3.** Gruplar arası kan basıncı değerleri analizi

|                               |                  | Grup          |                       |                   | K-W*  | P     |
|-------------------------------|------------------|---------------|-----------------------|-------------------|-------|-------|
|                               |                  | Kontrol Grubu | Tip2 Diyabet Non-Obez | Tip2 Diyabet Obez |       |       |
| <b>Sistolik Kan Basıncı</b>   | <b>Ort. ± SS</b> | 115,24±16,28  | 127,73±9,29           | 130,83±22,19      | 5,962 | 0,051 |
| <b>Diyastolik Kan Basıncı</b> | <b>Ort. ± SS</b> | 77,35±11,78   | 86,93±17,41           | 79,28±10,12       | 2,405 | 0,300 |

\*Kruskal Wallis

#### 4.4. Gruplar Arası Serum Eser Element Düzeyleri Analizi

Cu, Fe, Se, Zn, Mn elementlerinin, T2D ve obezite metabolizması üzerindeki etkisini araştırmak amacıyla seçilen bu eser elementlerin Kontrol, T2D Obez ve T2D Non-Obez bireylere ait serum örneklerindeki düzeylerini analiz ettik.

Elde edilen bulgulara göre;

Cu düzeylerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı ( $p=0,004$ ). Buna göre T2D Obez grubundaki bireylerin serum Cu düzeyleri, T2D Non-Obez ve kontrol grubuna göre yüksek olduğu gözlemlendi (Bkz. Tablo 4.4.).

Fe düzeylerinin gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gösterdiği saptandı ( $p<0,001$ ). Buna göre T2D Non-Obez grubundaki bireylerin serum Fe düzeyleri, T2D obez ve kontrol grubuna göre yüksek olduğu gözlemlendi.

Mn düzeylerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edildi ( $p<0,001$ ). Özellikle, T2D Non-Obez grubundaki bireylerin Mn düzeylerinin diğer gruplara göre önemli ölçüde yüksek olduğu görüldü.

Se düzeyleri açısından tüm gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı ( $p<0,001$ ). Özellikle, kontrol grubundaki bireylerin Se düzeylerinin diğer gruplara göre önemli ölçüde yüksek olduğu gözlemlendi.

Zn düzeyleri değerlendirildiğinde ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.

**Tablo 4.4.** Katılımcıların eser element düzeylerinin gruplara göre farklılıkları analizi

|               |                  | Grup          |                       |                   | K-W    | P      |
|---------------|------------------|---------------|-----------------------|-------------------|--------|--------|
|               |                  | Kontrol Grubu | Tip2 Diyabet Non-Obez | Tip2 Diyabet Obez |        |        |
| <b>Cu</b>     | <b>Ort. ± SS</b> | 1,22±0,22     | 1,29±0,24             | 1,52±0,25         | 11,109 | 0,004  |
| <b>(mg/L)</b> |                  |               |                       |                   |        |        |
| <b>Fe</b>     | <b>Ort. ± SS</b> | 16,66±43,90   | 55,16±16,46           | 11,34±18,18       | 25,275 | <0,001 |
| <b>(mg/L)</b> |                  |               |                       |                   |        |        |
| <b>Mn</b>     | <b>Ort. ± SS</b> | 0,09±0,23     | 0,28±0,08             | 0,06±0,09         | 27,829 | <0,001 |
| <b>(mg/L)</b> |                  |               |                       |                   |        |        |
| <b>Se</b>     | <b>Ort. ± SS</b> | 0,44±0,05     | 0,32±0,07             | 0,39±0,11         | 16,901 | <0,001 |
| <b>(mg/L)</b> |                  |               |                       |                   |        |        |
| <b>Zn</b>     | <b>Ort. ± SS</b> | 1,16±0,55     | 1,01±0,26             | 0,92±0,21         | 0,782  | 0,676  |
| <b>(mg/L)</b> |                  |               |                       |                   |        |        |

\*Kruskal Wallis

#### 4.5. Eser Element Düzeylerinin Cinsiyetlere Göre Farklılık Analizi

Çalışmamızda ayrıca, cinsiyet değişkeninin katılımcıların serum eser element düzeyleri üzerindeki etkilerini değerlendirdik. Çalışma sonuçlarına göre, cinsiyet değişkeni ile serum eser element düzeyleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık saptanmadı. Bu durum, çalışmamızdaki cinsiyet faktörünün incelenen serum eser element düzeyleri üzerinde benzer etkilere sahip olduğunu göstermektedir (Bkz. Tablo 4.5.).

**Tablo 4.5.** Katılımcıların eser element düzeylerinin cinsiyetlere göre farklılıkları analizi

|                  |                  | Cinsiyet    |             | K-W   | P     |
|------------------|------------------|-------------|-------------|-------|-------|
|                  |                  | Erkek       | Kadın       |       |       |
| <b>Cu (mg/L)</b> | <b>Ort. ± SS</b> | 1,28±0,27   | 1,41±0,25   | 1,645 | 0,100 |
| <b>Fe (mg/L)</b> | <b>Ort. ± SS</b> | 24,53±25,68 | 27,80±41,01 | 0,555 | 0,579 |
| <b>Mn (mg/L)</b> | <b>Ort. ± SS</b> | 0,12±0,13   | 0,14±0,21   | 0,117 | 0,907 |
| <b>Se (mg/L)</b> | <b>Ort. ± SS</b> | 0,38±0,08   | 0,39±0,11   | 0,847 | 0,397 |
| <b>Zn (mg/L)</b> | <b>Ort. ± SS</b> | 1,03±0,41   | 1,03±0,35   | 0,399 | 0,690 |

\*Kruskal Wallis

## 5. TARTIŞMA

T2D, pankreastan yeterli miktarda insülin salgılanamaması veya salgılanan insüline kas, karaciğer gibi dokulardaki hücrelerin doğru tepki verememesi sonucunda oluşan, insülin direnci ile karakterize bir durumdur [33]. Obezite kalori alımı dengesinin bozulması sonucunda vücut sağlığını bozacak ölçüde aşırı ve anormal yağ birikimidir [65]. Dünya çapında T2D ve obezite prevalansı gittikçe artmaktadır ve bulaşıcı olmayan yaygın bir metabolik hastalık haline gelmektedir.

Obezite, dokulardaki insülin duyarlılığını etkileyerek bireylerin T2D ve insülin direncine yatkınlık göstermesine yol açar. T2D gelişiminde kronik olarak fazla kalori alımı ve diyet içeriği oldukça önemlidir. Bu açıdan bakıldığında, diyetteki makro ve mikro besin öğelerinin tüketimi de dikkat edilmesi gereken bir diğer unsurdur. Mikro besin öğesine dahil olan eser elementler organizmanın pek çok fizyolojik işlevinde rol oynamaktadır. Dahası Cu, Zn, Se' u da içeren eser elementler, insülin reseptör aktivitesini düzenleyerek glikoz homeostazisi üzerinde yadsınamayacak görevlere sahiptir [161,165,166,167].

Yapılan araştırmalar sonucunda, T2D hastalığının oluşumu veya ilerlemesinin eser element düzeylerindeki değişiklikler ile ilişkili olduğunda bildirilmiştir [4]. Bununla birlikte, obezite ve eser element düzeylerinin ilişkili olduğuna dair verilerde bulunmaktadır [168].

Günümüze kadar yapılan çalışmalarda genel olarak obez bireyler ve kontrol grubu arasındaki eser element düzeyleri [93,168], diyabet hastaları ile kontrol grupları arasındaki eser elementlerin düzeylerin karşılaştırılması [169,170, 171] yapılmıştır. Hatta yağ dokusu eser element konsantrasyonlarının T2D gelişimine katkısını inceleyen çalışmada bulunmaktadır [172]. Ancak literatürde, çalışmamızda tasarladığımız gibi T2D Obez ve T2D Non-Obez gruplarındaki serum eser element düzeylerinin araştırıldığı bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu bilgilerden yola çıkarak, toplumumuzda T2D ve obezite gelişimi ile eser elementler arasındaki olası ilişkiyi belirlemek adına, T2D Obez ve T2D Non-Obez bireylerdeki serum eser element düzeylerini ölçerek kontrol grubu ile karşılaştırmayı amaçladık.

Çalışmamızda analiz ettiğimiz eser elementlerden biri olan Cu'nın serumdaki düzeyinin, T2D Obez grubunda, diğer iki gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu saptandı ( $p=0,004$ , Tablo 4.3).

Literatürde benzer şekilde bir karşılaştırma olmamasına rağmen, ilişki çalışmaları bulunmaktadır. Buna göre, Tinkov ve arkadaşlarının normal kilolu ve obez kadınlarla

yaptıkları çalışmada, obezite ve serum Cu düzeyleri arasında pozitif bir korelasyon olduğu görülmüştür. [93]. Yapılan bir meta analiz çalışmasında da diyabet hastalarında serum ve plazma Cu düzeylerinin sağlıklı kontrollere göre arttığı gösterilmiştir [170]. Bir diğer çalışmada; T2D ve progresyonunda kontrol grubundakilere göre anlamlı derecede daha yüksek serum Cu düzeyleri olduğu görülse de T1D’te anlamlı bir fark görülmemiştir. Ancak, T2D’in progresyonuna bağlı gelişen makrokomplikasyonlardan biri olan diyabetik nefropatide serum Cu düzeylerinin komplikasyon gelişmeyen T2D hasta grubuna göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir [169].

Abdominal obezite, yüksek kan basıncı, glikoz intoleransı ve dislipidemi ile karakterize edilen metabolik sendrom hastalarında yapılan çalışmada T2DM de olduğu gibi serum Cu seviyeleri, yüksek açlık glikozu ile pozitif korelasyon göstermiştir. Yine aynı çalışmada serum Cu düzeylerinin anormalliğinin (yokluğu veya yüksekliği), oksidatif stresi arttırabileceği vurgulanmıştır. Bu bağlamda, yüksek serum Cu düzeylerinin obezite ve T2D’de gelişebilecek oksidatif stres yanıtını da arttırabileceği düşünülmektedir [173]. Genel olarak hem çalışmamızın sonuçları hem de literatürdeki veriler T2D ve obezite varlığında serum Cu düzeylerinin arttığını göstermektedir. Ancak bu bulguların aksine abdominal obezitesi olan kadınlarda 3 ay boyunca haftada 2 seans dayanıklılık eğersizi yapılmış ve çalışma sonucunda toplam vücut ağırlığı, BKİ, bel çevresi ve kalça çevresinde azalmalar olduğu tespit edilmiştir. Buna karşın serum Cu düzeylerinin beklenenin aksine arttığı saptanmıştır [174]. Obezite ve T2D gelişimi sırasında artan serum Cu düzeylerinin, abdominal obezite kriterlerinin gerilemesi sürecinde azalması beklenirken artmış olduğunun belirlenmesi aydınlatılmayı bekleyen bir diğer konudur. Çalışmamızın bulguları ve literatürdeki veriler birlikte değerlendirildiğinde, obezite ve T2D kombinasyonunun Cu metabolizması üzerinde potansiyel bir etkisi olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda bir diğer eser element olan Fe’in serum düzeylerinin gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gösterdiği saptandı ( $p < 0.001$ , Tablo 4.3). T2D Non-Obez grubundaki bireylerin serum Fe düzeylerinin, T2D Obez ve kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu belirlendi. Buna karşın, T2D Obez grubunda ise serum Fe düzeyinin kontrolden daha düşük olduğu anlaşıldı.

Yapılan çalışmalar obezite ile serum Fe düzeyleri arasında negatif korelasyon olduğunu göstermektedir. Örneğin, yetişkin bireylerin vücut ölçüleri ve kan prametrelerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada, obezite ve serum Fe düzeylerindeki düşüklüğün birbiri ile korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Normalden daha geniş bel çevresine sahip kadınların

serum Fe düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük olduğu görülmüştür [175]. Doğurganlık çağındaki kadınlarda, BKİ, Fe Emilimi ve Fe seviyelerinin incelendiği bir çalışmada ise Fe emiliminin obez kadınlarda kontrol grubundakilere göre anlamlı olarak daha düşük olduğu belirlenmiş ancak BKİ sınıflandırmasının her bir kategorisinde serum Fe düzeylerinde anlamlı bir fark bulunamamıştır [176]. Obezite ve serum Fe düzeylerinin düşük olması arasındaki ilişkinin açıklanması, yağ dokudan salgılanan çeşitli proinflatuar moleküllerin etkisi sonucunda oluşan sistemik inflamasyon üzerinden yapılmaktadır. Obez bireylerde, karaciğerde sentezlenen hepsidin ve onun uyardığı İnterlökin 6 (IL6) gibi proinflatuar sitokinlerin yüksek olduğunun belirlenmesi, yüksek inflamasyon kaynaklı düşük Fe düzeyleri ile ilişkilendirilmiştir [110].

Misra ve arkadaşları glisemik kontrollü T2D hastaları ve sub-optimal glisemik kontrollü T2D hastaların serum Fe düzeylerini araştırdığı bir çalışmada, sub-optimal glisemik kontrollü T2D grubunun serum Fe düzeylerinin, glisemik kontrollü T2D ve sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğunu gösterdi [177]. Benzer bir şekilde Kundu ve arkadaşları, sağlıklı kontrol ve T2D hastalarla yaptıkları bir çalışmada serum Fe, ferritin düzeylerinin yüksek kan glikoz düzeyleri ile korelasyon gösterdiğini ortaya çıkarttı [178].

Serum Fe düzeylerindeki bu artışın, pankreastaki Fe depolarının insülinin yetersiz sentezine veya salgılanmasına yol açabileceği gibi serum Fe düzeyinin aşırı yükselmesinin insülinin karaciğere alınımının yetersizliğine bağlı olarak hiperinsülinemi ile sonuçlanabileceğini düşündürmektedir [179].

Kanda bir makromolekül olan hemoglobin proteininin translayon sonrası modifikasyonu (glikasyon) olarak HbA1c üretildiği bilinmektedir. HbA1c, T2D hastalığının tanı kriteri olarak dikkat çeken bir proteindir. Dahası, HbA1c sentezi yaygın bir biyosentez değildir kırmızı hücreler aktif metabolizmadan yoksundur, membran pompalarının veya enzimlerin katkısı yoktur ve HbA1c'nin üretiminde hiçbir düzenleyici mekanizma veya enzim dahil değildir; glikasyon, kırmızı hücrelerin ömrü boyunca ortalama plazma glikoz konsantrasyonu tarafından yönetilir. Eritropoez ve RBC yıkımının hızı bu yaşam süresini modüle eder [180]. Brooks ve ark. [181], Sluiter ve ark. [182] ve Mitchell ve ark. [183] tarafından yapılan çalışmalarda, Fe eksikliği ile HbA1c seviyeleri arasında bir ilişki olduğu ve HbA1c seviyelerindeki değişiklikleri hemoglobin yapısındaki değişikliklere hemde eski ve yeni eritrositlerdeki HbA1c seviyelerine dayanarak açıklamaya çalışmışlardır [184]. El-Agouza ve ark. [185] ile Coban ve ark. [186] tarafından yapılan çalışmada ise, HbA1c

seviyelerinin Fe eksikliği olan hastalarda daha yüksek olduğunu ve Fe tedavisi ile önemli ölçüde azaldığını gösterdi. Fe eksikliği anemisinde yükselen HbA1c seviyelerinin, serum glikozu sabit kaldığında, hemoglobin konsantrasyonundaki azalmaya bağlı olarak glikatlı fraksiyonun artabileceği varsayımıyla açıklanabileceğini ifade etmişlerdir [185,186]. Birçok araştırma sonucu ile doğru orantılı olarak obezitenin serum Fe düzeyi düşüklüğü ile ilişkili olabileceği yorumunu yapabiliriz.

Mn düzeylerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edildi ( $p<0.001$ , Tablo 4.2). Özellikle, T2D Non-Obez grubundaki bireylerin Mn düzeylerinin diğer gruplara göre önemli ölçüde yüksek olduğu görüldü.

Obezite ve T2D ile ilişkili serum Mn düzeyleri konusunda yeterince çalışma bulunmamakla birlikte, literatürde yapılan bazı çalışmalar farklı sonuçlar olduğunu ortaya koymuştur. Örneğin, 6-19 yaş arasındaki çocuklarda yapılan bir çalışmada, serum Mn düzeylerindeki artışın obezite ile korelasyon gösterdiği belirtilmiştir, ancak bu durum çalışmamızın sonuçlarıyla çelişmektedir [187]. Yapılan başka bir çalışmada ise plazma Mn düzeyleri ile T2D arasında U şeklinde bir ilişki olduğu bildirilmiş, yani Mn seviyelerinin çok yüksek ya da çok düşük olmasının artan T2D riski ile ilişkili olduğu ifade edilmiştir [188, 189]. Çin'de hipertansif bir popülasyonda gerçekleştirilen çalışmada, U şeklindeki ilişkinin cinsiyete göre değiştiğini ortaya koymuştur. Serum Mn düzeyleri ile cinsiyet arasında anlamlı bir ilişki bulunmuş, genel olarak hem düşük hem de yüksek serum Mn seviyelerinin kadınlarda diyabet riski oranlarının erkeklerle göre daha yüksek olduğu tespit edilmiştir [189]. Yapılan başka bir çalışmada ise Mn'nin T2D Obez grubunda insülin direnci ve insülin duyarlılığı ile anlamlı düzeyde korele olduğu gösterilmiştir [190]. T2D'li hastalarda eser element düzeylerini araştıran başka bir çalışmada ise, T2D grubundaki bireylerin serum Mn seviyelerinin kontrol grubundan ve prediyabetik bireylerin serum Mn değerlerinden anlamlı derecede düşük olduğu gözlemlenmiştir ( $p<0.05$ ) [191]. Bu çelişkili sonuçlar, Mn düzeylerinin kompleks bir şekilde T2D ve obezite ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir.

Çalışmamızda bir diğer eser element olan Se düzeyleri açısından tüm gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı ( $p<0.001$ , Tablo 4.2). Özellikle, kontrol grubundaki bireylerin Se düzeylerinin diğer gruplara göre anlamlı ölçüde yüksek olduğu gözlemlendi. Bununla birlikte, T2D grupları karşılaştırıldığında obez grubun serum Se değerleri daha yüksek saptandı.

Yapılan çalışmalar da bulgularımızı destekler niteliktedir. T2D'li bireylerin serum Se düzeylerinin incelendiği bir araştırmada, T2D'li bireylerin serum Se değerlerinin sağlıklı gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğu gösterilmiştir [192]. Yapılan başka bir çalışmada ise obez hastaların serum Se değerleri araştırıldığında, obez hastaların serum Se düzeylerinin kontrol grubuna göre %9 daha yüksek olduğu ifade edilmiştir [193]. Bozulmuş açlık glikozu (IFG), bozulmuş glikoz toleransı (IGT), T1D ve T2D hastaların serum Se düzeylerinin araştırıldığı bir diğer çalışmada ise, T1D'li hastaların serum Se düzeyleri anlamlı derecede düşükken, IFG'li bireylerde anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır. IGF'li ve T2D'li hastalarda ise serum Se belirgin bir değişiklik göstermemiştir [124]. Literatürde bulgularımızı destekler nitelikte çalışmalar olmasına rağmen, elde ettiğimiz bulgularla çelişen çalışmalar olduğunu da gözlemledik. Örneğin Fontelle ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, obez hastaların plazma Se düzeylerinin normal sınırların altında olduğu gözlenmiştir [194]. Benzer şekilde T1D, T2D ve kontrol gruplarının plazma eser element düzeylerinin karşılaştırıldığı bir diğer çalışmada gruplar arası anlamlı bir fark görülmediği bildirilmiştir [195]. Moon ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada Se düzeylerindeki 10µg/L artışın diyabet prevalansını %12 arttırdığı bildirilmiş ve artan serum Se seviyeleri ve diyabet riski arasında pozitif korelasyon olabileceği ifade edilmiştir [196]. Kohler ve arkadaşlarının çalışmasında ise serum Se seviyeleri ve T2D arasında pozitif ilişki olduğu gösterilmiştir [197]. Bir diğer çalışmada çalışmamızda analiz ettiğimiz eser elementlerden Se ve Cu serum düzeylerinin T2D'te inflamatuvar sitokinler ve oksidatif stres indeksleri ile ilişkisi araştırılmıştır. Çalışmanın bulgularına bakıldığında, insülin, Se, malondialdehit ve glutatyon peroksidaz insülin direnci, Cu ve süperoksit dismutaz, IL6 ve TNF-α düzeyleri T2D 'te kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu gösterilmiştir. Sonuç olarak artan Cu ve Se seviyeleri T2D ile ilişkilendirilmiş ve bu eser elementler, oksidatif stres belirteçlerinin ve inflamatuvar sitokinlerin artan seviyeleri ile ilişkilendirilmiştir. Bu bağlamda bu eser elementlerin düzeylerini hassas sınırlar içerisinde kontrol altında tutmak, oksidatif stres etkilerini azaltarak T2D'in kontrol altına alınmasına yardımcı olabilir görüşüne ulaşılmıştır [198].

Bu çalışmalar selenoproteinlerin yapısına katılıp vücutta antioksidan etki gösteren ve immün sistem üzerinde de etkili olan Se'un yetersiz veya fazla olmasının diyabet, kanser gibi otoimmün hastalıklara neden olabileceğini göstermektedir. Çalışmalar diyabet ve Se arasındaki ilişkinin U şeklinde olduğunu göstermekle beraber, eksikliği de fazlalığı da vücutta olumsuz etkiler yaratabileceğinden Se ile ilgili daha fazla çalışma yapılmasına gerek

duyulduğuna vurgu yapmaktadır. Bu durum, Se'un T2D ve obezite ile ilişkili mineral homeostazisi üzerindeki potansiyel etkilerini vurgulamakta olup, mineral düzeylerindeki bu değişikliklerin sağlık koşullarıyla ilişkilendirilmesine yönelik daha fazla araştırmayı teşvik etmektedir.

Çalışmamızda gruplar arası serum Zn değerlerinde anlamlı bir fark bulunamamıştır. Fakat ortalama değerler incelendiğinde T2D Obez bireylerde daha düşük ortalama değerler daha düşük olduğunu gözlemledik. Bulgularımızı değerlendirmek için yaptığımız literatür taraması sonucunda çeşitli çalışmalarda Zn düzeylerinin T2D ve obez gruplarda düşük olduğunu gözlemledik. Yapılan bir meta analiz çalışmasında kontrol grubu ve obezlerin serum Zn düzeylerine ilişkin araştırmalar değerlendirilmiş ve serum Zn düzeylerinin obez bireylerde kontrol gruplarına göre anlamlı derecede düşük olduğu ifade edilmiştir [159].

Benzer şekilde, Mexico City'deki bir çocuk popülasyonunda serum Zn düzeyleri ile aşırı kilo/obezite ve bunun kardiyometabolik özellikleri arasındaki ilişkisinin araştırıldığı bir çalışmada, normal kilolu çocukların, aşırı kilolu veya obez çocuklara kıyasla daha yüksek serum Zn konsantrasyonlarına sahip olduğu bildirilmiştir. Veriler cinsiyet ayrımı olmaksızın serum Zn ve BKİ arasında anlamlı bir negatif korelasyon olduğunu vurgulamaktadır [199]. Ancak, yaşlı ve orta yaşlı erkekler üzerinde gerçekleştirilen bir çalışmada, yüksek BKİ ile yüksek serum Zn düzeyleri arasında bir ilişki saptanmıştır. Ayrıca, bu çalışma yüksek serum Zn düzeylerinin daha yüksek T2D riski ile ilişkilendirildiğini göstermiştir. Çalışmaya göre serum Zn düzeylerinin plazma glikoz konsantrasyonu ile ilişkili değilken; yüksek serum insülini ve insülin direnci ile ilişkili olduğu ifade edilmiştir [200].

Yüksek serum çinko seviyelerinin artmış T2D riski ile ilişkilendirilmesi, birçok enzimin işlevinde aktif rol oynayan çinkonun fazla alımının toksisiteye neden olabileceği ve kronik hastalıklarda risk faktörü olabileceği konusunda dikkat çekici bir bulgudur. Ancak, Dasarathan ve arkadaşlarının çalışmasında HbA1c, açlık kan şekeri ve BKİ değerlerinin yükselmesi, istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde serum çinko düzeylerinin düşmesiyle ilişkilendirilmiştir. Bu durum, düşük serum çinko düzeylerini artan T2D riski ile ilişkilendiren önemli bir bağlantıyı ortaya koymaktadır [201]. Benzer şekilde yapılan çalışmada T1D ve T2D'li hastalarda kontrol grubuna yüksek BKİ değerlerine karşın düşük serum Zn değerleri gözlemlenmiştir [202].

T2D ve serum Zn düzeyleri arasındaki bu negatif ilişki, Zn'un insülin sinyalleşmesinde görev alması ve antioksidan bir eser element olması nedeniyle, oksidatif strese neden olan T2D gibi kronik hastalıklarda Zn takviyesinin alınıp komplikasyonları engellemeye

yardımcı olabileceği fikrini oluşturmaktadır. Ancak, mevcut çalışmaların sonuçları arasındaki çelişkiler, konuyla ilgili daha fazla klinik araştırmanın yapılmasını gerektirmektedir.



## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda Kontrol, T2D Obez ve T2D Non Obez grupları arasında yaş, cinsiyet, antropometrik ölçümler, kan basınçları ve çeşitli eser element düzeyleri ile yapılan karşılaştırmalarda belirgin farklılıklar gözlemlenmiştir. Bununla birlikte, yaş, beden kitle indeksi (BKİ), bel çevresi ve kilo artışı, T2D ve obezite ile yakından ilişkili olduğu gözlenmiştir.

Gruplar arasındaki çeşitli eser element düzeylerinde (özellikle Cu, Fe, Mn, ve Se) saptanan istatistiksel farklılıklar dikkat çekicidir.

Bu bağlamda, Cu düzeylerindeki gruplar arası farklılıklar, kontrol grubundaki düşük Cu düzeyleri ile T2D Obez grubundaki yüksek Cu düzeylerini vurgulamaktadır. Bu durum, Cu'nun T2D ve obezite ile ilişkilendirilebileceğini göstererek metabolizma üzerindeki etkilerini anlamak adına değerli bir katkı sağlamaktadır.

Mn düzeylerindeki belirgin farklılıklar, özellikle T2D Non Obez grubundaki yüksek Mn düzeyleri, Mn'nin T2D ve obezite ile ilişkili olabileceğine dair önemli bir işaret sunmaktadır. Ancak, elde edilen bulgular literatürdeki çelişkili sonuçlarla da karşılaştırıldığında, Mn ve Cu'nun T2D ve obezite patofizyolojisi üzerindeki rolünü anlamak için daha fazla detaylı araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Serum demir (Fe) değerlerine bakıldığında ise, T2D'li non-obez grubunun Fe düzeylerinin anlamlı derecede yüksek olduğu gözlemlenmiştir. En düşük ortalama Fe değerleri ise T2D'li obez grupta bulunmuştur. Bu sonuçlar, artan Fe düzeylerinin T2D ile ilişkilendirilebileceğini, ancak obezitenin düşük serum Fe düzeyleri ile bağlantılı olduğunu göstermektedir.

Serum Se değerlerine bakıldığında, tüm gruplar arasında anlamlı farklar saptanmıştır. En yüksek Se düzeyleri kontrol grubunda, en düşük düzeyler ise T2D'li non-obez grupta bulunmuştur. Bu bağlamda düşük serum Se seviyelerinin artan T2D riski ile ilişkilendirildiği gözlemlenmiştir.

Bulgularımız, eser element düzeylerinin sadece T2D değil, aynı zamanda obezite ile de ilişkili olabileceğini göstermektedir. Özellikle, Fe ve Se düzeylerindeki değişiklikler, obezite ve T2D arasındaki ilişkilerin anlaşılmasında önemli ipuçları sunmaktadır. Ancak,

daha önce de ifade etmiş olduğumuz gibi literatürdeki çelişkili sonuçlar da dikkate alındığında, bu konuda daha fazla kapsamlı araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Serum Zn değerlerine bakıldığında ise gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Literatürdeki bazı çalışmalar, T2D hastalarında düşük çinko seviyelerinin daha yüksek T2D riski ile ilişkilendirildiğini göstermektedir. Ancak, bu çalışmada, kontrol grubundaki bireylerin yüksek Zn seviyelerine rağmen T2D riskine sahip olmaları, Zn düzeyleri ile T2D arasındaki ilişkinin karmaşıklığını ortaya koymaktadır. Ayrıca, obezite, T2D ve eser element düzeyleri arasındaki ilişkilerin incelenmesi, bu faktörler arasındaki kompleks etkileşimleri anlamak adına önemli bir katkı sunmuştur.

Çalışmanın sonuçları ve yapılan literatür taraması, eser element düzeyleri ile T2D, obezite gibi sağlık sorunları arasında potansiyel bir ilişki olduğunu açıkça göstermektedir. Bu bağlamda, oksidatif stresin artışının, vücuttaki eser element düzeylerini etkileyebileceği ve bu etkileşimin de bireylerin sağlık durumlarını değiştirebileceği öne sürülmektedir. Bununla birlikte, bu eser elementlerin besin takviyesi olarak kullanılması konusunda dikkatli olunması gerektiği ve bunun kontrolsüz bir şekilde yapılmasının riskli olabileceği vurgulanmaktadır. Örneğin, düşük serum Se düzeylerinin artan T2D riski ile ilişkilendirilmesi, aynı şekilde, T2D'li obez bireylerde düşük serum Fe düzeyleri de, bu eser elementlerin kontrollü bir şekilde besin takviyesi olarak alınması gerektiğini düşündürülebilir. Ancak, eksikliklerin yanı sıra fazlalıkların da risk oluşturabileceği göz önünde bulundurularak, bu sonuçların doğrulanması için daha fazla kapsamlı araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Bu nedenle, eser element düzeylerinin bireyin sağlık durumuna uygun şekilde yönetilmesi için bireylerin sağlık profesyonelleriyle iş birliği yapmaları önemlidir.

Çalışmamızın sınırlamaları arasında, küçük örneklem boyutu ve tek bir merkezden elde edilen verilerin genelleme kapasitesinin sınırlı olması bulunmaktadır. Bu nedenle, gelecekteki çalışmalarda daha geniş örneklem grupları ve farklı coğrafi bölgelerden elde edilen verilerin kullanılması önerilebilir.

Sonuç olarak, bu çalışma, T2D ve obeziteyle ilişkilendirilen eser element düzeylerini anlamak adına önemli bir adım olmuştur. Elde edilen bulgular, eser elementlerin metabolizma ve hastalık riski üzerinde karmaşık bir etkiye sahip olabileceğini göstermektedir. Bu çalışmanın, gelecekte bu alanda yapılacak araştırmalara ışık tutacak bir

temel oluşturduğu ve klinik uygulamalara yönelik potansiyel stratejilerin geliştirilmesine katkıda bulunabileceği kanısındayız.



## KAYNAKÇA

1. Peer, N., Balakrishna, Y. ve Durao, S. (2020). Screening for type 2 diabetes mellitus. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2020(5). doi:10.1002/14651858.CD005266.PUB2
2. Schwingshackl, L., Hoffmann, G., Lampousi, A. M., Knüppel, S., Iqbal, K., Schwedhelm, C., ... Boeing, H. (2017). Food groups and risk of type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *European Journal of Epidemiology*, 32(5), 363. doi:10.1007/S10654-017-0246-Y
3. Endalifer, M. L. ve Diress, G. (2020). Epidemiology, Predisposing Factors, Biomarkers, and Prevention Mechanism of Obesity: A Systematic Review. *Journal of Obesity*, 2020. doi:10.1155/2020/6134362
4. Dubey, P., Thakur, V. ve Chattopadhyay, M. (2020). Role of Minerals and Trace Elements in Diabetes and Insulin Resistance. *Nutrients*, 12(6), 1–17. doi:10.3390/NU12061864
5. Beydag-Tasöz, B. S., Yennek, S. ve Grapin-Botton, A. (2023). Towards a better understanding of diabetes mellitus using organoid models. *Nature Reviews. Endocrinology*, 19(4), 232. doi:10.1038/S41574-022-00797-X
6. Chentli, F., Azzoug, S. ve Mahgoun, S. (2015). Diabetes mellitus in elderly. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*, 19(6), 744. doi:10.4103/2230-8210.167553
7. Lakhtakia, R. (2013). The history of diabetes mellitus. *Sultan Qaboos University Medical Journal*, 13(3), 368–370. doi:10.12816/0003257
8. Ikle, J. M. ve Gloyn, A. L. (2021). 100 YEARS OF INSULIN: A brief history of diabetes genetics: insights for pancreatic beta-cell development and function. *The Journal of endocrinology*, 250(3), R23–R35. doi:10.1530/JOE-21-0067
9. Genuth, S. M., Palmer, J. P. ve Nathan, D. M. (2015). Diabetes in America, 3rd Edition, Chapter 1: Classification and Diagnosis of Diabetes, 2(4), 1–39.
10. Sakran, N., Graham, Y., Pinter, T., Yang, W., Kassir, R., Willigendael, E. M., ... Pouwels, S. (2022). The many faces of diabetes. Is there a need for re-classification? A narrative review. *BMC Endocrine Disorders*, 22(1). doi:10.1186/S12902-021-00927-Y
11. Tanabe, H., Masuzaki, H. ve Shimabukuro, M. (2021). Novel strategies for glycaemic control and preventing diabetic complications applying the clustering-based classification of adult-onset diabetes mellitus: A perspective. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 180, 109067. doi:10.1016/j.diabres.2021.109067
12. Deutsch, A. J., Ahlqvist, E. ve Udler, M. S. (2022). Phenotypic and genetic classification of diabetes. *Diabetologia*, 65(11), 1758. doi:10.1007/S00125-022-05769-4

13. Bandy, M. Z., Sameer, A. S. ve Nissar, S. (2020). Pathophysiology of diabetes: An overview. *Avicenna Journal of Medicine*, 10(4), 174. doi:10.4103/AJM.AJM\_53\_20
14. Pippitt, K., Li, M. ve Gurgle, H. E. (2016). Diabetes Mellitus: Screening and Diagnosis. *Am Fam Physician*, 93(2), 103–109. [www.aafp.org/afp](http://www.aafp.org/afp) adresinden erişildi.
15. Xie, F., Chan, J. C. N. ve Ma, R. C. W. (2018). Precision medicine in diabetes prevention, classification and management. *Journal of Diabetes Investigation*, 9(5), 998. doi:10.1111/JDI.12830
16. Petersmann, A., Müller-Wieland, D., Müller, U. A., Landgraf, R., Nauck, M., Freckmann, G., ... Schleicher, E. (2019a). Definition, Classification and Diagnosis of Diabetes Mellitus. *Experimental and Clinical Endocrinology and Diabetes*, 127(S 01), S1–S7. doi:10.1055/A-1018-9078/ID/R-0011
17. Zand, A., Ibrahim, K. ve Patham, B. (2018). Prediabetes: Why Should We Care? *Methodist DeBakey Cardiovascular Journal*, 14(4), 289. doi:10.14797/MDCJ-14-4-289
18. Sallar, A. ve Dagogo-Jack, S. (2020). Regression from prediabetes to normal glucose regulation: State of the science. *Experimental Biology and Medicine*, 245(10), 889. doi:10.1177/1535370220915644
19. Care, D. ve Suppl, S. S. (2022). Classification and Diagnosis of Diabetes : Standards of Medical Care in Diabetes — 2022. *Diabetes Care*, 45(Suppl), 17–38.
20. Diagnosis | ADA. (y.y.). 1 Ekim 2022 tarihinde <https://diabetes.org/diabetes/a1c/diagnosis> adresinden erişildi.
21. Kumar, R., Nandhini, L. P., Kamalanathan, S., Sahoo, J. ve Vivekanadan, M. (2016). Evidence for current diagnostic criteria of diabetes mellitus. *World Journal of Diabetes*, 7(17), 396. doi:10.4239/WJD.V7.I17.396
22. Roberts, S., Barry, E., Craig, D., Airoidi, M., Bevan, G. ve Greenhalgh, T. (2017). Preventing type 2 diabetes: systematic review of studies of cost-effectiveness of lifestyle programmes and metformin, with and without screening, for pre-diabetes. *BMJ Open*, 7(11). doi:10.1136/BMJOPEN-2017-017184
23. Petersmann, A., Müller-Wieland, D., Müller, U. A., Landgraf, R., Nauck, M., Freckmann, G., ... Schleicher, E. (2019b). Definition, Classification and Diagnosis of Diabetes Mellitus. *Experimental and Clinical Endocrinology and Diabetes*, 127(S 01), S1–S7. doi:10.1055/A-1018-9078/ID/R-0011
24. Forouhi, N. G., Misra, A., Mohan, V., Taylor, R. ve Yancy, W. (2018). Science and Politics of Nutrition: Dietary and nutritional approaches for prevention and management of type 2 diabetes. *The BMJ*, 361, 1–9. doi:10.1136/BMJ.K2234
25. Weisman, A., Fazli, G. S., Johns, A. ve Booth, G. L. (2018). Evolving Trends in the Epidemiology, Risk Factors, and Prevention of Type 2 Diabetes: A Review. *Canadian Journal of Cardiology*, 34(5), 552–564. doi:10.1016/j.cjca.2018.03.002

26. Silbert, R., Salcido-Montenegro, A., Rodriguez-Gutierrez, R., Katabi, A. ve McCoy, R. G. (2018). Hypoglycemia Among Patients with Type 2 Diabetes: Epidemiology, Risk Factors, and Prevention Strategies. *Current Diabetes Reports*, 18(8). doi:10.1007/s11892-018-1018-0
27. Tinajero, M. G. ve Malik, V. S. (2021). An Update on the Epidemiology of Type 2 Diabetes: A Global Perspective. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, 50(3), 337–355. doi:10.1016/j.ecl.2021.05.013
28. Jehan, S., Myers, A. K., Zizi, F., Pandi-Perumal, S. R., Jean-Louis, G. ve McFarlane, S. I. (2018). Obesity, obstructive sleep apnea and type 2 diabetes mellitus: Epidemiology and pathophysiologic insights. *Sleep medicine and disorders : international journal*, 2(3), 52. doi:10.15406/smdij.2018.02.00045
29. Satman, İ. (2018). TURDEP-II'nin Düşündükleri: Türkiye'de Diyabetin Toplumsal ve Ekonomik Yüku Türkiye Sağlık Enstitütöleri Başkanlığı (TÜSEB) Türkiye Halk Sağlığı ve Kronik Hastalıklar Enstitüsü, 2 İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Faköltesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı. *Vakalarla Diyabet*, 35–47.
30. Neuenschwander, M., Ballon, A., Weber, K. S., Norat, T., Aune, D., Schwingshackl, L. ve Schlesinger, S. (2019). Role of diet in type 2 diabetes incidence: umbrella review of meta-analyses of prospective observational studies. *The BMJ*, 366. doi:10.1136/BMJ.L2368
31. Dendup, T., Feng, X., Clingan, S. ve Astell-Burt, T. (2018). Environmental risk factors for developing type 2 diabetes mellitus: A systematic review. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 15(1), 1–25. doi:10.3390/ijerph15010078
32. Antza, C., Kostopoulos, G., Mostafa, S., Nirantharakumar, K. ve Tahrani, A. (2022). The links between sleep duration, obesity and type 2 diabetes mellitus. *The Journal of Endocrinology*, 252(2), 125. doi:10.1530/JOE-21-0155
33. Laakso, M. (2019). Biomarkers for type 2 diabetes. *Molecular Metabolism*, 27(Suppl), S139. doi:10.1016/J.MOLMET.2019.06.016
34. Carlsson, S. (2019). Etiology and pathogenesis of latent autoimmune diabetes in adults (LADA) compared to type 2 diabetes. *Frontiers in Physiology*, 10(MAR). doi:10.3389/fphys.2019.00320
35. Khan, R. M. M., Chua, Z. J. Y., Tan, J. C., Yang, Y., Liao, Z. ve Zhao, Y. (2019). From Pre-Diabetes to Diabetes: Diagnosis, Treatments and Translational Research. *Medicina*, 55(9). doi:10.3390/MEDICINA55090546
36. Bellou, V., Belbasis, L., Tzoulaki, I. ve Evangelou, E. (2018). Risk factors for type 2 diabetes mellitus: An exposure-wide umbrella review of meta-analyses. *PLoS ONE*, 13(3). doi:10.1371/JOURNAL.PONE.0194127

37. Doulas, M., Imprialos, K., Stavropoulos, K. ve Athyros, V. G. (2020). Pharmacological Management of Type 2 Diabetes Complications. *Current Vascular Pharmacology*, 18(2), 101–103. doi:10.2174/157016111802200101155519
38. Thipsawat, S. (2021). Early detection of diabetic nephropathy in patient with type 2 diabetes mellitus: A review of the literature. *Diabetes & Vascular Disease Research*, 18(6). doi:10.1177/14791641211058856
39. Demir, S., Nawroth, P. P., Herzig, S. ve Ekim Üstünel, B. (2021). Emerging Targets in Type 2 Diabetes and Diabetic Complications. *Advanced Science*, 8(18). doi:10.1002/ADVS.202100275
40. Galicia-Garcia, U., Benito-Vicente, A., Jebari, S., Larrea-Sebal, A., Siddiqi, H., Uribe, K. B., ... Martín, C. (2020). Pathophysiology of Type 2 Diabetes Mellitus. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(17), 1–34. doi:10.3390/IJMS21176275
41. Caussy, C., Aubin, A. ve Loomba, R. (2021). The Relationship Between Type 2 Diabetes, NAFLD, and Cardiovascular Risk. *Current diabetes reports*, 21(5), 15. doi:10.1007/S11892-021-01383-7
42. Tomic, D., Shaw, J. E. ve Magliano, D. J. (2022). The burden and risks of emerging complications of diabetes mellitus. *Nature Reviews. Endocrinology*, 18(9), 525. doi:10.1038/S41574-022-00690-7
43. Wiechert, M. ve Holzapfel, C. (2021). Nutrition Concepts for the Treatment of Obesity in Adults. *Nutrients*, 14(1). doi:10.3390/NU14010169
44. Gao, W., Liu, J. L., Lu, X. ve Yang, Q. (2021). Epigenetic regulation of energy metabolism in obesity. *Journal of molecular cell biology*, 13(7), 480–499. doi:10.1093/JMCB/MJAB043
45. Haslam, D. (2016). Weight management in obesity – past and present. *International Journal of Clinical Practice*, 70(3), 206. doi:10.1111/IJCP.12771
46. Berberoğlu, Z., Hocaoglu, Ç., Beslenme, İ., Danışmanlık Merkezi, P., Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi, R. ve Anabilim Dalı, P. (2021). Küresel Sağlık Sorunu “Obezite”: Güncel Bir Gözden Geçirme Global Health Problem “Obesity”: A Current Review. *DERLEME REVIEW ARTICLE CBU-SBED*, 8(3), 543–552. doi:10.34087/cbusbed.886473
47. Fox, A., Feng, W. ve Asal, V. (2019). What is driving global obesity trends? Globalization or “modernization”? *Globalization and Health*, 15(1). doi:10.1186/S12992-019-0457-Y
48. Sharma, V. ve Cowan, D. C. (2021). Obesity, Inflammation, and Severe Asthma: an Update. *Current allergy and asthma reports*, 21(12). doi:10.1007/S11882-021-01024-9
49. Safaei, M., Sundararajan, E. A., Driss, M., Boulila, W. ve Shapi'i, A. (2021). A systematic literature review on obesity: Understanding the causes & consequences of

- obesity and reviewing various machine learning approaches used to predict obesity. *Computers in biology and medicine*, 136. doi:10.1016/J.COMPBIOMED.2021.104754
50. Mohammed, M. S., Sendra, S., Lloret, J. ve Bosch, I. (2018). Systems and WBANs for controlling obesity. *Journal of Healthcare Engineering*, 2018. doi:10.1155/2018/1564748
  51. Chooi, Y. C., Ding, C. ve Magkos, F. (2019). The epidemiology of obesity. *Metabolism: Clinical and Experimental*, 92, 6–10. doi:10.1016/j.metabol.2018.09.005
  52. Lin, X. ve Li, H. (2021). Obesity: Epidemiology, Pathophysiology, and Therapeutics. *Frontiers in Endocrinology*, 12. doi:10.3389/FENDO.2021.706978
  53. Piaggi, P., Vinales, K. L., Basolo, A., Santini, F. ve Krakoff, J. (2018). Energy expenditure in the etiology of human obesity: spendthrift and thrifty metabolic phenotypes and energy-sensing mechanisms. *Journal of Endocrinological Investigation*, 41(1), 83–89. doi:10.1007/s40618-017-0732-9
  54. Ren, J., Wu, N. N., Wang, S., Sowers, J. R. ve Zhang, Y. (2021). Obesity cardiomyopathy: evidence, mechanisms, and therapeutic implications. *Physiological reviews*, 101(4), 1745–1807. doi:10.1152/PHYSREV.00030.2020
  55. Hruby, A. ve Hu, F. B. (2015). The Epidemiology of Obesity: A Big Picture. *PharmacoEconomics*, 33(7), 673. doi:10.1007/S40273-014-0243-X
  56. Congdon, P. (2019). Obesity and Urban Environments. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 16(3). doi:10.3390/IJERPH16030464
  57. Kadouh, H. C. ve Acosta, A. (2017). Current paradigms in the etiology of obesity. *Techniques in Gastrointestinal Endoscopy*, 19(1), 2–11. doi:10.1016/j.tgie.2016.12.001
  58. Bonanno, L., Metro, D., Papa, M., Finzi, G., Maviglia, A., Sottile, F., ... Manasseri, L. (2019). Assessment of sleep and obesity in adults and children: Observational study. *Medicine*, 98(46), e17642. doi:10.1097/MD.00000000000017642
  59. van der Valk, E. S., van den Akker, E. L. T., Savas, M., Kleinendorst, L., Visser, J. A., Van Haelst, M. M., ... van Rossum, E. F. C. (2019). A comprehensive diagnostic approach to detect underlying causes of obesity in adults. *Obesity Reviews*, 20(6), 795–804. doi:10.1111/OBR.12836
  60. Pozza, C. ve Isidori, A. M. (2018). Imaging in Bariatric Surgery. *Imaging in Bariatric Surgery*, 1–8. doi:10.1007/978-3-319-49299-5
  61. Abdelaal, M., le Roux, C. W. ve Docherty, N. G. (2017). Morbidity and mortality associated with obesity. *Annals of Translational Medicine*, 5(7). doi:10.21037/ATM.2017.03.107
  62. Pekcan, G., Şanlıer, N. ve Baş, M. (2015). *Türkiye Beslenme Rehberi TÜBER 2015. T.C. Sağlık Bakanlığı.*

63. Kim, K. B. ve Shin, Y. A. (2020). Males with Obesity and Overweight. *Journal of Obesity & Metabolic Syndrome*, 29(1), 18. doi:10.7570/JOMES20008
64. De Lorenzo, Antonio, Romano, L., Di Renzo, L., Di Lorenzo, N., Cennamo, G. ve Gualtieri, P. (2020). Obesity: A preventable, treatable, but relapsing disease. *Nutrition*, 71, 110615. doi:10.1016/j.nut.2019.110615
65. De Lorenzo, Antonino, Gratteri, S., Gualtieri, P., Cammarano, A., Bertucci, P. ve Di Renzo, L. (2019). Why primary obesity is a disease? *Journal of Translational Medicine* 2019 17:1, 17(1), 1–13. doi:10.1186/S12967-019-1919-Y
66. De Lorenzo, Antonino, Soldati, L., Sarlo, F., Calvani, M., Di Lorenzo, N. ve Di Renzo, L. (2016). New obesity classification criteria as a tool for bariatric surgery indication. *World Journal of Gastroenterology*, 22(2), 681. doi:10.3748/WJG.V22.I2.681
67. Lemamsha, H., Randhawa, G. ve Papadopoulos, C. (2019). Prevalence of Overweight and Obesity among Libyan Men and Women. *BioMed research international*, 2019. doi:10.1155/2019/8531360
68. Meldrum, D. R., Morris, M. A. ve Gambone, J. C. (2017). Obesity pandemic: causes, consequences, and solutions-but do we have the will? *Fertility and sterility*, 107(4), 833–839. doi:10.1016/J.FERTNSTERT.2017.02.104
69. Khawar, W., Govt, B., Degree College, K., Doda, J., India, K. ve Rasool, N. (2021). A systematic review of obesity—an invited disease. *researchgate.net*. [https://www.researchgate.net/profile/Wahied-Balwan-2/publication/351992193\\_A\\_SYSTEMATIC\\_REVIEW\\_OF\\_OBESITY-AN\\_INVITED\\_DISEASE/links/60b4986592851cd0d98865c2/A-SYSTEMATIC-REVIEW-OF-OBESITY-AN-INVITED-DISEASE.pdf](https://www.researchgate.net/profile/Wahied-Balwan-2/publication/351992193_A_SYSTEMATIC_REVIEW_OF_OBESITY-AN_INVITED_DISEASE/links/60b4986592851cd0d98865c2/A-SYSTEMATIC-REVIEW-OF-OBESITY-AN-INVITED-DISEASE.pdf) adresinden erişildi.
70. Catalano, P. M. ve Shankar, K. (2017). Obesity and pregnancy: Mechanisms of short term and long term adverse consequences for mother and child. *BMJ (Online)*, 356(m). doi:10.1136/bmj.j1
71. Bray, G. A., Heisel, W. E., Afshin, A., Jensen, M. D., Dietz, W. H., Long, M., ... Inge, T. H. (2018). The Science of Obesity Management: An Endocrine Society Scientific Statement. *Endocrine reviews*, 39(2), 79–132. doi:10.1210/ER.2017-00253
72. Grochowski, C., Blicharska, E., Krukow, P., Jonak, K., Maciejewski, M., Szczepanek, D., ... Maciejewski, R. (2019). Analysis of Trace Elements in Human Brain: Its Aim, Methods, and Concentration Levels. *Frontiers in Chemistry*, 7(MAR), 115. doi:10.3389/FCHEM.2019.00115
73. Shi, Y., Zou, Y., Shen, Z., Xiong, Y., Zhang, W., Liu, C. ve Chen, S. (2020). Trace Elements, PPARs, and Metabolic Syndrome. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(7). doi:10.3390/IJMS21072612

74. Mehri, A. (2020). Trace Elements in Human Nutrition (II) – An Update. *International Journal of Preventive Medicine*, 11(1). doi:10.4103/IJPVM.IJPVM\_48\_19
75. Cannas, D., Loi, E., Serra, M., Firinu, D., Valera, P. ve Zavattari, P. (2020). Relevance of Essential Trace Elements in Nutrition and Drinking Water for Human Health and Autoimmune Disease Risk. *Nutrients*, 12(7), 1–22. doi:10.3390/NU12072074
76. Cabral, M., Kuxhaus, O., Eichelmann, F., Kopp, J. F., Alker, W., Hackler, J., ... Schulze, M. B. (2021). Trace element profile and incidence of type 2 diabetes, cardiovascular disease and colorectal cancer: results from the EPIC-Potsdam cohort study. *European Journal of Nutrition*, 60(6), 3267. doi:10.1007/S00394-021-02494-3
77. Barber, R. G., Grenier, Z. A. ve Burkhead, J. L. (2021). Copper Toxicity Is Not Just Oxidative Damage: Zinc Systems and Insight from Wilson Disease. *Biomedicines*, 9(3). doi:10.3390/BIOMEDICINES9030316
78. Gromadzka, G., Tarnacka, B., Flaga, A. ve Adamczyk, A. (2020). Copper Dyshomeostasis in Neurodegenerative Diseases—Therapeutic Implications. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(23), 1–35. doi:10.3390/IJMS21239259
79. Cobine, P. A., Moore, S. A. ve Leary, S. C. (2021). Getting out what you put in: copper in mitochondria and its impacts on human disease. *Biochimica et biophysica acta. Molecular cell research*, 1868(1), 118867. doi:10.1016/J.BBAMCR.2020.118867
80. Ruiz, L. M., Libedinsky, A. ve Elorza, A. A. (2021). Role of Copper on Mitochondrial Function and Metabolism. *Frontiers in Molecular Biosciences*, 8. doi:10.3389/FMOLB.2021.711227/FULL
81. Shanbhag, V. C., Gudekar, N., Jasmer, K., Papageorgiou, C., Singh, K. ve Petris, M. J. (2021). Copper metabolism as a unique vulnerability in cancer. *Biochimica et biophysica acta. Molecular cell research*, 1868(2), 118893. doi:10.1016/J.BBAMCR.2020.118893
82. Nishito, Y. ve Kambe, T. (2018a). Absorption mechanisms of iron, copper, and zinc: An overview. *Journal of Nutritional Science and Vitaminology*, 64(1), 1–7. doi:10.3177/jnsv.64.1
83. Fukai, T., Ushio-Fukai, M. ve Kaplan, J. H. (2018). Copper transporters and copper chaperones: roles in cardiovascular physiology and disease. *American Journal of Physiology - Cell Physiology*, 315(2), C186. doi:10.1152/AJPCELL.00132.2018
84. Nishito, Y. ve Kambe, T. (2018b). Absorption Mechanisms of Iron, Copper, and Zinc: An Overview. *J Nutr Sci Vitaminol*, 64, 1–7.
85. Doguer, C., Ha, J. H. ve Collins, J. F. (2018). Intersection of Iron and Copper Metabolism in the Mammalian Intestine and Liver. *Comprehensive Physiology*, 8(4), 1433. doi:10.1002/CPHY.C170045

86. Armer, J. ve De Goede, C. (2017). How to use tests for disorders of copper metabolism. *Archives of Disease in Childhood: Education and Practice Edition*, 102(6), 319–326. doi:10.1136/archdischild-2016-310960
87. Kardos, J., Héja, L., Simon, Á., Jablonkai, I., Kovács, R. ve Jemnitz, K. (2018). Copper signalling: causes and consequences. *Cell Communication and Signaling : CCS*, 16(1). doi:10.1186/S12964-018-0277-3
88. Sayılır, M. Ç., Erbil, B., Aslaner, M. A. ve Özmen, M. M. (2020). Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Eser Elementler ile Diabetes Mellitus Komplikasyonları Arasındaki İlişki. *ACU Sağlık Bil Derg*, 11(4), 658–663. doi:10.31067/0.2020.316
89. Tarnacka, B., Jopowicz, A. ve Maślińska, M. (2021). Copper, Iron, and Manganese Toxicity in Neuropsychiatric Conditions. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(15), 22. doi:10.3390/IJMS22157820
90. Tsang, T., Davis, C. I. ve Brady, D. C. (2021). Copper biology. *Current Biology*, 31(9), R421–R427. doi:10.1016/j.cub.2021.03.054
91. Lima, S. C. V. C., Arrais, R. F., Sales, C. H., Almeida, M. G., De Sena, K. C. M., Oliveira, V. T. L., ... Pedrosa, L. F. C. (2006). Assessment of copper and lipid profile in obese children and adolescents. *Biological Trace Element Research* 2006 114:1, 114(1), 19–29. doi:10.1385/BTER:114:1:19
92. Błażewicz, A., Klatka, M., Astel, A., Partyka, M. ve Kocjan, R. (2013). Differences in trace metal concentrations (Co, Cu, Fe, Mn, Zn, Cd, and Ni) in whole blood, plasma, and urine of obese and nonobese children. *Biological Trace Element Research*, 155(2), 190–200. doi:10.1007/S12011-013-9783-8
93. Tinkov, A. A., Bogdá Nski, P., Skrypnik, D., Skrypnik, K., Skalny, A. V, Aaseth, J., ... Uversky, N. (2021). Trace Element and Mineral Levels in Serum, Hair, and Urine of Obese Women in Relation to Body Composition, Blood Pressure, Lipid Profile, and Insulin Resistance. doi:10.3390/biom11050689
94. Sumaily, K. M. (2022). The Roles and Pathogenesis Mechanisms of a Number of Micronutrients in the Prevention and/or Treatment of Chronic Hepatitis, COVID-19 and Type-2 Diabetes Mellitus. *Nutrients*, 14(13). doi:10.3390/NU14132632
95. Lowe, J., Taveira-da-Silva, R. ve Hilário-Souza, E. (2017). Dissecting copper homeostasis in diabetes mellitus. *IUBMB life*, 69(4), 255–262. doi:10.1002/IUB.1614
96. Dascalu, A. M., Anghelache, A., Stana, D., Costea, A. C., Nicolae, V. A., Tanasescu, D., ... Tudosie, M. S. (2022). Serum levels of copper and zinc in diabetic retinopathy: Potential new therapeutic targets (Review). *Experimental and Therapeutic Medicine*, 23(5). doi:10.3892/ETM.2022.11253
97. Król, E., Bogdański, P., Suliburska, J. ve Krejpcio, Z. (2019). The Relationship between Dietary, Serum and Hair Levels of Minerals (Fe, Zn, Cu) and Glucose Metabolism

- Indices in Obese Type 2 Diabetic Patients. *Biological Trace Element Research*, 189(1), 34. doi:10.1007/S12011-018-1470-3
98. Ravingerová, T., Kindernay, L., Barteková, M., Ferko, M., Adameová, A., Zohdi, V., ... Lazou, A. (2020). The Molecular Mechanisms of Iron Metabolism and Its Role in Cardiac Dysfunction and Cardioprotection. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(21), 1–24. doi:10.3390/IJMS21217889
  99. Morales, M. ve Xue, X. (2021). Targeting iron metabolism in cancer therapy. *Theranostics*, 11(17), 8412. doi:10.7150/THNO.59092
  100. Bogdan, A. R., Miyazawa, M., Hashimoto, K. ve Tsuji, Y. (2016). Regulators of Iron Homeostasis: New Players in Metabolism, Cell Death, and Disease. *Trends in biochemical sciences*, 41(3), 274. doi:10.1016/J.TIBS.2015.11.012
  101. Torti, S. V., Manz, D. H., Paul, B. T., Blanchette-Farra, N. ve Torti, F. M. (2018). Iron and Cancer. *Annual review of nutrition*, 38, 97. doi:10.1146/ANNUREV-NUTR-082117-051732
  102. Haschka, D., Hoffmann, A. ve Weiss, G. (2021). Iron in immune cell function and host defense. *Seminars in Cell & Developmental Biology*, 115, 27–36. doi:10.1016/J.SEMCDB.2020.12.005
  103. Kumar, A., Sharma, E., Marley, A., Samaan, M. A. ve Brookes, M. J. (2022). Iron deficiency anaemia: pathophysiology, assessment, practical management. *BMJ Open Gastroenterology*, 9(1). doi:10.1136/BMJGAST-2021-000759
  104. Anderson, G. J. ve Frazer, D. M. (2017). Current understanding of iron homeostasis. *American Journal of Clinical Nutrition*, 106, 1559S-1566S. doi:10.3945/ajcn.117.155804
  105. Gattermann, N., Muckenthaler, M. U., Kulozik, A. E., Metzgeroth, G. ve Hastka, J. (2021). The Evaluation of Iron Deficiency and Iron Overload. *Deutsches Ärzteblatt International*, 118(49), 847. doi:10.3238/ARZTEBL.M2021.0290
  106. Camaschella, C. (2019). Iron deficiency. *Blood*, 133(1), 30–39. doi:10.1182/BLOOD-2018-05-815944
  107. Galaris, D., Barbouti, A. ve Pantopoulos, K. (2019). Iron homeostasis and oxidative stress: An intimate relationship. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Cell Research*, 1866(12), 118535. doi:10.1016/J.BBAMCR.2019.118535
  108. Kobayashi, M., Suhara, T., Baba, Y., Kawasaki, N. K., Higa, J. K. ve Matsui, T. (2018). Pathological roles of iron in cardiovascular disease. *Current drug targets*, 19(9), 1068. doi:10.2174/1389450119666180605112235
  109. Dao, M. C. ve Meydani, S. N. (2013). Iron biology, immunology, aging, and obesity: Four fields connected by the small peptide hormone hepcidin. *Advances in Nutrition*, 4(6), 602–617. doi:10.3945/an.113.004424

110. Alshwaiyat, N. M., Ahmad, A., Hassan, W. M. R. W. ve Al-Jamal, H. A. N. (2021). Association between obesity and iron deficiency (Review). *Experimental and Therapeutic Medicine*, 22(5). doi:10.3892/ETM.2021.10703
111. Aigner, E., Feldman, A. ve Datz, C. (2014). Obesity as an emerging risk factor for iron deficiency. *Nutrients*, 6(9), 3587–3600. doi:10.3390/NU6093587
112. González-Domínguez, Á., Visiedo-García, F. M., Domínguez-Riscart, J., González-Domínguez, R., Mateos, R. M. ve Lechuga-Sancho, A. M. (2020). Iron Metabolism in Obesity and Metabolic Syndrome. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(15), 1–27. doi:10.3390/IJMS21155529
113. Liu, J., Li, Q., Yang, Y. ve Ma, L. (2020). Iron metabolism and type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis and systematic review. *Journal of Diabetes Investigation*, 11(4), 946–955. doi:10.1111/jdi.13216
114. Altamura, S., Kopf, S., Schmidt, J., Müdder, K., da Silva, A. R., Nawroth, P. ve Muckenthaler, M. U. (2017). Uncoupled iron homeostasis in type 2 diabetes mellitus. *Journal of Molecular Medicine*, 95(12), 1387–1398. doi:10.1007/s00109-017-1596-3
115. Marku, A., Galli, A., Marciani, P., Dule, N., Perego, C. ve Castagna, M. (2021). Iron Metabolism in Pancreatic Beta-Cell Function and Dysfunction. *Cells*, 10(11). doi:10.3390/CELLS10112841
116. Qiu, F., Wu, L., Yang, G., Zhang, C., Liu, X., Sun, X., ... Wang, N. (2022). The role of iron metabolism in chronic diseases related to obesity. *Molecular Medicine*, 28(1), 130. doi:10.1186/S10020-022-00558-6
117. Studer, J. M., Schweer, W. P., Gabler, N. K. ve Ross, J. W. (2022). Functions of manganese in reproduction. *Animal Reproduction Science*, 238, 106924. doi:10.1016/J.ANIREPROSCI.2022.106924
118. Chen, P., Bornhorst, J. ve Aschner, M. (2018). Manganese metabolism in humans. *Frontiers in Bioscience - Landmark*, 23(9), 1655–1679. doi:10.2741/4665
119. Erikson, K. M. ve Aschner, M. (2019). Manganese: Its Role in Disease and Health. *Metal Ions in Life Sciences*, 19, 253–266. doi:10.1515/9783110527872-010
120. Sule, K., Umbaar, J. ve Prenner, E. J. (2020). Mechanisms of Co, Ni, and Mn toxicity: From exposure and homeostasis to their interactions with and impact on lipids and biomembranes. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Biomembranes*, 1862(8), 183250. doi:10.1016/J.BBAMEM.2020.183250
121. Anagianni, S. ve Tuschl, K. (2019). Genetic Disorders of Manganese Metabolism. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, 19(6). doi:10.1007/S11910-019-0942-Y

- 122.Jomova, K., Makova, M., Alomar, S. Y., Alwasel, S. H., Nepovimova, E., Kuca, K., ... Valko, M. (2022). Essential metals in health and disease. *Chemico-Biological Interactions*, 367, 110173. doi:10.1016/J.CBI.2022.110173
- 123.Li, L. ve Yang, X. (2018). The Essential Element Manganese, Oxidative Stress, and Metabolic Diseases: Links and Interactions. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2018. doi:10.1155/2018/7580707
- 124.Zhou, Q., Guo, W., Jia, Y. ve Xu, J. (2019). Serum and Urinary Selenium Status in Patients with the Pre-diabetes and Diabetes in Northeast China. *Biological trace element research*, 191(1), 61–69. doi:10.1007/S12011-018-1604-7
- 125.Tinkov, A. A., Ajsuvakova, O. P., Filippini, T., Zhou, J. C., Lei, X. G., Gatiatulina, E. R., ... Skalny, A. V. (2020). Selenium and Selenoproteins in Adipose Tissue Physiology and Obesity. *Biomolecules*, 10(4). doi:10.3390/BIOM10040658
- 126.Hossain, A., Skalicky, M., Brestic, M., Maitra, S., Sarkar, S., Ahmad, Z., ... Laing, A. M. (2021). Selenium Biofortification: Roles, Mechanisms, Responses and Prospects. *Molecules*, 26(4). doi:10.3390/MOLECULES26040881
- 127.Kieliszek, M. ve Bano, I. (2022). Selenium as an important factor in various disease states - a review. *EXCLI Journal*, 21, 948. doi:10.17179/EXCLI2022-5137
- 128.Kang, D., Lee, J., Wu, C., Guo, X., Lee, B. J., Chun, J. S. ve Kim, J. H. (2020). The role of selenium metabolism and selenoproteins in cartilage homeostasis and arthropathies. *Experimental & Molecular Medicine*, 52(8), 1198. doi:10.1038/S12276-020-0408-Y
- 129.Mojadadi, A., Au, A., Salah, W., Witting, P. ve Ahmad, G. (2021). Role for Selenium in Metabolic Homeostasis and Human Reproduction. *Nutrients*, 13(9). doi:10.3390/NU13093256
- 130.Watanabe, L. M., Navarro, A. M. ve Seale, L. A. (2021). Intersection between Obesity, Dietary Selenium, and Statin Therapy in Brazil. *Nutrients*, 13(6). doi:10.3390/NU13062027
- 131.Schomburg, L. (2021). Selenium Deficiency Due to Diet, Pregnancy, Severe Illness, or COVID-19—A Preventable Trigger for Autoimmune Disease. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(16). doi:10.3390/IJMS22168532
- 132.Ferreira, R. L. U., Sena-Evangelista, K. C. M., de Azevedo, E. P., Pinheiro, F. I., Cobucci, R. N. ve Pedrosa, L. F. C. (2021). Selenium in Human Health and Gut Microflora: Bioavailability of Selenocompounds and Relationship With Diseases. *Frontiers in Nutrition*, 8, 685317. doi:10.3389/FNUT.2021.685317
- 133.Hu, W., Zhao, C., Hu, H. ve Yin, S. (2021). Food Sources of Selenium and Its Relationship with Chronic Diseases. *Nutrients*, 13(5). doi:10.3390/NU13051739
- 134.Kim, S. J., Choi, M. C., Park, J. M. ve Chung, A. S. (2021). Antitumor Effects of Selenium. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(21). doi:10.3390/IJMS222111844

135. Kieliszek, M. (2019). Selenium–Fascinating Microelement, Properties and Sources in Food. *Molecules*, 24(7). doi:10.3390/MOLECULES24071298
136. Shimada, B. K., Alfulaij, N. ve Seale, L. A. (2021). The Impact of Selenium Deficiency on Cardiovascular Function. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(19), 22. doi:10.3390/IJMS221910713
137. Ojeda, M. L., Carreras, O., Díaz-Castro, J., Murillo, M. L. ve Nogales, F. (2019). High- and low- selenium diets affect endocrine energy balance during early programming. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 382, 114744. doi:10.1016/j.taap.2019.114744
138. Seale, L. A., Hashimoto, A. C., Kurokawa, S., Gilman, C. L., Seyedali, A., Bellinger, F. P., ... Berry, M. J. (2012). Disruption of the selenocysteine lyase-mediated selenium recycling pathway leads to metabolic syndrome in mice. *Molecular and cellular biology*, 32(20), 4141–4154. doi:10.1128/MCB.00293-12
139. Kim, J., Chung, H. S., Choi, M. K., Roh, Y. K., Yoo, H. J., Park, J. H., ... Moon, S. (2019). Association between Serum Selenium Level and the Presence of Diabetes Mellitus: A Meta-Analysis of Observational Studies. *Diabetes & Metabolism Journal*, 43(4), 447. doi:10.4093/DMJ.2018.0123
140. Wang, X. L., Yang, T. B., Wei, J., Lei, G. H. ve Zeng, C. (2016). Association between serum selenium level and type 2 diabetes mellitus: a non-linear dose–response meta-analysis of observational studies. *Nutrition Journal*, 15(1). doi:10.1186/S12937-016-0169-6
141. Gorini, F. ve Vassalle, C. (2022). Selenium and Selenoproteins at the Intersection of Type 2 Diabetes and Thyroid Pathophysiology. *Antioxidants*, 11(6). doi:10.3390/ANTIOX11061188
142. Cui, Z., Zhou, H., Liu, K., Wu, M., Li, S., Meng, S. ve Meng, H. (2022). Dietary Copper and Selenium Intakes and the Risk of Type 2 Diabetes Mellitus: Findings from the China Health and Nutrition Survey. *Nutrients*, 14(10). doi:10.3390/NU14102055
143. Jacobs, E. T., Lance, P., Mandarino, L. J., Ellis, N. A., Chow, H. H. S., Foote, J., ... Thompson, P. A. (2019). Selenium supplementation and insulin resistance in a randomized, clinical trial. *BMJ Open Diabetes Research & Care*, 7(1), 613. doi:10.1136/BMJDRC-2018-000613
144. Rayman, M. P. (2020). Selenium intake, status, and health: a complex relationship. *Hormones (Athens, Greece)*, 19(1), 9. doi:10.1007/S42000-019-00125-5
145. Skalny, A. V., Aschner, M. ve Tinkov, A. A. (2021). Zinc. *Advances in food and nutrition research*, 96, 251. doi:10.1016/BS.AFNR.2021.01.003
146. Ogawa, Y., Kinoshita, M., Shimada, S. ve Kawamura, T. (2018). Zinc and Skin Disorders. *Nutrients*, 10(2). doi:10.3390/NU10020199

- 147.Akdeniz, V., Kınık, Ö. ve Yerlikaya, O. (2016). İnsan Sağlığı ve Beslenme Fizyolojisi Açısından Çinkonun Önemi Importance of Zinc in Human Health and Nutrition Physiology. *Akademik Gıda*, 14(3), 307–314.
- 148.Lin, P. H., Sermersheim, M., Li, H., Lee, P. H. U., Steinberg, S. M. ve Ma, J. (2018). Zinc in Wound Healing Modulation. *Nutrients*, 10(1). doi:10.3390/NU10010016
- 149.Gao, H., Dai, W., Zhao, L., Min, J. ve Wang, F. (2018). The Role of Zinc and Zinc Homeostasis in Macrophage Function. *Journal of Immunology Research*, 2018. doi:10.1155/2018/6872621
- 150.Suzuki, M., Suzuki, T., Watanabe, M., Hatakeyama, S., Kimura, S., Nakazono, A., ... Homma, A. (2021). Role of intracellular zinc in molecular and cellular function in allergic inflammatory diseases. *Allergology International*, 70(2), 190–200. doi:10.1016/J.ALIT.2020.09.007
- 151.Li, J., Cao, D., Huang, Y., Chen, B., Chen, Z., Wang, R., ... Liu, L. (2022). Zinc Intakes and Health Outcomes: An Umbrella Review. *Frontiers in Nutrition*, 9, 798078. doi:10.3389/FNUT.2022.798078/FULL
- 152.Wessels, I., Maywald, M. ve Rink, L. (2017). Zinc as a Gatekeeper of Immune Function. *Nutrients*, 9(12). doi:10.3390/NU9121286
- 153.Norouzi, S., Adulcikas, J., Sohal, S. S. ve Myers, S. (2017). Zinc transporters and insulin resistance: therapeutic implications for type 2 diabetes and metabolic disease. *Journal of Biomedical Science*, 24(1). doi:10.1186/S12929-017-0394-0
- 154.Wang, J., Um, P., Dickerman, B. A. ve Liu, J. (2018). Zinc, Magnesium, Selenium and Depression: A Review of the Evidence, Potential Mechanisms and Implications. *Nutrients*, 10(5). doi:10.3390/NU10050584
- 155.Adulcikas, J., Sonda, S., Norouzi, S., Sohal, S. S. ve Myers, S. (2019). Targeting the Zinc Transporter ZIP7 in the Treatment of Insulin Resistance and Type 2 Diabetes. *Nutrients*, 11(2). doi:10.3390/NU11020408
- 156.Tsang, B. L., Holsted, E., Mcdonald, C. M., Brown, K. H., Black, R., Mbuya, M. N. N., ... Manger, M. S. (2021). Effects of Foods Fortified with Zinc, Alone or Cofortified with Multiple Micronutrients, on Health and Functional Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Advances in Nutrition*, 12(5), 1821. doi:10.1093/ADVANCES/NMAB065
- 157.Skrajnowska, D. ve Bobrowska-Korczak, B. (2019). Role of Zinc in Immune System and Anti-Cancer Defense Mechanisms. *Nutrients*, 11(10). doi:10.3390/NU11102273
- 158.Olechnowicz, J., Tinkov, A., Skalny, A. ve Suliburska, J. (2018). Zinc status is associated with inflammation, oxidative stress, lipid, and glucose metabolism. *The Journal of Physiological Sciences*, 68(1), 19. doi:10.1007/S12576-017-0571-7

159. Gu, K., Xiang, W., Zhang, Y., Sun, K. ve Jiang, X. (2019). The association between serum zinc level and overweight/obesity: a meta-analysis. *European Journal of Nutrition*, 58(8), 2971–2982. doi:10.1007/s00394-018-1876-x
160. Rios-Lugo, M. J., Madrigal-Arellano, C., Gaytán-Hernández, D., Hernández-Mendoza, H. ve Romero-Guzmán, E. T. (2020). Association of Serum Zinc Levels in Overweight and Obesity. *Biological Trace Element Research*, 198(1), 51–57. doi:10.1007/s12011-020-02060-8
161. Fukunaka, A. ve Fujitani, Y. (2018). Role of Zinc Homeostasis in the Pathogenesis of Diabetes and Obesity. *International Journal of Molecular Sciences*, 19(2). doi:10.3390/IJMS19020476
162. Skalnaya, M. G., Skalny, A. V., Serebryansky, E. P., Yurasov, V. V., Skalnaya, A. A. ve Tinkov, A. A. (2018). ICP-DRC-MS analysis of serum essential and toxic element levels in postmenopausal prediabetic women in relation to glycemic control markers. *Journal of trace elements in medicine and biology : organ of the Society for Minerals and Trace Elements (GMS)*, 50, 430–434. doi:10.1016/J.JTEMB.2017.09.008
163. Pompano, L. M. ve Boy, E. (2021). Effects of Dose and Duration of Zinc Interventions on Risk Factors for Type 2 Diabetes and Cardiovascular Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Advances in Nutrition*, 12(1), 141. doi:10.1093/ADVANCES/NMAA087
164. Mitchell, R. K., Hu, M., Chabosseau, P. L., Cane, M. C., Meur, G., Bellomo, E. A., ... Rutter, G. A. (2016). Molecular genetic regulation of Slc30a8/ZnT8 reveals a positive association with glucose tolerance. *Molecular Endocrinology*, 30(1), 77–91. doi:10.1210/ME.2015-1227/SUPPL\_FILE/ME-15-1227.PDF
165. Apovian, C. M., Okemah, J., & O'Neil, P. M. (2019). Body Weight Considerations in the Management of Type 2 Diabetes. *Advances in therapy*, 36(1), 44–58. <https://doi.org/10.1007/s12325-018-0824-8>
166. Pattan, V., Chang Villacreses, M. M., Karnchanasorn, R., Chiu, K. C., & Samoa, R. (2021). Daily Intake and Serum Levels of Copper, Selenium and Zinc According to Glucose Metabolism: Cross-Sectional and Comparative Study. *Nutrients*, 13(11), 4044. <https://doi.org/10.3390/nu13114044>
167. Cheng, L., Wang, J., Dai, H., Duan, Y., An, Y., Shi, L., Lv, Y., Li, H., Wang, C., Ma, Q., Li, Y., Li, P., Du, H., & Zhao, B. (2021). Brown and beige adipose tissue: a novel therapeutic strategy for obesity and type 2 diabetes mellitus. *Adipocyte*, 10(1), 48–65. <https://doi.org/10.1080/21623945.2020.1870060>
168. Yang, H., Liu, C. N., Wolf, R. M., Ralle, M., Dev, S., Pierson, H., Askin, F., Steele, K. E., Magnuson, T. H., Schweitzer, M. A., Wong, G. W., & Lutsenko, S. (2019). Obesity is associated with copper elevation in serum and tissues. *Metallomics: integrated biometal science*, 11(8), 1363–1371. <https://doi.org/10.1039/c9mt00148d>

169. Xu, J., Zhou, Q., Liu, G., Tan, Y. ve Cai, L. (2013). Clinical Study Analysis of Serum and Urinal Copper and Zinc in Chinese Northeast Population with the Prediabetes or Diabetes with and without Complications. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2013, 11. doi:10.1155/2013/635214
170. Qiu, Q., Zhang, F., Zhu, W., Wu, J. ve Liang, M. (2017). Copper in Diabetes Mellitus: a Meta-Analysis and Systematic Review of Plasma and Serum Studies. *Biological Trace Element Research*, 177(1), 53–63. doi:10.1007/s12011-016-0877-y
171. Sonkar, S. K., Parmar, K. S., Ahmad, M. K., Sonkar, G. K., & Gautam, M. (2021). An observational study to estimate the level of essential trace elements and its implications in type 2 diabetes mellitus patients. *Journal of family medicine and primary care*, 10(7), 2594–2599. [https://doi.org/10.4103/jfmpc.jfmpc\\_2395\\_20](https://doi.org/10.4103/jfmpc.jfmpc_2395_20)
172. Rodríguez-Pérez, C., Gómez-Peña, C., Pérez-Carrascosa, F. M., Vrhovnik, P., Echeverría, R., Salcedo-Bellido, I., Mustieles, V., Željka, F., & Arrebola, J. P. (2021). Trace elements concentration in adipose tissue and the risk of incident type 2 diabetes in a prospective adult cohort. *Environmental pollution (Barking, Essex: 1987)*, 286, 117496. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2021.117496>
173. Lu, C. W., Lee, Y. C., Kuo, C. S., Chiang, C. H., Chang, H. H. ve Huang, K. C. (2021). Association of Serum Levels of Zinc, Copper, and Iron with Risk of Metabolic Syndrome. *Nutrients*, 13(2), 1–9. doi:10.3390/NU13020548
174. Skrypnik, D., Bogdański, P., Skrypnik, K., Maćdry, E., Karolkiewicz, J., Szulc, N., ... Walkowiak, J. (2019). Influence of endurance and endurance-strength training on mineral status in women with abdominal obesity: a randomized trial. doi:10.1097/MD.00000000000014909
175. Kerkadi, A., Ali, R. M., Shehada, A. A. H., AbouHassanein, E. A., Moawad, J., Bawadi, H. ve Shi, Z. (2021). Association between central obesity indices and iron status indicators among Qatari adults. *PLoS ONE*, 16(4 April), 1–16. doi:10.1371/journal.pone.0250759
176. Mujica-Coopman, M. F., Brito, A., López de Romaña, D., Pizarro, F. ve Olivares, M. (2015). Body mass index, iron absorption and iron status in childbearing age women. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 30(C), 215–219.
177. Misra G, Bhatnagar SK, Kumar A, Gupta V, Khan MY. Iron Profile and Glycaemic Control in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Med Sci (Basel)*. 2016 Dec 9;4(4):22. doi: 10.3390/medsci4040022. PMID: 29083385; PMCID: PMC5635795.
178. Kundu D, Roy A, Mandal T, Bandyopadhyay U, Ghosh E, Ray D. Relation of iron stores to oxidative stress in type 2 diabetes. *Niger J Clin Pract*. 2013 Jan-Mar;16(1):100-3. doi: 10.4103/1119-3077.106776. PMID: 23377481.
179. Forouhi N.G., Harding A.H., Allison M., Sandhu M.S., Welch A., Luben R., Bingham S., Khaw K.T., Wareham N.J. Elevated serum ferritin levels predict new-onset type 2

- diabetes: Results from the epic-norfolk prospective study. *Diabetologia*. 2007;50:949–956. doi: 10.1007/s00125-007-0604-5.
- 180.Urrechaga, E. (2018). Influence of iron deficiency on Hb A1c levels in type 2 diabetic patients. *Diabetes & metabolic syndrome*, 12(6), 1051–1055. doi:10.1016/J.DSX.2018.06.024
  - 181.Brooks, A. P., Metcalfe, J., Day, J. L. ve Edwards, M. S. (1980). IRON DEFICIENCY AND GLYCOSYLATED HÆMOGLOBIN A1. *The Lancet*, 316(8186), 141. doi:10.1016/S0140-6736(80)90019-7
  - 182.Sluite, W. J., Van Essen, L. H., Reitsma, W. D. ve Doorenbos, H. (1980). GLYCOSYLATED HÆMOGLOBIN AND IRON DEFICIENCY. *The Lancet*, 316(8193), 531–532. doi:10.1016/S0140-6736(80)91853-X
  - 183.Mitchell, T. R., Anderson, D. ve Shepperd, J. (1980). IRON DEFICIENCY, HÆMOCHROMATOSIS, AND GLYCOSYLATED HÆMOGLOBIN. *The Lancet*, 316(8197), 747. doi:10.1016/S0140-6736(80)91969-8
  - 184.Sinha, N., Mishra, T. K., Singh, T. ve Gupta, N. (2012). Effect of iron deficiency anemia on hemoglobin A1c levels. *Annals of laboratory medicine*, 32(1), 17–22. doi:10.3343/ALM.2012.32.1.17
  - 185.El-Agouza, I., Abu Shahla, A. ve Sirdah, M. (2002). The effect of iron deficiency anaemia on the levels of haemoglobin subtypes: possible consequences for clinical diagnosis. *Clinical and laboratory haematology*, 24(5), 285–289. doi:10.1046/J.1365-2257.2002.00464.X
  - 186.Coban, E., Ozdogan, M. ve Timuragaoglu, A. (2004). Effect of iron deficiency anemia on the levels of hemoglobin A1c in nondiabetic patients. *Acta haematologica*, 112(3), 126–128. doi:10.1159/000079722
  - 187.Fan, Y., Zhang, C. ve Bu, J. (2017). Relationship between Selected Serum Metallic Elements and Obesity in Children and Adolescent in the U.S. *Nutrients* 2017, Vol. 9, Page 104, 9(2), 104. doi:10.3390/NU9020104
  - 188.Shan, Z., Chen, S., Sun, T., Luo, C., Guo, Y., Yu, X., ... Liu, L. (2016). U-Shaped Association between Plasma Manganese Levels and Type 2 Diabetes. *Environmental Health Perspectives*, 124(12), 1876–1881. doi:10.1289/EHP176
  - 189.Chen, H., Cui, Z., Lu, W., Wang, P., Wang, J., Zhou, Z., ... Song, F. (2022). Association between serum manganese levels and diabetes in Chinese adults with hypertension. *The Journal of Clinical Hypertension*, 24(7), 918. doi:10.1111/JCH.14520
  - 190.Pathak, A. K., Tiwari, V., Kulshrestha, M. R., Singh, S., Singh, S. ve Singh, V. (2023). Impact of essential metals on insulin sensitivity and fetuin in obesity-related type 2 diabetes pathogenesis. *Journal of Diabetes and Metabolic Disorders*, 22(1), 703–712. doi:10.1007/S40200-023-01193-6/METRICS

191. Yakout, S., Faqeeh, F., Al-Attas, O., Hussain, S. D., Saadawy, G. M., Al-Daghri, N. M. ve Alokail, M. S. (2022). Patterns of essential trace elements (Cr, Mn, Ni, and Se) in Saudi patients with type 2 diabetes mellitus. *American Journal of Translational Research*, 14(11), 8175. /pmc/articles/PMC9730081/ adresinden erişildi.
192. Tarif, B. S. ve AL-Hellawi, Z. H. (2023). Serum Selenium Levels in Type 2 Diabetes Mellitus Patients. *Journal of Population Therapeutics and Clinical Pharmacology*, 30(9), 376–382. doi:10.47750/JPTCP.2023.30.09.038
193. Tinkov, A. A., Skalnaya, M. G., Ajsuvakova, O. P., Serebryansky, E. P., Chao, J. C. J., Aschner, M. ve Skalny, A. V. (2021). Selenium, Zinc, Chromium, and Vanadium Levels in Serum, Hair, and Urine Samples of Obese Adults Assessed by Inductively Coupled Plasma Mass Spectrometry. *Biological Trace Element Research*, 199(2), 490–499. doi:10.1007/s12011-020-02177-w
194. Fontenelle, L. C., Feitosa, M. M., Freitas, T. E. C., Severo, J. S., Morais, J. B. S., Henriques, G. S., ... Marreiro, D. do N. (2021). Selenium status and its relationship with thyroid hormones in obese women. *Clinical Nutrition ESPEN*, 41(xxxx), 398–404. doi:10.1016/j.clnesp.2020.10.012
195. Sobczak, A. I. S., Stefanowicz, F., Pitt, S. J., Ajjan, R. A. ve Stewart, A. J. (2019). Total plasma magnesium, zinc, copper and selenium concentrations in type-I and type-II diabetes. *BioMetals*, 32(1), 123–138. doi:10.1007/s10534-018-00167-z
196. Moon, S., Chung, H. S., Yu, J. M., Yoo, H. J., Park, J. H., Kim, D. S., ... Yoon, S. N. (2019). Association between serum selenium level and the prevalence of diabetes mellitus in U.S. population. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 52(December 2018), 83–88. doi:10.1016/j.jtemb.2018.12.005
197. Kohler, L. N., Florea, A., Kelley, C. P., Chow, S., Hsu, P., Batai, K., ... Jacobs, E. T. (2018). Higher Plasma Selenium Concentrations Are Associated with Increased Odds of Prevalent Type 2 Diabetes. *The Journal of nutrition*, 148(8), 1333–1340. doi:10.1093/JN/NXY099
198. Pouresmaeil, V., Al Abudi, A. H., Mahimid, A. H., Sarafray Yazdi, M. ve Es-haghi, A. (2023). Evaluation of Serum Selenium and Copper Levels with Inflammatory Cytokines and Indices of Oxidative Stress in Type 2 Diabetes. *Biological Trace Element Research*, 201(2), 617–626. doi:10.1007/S12011-022-03191-W/METRICS
199. Martínez-Navarro, I., Vilchis-Gil, J., Cossío-Torres, P. E., Hernández-Mendoza, H., Klünder-Klünder, M., Layseca-Espinosa, E., ... Rios-Lugo, M. J. (2022). Relationship of Serum Zinc Levels with Cardiometabolic Traits in Overweight and Obese Schoolchildren from Mexico City. *Biological Trace Element Research* 2022 201:9, 201(9), 4307–4319. doi:10.1007/S12011-022-03533-8
200. Yary, T., Virtanen, J. K., Ruusunen, A., Tuomainen, T. P. ve Voutilainen, S. (2016). Serum zinc and risk of type 2 diabetes incidence in men: The Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factor Study. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 33, 120–124. doi:10.1016/j.jtemb.2015.11.001

- 201.Dasarathan, R., S., S. K., V., G. ve K. S., C. (2017). Study of serum Zinc status among type 2 diabetes mellitus patients. *International Journal of Advances in Medicine*, 4(5), 1344. doi:10.18203/2349-3933.ijam20174176
- 202.Samadi, A., Isikhan, S. Y., Tinkov, A. A., Lay, I., Doşa, M. D., Skalny, A. V., ... Bjørklund, G. (2020). Zinc, copper, and oxysterol levels in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Clinical Nutrition*, 39(6), 1849–1856. doi:10.1016/j.clnu.2019.07.026





## EK-1. Etik Kurul Raporu

|                                                                                   |                                                                                                                                    |
|-----------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  | <b>T.C.</b><br><b>AMASYA ÜNİVERSİTESİ</b><br><b>GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU</b><br><b>KURUL KARAR FORMU</b> |
|                                                                                   |                                                                                                                                    |

| Toplantı Tarihi | Toplantı Sayısı | Karar No |
|-----------------|-----------------|----------|
| 06 Ocak 2022    | 1               | 07       |

**KARAR NO 07:**

Amasya Üniversitesi Tıp Fakültesi Temel Tıp Bilimleri Bölümü Fizyoloji Anabilim Dalı Dr. Öğr. Üyesi Duygu TOZCU'nun yürütücülüğünde olan ve Yardımcı Araştırmacı olarak yer alan Amasya Üniversitesi Tıp Fakültesi Temel Tıp Bilimleri Bölümü Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Ali GÜL ile Amasya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dahili Tıp Bilimleri Bölümü İç Hastalıkları Anabilim Dalı Dr. Öğr. Üyesi Mustafa ÇAPRAZ ve Amasya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü'nde öğrenim gören Moleküler Tıp Anabilim Dalı Yüksek Lisans Programı öğrencisi Tuğçe ŞAHİN'in işbirliğinde, Amasya Üniversitesi Sabuncuoğlu Şerefeddin Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde yapılması öngörülen **"Obez ve Non-obez Tip 2 Diyabet Hastalarında Serum Eser Element Düzeyleri ve Oksidatif Stres İlişkisi"** konulu tez çalışması, Kurul tarafından proje araştırma etiği yönünden değerlendirildi ve incelendi.

Söz konusu tez çalışmasının kurum izni alınması şartıyla yürütülmesinin ve uygulanmasının etik olarak uygun olduğuna katılanların oybirliğiyle karar verildi.

|                          |                                    | KABUL | RED |
|--------------------------|------------------------------------|-------|-----|
| <b>BAŞKAN</b>            | Doç. Dr. Güzide ŞENEL              | İMZA  |     |
| <b>BAŞKAN YARDIMCISI</b> | Dr. Öğr. Üyesi Safiye ÖZKAN        | İMZA  |     |
| <b>RAPORTÖR</b>          | Dr. Öğr. Üyesi Ece AVULOĞLU YILMAZ | İMZA  |     |
| <b>ÜYELER</b>            | Doç. Dr. Levent SEMİZ              | İMZA  |     |
|                          | Dr. Öğr. Üyesi Burak YAZGAN        | İMZA  |     |
|                          | Dr. Öğr. Üyesi Ceren BAŞKAN        | İMZA  |     |
|                          | Dr. Öğr. Üyesi Kenan GÜMÜŞ         | İMZA  |     |
|                          | Dr. Öğr. Üyesi Hüsnâ KAYA KAÇAR    | İMZA  |     |
|                          | Dr. Öğr. Üyesi Serkan ZENGİN       | İMZA  |     |

|                                                                                   |                                                                                                                                     |
|-----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  | <b>T.C.</b><br><b>AMASYA ÜNİVERSİTESİ</b><br><b>GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU</b><br><b>KURUL KARAR FORMU</b> |
|                                                                                   |                                                                                                                                     |

| Toplantı Tarihi | Toplantı Sayısı | Karar No |
|-----------------|-----------------|----------|
| 06 Ocak 2022    | 1               | 07       |

**KARAR NO 07:**

Amasya Üniversitesi Tıp Fakültesi Temel Tıp Bilimleri Bölümü Fizyoloji Anabilim Dalı Dr. Öğr. Üyesi Duygu TOZCU'nun yürütücülüğünde olan ve Yardımcı Araştırmacı olarak yer alan Amasya Üniversitesi Tıp Fakültesi Temel Tıp Bilimleri Bölümü Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Ali GÜL ile Amasya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dahili Tıp Bilimleri Bölümü İç Hastalıkları Anabilim Dalı Dr. Öğr. Üyesi Mustafa ÇAPRAZ ve Amasya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü'nde öğrenim gören Moleküler Tıp Anabilim Dalı Yüksek Lisans Programı öğrencisi Tuğçe ŞAHİN'in işbirliğinde, Amasya Üniversitesi Sabuncuoğlu Şerefeddin Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde yapılması öngörülen **"Obez ve Non-obez Tip 2 Diyabet Hastalarında Serum Eser Element Düzeyleri ve Oksidatif Stres İlişkisi"** konulu tez çalışması, Kurul tarafından proje araştırma etiği yönünden değerlendirildi ve incelendi.

Söz konusu tez çalışmasının kurum izni alınması şartıyla yürütülmesinin ve uygulanmasının etik olarak uygun olduğuna katılanların oybirliğiyle karar verildi.

|            |                                    | KABUL | RED |
|------------|------------------------------------|-------|-----|
| BAŞKAN     | Doç. Dr. Güzide ŞENEL              | İMZA  |     |
| BAŞKAN     | Dr. Öğr. Üyesi Safiye ÖZKAN        | İMZA  |     |
| YARDIMCISI |                                    |       |     |
| RAPORTÖR   | Dr. Öğr. Üyesi Ece AVULOĞLU YILMAZ | İMZA  |     |
| ÜYELER     | Doç. Dr. Levent SEMİZ              | İMZA  |     |
|            | Dr. Öğr. Üyesi Burak YAZGAN        | İMZA  |     |
|            | Dr. Öğr. Üyesi Ceren BAŞKAN        | İMZA  |     |
|            | Dr. Öğr. Üyesi Kenan GÜMÜŞ         | İMZA  |     |
|            | Dr. Öğr. Üyesi Hüsna KAYA KAÇAR    | İMZA  |     |
|            | Dr. Öğr. Üyesi Serkan ZENGİN       | İMZA  |     |

## EK-2 Hastane Onay Belgesi



T.C.  
AMASYA VALİLİĞİ  
İl Sağlık Müdürlüğü  
Amasya Sabuncuoğlu Şerefeddin Eğitim ve Araştırma Hastanesi

AMASYA SABUNCUOĞLU ŞEREFEDDİN EĞİTİM VE  
ARAŞTIRMA HASTANESİ - AMASYA SABUNCUOĞLU  
ŞEREFEDDİN EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ  
18/01/2022 13:31 / 62949364 / 929 / E-62949364-929-580  
00156990370

Sayı : E-62949364-929  
Konu : Bilimsel Çalışma (Dr.Öğr.Üyesi  
Duygu TOZCU)

Sayın Dr.Öğr.Üyesi Duygu TOZCU  
Fizyoloji Anabilim Dalı Başkanı

İlgi : 18/01/2022 tarihli ve 62949364-668 sayılı yazı.

İlgi dilekçeniz ve etik kurulu onayınız Hastanemiz Başhekimliğince incelenmiş olup, Amasya Üniversitesi Temel Tıp Bilimleri Bölümü Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Dr.Öğr.Üyesi Mehmet Ali GÜL, Dahili Tıp Bilimleri Bölümü İç Hastalıkları Anabilim Dalı Dr.Öğr.Üyesi Mustafa ÇAPRAZ ve Sağlık Bilimleri Enstitüsü'nde öğrenim gören Moleküler Tıp Anabilim Dalı Yüksek Lisans Programı öğrencisi Tuğçe ŞAHİN ile işbirliğinizde yapılması planlanan " Obez ve Non-obez Tıp 2 Diyabet Hastalarında Serum Eser Element Düzeyleri Oksidatif Stres İlişkisi " konulu yüksek lisans tezinin Hastanemizde yapılması Başhekimliğimizce uygun görülmüştür.

Bilgilerinize rica ederim.

**Dr.Öğr.Üyesi Volkan TAŞOVA**  
Başhekim

Kirazlıdere Mah. Turgut Özal Cad.Merkez/Amasya

Telefon: 0 358 218 40 00 Faks No: 03582120001

e-Posta: burcuamine.tumsek@saglik.gov.tr İnternet Adresi: amasyaeah@saglik.gov.tr

Belge Do rulama Kodu: f7176345-d406-448e-84fe-e04d597694cc

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Bilgi için: Burcu Amine TUMSEK

Veri Giriş Personeli

Telefon No: (0 358) 218 40 00

Belge Do rulama Adresi: https://www.turkiye.gov.tr/saglik-bakanligi-ebys

## ÖZGEÇMİŞ

### KİŞİSEL BİLGİLER

Adı Soyadı: Tuğçe ŞAHİN

### EĞİTİM DURUMU

Lisans Öğrenimi: Kastamonu Üniversitesi Fazıl Boyner Sağlık Bilimleri Fakültesi/2018

Yüksek Lisans Öğrenimi: Amasya Üniversitesi-Moleküler Tıp/2024

Yabancı Dil: İngilizce

### BİLİMSEL FAALİYETLER

#### Ulusal hakemli dergilerde yayımlanan makaleler:

Şahin Tuğçe, Tozcu Duygu (2022). Leptin, Mikrobiyota ve Obezite İlişkisi. Türkiye Diyabet ve Obezite Dergisi, 6(1), Doi: 10.25048/tudod.

Şahin Tuğçe, Tozcu Duygu (2022). Circadian rhythm and obesity. International Journal of Science Letters, 4(1), 202-219., Doi: 10.38058/ijsl.1053393

#### Uluslararası bilimsel toplantılarda sunulan ve bildiri kitaplarında (proceedings) basılan bildiriler:

Şahin Tuğçe, Tozcu Duygu, GÜL Mehmet Ali, Çapraz Mustafa (2023). Tip 2 Diyabetli Obez ve Non Obez Bireylerin Serum Demir Düzeylerinin ve Serum Demir Bağlama Kapasitelerinin Karşılaştırılması. 3rd International Graduate Studies Congress (IGSCONG'23) (Özet Bildiri/Sözlü Sunum)(Yayın No:8399891)

Obez ve Non-obez Tip 2 Diyabet Hastalarında Serum Eser Element Düzeyleri, Yükseköğretim Kurumları tarafından destekli bilimsel araştırma projesi, Yürütücü; Duygu TOZCU, Araştırmacı; Tuğçe ŞAHİN, 01/08/2022 - 01/09/2023

### İŞ DENEYİMİ

Çalıştığı Kurum ve Yıl: Ankara Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi/ 2022- Devam Ediyor