

MANİSA CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı

**Obezite, Tip 2 Diyabet ve Alzheimer hastalığında (Tip 3
Diyabet) Serum Asprosin, Leptin, Ghrelin, Amilin ve Çinko
Düzeyleri ile Nörometabolik Durum Değerlendirilmesi**

UZMANLIK TEZİ

Hazırlayan:
Dr. Ahmet ANGIN

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Cevval ULMAN

Manisa, 2022

ÖNSÖZ

Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalında sürdürdüğüm uzmanlık eğitimim süresince verdikleri destek ve katkılarından dolayı başta tez danışmanım Prof. Dr. Cevval Ulman'a ve değerli hocalarım, Prof. Dr. Zeki ARI'ya, Prof. Dr. Ece ONUR'a, Prof. Dr. Fatma TANELİ'ye, Doç. Dr. Yeşim Güvenç DEMİRAĞCI'ya, Dr. Öğr. Üyesi Habib ÖZDEMİR'e

Destek ve katkılarından ötürü ayrıca tez danışman hocalarım, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı Dr. Öğretim Üyesi Nilüfer ÖZDEMİR, Halk Sağlığı Anabilim Dalında Prof. Dr. Beyhan Cengiz ÖZYURT'a, Nöroloji Anabilim Dalında Prof. Dr. Melike BATUM'a

Dört yıl boyunca çalışmalarımızı uyumlu bir şekilde yürüttüğümüz, iyi ve kötü zamanlarda birbirimize destek olduğumuz asistan arkadaşlarıma ve tüm teknisyen arkadaşlarıma,

Her zaman yanımda olan ve maddi manevi desteklerini esirgemeyen sevgili aileme ve tez yazımı sırasında sevgi, sabır anlayışla her koşulda bana destek olan eşim Firdevs Senem'e ve biricik kızım Alisa'ya

En içten teşekkür ve şükranlarımı sunarım.

Dr. Ahmet ANGIN

Manisa 2022

İçindekiler

I.	GİRİŞ	1
II.	GENEL BİLGİLER.....	2
2.1.	Obezite	2
2.1.1.	Obezite Tanım ve Sınıflandırma.....	2
2.1.2.	Obezite Epidemiyolojisi	5
2.1.3.	Obezite Etyolojisi.....	8
2.1.4.	Obezite Patofizyolojisi	10
2.1.5.	Obezite Komplikasyonları.....	13
2.2.	Diyabetes Mellitüs	14
2.2.1.	Diyabet Tanım ve Sınıflandırma	14
2.2.2.	Diyabet Epidemiyolojisi	15
2.2.3.	Tip 2 Diyabet Etyolojisi	16
2.2.4.	Tip 2 Diyabet Patofizyolojisi	17
2.3.	Alzheimer Hastalığı (Tip3 diyabet)	22
2.3.1.	Alzheimer Hastalığı Tanım ve Sınıflandırma	22
2.3.2.	Alzheimer Hastalığı Epidemiyolojisi.....	23
2.3.3.	Alzheimer Hastalığı Etyolojisi	24
2.3.4.	Alzheimer Hastalığı Patofizyolojisi.....	26
2.4.	Enerji Homeostazi	28
2.5.	Asprosin.....	31
2.6.	Leptin	35
2.7.	Ghrelin	40
2.8.	Amilin (Adacık amiloid polipeptidi).....	45
2.9.	Çinko.....	48
III.	GEREÇ VE YÖNTEM	52
3.1.	Etik Kurul Onayı ve Araştırma Bütçesi.....	52
3.2.	Çalışmaya Katılacak Bireylerin Seçilmesi.....	52
3.2.1.	Hasta Gruplarının Seçilmesi, Hasta Grupları, Dahil etme ve Dışlama Kriterleri	52
3.2.2.	Kontrol Gruplarının Seçilmesi, Hasta Grupları, Dahil etme ve Dışlama Kriterleri	58
3.2.3.	Antropometrik Ölçümlerin Alınması ve Tansiyon Ölçümleri	58

3.3.	Kan Örneklerinin Toplanması	59
3.4.	Biyokimyasal Analizler	59
3.5.	Asprosin, Leptin, Ghrelin, Amilin(IAPP) ve Çinko Analizleri	61
3.6.	İstatiksel Analizler	62
IV.	BULGULAR.....	64
4.1.	Demografik ve Antropometrik Veriler.....	64
4.2.	Biyokimyasal Veriler.....	73
4.3.	Korelasyon Analizleri.....	107
V.	TARTIŞMA.....	119
VI.	SONUÇLAR VE ÖNERİLER	141
VII.	ÖZET	145
VIII.	İNGİLİZCE ÖZET	146
IX.	EKLER	147
X.	KAYNAKLAR	149

KISALTMALAR

ADA	: Amerikan Diyabet Birliği
ADAM	: A Disintegrin ve Metalloproteinaz
AGE	: Gelişmiş Glikasyon Son Ürünleri
AgRP	: Agouti ile İlgili Peptid
ALT	: Alanin Transaminaz
AMPK	: Adenozin Monofosfat ile Aktive Olan Protein Kinaz
APG	: Açlık Plazma Glukozu
APP	: Amiloid Öncü Protein
AST	: Aspartat Transaminaz
ATP	: Adenozin Trifosfat
Aβ	: Amiloid β
BAG	: İzole Bozulmuş Açlık Glukozu
BGT	: İzole Bozulmuş Glukoz Toleransı
BOS	: Beyin Omurilik Sıvısı
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
cAMP	: Siklik Adenozin Monofosfat
CCK	: Kolesistokinin
CDK	: Siklin Bağımlı Kinaz
CPT1	: Karnitin Palmitoil Transferaz 1
CRP	: C Reaktif Protein
DSM V	: Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
EDTA	: Etilendiamin Tetraasetik Asit

ER	: Endoplazmik Retikulum
FBN1	: Fibrillin 1
GABA	: Gama Amino Benzoik Asit
GHS-R1a	: Büyüme Hormon Sekretogog Resöptör 1a
GLP-1	: Glukagon Benzeri Peptid-1
GLUT2	: Glukoz Transporter 2
GOAT	: Ghrelin O-açıl Transferaz
GPCR	: G Protein Coupled resöptör
HB	: Hemoglobin
HDL	: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein
HOMA-IR	: Homeostasis Model Assesment-İnsülin Resistance
HPLC	: Yüksek Performans Sıvı Kromatografisi
IAPP	: Adacık Amiloid Polipeptidi
IDF	: Uluslararası Diyabet Fedarasyonu
IGF-1	: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü 1
IGFBP	: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü Bağlayıcı Protein
IL	: İnterlökin
LEP/LEPR	: Leptin/Leptin Resöptörü
MC4R	: Melanakortin 4 Resöptörü
MMSE	: Mini Mental Durum Değerlendirme Testi
MR	: Manyetik Rezonans
MSH	: Melanosit Uyarıcı Hormon
mTORC1	: Rapamisin Kompleksi 1
NF-κB	: Nükleer Faktör Kappa B
NGT	: Normal Glukoz Toleransı

NMDA	: N-metil D-aspartat
NPY	: Nöropeptid Y
OECD	: Ekonomik Kalkınma ve İşbirliği Örgütü
OGTT	: Oral Glukoz Tolerans Testi
P2X-P2Y	: Pürinerjik Resöptörler
PCOS	: Polikistik Over Sendromu
PG	: Plazma Glukozu
PKA-C	: Protein Kinaz A ve C
PLT	: Platelet
PYY	: Peptid YY
RAMPs	: Resöptör aktivitesini modifiye eden proteinler
ROS	: Reaktif Oksijen Türleri
T2DM	: Tip 2 Diabetes Mellitüs
TEMĐ	: Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği
TGF-β	: Transforming Büyüme Faktörü β
TNF-α	: Tümör Nekroz Faktör α
TOS	: Obezite Fedarasyonu
TURDEP	: Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması
UCP	: Uncoupling Protein
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi
VLDL	: Çok Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
VTA	: Ventral Tegmental Alan
WBC	: Beyaz Küre Sayısı
ZAG	: Çinko Alfa 2 Glikoprotein

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.Dünya genelinde obezite prevalansı ve Ekonomik Kalkınma ve İşbirliği Örgütü (OECD) ortalaması	6
Şekil 2.Obezite prevalansındaki yıllar içindeki artış oranları a)1975 yılı oranları, b)2014 yılı oranları.....	7
Şekil 3. Yetişkinlerde yapılmış TURDEP-I ve TURDEP-II çalışmasında tespit edilmiş VKİ oranları.....	8
Şekil 4. Yeme Davranışını ve Enerji Dengesini Kontrol Eden Nöral Yollar ve Sistemleri.....	12
Şekil 5. T2DM'e neden olan patolojik değişimler ve metabolik hafıza.....	21
Şekil 6. Beyin insülin direnci, Aβ agregasyonu ve toksisitesi.....	25
Şekil 7. Alzheimer'da görülen nörodejenerasyon, Aβ plakları ve nörofibriler yumaklar	27
Şekil 8. Asprosinin merkezi ve periferik sistemdeki etkileri.....	34
Şekil 9. Leptinin enerji düzenlenmesindeki yeri. POMC, proopiomelanokortin; NPY, nöropeptid Y; AgRP, agouti ilişkili peptid; MCR, melanokortin resöptörü; GABA, gama aminobütirik asit.....	36
Şekil 10. Ghrelin Sentezi ve Ghrelin Sinyallerini Hipotalamusa İleten Yollar	42
Şekil 11. Hipotalamik arkuat nükleus ve ventromedial çekirdekte ghrelin aracılı beslenme sinyali	44
Şekil 12. Gruplar arasında kadın-erkek yüzde dağılımları	65
Şekil 13. Gruplar arası yaş dağılımları (Box plot grafiği).....	66
Şekil 14. Gruplar arası VKİ dağılımları (Box plot grafiği)	67
Şekil 15. Erkeklerde gruplar arası bel çevresi dağılımları (Box-plot grafiği).....	68
Şekil 16. Kadınlarda gruplar arası bel çevresi dağılımları (Box plot grafiği).....	69
Şekil 17. Gruplar arası bel-kalça oran dağılımları (Box plot grafiği).....	70
Şekil 18. Gruplar arası Hemogloblin düzey dağılımları (Box plot grafiği).....	75
Şekil 19. Gruplar arası Lökosit (WBC) düzey dağılımları (Box plot grafiği).....	76
Şekil 20. Gruplar arası Platelet düzey dağılımları (Box plot grafiği).....	77
Şekil 21. Gruplar arası Kreatinin düzey dağılımları (Box plot grafiği).....	78
Şekil 22. Gruplar arası Total Kolesterol düzey dağılımları (Box plot grafiği).....	79
Şekil 23. Gruplar arası LDL Kolesterol düzey dağılımları (Box plot grafiği).....	80
Şekil 24. Gruplar arası HDL Kolesterol düzey dağılımları (Box plot grafiği).....	81
Şekil 25. Gruplar arası VLDL Kolesterol düzey dağılımları (Box plot grafiği)	82
Şekil 26. Gruplar arası Non-HDL Kolesterol düzey dağılımları (Box plot grafiği)	83
Şekil 27. Gruplar arası Trigliserit düzey dağılımları (Box plot grafiği)	84
Şekil 28. Gruplar arası ALT düzey dağılımları (Box plot grafiği)	85
Şekil 29. Gruplar arası AST düzey dağılımları (Box plot grafiği).....	86
Şekil 30. Gruplar arası CRP düzey dağılımları (Box plot grafiği)	87
Şekil 31. Gruplar arası HbA1c düzey dağılımları (Box plot grafiği)	88
Şekil 32. Gruplar arası 25-OH Vitamin D düzey dağılımları (Box plot grafiği)	89
Şekil 33. Gruplar arası C-peptid düzey dağılımları (Box plot grafiği)	90
Şekil 34. Gruplar arası 0. saat glukoz düzey dağılımları (Box plot grafiği).....	91
Şekil 35. Gruplar arası 0. saat insülin düzey dağılımları (Box plot grafiği)	92
Şekil 36. Gruplar arası 2. saat glukoz düzey dağılımları (Box plot grafiği).....	93

Şekil 37. Gruplar arası 2. saat insülin düzey dağılımları (Box plot grafiği)	94
Şekil 38. Gruplar arası Homa-IR düzey dağılımları (Box plot grafiği).....	95
Şekil 39. Gruplar arası asprosin düzey dağılımları (Box plot grafiği)	97
Şekil 40. Gruplar arası leptin düzey dağılımları (Box plot grafiği)	98
Şekil 42. Gruplar arası leptin/ghrelin düzey dağılımları (Box plot grafiği).....	100
Şekil 43. Gruplar arası Amilin düzey dağılımları (Box plot grafiği)	101
Şekil 44. Gruplar arası çinko düzey dağılımları (Box plot grafiği)	102
Şekil 45. Eğitimliler için mini mental durum testi.....	148
Şekil 46. Eğitimliler için mini mental durum testi.....	149



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Yetişkinlerde VKİ'ne göre obezite sınıflandırması ve komorbidite riski, WHO-1998	3
Tablo 2. Abdominal obeziteyi tanımlamak için bel çevresi eşikleri.....	5
Tablo 3. Yağ dokusu tipleri ve ana görevleri	11
Tablo 4. Diabetes Mellitus Tanı Kriterleri	14
Tablo 5. Diabetes Mellitus etyolojik sınıflaması	15
Tablo 6. Gruplar arası kadın-erkek dağılımları ve Ki-kare testi.....	72
Tablo 7. Gruplar arası (Kadın-Erkek) bel çevresi dağılımları, Kruskal-Wallis ve Mann-Whitney U test	72
Tablo 8. Gruplar arası Demografik, Antropometrik, Tansiyon ölçüm verileri ve One-way ANOVA analizi.....	73
Tablo 9. Gruplar arası biyokimyasal veriler ve ANOVA analizi "p" değerleri.....	103
Tablo 10. Gruplar arası biyokimyasal veriler ve Kruskal-Wallis analizi "p" değerleri	105
Tablo 11. Asprosin düzeyleri ile yaş ve VKİ arasında çoklu doğrusal regresyon analizi	107
Tablo 12.. Leptin düzeyleri ile yaş ve VKİ arasında çoklu doğrusal regresyon analizi	107
Tablo 13. Çinko düzeyleri ile yaş ve VKİ arasında çoklu doğrusal regresyon analizi	107
Tablo 14. Antropometrik ve Tansiyon Ölçüm Verilerinin Diğer Değişkenlerle Korelasyon Analizi	109
Tablo 15. Biyokimyasal Parametrelerin Diğer Değişkenlerle Korelasyon Analizleri (Part 1)	114
Tablo 16. Biyokimyasal Parametrelerin Diğer Değişkenlerle Korelasyon Analizleri (Part 2)	115
Tablo 17. Leptin, Asprosin, Amilin, Ghrelin ve Çinko Parametrelerinin Diğer Değişkenlerle Olan Korelasyon Analizleri	117

I. GİRİŞ

Obezite, Tip 2 Diabetes Mellitüs (T2DM) ve Alzheimer hastalığı ortak fizyopatolojik süreçleri barındıran ve fizyopatolojik süreçleri hala net olarak aydınlatılamamış hastalıklar olarak son yıllarda ön plandadır. Bu üç hastalık da birer halk sağlığı sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır. Obezite, T2DM ve Alzheimer hastalığının her geçen yıl, toplumlarda daha da yaygınlaştığı göz önüne alınacak olursa; bu üç hastalıkla bireysel, bölgesel, toplumsal, devletsel ve devletler arası da dahil olmak üzere, daha iyi mücadele etmemiz gerektiği sonucu ortaya çıkmaktadır. Bilim insanları olarak bizim de bu mücadelede; toplumlarda farkındalık yaratılması, yeni biomarkerların ve yeni tedavilerin keşfi dahil olmak üzere birçok görevimiz bulunmaktadır.

Obezitenin T2DM hastalığı için önemli bir predispozan faktör olduğu bilinmektedir. Bizim çalışmamızda obezite, T2DM ve Alzheimer hastalığındaki ortak fizyopatolojik süreçlerin aydınlatılması, son yıllarda keşfedilmiş asprosin markerının rolünün anlaşılması, bu üç hastalıkta düzey kıyaslamalarının yapılması ve ayrıca asprosinin enerji homeostazında etkili hormonlarla ilişkisinin aydınlatılması; çalışmamızın ana amaçlarını oluşturmaktadır. Çalışmamızın sonunda; obezite ve onun komplikasyonu olan T2DM hastalığını daha iyi anlamak adına, hastalara OGTT yapılarak hastaların Amerikan Diyabet Cemiyeti kriterlerine göre sınıflandırılması ve obezite-T2DM arasındaki geçiş sürecinin daha iyi anlaşılması planlanmaktadır. Alzheimer hastalığı literatürde Tip 3 Diyabet olarak da tanımlanmaktadır; Alzheimer hastalığını Tip 3 Diyabet gözüyle bakarak daha iyi aydınlatılması ve asprosinin bir marker olarak kullanılabilirliği tartışılacaktır.

II. GENEL BİLGİLER

2.1. Obezite

2.1.1. Obezite Tanım ve Sınıflandırma

Dünya sağlık örgütüne(DSÖ) göre sağlık; "sadece hastalıkların ve rahatsızlıkların olmayışı değil, bir bütün olarak fiziki, ruhi ve sosyal açıdan iyi olma hali"dir(6). Hastalık ise "altta yatan etiyolojilerin neden olduğu, karakteristik semptom ve bulgularla kendini gösteren ve sağlığı, hissiyatı veya fonksiyonları etkileyen; patolojik sonuçlara yol açan, vücudun bir bölümünün, organının veya sisteminin normal veya sağlıklı yapısından veya işlevinden sapmalar" olarak tanımlanmaktadır(7).

Dünya sağlık örgütü obeziteyi vücut kitle indeksinin 30 ve üzerinde olmasıyla karakterize sağlığı bozabilecek düzeyde aşırı yağlanma olarak tanımlamaktadır(1). Kansere ve diyabet gibi bulaşıcı olmayan hastalıklar dünya genelinde ölüm ve sakatlığın önemli bir nedenini oluşturmaktadır. Kanser ve Diyabet erken ölümlerin %70'den fazlasından sorumludur(1). Artık obezite sağlığı etkileyebilen kompleks ve multifaktöriyel bir hastalık olarak kabul edilmektedir. Obezite önlenebilir ölümler içerisinde sigaradan sonra ikinci önemli nedendir(4).

Obezite, metabolik hastalıklar (örneğin tip 2 diabetes mellitus ve yağlı karaciğer hastalığı), kardiyovasküler hastalıklar (hipertansiyon, miyokard enfarktüsü ve felç), kas-iskelet sistemi hastalığı (osteoartrit), Alzheimer hastalığı, depresyon ve bazı kanser türleri (örneğin; meme, over, prostat, karaciğer, böbrek ve kolon) neden olmaktadır. Ayrıca obezite, yaşam kalitesinin düşmesine, işsizliğe, üretkenliğin azalmasına ve sosyal dezavantajlara yol açabilir. Örneğin, obezitenin yaygın bir sonucu olan osteoartrit, engelliliğin ve erken emekliliğin önde gelen nedenlerinden biridir(9). Daha da önemlisi, Dünya Obezite Federasyonu ve Amerikan ve Kanada Tıp Birlikleri de dahil olmak üzere diğer kuruluşlar, obeziteyi, diğer hastalıklar için sadece bir risk faktörü olmaktan öte, obezitenin kronik ilerleyici bir hastalık olduğunu ilan etmişlerdir(10). Ayrıca obezite, Obezite Fedarasyonu(The

Obesity Society,TOS) tarafından epidemi ve halk sağılığı sorunu olarak değerdendirilmektedir(2).

Obezite ve enerji homeostazını anlamaya yönelik önemli araştırma çabalarına rağmen, mevcut bilgilerin obezite salgınıni durdurmak için bugüne kadar çok az yardımcı olduğı ve dünyanın hiçbir yerinin obezite salgınından korunamadığı ortaya çıkmıştır(11). BM Genel Kurulu'nun bulaşıcı olmayan hastalıkların önlenmesi ve kontrolüne ilişkin Eylül 2011'deki toplantısının siyasi bildirgesinde, sağılıksız beslenme ve fiziksel hareketsizliği azaltmanın önemi kabul edilmiştir(12).

Mevcut sağılık önerileri, obezitenin temel nedeninin tüketilen kalori ile harcanan kalori arasındaki enerji dengesizliği olduğı gerçeğine dayanmaktadır. Bununla birlikte, bireysel düzeyde, kalori alımını azaltmayı ve enerji harcamasını artırmayı amaçlayan kilo verme müdahaleleri, uzun vadede genellikle başarılı olmaz. İlk bakışta bireyin sorumluluğunda olsa da, davranış değışikliklerinin (diyet ve aktivite kalıplarındaki değışiklikler dahil) çevresel ve toplumsal değışikliklerin bir sonucu olarak ortaya çıkabilmektedir(13). Bu tür davranış değışiklikleri, sağılık, tarım, ulaşım, şehir planlama, çevre, gıda işleme ve pazarlama, eğitim ve diğerleri gibi sektörlerde destekleyici politikaların eksikliğinde etkisiz olabilir(14).

Obezite değerdendirmesinde en yaygın olarak vücut kitle indeksi (VKİ) kullanılmaktadır. VKİ, vücut ağırlığının (kg) boy uzunluğunun karesine (m²) bölünmesi ile hesaplanmaktadır. Erişkinlerde (18 yaş üzeri) VKİ 30 kg/m² ve üzerinde olanlar obez, VKİ 25 ile 29,9 kg/m² olanlar ise fazla kilolu (preobez) olarak tanımlanmaktadır (Tablo 1)(3).

Tablo 1. Yetişkinlerde VKİ'ne göre obezite sınıflandırması ve komorbidite riski, WHO-1998 (5)

Sınıflandırma	VKİ (kg/m ²)	Komorbidite risk
Zayıf	<18,5	Düşük risk(Fakat diğer klinik riskler artmıştır)
Normal kilolu	18,5-24,9	Ortalama risk
Fazla kilolu	≥25	
Pre-obez	25-29,9	Artmış risk
Obez sınıf 1	30-34,9	Orta düzey artmış risk
Obez sınıf 2	35-39,9	Şiddetli risk
Obez sınıf 3	≥40	Çok şiddetli rik

Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMĐ) 18 yaşını doldurmuş her bireyin obezite açısından taranmasını önermektedir. Ne sıklıkta tarama yapılacağı ile ilgili net bir görüş birliği olmamakla birlikte her yıl yaklaşık 2 kg kilo alındığı göz önüne alınırsa en azından 5 yılda bir obezite taramasının tekrarlanması önerilmektedir(3).

Klinik pratikte obezite değerlendirmesinde en çok VKİ kullanılsa da, VKİ'nin obezite tanımlamasında bazı kısıtlılıkları mevcuttur. Bu durumlar arasında özellikle orta VKİ'ne sahip kişiler, çocuklar ve yaşlılar yer almaktadır. Buna rağmen obezite belirlemede, VKİ en çok kullanılan yöntem olarak yerini korumaya devam etmektedir(3).

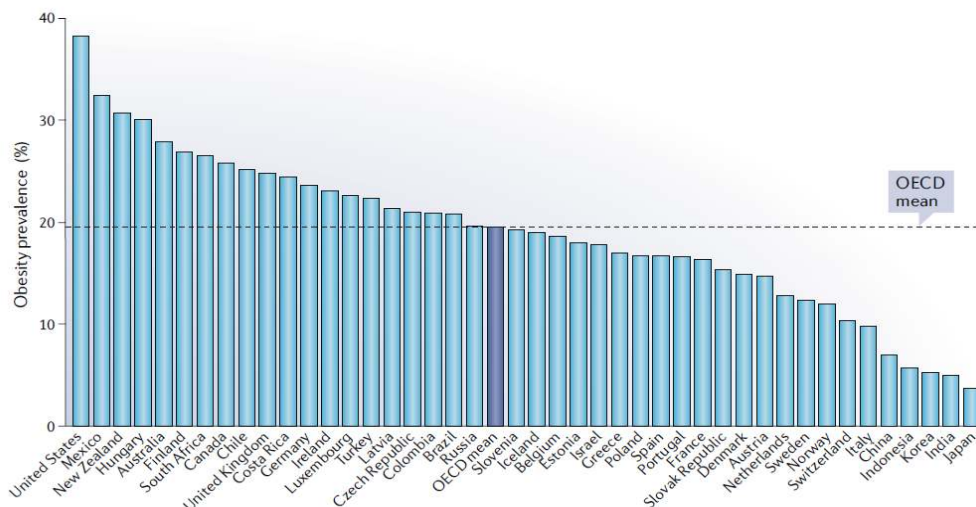
Bazı obez bireylerde paradoksal olarak düşük kardiyovasküler hastalık riski mevcuttur. Adipozite her zaman sağlıksız bir durum değildir, bölgesel yağ birikimi, adipositlerin aşırı kalori alımına adaptasyonu gibi birçok faktör bu durumda etkili rol oynamaktadır(20). Abdominal yağlanma değerlendirmesi obezitede önemli bir yere sahiptir. Abdominal yağlanma değerlendirmesinde bel çevresi ölçümü kullanılabilir. Bel evresi ölçümü, intraabdominal yağlanma ile koreledir. Bel evresi ölçümü süperior iliak kristalar hizasından yapılmalıdır. Toplumlara özgü bel çevresi ölçümleri bazı ölkelerde belirlenmiştir. Bizim ölkemizde de bel çevresi ölçümü için yapılmış iki ayrı çalışma mevcuttur. Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans alışması (TURDEP) verilerine göre bel çevresi erkeklerde ≥ 96 cm, kadınlarda ≥ 90 cm, TEMĐ obezite-lipid metabolizması-hipertansiyon çalışma grubunun verilerine göre erkeklerde ≥ 100 cm, kadınlarda ≥ 90 cm olması abdominal obezite değerlendirmesinde obezite kriteri olarak önerilmiştir(3). VKİ'si $< 20 \text{ Kg/m}^2$ olan insanlar bile abdominal obezite olabilmekte ve buna bağlı sağlık sorunları yaşayabilmektedir (Tablo 2)(5).

Tablo 2. Abdominal obeziteyi tanımlamak için bel çevresi eşikleri(3,8)

Bölge/etnisite	Tavsiye eden	Abdominal obezite için bel çevresi eşiği
Amerika	Amerikan Kalp Derneği / Ulusal Kalp Akciğer ve Kan Enstitüsü	Erkeklerde ≥ 102 cm Kadınlarda ≥ 88 cm
Avrupa/Avrupalılar	Uluslararası Diyabet Federasyonu	Erkeklerde ≥ 94 cm Kadınlarda ≥ 80 cm
Asya	Amerikan Kalp Derneği / Ulusal Kalp Akciğer ve Kan Enstitüsü / Uluslararası Diyabet Federasyonu	Erkeklerde ≥ 90 cm Kadınlarda ≥ 80 cm
Türkiye	TEMED	Erkeklerde ≥ 100 Kadınlarda ≥ 90
	TURDEP	Erkeklerde ≥ 96 cm Kadınlarda ≥ 90 cm

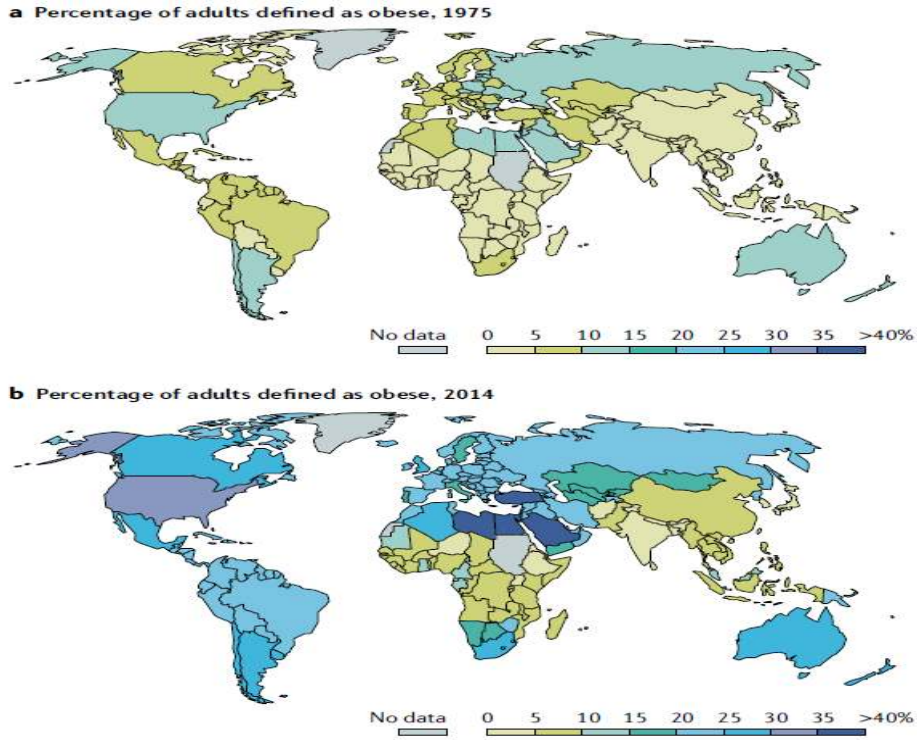
2.1.2. Obezite Epidemiyolojisi

Son 50 yılda, obezite prevalansı dünya çapında pandemik oranlara yükselmiştir(15). 128,9 milyon çocuk, ergen ve yetişkinden ölçülen vücut ağırlığı ve boy verilerine dayanarak, dünyadaki tüm ülkeler için VKİ verilerini sağlayan son araştırmalara göre, 1975 ile 2016 yılları arasında her ülkede obezite prevalansının arttığı görülmüştür (şekil 2) (15). VKİ ≥ 30 kg/m² olan insanların prevalansı ülkelere göre değişmekte olup; en düşük Japonya'da %3,7 ile en yüksek Amerika Birleşik Devletleri'nde %38,2 arasında değişmektedir(15). Birkaç bölge istisna tutulacak olursa dünya genelinde obezitesi olan insan sayısının, zayıf insan sayısından daha fazla olduğu bulunmuştur(şekil1)(15).



Şekil 1.Dünya genelinde obezite prevelansı ve Ekonomik Kalkınma ve İşbirliği Örgütü (OECD) ortalaması(15,16)

Türkiye’de yapılmış epidemiyolojik çalışmalarda obezite prevalansının %24,9 ile %36 arasında değiştiği görülmektedir(18,19). 2018 yılında yapılmış bir meta-analiz çalışmasında Türkiye’de yayınlanmış VKİ verisi olan on tane çalışma derlenmiş ve tüm gruplarda ortalama VKİ’nin $27,4 \text{ kg/m}^2$, erkeklerde $26,5 \text{ kg/m}^2$ ve kadınlarda $28,2 \text{ kg/m}^2$ olduğu bulunmuştur. Ayrıca VKİ’ne göre obezite prevalansını içeren on iki çalışma incelenmiş ve yanlılık riski düşük çalışmalarda, tüm gruplarda ortalama obezite prevalansının %28,5 olduğu, kadınlarda %33,2 ve erkeklerde %18,2 olduğu bulunmuştur. Ayrıca aynı meta-analiz çalışmasında bel çevresi-abdominal obezite değerlendirmesini içeren altı çalışma değerlendirilmiş ve bel çevresi ortalamalarının tüm gruplarda 91,46cm, kadınlarda 89,72cm ve erkeklerde ise 93,57cm olduğu hesaplanmıştır. Aynı meta-analiz çalışmasında bel-kalça oranını içeren üç çalışma incelenmiş ve bel-kalça oranları ortalamaları tüm gruplarda 0,87, kadınlarda 0,83 ve erkeklerde 0,92 olduğu bulunmuştur. Sonuçta bu meta-analize göre ülkemizde toplam VKİ ortalamalarının 27’nin üzerinde olduğu görülmektedir. Bu değer DSÖ sınıflamasına göre fazla kilolu gruba girdiği görülmektedir. Türkiye’de abdominal obezite açısından bel çevresi değerleri her ne kadar üst sınırı aşmıyor olsa da meta-analiz çalışmasında abdominal obezite prevalansının kadınlarda %51, erkeklerde ise %21 oranında görüldüğü bildirilmiş olup; Türk kadınlarında erkek tipi(karın çevresi) yağlanma oranlarının standart obeziteden daha fazla görüldüğü tespit edilmiştir. Bu gerekçe ile kadınlarda bel çevresi ölçümlerinin standart fizik muayenenin bir parçası olması gerektiği yönünde değerlendirmede bulunulmuştur(21).

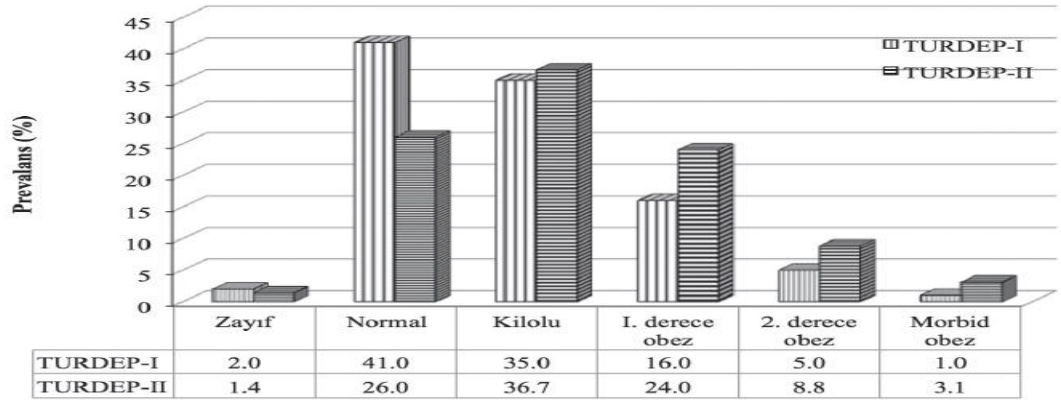


Şekil 2.Obezite prevalansındaki yıllar içindeki artış oranları a)1975 yılı oranları, b)2014 yılı oranları(16)

Türkiye’de yapılmış Türkiye Diyabet Epidemiyoloji (TURDEP-I) Çalışmasında ise 20 yaş üstü bireyler incelenmiş ve obezite prevalansının ortalama %22,3 olduğu, kadınlarda %30 ve erkeklerde %13 olduğu tespit edilmiştir. TURDEP-I’den 12 yıl sonra gerçekleştirilmiş TURDEP-II çalışmasında ise obezite prevalansının ortalama %35’e, kadınlarda %44’e ve erkeklerde de %27’ye yükseldiği bulunmuştur. Çalışma sonuçları, TURDEP-I popülasyonuna göre standardize edildiğinde, 1998 ile 2010 yılı karşılaştırıldığında Türkiye’de yetişkin toplumda obezite prevalansının %22,3’ten %31,2’ye yükseldiği görülmüştür. Obezite prevalansındaki artış kadınlarda %34 ve erkeklerde %107 olarak tespit edilmiştir. Obezite prevalansı, 20’li yaşlardan itibaren artarak kadınlarda 45-74 yaş grubunda %50’yi ve erkeklerde 45-64 yaş grubunda %30’u aşmakta, ileri yaşlarda ise azalma eğilimi göstermektedir(3).

TURDEP-II çalışmasına göre obezite sıklığı, Doğu Anadolu’da en düşük, diğer bölgelerde ise birbirine yakın oranlarda tespit edilmiştir. İller içerisinde obezite prevalansının en düşük ilin Erzurum olduğu, Adana’nın ise %43,5 oran

ile obezitenin en yoğun olduğu il olarak tespit edilmiştir. Bursa, İstanbul, Samsun, Malatya, Ankara ve Konya'da ise obezite sıklığı %35'in üzerinde olup 12 yıl önceki ilk çalışmaya göre ciddi artış göstermiştir. Aşağıda TURDEP-I ve TURDEP-II'de tespit edilmiş VKİ oranları gösterilmiştir(Şekil 3). Şekilde yer aldığı üzere 12 yılda toplumda normal kilolu kişilerin oranlarının %41'den %26'ya düştüğü; morbid obezitenin sıklığının 3 katına çıktığı dikkatimizi çekmektedir(şekil 3)(3).



Şekil 3. Yetişkinlerde yapılmış TURDEP-I ve TURDEP-II çalışmasında tespit edilmiş VKİ oranları(3)

2.1.3. Obezite Etiyolojisi

Geçen yüzyılın ilk on yıllarına kadar obezite güzellik, sağlık ve zenginliğin sembolü olarak görülüyordu. Birçok insanın açlıktan öldüğü kıtlık dönemlerinde aşırı kilolu olmak koruyucu bir faktör olarak görülmekteydi. Bazı kültürlerde, vücut ağırlığını artırmak, bir kişiyi evlilik için çekici kılmak için kasıtlı olarak kullanılıyordu ve bazı bölgelerde hala da kullanılmaktadır. Büyük beden olmanın güzel kabul edildiği toplumlarda obezite daha hızlı gelişebilmektedir. Japonya gibi ince olmanın tercih edildiği ülkelerde ise obezite daha yavaş artış göstermektedir. Bu bağlamda toplumsal normların obezite prevalansını etkilediği görülmektedir(17).

Obezite prevalansındaki artış 1970'lerde yüksek gelirli ülkelerde başlamıştır ve bunu orta gelirli ülkelerin çoğu ve daha yakın zamanda da bazı düşük gelirli ülkeler izlemiştir. Bu durum obezite etyolojisinin ekonomi ve zenginlik ile ilişkili olduğunu göstermektedir(17).

Aksine 2000'li yıllardan itibaren Fransa, Norveç, Danimarka ve ABD gibi bazı yüksek gelirli ülkelerde çocukluk çağında görülen aşırı kilo ve obezite oranlarının azaldığı veya sabit plato çizdiği görülmüştür. Bu ülkelerdeki istikrarlı seyreden çocukluk çağı obezite prevalansı, yeni obezite vakalarının insidansının aynı seviyede olmaya devam ettiğini veya obezite süresinin kısaldığını (örneğin tedavi ile) gösterebilir(17).

Bununla birlikte, ülkeler arasındaki ve ülkeler içindeki obezite prevalansındaki büyük heterojenlik sadece ekonomik değil, aynı zamanda etnik ve diğer farklılıkları da yansıtmaktadır. Komşu ülkeler arasındaki obezite prevalansındaki farklılıklar, sosyo-ekonomik farklılıklar ve obezogenik gıdalara maruz kalma ile açıklanabilir (örneğin, Yemen'de (düşük gelir) obezite prevalansı %17,1'e karşılık Suudi Arabistan'da (yüksek gelir) %35,4'tür(17).

Ülkeler arasındaki bu tür farklılıklara rağmen, benzer ekonomik koşullar altında bile obeziteye yatkınlığın neden değiştiği ve belirli faktörlerin belirli toplum gruplarını nasıl etkileyebileceği sorusu devam etmektedir. Bazı ülkelerde bölgesel farklılıklar görülebilmektedir. Bu bölgesel farklılıklar kısmen sosyo-ekonomik statüdeki farklılıklar, şehirler ve kırsal alanlar arasındaki yüksek ekonomik eşitsizlik, hareketsiz yaşam ve yeme davranışı ölçülerindeki farklılıklardan kaynaklanmaktadır. Farklı etnik kökenlerin dağılımındaki bölgesel farklılıklara ek olarak, doktor yoğunluğu, yoksulluk, işsizlik, gıda ortamına ilişkin göstergeler (1000 kişiye düşen fast food restoranlarının sayısı ve süpermarketlere erişim gibi), küçük kasaba ortamlarında yaşamak, belirli bölgelere veya demografik gruplara özgü topluluk özellikleri (diyetle ilgili kültürel normlar ve değerler gibi), fiziksel aktivite ve ideal ağırlık ve vücut şekli obezite sonuçlarıyla ilişkilendirilmiştir(17).

Bir toplumdaki ekonomik eşitsizlik, obezite prevalansındaki heterojenliğe ve bununla ilişkili yüke de katkıda bulunabilir(23).

Obezite, bir kişinin yeme davranışından, fiziksel aktivitesinden ve bireysel enerji harcaması gibi heterojenik faktörler arasındaki etkileşimin sonucunda ortaya çıkmaktadır. Son 50 yılda obezite prevalansı, evde yemek pişirmede azalma, hazır yiyeceklere daha fazla güven, klima kullanımının artması (vücut ısını korumak için enerji harcamasının azalmasına neden olur), azalan

fiziksel aktivite, bilgisayar tabanlı çalışma, teknoloji bağımlılığı, atıştırmalık tüketim alışkanlığı, daha ikna edici gıda pazarlaması ve diğer değişikliklerden ötürü artmaktadır. Yaşam tarzlarının bu “Batılılaşması”, bu değişikliklere uyum sağlamak için zamanı olmayan popülasyonlarda, obezite düzeylerinin daha hızlı ve daha büyük ölçüde artmasına neden olabilir(14,17).

2.1.4. Obezite Patofizyolojisi

Obezite enerji hemostazının bozulmasıyla ilişkili olup, enerji alımında artış veya kullanımındaki azalma ile ilgilidir. Obezite oluşumu multifaktöriyel nedenlerden kaynaklanmakta olup, bu nedenler arasında genetik, epigenetik, fizyolojik, davranışsal, sosyokültürel ve çevresel faktörler yer almaktadır. Kültürel, davranışsal, çevresel nedenler ve yeme bozuklukları gibi durumlar obezite gelişimini hızlandırabilir. Ayrıca kilo alımı ile adipositlerde oluşan hipertrofi, hiperplazi ve inflamasyon adipoz dokunun yapısında ve adipokinlerin sekresyonunda birçok değişikliğe yol açmaktadır(3).

Obezite gelişiminde 140'tan fazla genetik kromozomal bölgenin tanımlanması, obezite için genetik bir yatkınlık olduğunu düşündürmektedir. Bunun dışında VKİ üzerinde büyük etkiye sahip olan sadece birkaç gen tanımlanmıştır. Bunlar, leptin ve melanokortin sinyalinin bileşenlerini kodlayan genlerin yanı sıra, Prader-Willi sendromundan sorumlu 15. kromozomun belli bir bölgesi boyunca paternal olarak eksprese edilen genlerdir(24). Ayrıca obezite gelişmesini belirleyen genler arasında, MC4R (melanokortin 4 reseptörü), β 3-adrenerjik reseptör, proprotein konvertaz subtilisin kexin 1, beyin kaynaklı nörotrofik faktör, laktaz, melatonin reseptör 1 B, toll like reseptör 4, ENPP1 (ekonükleotid pirofosfataz/fosfodiesteraz 1), fibroblast büyüme faktörü reseptör 1 ve LEP/LEPR (leptin/leptin reseptörü) vb. olduğu gösterilmiştir(3).

Çevresel toksinler, gıda eksikliği yaşanması ve obezogenik diyet ile ilgili genlerde metilasyon/asetilasyon, histon modifikasyonları, kromatin yeniden modellemesi gibi epigenetik değişikliklere neden olarak, besin alımı ve yağ dokusunda artışa neden olmaktadır. Bu epigenetik değişiklikler bir sonraki nesle aktarılabilme özelliğine sahip olabilmektedir(3,24).

Beyaz, bej ve kahverengi olmak üzere üç çeşit yağ dokusu bulunmaktadır. Aşağıdaki tablo (tablo 3) üç yağ dokusunun ana görevlerini belirtmektedir. Beyaz ve bej adipoz doku esas olarak cilt altında bulunmaktadır; ayrıca iç organlar, kalp, karaciğer, pankreas ve iskelet kaslarında ektopik olarak birikebilir. Ektopik yağ birikimi sonucunda düşük dereceli inflamasyon, insülin direnci ve metabolik komplikasyonlar oluşmaktadır. İnflamasyonla ilişkili olarak adipositler; adiponektin, leptin, rezistin, retinol, insülin benzeri büyüme faktörü-1 ve insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı proteini (IGF-1 ve IGFBP), asimetrik dimetil arjinin, adipsin, östrojen, serbest yağ asitleri, plasminojen aktivatör inhibitör-1, interlökin-6 (IL-6) ve IL-8, transforming büyüme faktör beta (TGF- β), fibroblast büyüme faktörü (FGF), epidermal büyüme faktörü (EGF), tümör nekroz faktör alfa (TNF- α), C-reaktif protein (CRP), anjiotensinojen, anjiotensin-II ve kolesterol ester protein gibi faktörleri salgılar. Kahverengi yağ dokusu ise servikal ve supraklaviküler bölgelerde birikmektedir. Kahverengi yağ dokuda eksprese olan Uncoupling protein 1 (UCP 1) enerji harcanmasını sağlamaktadır(tablo 3)(3).

Tablo 3. Yağ dokusu tipleri ve ana görevleri (3)

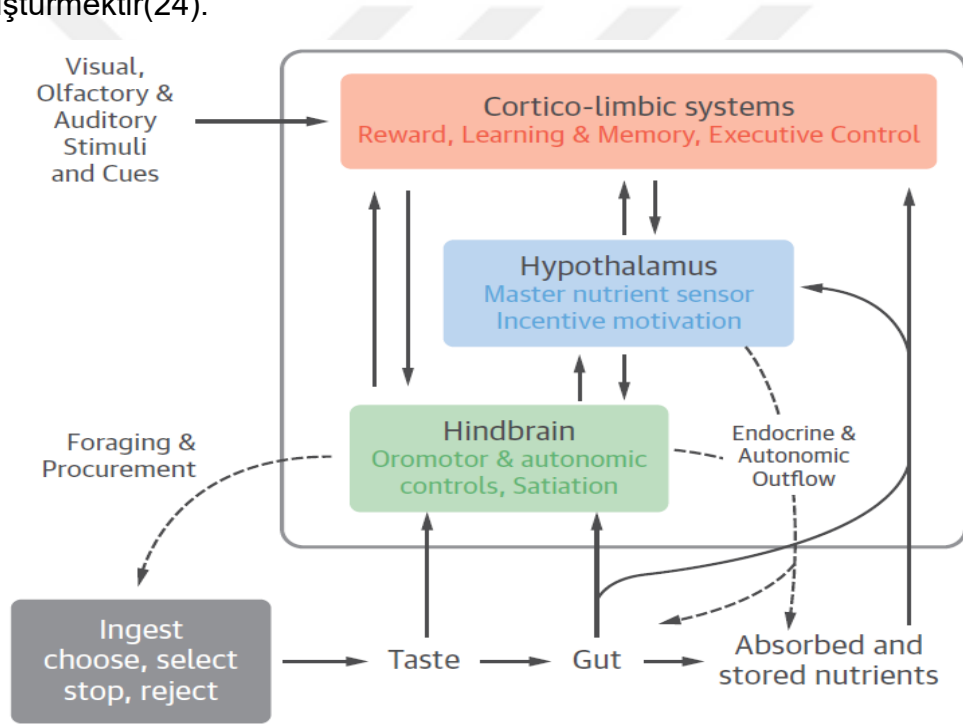
Yağ dokusu tipi	Ana görev
Beyaz	Enerji depolanması
Bej	Kısmi termojenik
Kahverengi	Enerji harcanması, termojenik

Yaşlılık, kahverengi yağ dokusunu azaltmakta, beyaz yağ dokusunu ise arttırmaktadır ve enerji tüketimi için önemli olan kas dokusu miktarı azalmaktadır. Yaşlılarda gelişen sarkopenik obezitenin nedenleri arasında fiziksel aktivitenin yaşla birlikte azalması, besin alımının değişmesi, oksidatif stres, hormonal değişiklikler ve düzenleyici mekanizmaların bozulması yer almaktadır(3).

Enerji dengesinde barsak-beyin aksı da önemli yer tutmaktadır. Hızlı kilo kaybına bağlı olarak, yağ oksidasyonu ve merkezi sinir sistemi aktivitesi azalırken, mezolimbik ödüllendirme merkezi aktivitesinin artması sonucunda enerji harcaması azalır; kortizol artar. Öte yandan oreksijenik (ghrelin)

hormonlarının artışı ve anoreksijenik hormonların (leptin, peptid YY (PYY), kolesistokinin (CKK), glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1), insülin, amilin) azalması sonucunda enerji alımı artarak tekrar hızla kilo alımını sağlamaktadır(3). Hipotalamus, açlık tespiti ve yeme düzeninin oluşturulmasında merkezi öneme sahiptir. Aşağıdaki şekilde (şekil 4) gösterildiği üzere hipotalamusa ulaşan bilgiler barsak sisteminin yanında görsel, koku, tat ve kortiko-limbik gibi sistemlerden de ulaşmakta ve enerji dengesi sağlanmaya çalışılmaktadır(şekil 4)(24).

Bazomedial hipotalamusun önemli bir işlevi, hem kısa hem de uzun vadeli besin arzındaki eksiklikleri tespit etmek ve bunları davranışa dönüştürmektir(24).



Şekil 4. Yeme Davranışını ve Enerji Dengesini Kontrol Eden Nöral Yollar ve Sistemleri(24)

İntestinal sistemde yer alan mikroorganizmalar gen ekspresyonlarını ve düzenleyici hormon mekanizmalarını aktifleştirerek mitokondri aktivitesini güçlendirmekte, metabolik endotoksemiye önleyerek ve intestinal glukoneogenezi aktive ederek yararlı metabolik etkileri başlatabileceği belirtilmiştir(3).

Son yıllarda “metabolik obez” ve “sağlıklı obez” tanımı geliştirilmiştir. Metabolik obez tanımı normal kilolu kişilerin içerisinde yer alan bir alt grubun genetik olarak obeziteye eğilimli olmasından ve bu kişiler sürekli diyet ve egzersiz ile kilosunu korumayı başarabilen ancak dikkat etmediği takdirde kolaylıkla kilo alan ve obeziteye ilerleyebilen grup için kullanılmaktadır. Sağlıklı obez tanımı ise kilolu, hatta hafif obez sınıfına giren fakat metabolik açıdan tamamen normal olan grup için kullanılmaktadır(3).

2.1.5. Obezite Komplikasyonları

Primer obezite ile en çok ilişkili olan metabolik hastalıklar, ateroskleroz, hipertansiyon, dislipidemi (metabolik sendrom), tip 2 diyabet, kadınlarda hiperandrojenemi ve erkeklerde hipoandrojenemi/hiperöstrojenemidir(4,25).

Obezite metabolik strese ile (hipoksi, reaktif oksijen türlerinin üretimi, mitokondriyal fonksiyonların bozulması ve endoplazmik retikulum stresi) bir çok organda işlev bozukluğuna ve metaflamasyon da denilen düşük dereceli kronik inflamatuvar duruma neden olmaktadır(72).

Pre-obezite veya obezite, 200'den fazla kronik hastalığa zemin oluşturmaktadır. Bunlar arasında tip 2 diyabet, kardiyovasküler hastalıklar; hipertansiyon (hipertansiyon riskinde üç kat artış), dislipidemi, koroner kalp hastalığı, safra kesesi taşları (safra kesesi taşlarından etkilenme riskinde üç kat artış); obstrüktif uyku apne sendromu, astım, depresyon dahil psikiyatrik hastalıklar, polikistik over sendromu, karaciğer yağlanması, reflü, bazı kanserlere neden olabilmektedir. Diabetes mellitus oluşma ihtimali obeziteye sahip deneklerde 2,9 kat daha yüksektir. Diyabet prevalansı orta derecede obeziteye sahip deneklerde on kat, vücut ağırlığının %135'inden fazla olduğu durumlarda ideal kiloya göre otuz kat daha fazladır. Obezitede en yaygın tümörler arasında, postmenopozal meme kanseri, endometriyal, prostat, kolorektal kanserler ve adenokarsinom yer almaktadır. Komorbidite ve kilo artışına bağlı ölüm riski sonuçta tüm bu hastalıklarda artmaktadır(25,56,57).

2.2. Diyabetes Mellitüs

2.2.1. Diyabet Tanım ve Sınıflandırma

Diyabet, insülin eksikliği ya da insülin etkisindeki defektler nedeniyle organizmanın karbonhidrat, yağ ve proteinlerden yeterince yararlanamadığı, sürekli tıbbi bakım gerektiren, kronik, geniş spektrumlu bir metabolizma bozukluğudur(26).

Diabetes Mellitüs tanı kriterleri aşağıda tabloda (tablo 4) yer almaktadır.

Tablo 4. Diabetes Mellitus Tanı Kriterleri (26)

	Aşkar DM	İzole Bozulmuş açlık glukozu (BAG)	İzole Bozulmuş glukoz toleransı (BGT)	BAG+BGT	Yüksek riskli grup
Açlık plazma glukozu(APG) (≥8 saat açlık sonrası)	≥126 mg/dl	100-125 mg/dl	<100 mg/dl	100-125mg/dl	-
OGTT 2.saat Plazma glukozu (PG) 75g Oral glukoz tolerans testi (OGTT)	≥200 mg/dl	<140 mg/dl	140-199 mg/dl	140-199 mg/dl	-
Rastgele PG	≥200 mg/dl + Diyabet semptomları	-	-	-	-
HbA1C	≥6,5(48 mmol/mol)	-	-	-	%5,7-6,4 (39-47 mmol/mol)
Aşkar DM' tanısı için dört tanı kriterinden herhangi birisi yeterli iken 'İzole BAG', 'İzole BGT' ve 'BAG + BGT' için her iki kriterin bulunması şarttır.					
DM: Diabetes mellitus, APG: Açlık plazma glukozu, 2.st PG: 2. saat plazma glukozu, OGTT: Oral glukoz tolerans testi, BAG: Bozulmuş açlık glukozu (impaired fasting glucose), BGT: Bozulmuş glukoz toleransı (impaired glucose tolerance), YRG: Yüksek risk grubu					

Rastgele PG ölçümü günün herhangi bir zamanında öğünü dikkate almadan yapılan kan şekeri ölçümüdür. Rastgele yapılan ölçümde 200 mg/dl ve üzerindeki değerler, diyabet semptomlarıyla eşlik ediyorsa diabetes mellitus teşhisine götürür. OGTT'nin hem diyabet tanısında hem de diyabet ve prediyabet taramasında önemli bir rolü vardır. OGTT işlemi açlık plazma glukoz ölçümünden daha zor yapılıyor olsa da prediyabet veya diyabetin tespiti için daha duyarlıdır. Tanı kriterleri venöz plazmada glukoz oksidaz veya heksokinaz yöntemi ile yapılan ölçümleri baz almaktadır. HbA1c ölçümleri de

diyabet tanı testi olarak kullanılmaktadır ancak A1C ölçüm yöntemlerinin Ulusal Glikohemoglobin Standardizasyon Programı tarafından sertifikalandırılması ve sonuçların da HPLC (yüksek performans sıvı kromatografisi) ile kalibre edilmiş olması gerekmektedir(26).

Diabetes mellitüsün etyolojik sınıflaması aşağıdaki tabloda yer almaktadır (tablo 5).

Tablo 5. Diabetes Mellitüs etyolojik sınıflaması (26,49)

Sınıflama	Özellik
Tip 1 diyabet	Genellikle β -hücre yıkımı sonucu insülin eksikliği
Tip 2 diyabet	Periferik insülin direnci zemininde ilerleyici insülin sekresyon defekti
Tip 3 diyabet (Alzheimer hastalığı)	Merkezi (santral sinir sistemi) insülin direnci
Tip 4 diyabet (Gestasyonel Diabetes Mellitüs)	Gebelik sırasında ortaya çıkan ve genellikle doğumla birlikte düzelen
Diğer spesifik diyabet tipleri	β -hücre fonksiyonlarının genetik defekti, insülin etkisindeki genetik defektler, pankreasın ekzokrin doku hastalıkları vs.

2.2.2. Diyabet Epidemiyolojisi

Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF), 2015 yılında dünya genelinde 20-79 yaşları arasındaki her 11 yetişkinden birinin (415 milyon yetişkin) diyabet hastası olduğunu tahmin etmiştir. Bu tahminin 2040 yılına kadar 642 milyona yükselmesi beklenmektedir. Diabetes mellitus vakalarının %90'ından fazlasını tip 2 diabetes mellitus(T2DM) oluşturmaktadır(27).

Diabetes mellitusun başlangıcı sıklıkla gerçek tanıdan yıllar önce ortaya çıkar. Küresel olarak, yetişkinlerdeki tüm diabetes mellitus vakalarının %45,8'inin (veya 174,8 milyon vakanın) teşhis edilmemiş olduğu tahmin edilmektedir(27).

Türkiye'de yapılmış 2002 yılında yayımlanan aynı yaş aralığı ve aynı örneklem seçimini kullanan TURDEP-I ve 2013 yılında yayımlanan TURDEP-II çalışmalarında, 12 yıllık süreçte erişkin insanlarda DM sıklığı %90'lık bir artış ile %13,7'ye yükseldiği tespit edilmiştir. Diyabet prevalansı Kuzey Anadolu'da %14,5 ile en az, Doğu Anadolu'da ise %18,2 ile en fazla olduğu

bildirilmiştir(29,30). 2018 yılında yayınlanmış bir meta-analiz çalışmasında Türkiye’de DM prevalansı hakkında bilgi veren 8 çalışma incelenmiş ve sonuç olarak; DM prevalans çalışmalarının yeterli sayıda olmadığı belirtilmiş olmakla birlikte son 15 yılda (2018 öncesi) yapılan çalışmaların meta-analizi, ülkemizde DM sıklığında artış eğilimi bulunmadığını, son yıllardaki DM trendinin artık plato çizdiğini belirtmiştir(31).

2.2.3. Tip 2 Diyabet Etiyolojisi

Genel olarak, enerji yoğun batı tarzı bir diyetin, sedanter bir yaşam tarzı ile birlikte T2DM'nin birincil nedeni olduğuna inanılmaktadır(32).

T2DM için düşük enerjili gıdaların, yüksek enerjili gıdalardan daha koruyucu olduğu düşünülmektedir. Bu yüzden bitkisel gıdalar ete göre daha düşük T2DM riski ile ilişkilidir. Balık tüketimi ile diyabet riski arasındaki ilişkiler değişkendir ve fermente edilmiş süt ürünleri fermente edilmemiş ürünlerden daha faydalı olabilir. Ayrıca, rafine edilmiş tahıllar veya şekerle tatlandırılmış içeceklerin obezite ve diyabet riskini artırdığı düşünülmektedir. Kuruyemişler yüksek enerji içeren gıda ürünleri olmasına rağmen günlük bir avuç tüketimin T2DM'den bir miktar koruma sağlayabileceği bildirilmiştir(32).

Fiziksel aktivitenin insülin direncini azalttığı, glisemik kontrol üzerinde yararlı olduğu ve T2DM riskini %30 civarı azaltabileceği düşünülmektedir. Fiziksel aktivitenin yapılmadığı zamanlarda yapılan televizyon izleme alışkanlığının her saati, 3,2 yıl içinde diyabet geliştirme riskini %3,4 oranında artırdığı bulunmuştur(32).

Epidemiyolojik çalışmalarda çevresel faktörler arasındaki trafik, gürültü ve havadaki ince partiküler maddeye 5-12 yıl boyunca maruz kalmanın daha yüksek T2DM riski ile bir ilişki bulunmuştur(32). Bir meta-analiz çalışmasında günde 7-8 saat uyumanın en düşük diyabet riski ile ilişkili olduğunu, her 1 saatlik daha kısa uyumanın ise diyabeti %9 artırdığı bildirilmiştir(33).

Her ne kadar kahve içiminden kısa süre sonra glikoz ve insülin salınımında bozulma olabileceğine dair çalışmalar olsa da, günde 3 defa kafeinli ve kafeinsiz kahve içmenin T2DM riskini %25-30 azalttığı bulunmuştur. Epidemiyolojik çalışmalarda günde 3 fincan flavanol açısından zengin yeşil çay

içilmesinin T2DM riskini %10-15 azalttığı ve ılımlı alkol tüketiminin (günde 1-2 bardak) T2DM gelişme riskini ortalama %20 oranında azaltabileceğine dair veriler mevcuttur. Tersine, sigara dumanına hem pasif hem de aktif olarak maruz kalmanın, sigara içmeyenlere göre artmış T2DM riski ile ilişkili olduğu bulunmuştur(32).

Depresyon veya anksiyete belirtileri olan kişilerde artmış diyabet riskinin gözlemlenmesi beklenmekle birlikte; depresif duygudurum ile diyabet arasında çift yönlü bir ilişki olduğu düşünülmektedir(32).

T2DM için diğer majör riskleri; yaşlılık, siyah ırktan olmak, ailede T2DM öyküsü bulunması, düşük sosyoekonomik durum, genetik faktörler, obez ya da fazla kilolu olunması, abdominal obezite bulunması, gestasyonel diyabet öyküsü bulunmasıdır(27).

2.2.4. Tip 2 Diyabet Patofizyolojisi

T2DM risk faktörleri, birbiriyle etkileşime giren genetik, metabolik ve çevresel faktörlerin karmaşık bir kombinasyonunu içermektedir. T2DM'de, insülin etkisi ve insülin sekresyonu arasındaki feed-back mekanizmalarının hatalı çalışması, kanda anormal derecede yüksek glikoz seviyelerine neden olmaktadır. β -hücre disfonksiyonunda insülin salınımı azalmakta ve vücudun fizyolojik glikoz seviyelerini koruma kapasitesi sınırlanmaktadır. İnsülin direnci ise karaciğerde glikoz üretiminin artmasına neden olmaktadır. Hem β -hücre disfonksiyonu, hem de insülin direnci birlikte olduğunda hiperglisemi amplifiye olmakta ve T2DM gelişim süreci hızlanmaktadır(34).

β -hücreler pre-proinsulin olarak sentezlenen insülin üretiminden sorumludur. Pre-proinsülin, matürasyon sürecinde proinsülin elde etmek için endoplazmik retikulumdaki (ER) çeşitli proteinlerin yardımıyla gerçekleştirilen konformasyonel bir modifikasyona uğrar. Daha sonra proinsülin, ER'den Golgi aygıtına taşınır, olgunlaşmamış sekretuar veziküllerine girer ve C-peptid ve insülin olmak üzere 2 ayrı yapıya bölünür(34).

Olgunlaştıktan sonra insülin, insülin salınımı tetiklenene kadar granüllerde depolanır. İnsülin salınımı öncelikle yüksek glikoz konsantrasyonları ile tetiklenir. Amino asitler, yağ asitleri ve hormonlar gibi diğer bazı faktörler de

insülin salınımını indükleyebilir. Dolaşımdaki glukoz seviyeleri arttığında β -hücrelerinde glikoz sensörü olarak görev yapan glikoz transporter 2 (GLUT2) aracılığıyla hücre içine glikoz girişi olmaktadır. Glikoz girdiğinde, glikoz katabolizması aktive olur ve hücre içi ATP/ADP oranını artırır, bu da plazma zarındaki ATP'ye bağımlı potasyum kanallarının kapanmasına neden olur. Bu durum membran depolarizasyonuna ve voltaj bağımlı kalsiyum (Ca^{2+}) kanallarının açılmasına yol açarak Ca^{2+} 'nın hücreye girmesini sağlar. Hücre içi Ca^{2+} konsantrasyonundaki artış, insülin içeren granüllerin hazırlanmasını, kaynaşmasını ve salınmasını tetikler(34).

İnsülin salınımını arttıran diğer etkili mekanizmalar ise: Ryanodine reseptörü Ca^{2+} sinyalini amplifiye etmektedir. cAMP'nin hücre içi Ca^{2+} rezervlerini tüketerek ve böylece hücre içi Ca^{2+} konsantrasyonlarını artırarak, insülin içeren salgı veziküllerinin mobilizasyonunu indüklemektedir. β -hücrelerinde glikoz uyarımı insülin granüllerinin ekzositozu yoluyla ATP salınımına neden olmaktadır. Bu yüzden ATP'ninde insülin salınımında düzenleyici bir molekül olduğu düşünülmektedir. Purinerjik sinyal (P2Y ve P2X purinerjik reseptörleri yoluyla) Ca^{2+} mobilizasyonunu uyarır ve ayrıca glukozdan bağımsız olarak insülin ekzositozunu düzenler. P2Y purinoresöptörleri G-protein kenetlidir, P2X tipi reseptörler ise iyon kanallarıdır (katyonlar için seçici olmayan ATP ile aktive edilmiş ligand kapılı iyon kanallarıdır)(34).

β -hücre disfonksiyonunda geleneksel görüş β -hücrelerinin ölmesiyle ilişkili olduğu yönündedir. Ancak son yıllarda T2DM'deki β -hücrelerin işlev bozukluğunun, çevre ile hücre biyolojisinde yer alan farklı moleküler yollar arasındaki daha karmaşık bir etkileşim ağına bağlı olabileceğini göstermektedir. Aşırı beslenme durumunda, obezitedeki duruma benzer şekilde, insülin direnci ve kronik inflamasyonu destekleyen hiperglisemi ve hiperlipidemi tablosu sıklıkla bulunur. Sonuçta β -hücreler, genetik duyarlılıklarındaki farklılıklar nedeniyle, inflamasyon, inflamatuvar stres, endoplazmik retikulum stresi, metabolik/oksidatif stres, amiloid stres gibi toksik etkilere maruz kalır ve adacık bütünlüğünün kaybı gerçekleşebilir(34).

Aşırı düzeydeki serbest yağ asitleri ve hiperglisemi, apoptotik unfolded protein response yollarının aktivasyonu yoluyla ER stresini indükleyerek β -hücre işlev bozukluğuna neden olmaktadır. Obezitede meydana gelen lipotoksisite, glukotoksisite ve glukolipotoksisite, β -hücre hasarına yol açan metabolik ve oksidatif stresi indüklemektedir. Yüksek düzeylerde serbest yağ asitleri IP3 reseptörlerinin aktivasyonu aracılığıyla veya doğrudan sarco/endoplazmik retikulum Ca^{2+} ATPase inhibisyonu ile ER hemostazını bozabilir. Ayrıca sürekli yüksek seyreden glikoz seviyeleri β -hücrelerinden proinsülin ve adacık amiloid proteinlerinin (IAAP) salınımında artışa neden olur. Bu durum β -hücrelerinde misfolded protein, amiloid (IAAP) birikimine neden olur ve reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretimi artar. Bu etkilerin sonucunda ER'da Ca^{2+} mobilizasyonu değişir, proinsülin mRNA bozulmasını destekler. Proapoptotik sinyalleri ve makrofajları toplayan ve lokal adacık inflamasyonunu artıran interlökin (IL)-1 salınımı indüklenir(34).

Yüksek kalorili Batı diyeti, reaktif oksijen türleri (ROS) konsantrasyonlarında bir artışa neden olur ve bu da anormal bir inflamasyon oluşumuna yol açar. ROS seviyelerindeki sürekli ve belirgin artış, T2DM ve insülin direnci (IR) patogeneze önemli ölçüde katkıda bulunur. Bu nedenle pro-oksidan bir ortam mitokondriyal disfonksiyona, ER stresine, Nikotinamid Adenin Dinükleotit Fosfat oksidaz aktivasyonuna ve süperoksit (O_2^-) üretimine yol açar. Süperoksit (O_2^-) seviyelerindeki artış diyabet komplikasyonlarının patogenezinde yer alan beş ana yolu aktive eder: Bunlar; poliol yolunun aktifleştirilemsi, advanced(gelişmiş) glikasyon son ürünlerinin (AGEs) oluşumunun artması, AGEs reseptörünün ve aktive edici ligandlarının ekspresyonunun artması, protein kinaz C (PKC) aktivasyonu ve heksozamin yolunun aşırı aktivitesi. Bu yollar aracılığıyla, artan hücre içi ROS, iskemiye yanıt olarak kusurlu anjiyogeneze neden olur, bir dizi proinflamatuvar yolu aktive eder ve glisemi normalleştikten sonra bile proinflamatuvar genlerin kalıcı ekspresyonunu yönlendiren uzun süreli epigenetik değişikliklere neden olur(34,35). Ek olarak, yüksek serbest yağ asitleri ayrıca iki önemli mekanizma yoluyla mitokondriyal disfonksiyona yol açar. Bunlar; serbest yağ asit metabolizması yan ürünleri mitokondriyal solunum zincirinde elektron akışını

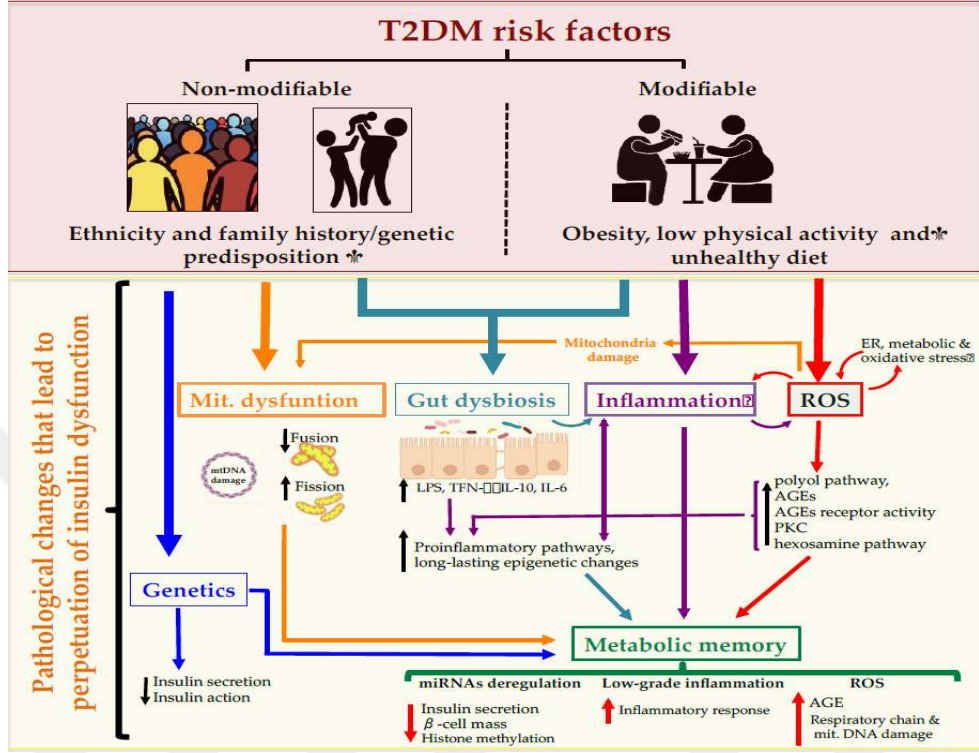
bozar ve serbest yağ asitlerinin mitokondriyal membranlara dahil edilmesi yoluyla, muhtemelen elektron sızıntısını desteklediği düşünülmektedir(36).

Fiziksel aktivitenin ve egzersizin az olması, sedanter davranışlara bağlı olarak artan kronik düşük dereceli sistemik inflamasyon, obezite ve T2DM arasında bir bağlantı oluşturmaktadır. Bu durumlar interlökin 6 (IL-6), C-Reaktif Protein (CRP), tümör nekroz faktör-alfa (TNF- α) veya IL-1 gibi proinflamatuvar moleküllerin kan dolaşımına çıkmasına neden olur, spesifik dokularda metabolik inflamasyon olarak da bilinen inflamatuvar bir durum oluşur(34).

Ek olarak epigenetik etmenler (örneğin miRNA deregülasyonu β -hücre fonksiyonunu etkileyerek), mitokondriyal disfonksiyon (füzyon ve fisyon bozukları, mitokondriyal DNA hasarı gibi) ve barsak disbiyozu diyabet gelişiminde rol oynamaktadır(34).

Metabolik bellek, glisemik kontrolün sürdürülmesinden sonra bile diyabetik komplikasyonların devam etmesi anlamına gelir. Bu kavram, diyabet başlangıcından sonra diyabet komplikasyonlarının devam ettiğini ve farmasötik müdahale yoluyla glisemik kontrol yeniden sağlandığında bile ilerlediğini göstermektedir. Metabolik hafıza dört mekanizma içerir: epigenetik etmenler, oksidatif stres, proteinlerin non-enzimatik glikasyonu ve kronik inflamasyon(şekil 5)(34). T2DM'de rol alan patolojik değişimler ve metabolik hafıza aşağıdaki şekilde (şekil 5) gösterilmiştir. İnsüline duyarlı üç organımız vardır: iskelet kası, yağ dokusu ve karaciğer. İskelet kası insülin direnci (IR), T2DM gelişiminde en önemli pankreas dışı faktör olarak kabul edilir. Fizyolojik koşullar altında insülin, plazmadan glikoz alımını artırarak kas glikojen sentezini uyarır. Glikoz alımında ve glikojen sentezinde rol oynayan üç temel hız sınırlayıcı faktör vardır: glikojen sentaz, heksokinaz ve glikoz transporterı GLUT4. İnsülin reseptörünün veya GLUT4'ün ekspresyonunu azaltan mutasyonlar ve ayrıca yukarı veya aşağı sinyal yolundaki herhangi bir kusur, kas içine glikoz alımını azaltarak hiperglisemik bir duruma neden olur(34). Kronik inflamasyon ile ilişkili olan obezite, IR ve T2DM'ye katkıda bulunur. Obezitenin bir sonucu olarak, artan immün hücre infiltrasyonunun ve intermiyoselüler ve perimusküler yağ dokusunda proinflamatuvar moleküllerin salgılanmasının, iskelet kasında inflamasyona yol açtığını göstermektedir. Bu

sonuçta miyosit inflamasyonuna, miyosit metabolizmasının bozulmasına yol açar ve parakrin etkiler yoluyla IR'ye katkıda bulunur(37).



Şekil 5. T2DM'e neden olan patolojik değişimler ve metabolik hafıza(34)

Adipoz doku, metabolik homeostazı sistemik düzeyde düzenleyen çok çeşitli biyolojik olarak aktif bileşikleri sentezleyebilen metabolik olarak dinamik bir dokudur. İnsülin, yağ dokusuna iki farklı şekilde etki eder. Bunlar; glikoz alımını, trigliserit sentezini uyararak, ayrıca trigliserit hidrolizini baskılayarak, dolaşımdan serbest yağ asit ve gliserol alımını indüklemektir. Tokluk durumunda GLUT4, glikozun kan dolaşımından adipositlere alınmasına izin verir ve gliserol-3-fosfatın üretildiği ve lipojenik yollara dahil edildiği glikolizi aktive eder. Gliserol-3-fosfat VLDL'lerden gelen yağ asitleri ile birlikte esterleştirilir ve lipid damlacıklarında depolanan triaçilgliserol oluşturur(34).

Yağ dokusunun insülin stimülasyonuna bozulmuş bir yanıtı, adipoz IR (Adipoz-IR) olarak bilinir. Adipoz-IR, yüksek insülin seviyelerinin varlığında bile lipolizin baskılanmasının bozulmasına, glikoz alımının bozulmasına ve plazmaya serbest yağ asitlerinin salınımının artmasına neden olabilir(34).

Anormal derecede artmış yağ dokusu kütlesi ve adiposit boyutunun patolojik vaskülarizasyon, hipoksi, fibroz ve makrofaj aracılı inflamasyon ile ilişkili olduğu gösterilmiştir(38). Yağ dokusundaki immün hücrelerin yanı sıra hipertrofik adipositler, dolaşımdaki proinflamatuvar sitokin seviyelerinin artmasına katkıda bulunur. Dolaşımdaki proinflamatuvar moleküllerdeki bu artış, TNF, IL-1 β ve IL-6 gibi lokal sitokin salınımlarındaki artışla birlikte, metabolik inflamasyon olarak da bilinen düşük dereceli sistemik kronik inflamasyon durumunun ortaya çıkmasını kolaylaştırır. Bu kronik inflamatuvar durum, IR ve T2DM'nin patogenezinde anahtar bir rol oynar(58).

Karaciğerde insülin sadece glikoz üretimini/kullanımını düzenlemekle kalmaz, aynı zamanda daha geniş anlamda lipid metabolizmasını da etkiler. Fizyolojik durumlarda, glukagon ve insülinin birleşik etkisi, hepatik glikoz çıkışının düzenlenmesini sağlar. Glukagon hepatik glikoz üretimini indüklerken, insülin kandaki konsantrasyonu yükseldiğinde güçlü bir glikoz üretim inhibitörü olarak görev yapar. İnsülinin hepatik glukoz üretimi üzerindeki etkisi hem doğrudan hem de dolaylı mekanizmalardan kaynaklanmaktadır(34).

2.3. Alzheimer Hastalığı (Tip3 diyabet)

2.3.1. Alzheimer Hastalığı Tanım ve Sınıflandırma

Alzheimer hastalığı tanısında nörolojik, sistemik muayeneler ve kognitif değerlendirmeler önemlidir. Ayrıntılı nöropsikiyatrik muayenelerin yapılamadığı durumlarda kognitif değerlendirme için Mini Mental Durum Değerlendirme Testi (MMSE) gibi tarama testleri yapılabilir. Alzheimer hastalığı, esas olarak normal çözünür proteinlerin anormal işlenmesi ve polimerizasyonundan kaynaklanan nörodejeneratif, protein konformasyon hastalığıdır. Bu yanlış katlanan proteinler normal nöronlarda toplanır ve nöronların işlevini bozar. Diğer demans türlerinden ayırt edilebilmesi ve Alzheimer hastalığına ait görüntü paternlerinin elde edilebilmesi için her hastadan tanı için manyetik rezonansa görüntüleme (MR) yapılmalıdır. Kontrast nanomalzemeler ile kümelenmiş amiloid plaklarının görüntülenmesi bilgisayarlı tomografi (PET-BT) MR'nin yeterli olmadığı hallerde yapılabilir.

Ayrıca hastalardan gerekirse teşhis için beyin omurilik sıvısı (BOS) numunelerinde A β ve tau gibi biyobelirteçlerin gösterilmesiyle tanı konulabilir(39,76).

Tip 2 diyabet ve Alzheimer hastalığı insülin direnci, insülin benzeri büyüme faktörü (IGF), inflamatuvar yanıt, oksidatif stres, glikojen sentaz kinaz 3 β sinyal mekanizması, amiloid prokürsör proteinden amiloid beta oluşumu, nörofibriler yumak oluşumu ve asetilkolin esterase aktivite regülasyonu yönleriyle ortakdır. Ancak iki hastalık arasındaki ilişki karmaşıktır(48). Daha önceden diyabet, bilişsel gerileme ve AD tipi demans arasında açık ilişkiler olduğu gösterilmiştir; hatta non-diyabetiklerde bile glikoz disregülasyonu ve yükselmiş HbA1c olmasının bilişsel bozukluğu tetikleyebileceği bulunmuştur(63,64,65). Tip 3 diyabet; merkezi insülin sinyal süreçlerinde bozulma, nörotoksin birikimi, nöronal stres ve bir nörodejenerasyon seyri ile sonuçlanan, ilerleyici anormalliklere yol açabilen, beyinde insülin direncine bağlı bir metabolik sendrom olarak tanımlamalar yapılmıştır. Ayrıca insülinin pankreas dışında, merkezi sinir sistemindeki nöronlarda glial hücrelerden de salınabileceğine dair çalışmalar mevcuttur(61,62). Deney hayvanlarında insülin direncinin Alzheimer hastalığına neden olduğu tespit edilmiştir. Alzheimer hastalığında diyabet gibi endokrinolojik problemlerin yaygın olduğu görülmüştür(49).

Hipokampüste insülin sinyal yolağının bozulması ve insülin direncinin gelişmiş olmasına bağlı olarak, hafıza ve diğer yürütücü işlevlerin bozulduğunu göstermiştir(50,51,52). Ayrıca Alzheimer hastalığında insülinle ilişkili teropatik ilaçların, Alzheimer hastalığının komplikasyonlarını önleyebileceği ve hastalığı yavaşlatabileceği için tedavilerde kullanımı önerilmektedir. Tip 1 diyabet, tip 2 diyabet ve Alzheimer hastalığı arasındaki ortak mekanizmalar nedeniyle Alzheimer hastalığını “Tip 3 diyabet” olarak da adlandırılmaktadır(49).

2.3.2. Alzheimer Hastalığı Epidemiyolojisi

Dünya çapında, demansın küresel prevalansının 60 yaş üstü kişilerde %3,9 olduğu, bölgesel prevalansın Afrika'da %1,6, Çin ve Batı Pasifik bölgelerinde %4,0, Latin Amerika'da %4,6, Batı Avrupa'da %5,4, ve Kuzey Amerika'da %6,4 olduğu tahmin edilmektedir. Dünyada 25 milyondan fazla insan şu anda

demanstan etkilenmektedir. Bu demans grubunun çoğu Alzheimer hastalığından muzdariptir ve her yıl yaklaşık 5 milyon yeni vakaya tan konmaktadır(40).

2008 yılında yayınlanmış Türkiye Alzhemier Hastalığı Prevalansı Çalışması'nda 70 yaş üzerindekiiler arasında Alzheimer hastalığı prevalansının %11 olduğu saptanmıştır(41). Türkiye'de toplumun Avrupa'ya benzer şekilde yaşlandığı göz önüne alınacak olursa, ileride Alzheimer hastalığı Türkiye'de en çok görülen ve ciddi maliyetlere neden olan sağlık problemlerinden biri olabilir.

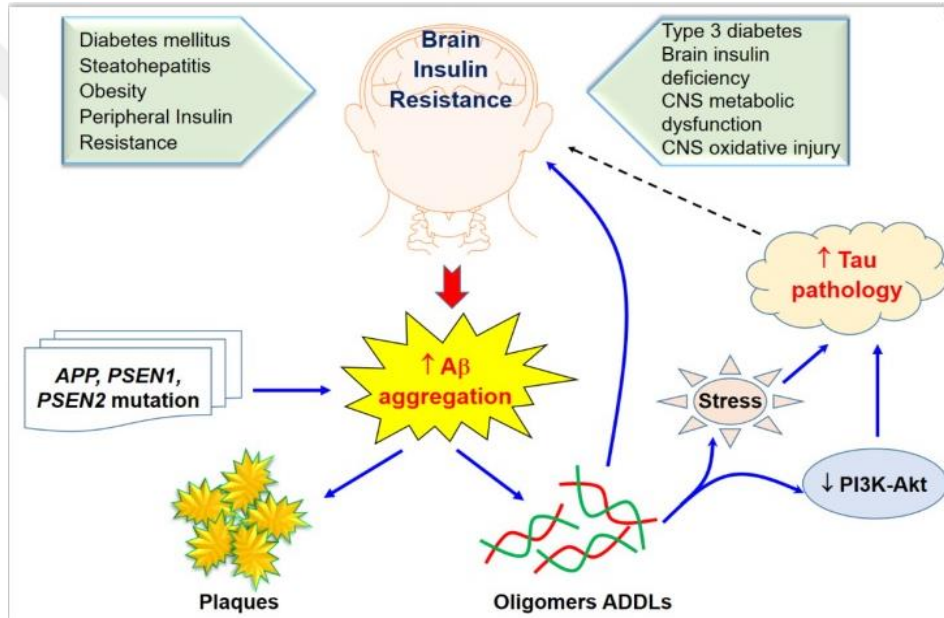
2.3.3. Alzheimer Hastalığı Etyolojisi

Psikososyal durum ve eğitim Alzheimer hastalığını etkileyebilmektedir. Kognitif aktivitenin, eğitim düzeyinin artırılması ve bilingual olarak yetiştirilmek, Alzheimer hastalığına karşı koruma sağlamaktadır. Arkadaşlarla sosyal temas, toplu kültürel etkinlikler ve evli olmak Alzheimer hastalığına karşı koruyucudur. Kronik stres ve depresyon Alzheimer hastalığını arttırmaktadır. Alzheimer hastalığının prevelansını etkileyebilen diğer faktörler; kardiyovasküler hastalıklar, travmatik beyin hasarları, hiperhomosisteinemi, alkol, çay-kahve, sigara kullanımıdır(42).

Diyabette Alzheimer hastalığı riskinin arttığına dair çalışmalar mevcuttur. Amiloid Beta'nın ($A\beta$), Alzheimer patogenezi şiddetlendiren adacık amiloid polipeptidi (amelin) ile etkileşimi, diyabetin Alzheimer hastalığı ile ortak moleküler ilişkilerinden biridir(43).

İnsülin eksikliğinin farelerde amiloidojenik yolağı aktive eden β ve γ -sekretazları uyardığı; ayrıca $A\beta$ klirensini azalttığı ve beyinde birikimine neden olduğu bulunmuştur. İnsülin direnci veya eksikliği tau proteininin hiperfosforilasyonunu indükleyebilir, bu da nörofibriler yumak oluşumuna yol açar. İnsülin ve insülin benzeri büyüme faktörü, insülin reseptörüne bağlanarak onun otofosforilasyonuna ve aktivasyonuna neden olur. Bu reseptörün aktivasyonu, (tau protein fosforilasyonu için önemli olan glikojen sentaz kinaz 3β enzimini fosforile ve inhibe eden) fosfoinositid 3-kinaz enziminin fosforilasyonuna yol açar. Böylece insülin eksikliği/direnci glikojen sentaz kinaz

3 β 'nin anormal aktivasyonuna ve dolayısıyla p-tau oluşumunun artmasına neden olur(49). Ayrıca glikasyon son ürünlerinin, reaktif oksijen türlerinin oluşumunu içeren bir süreçte β ve γ -sekretaz (Beta bölgesi amiloid- β A4 öncü protein parçalayıcı enzim 1 ve Presenilin-1) komplekslerinin ekspresyonunu arttırdığı ve nöronal ölümü indüklediği bildirilmiştir(şekil 49)(55). Un-regüle diyabetikler, antidiyabetik ilaçlar kullananlara veya öglisemik yetişkinlere göre daha yüksek BOS p-tau seviyesine sahiptir, bu da tau patolojisinin antidiyabetik ilaçlarla iyileştirilebileceğini düşündürmektedir(44). Ayrıca metformin kullanımı ve anti-diyabetik ilaçlarla tedavi bilişsel gerilemeyi yavaşlatabilir ve bunama riskini azaltabilir(45,46).



Şekil 6. Beyin insülin direnci, A β agregasyonu ve toksisitesi (49).

Ayrıca hipertansiyonu olan hastalarda Alzheimer riski artmıştır. Hiperkolesterolemi kan beyin bariyerini bozarak ve nöroinflamasyona neden olarak Alzheimer hastalığı riskini arttırmaktadır. Ek olarak, artan LDL-K seviyeleri, daha yüksek Alzheimer riski ile ilişkilendirilirken, HDL-K'nin Alzheimer'a karşı koruyucu bir faktör olduğu düşünülmektedir(42).

Obezite orta yaşlarda Alzheimer riskini artırırken; ileri yaşlarda ise Alzheimer riskini azaltmaktadır. Obez yaşlılar daha az A β yüküne ve daha büyük hipokampus hacmine sahip olma eğilimindedir(42). Alzheimer hastalığına sahip fare modellerinde, leptinin hipokampusun nörojenez kapasitesini arttırdığı bulunmuştur(47). Sonuçta Alzheimer hastalığından

korunmak için; genç erişkinlerin VKİ'lerinin normal aralıkta olması, yaşlıların ise kilolarını koruyarak zayıflamaktan kaçınmaları gerekmektedir(42).

2.3.4. Alzheimer Hastalığı Patofizyolojisi

Demans'ın en önemli nedenlerinden birisi olan Alzheimer hastalığının histopatolojik özellikleri: hücre dışı A β plakları, hücre içi nörofibriler yumaklar ve mikrotübül ilişkili protein olan tau'nun hiperfosforilasyonundan oluşmaktadır. A β plakları başlangıçta beynin bazal, temporal ve orbitofrontal neokorteks bölgelerinde gelişir ve sonraki aşamalarda neokorteks, hipokampus, amigdala, diensefalon ve bazal ganglionlar boyunca ilerler. A β ve nörofibriler yumaklar hastalığın ilerlemesinde ana nedenler olarak kabul edilmektedir(39).

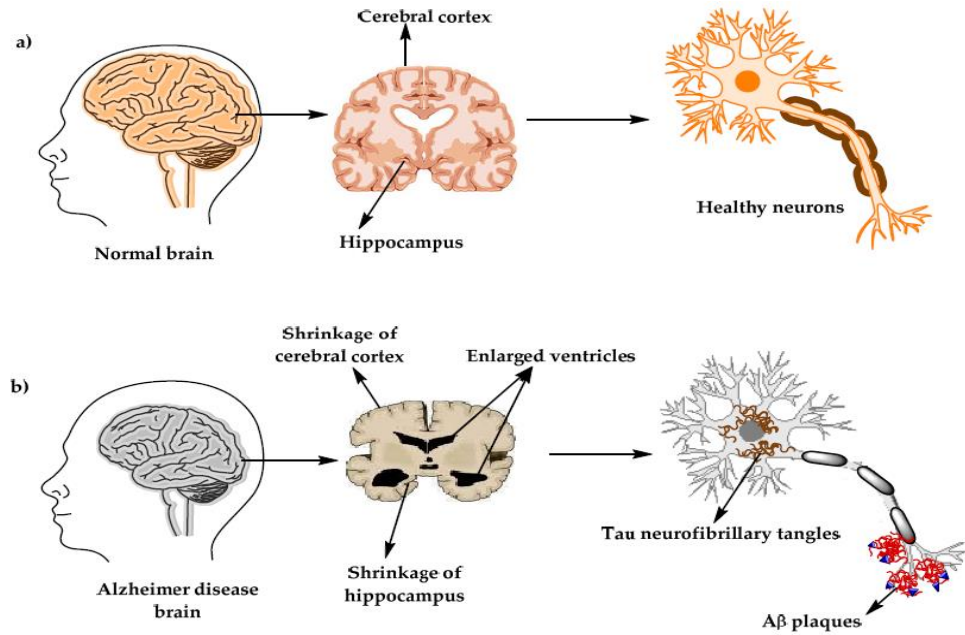
Amiloid patogenezi, çözünmeyen A β fibrilleri üretmek için β -sekretazlar ve γ -sekretazlar tarafından plazma zarı üzerinde ayrılmaz bir protein olan amiloid öncü proteininin (APP) bölünmesiyle başlamaktadır. A β daha sonra oligomerize olur, sinaptik yarıklara difüze olur ve sinaptik sinyalleşmeye müdahale eder. Sonuç olarak, A β plaklar halinde kümelenen, çözünmeyen amiloid fibrillerine polimerize olur. Bu polimerizasyon, mikrotübül ile ilişkili tau proteininin hiperfosforilasyonuna ve bunun çözünmeyen nörofibriler yumaklara polimerizasyonuna yol açan kinazların aktivasyonuna yol açar. Plakların ve yumakların toplanmasını, plakları çevreleyen mikroglia alımı takip eder. Bu, mikroglial aktivasyonu ve lokal inflamatuvar yanıtı teşvik eder ve nörotoksisiteye katkıda bulunur(59,60).

Non-amiloidojenik yolda: α -sekretazlar APP'yi A β 'nın 16-17 rezidüsünde ayırır; çözünür ve patojen olmayan bileşikler oluşturur. Nöronlarda, ADAM10 ve ADAM17 (A disintegrin ve metalloproteinaz), ana α -sekretazlar olarak kabul edilir. α -sekretaz süreci, nöroprotektif bir faktör olarak görev yapan ve ayrıca hücre-substrat yapışmasında bir rolü olan büyük çözünür ektodomain APPs α 'yı serbest bırakır. APPs α 'nın varlığı, normal sinaptik sinyalleşme ve yeterli sinaptik plastisite, öğrenme, hafıza, duygusal davranış ve nöronal sağkalım ile ilişkilidir(39).

Amiloidojenik yolakta: β -sekretaz ve γ -sekretazlar görev almaktadır. Plak oluşumunda ve indüklenen nörotoksitede doğrudan rolü olan iki ana $A\beta$ polimer türü $A\beta_{40}$ ve $A\beta_{42}$ 'dir. $A\beta_{40}$ daha bol bulunmakta ancak daha az nörotoksiktir. $A\beta_{42}$ ise daha az bulunmakla birlikte daha az çözünür, ciddi nörotoksik ve agregasyona daha yatkındır(39).

Alzheimer'da görülen nörofibriler yumak, mikrotübülle ilişkili tau proteinin hiperfosforilasyonu ile ilişkilidir(şekil 7). Tau proteini normalde mikrotübülleri stabilize etme, uygun ve kararlı bir mikrotübül ağı oluşturulmasında gereklidir. Tau proteini salınmış kinazlar ile temas ettiğinde ortamdaki $A\beta$ bolluğu nedeniyle hiperfosforile olur. Hiperfosforilasyon, oligomerleşmesine yol açar. Tübüller sonuçta stabilliğini yitirir, alt fragmanlarına ayrılır ve nörofibriler yumağa agregate olur. Bu nörofibriler yumaklar nöronlar arasındaki sinyalleşmeyi bozmakta ve nöronları apoptoza götürmekte ve nörodejenarasyona neden olmaktadır. Fizyolojik koşullarda, amiloidojenik ve non-amiloidojenik yollar dengede bir arada bulunur(39).

Alzheimer oluşumunda genetik sebepler (glikojen sentaz kinaz 3 β ve CDK5 (siklin bağımlı kinaz 5) gibi), genetik mutasyonlar(presenilin 1 mutasyonu gibi) ve epigenetik nedenler gibi bir çok sebep çeşitli mekanizmalarla Alzheimer hastalığını tetikleyebilmektedir(39).



Şekil 7. Alzheimer'da görülen nörodejenarasyon, $A\beta$ plakları ve nörofibriler yumaklar(53)

2.4. Enerji Homeostazi

Vücut ağırlığının düzenlenmesinde glukostatik teori, lipostatik teori, aminostatik teori, ayar noktası teorisi ve yerleşme nokta teorisi gibi teoriler öne sürülmüştür. Vücut ağırlığının düzenleme mekanizması; beynin (özellikle hipotalamusun), beyin sapı ve periferik organlardan gelen ve giden (afferent ve efferent) yollar aracılığıyla davranışsal, endokrin ve otonomik tepkileri entegre etme yeteneğine dayanmaktadır. Bunun dışında periferik organlar da (karaciğer, pankreas, yağ, bağırsak ve kas) enerji dengesinde yer alır. Vücut ağırlığının düzenlenmesinde etkili olan nöral bölgeler hipotalamus, nükleus traktus solitarius, area postrema, dorsal vagal nükleustur. Spesifik olarak, nükleus traktus solitarius bir röle (anahtar-kilit) merkezi gibi davranır ve periferden alınan sinyalleri nöral girdiler veya dolaşım faktörleri şeklinde hipotalamusa iletir. Nükleus traktus solitariusin yakınında bulunan area postrema, dolaşımdaki hormonları ve besinleri algılar ve daha sonra bu bilgiyi hem efferent hem de afferent projeksiyonlar yoluyla hipotalamusa iletir, böylece beslenme gereksinimlerine dayalı olarak gıda alımının dengelenmesini sağlar. Amigdala ise (duyguların ve duygusal davranışların bütünleştirici merkezi olan limbik sistem), anoreksijenik ve oreksijenik etkileri olan yüksek düzeyde nörotransmitterlere sahiptir. Enerji akışına ilişkin sinyallerin integrasyonunda en kritik hipotalamus alanı arkuat çekirdektir. Arkuat çekirdek adiposit kaynaklı sinyallerle etkileşime giren proksimal doyma sinyallerini alır. Arkuat çekirdek, arasında α -melanosit uyarıcı hormon (α -MSH), endorfinler ve adrenokortikotropik hormon dahil olmak üzere bir dizi peptidin öncüsü olan pro-opiomelanokortini (POMC) eksprese eden melanokortin sistem nöronlarını içerir. α -MSH'nin birincil reseptörü melanokortin 4 reseptörüdür (MC4R) ve arkuat çekirdekte ve diğer birçok beyin bölgesinde bulunur. α -MSH'nin veya bir agonistin MC4R'ye bağlanması katabolik yolları aktive eder ve hipofaji, termojenez ve kilo kaybına yol açar. MC4R antagonistleri ise hiperfajiye ve kilo alımına neden olur. POMC katabolik nöronun bitişiğinde yer alan arkuat çekirdek, anabolik nöronları da barındırmaktadır. Bu nöronlar, Nöropeptid Y (NPY) ve Agouti ile ilgili Peptid (AgRP) sentezler. NPY, gıda alımını akut olarak artırmak için Y reseptörlerine

bağlanır ve ardından kilo alımına yol açar. Açlıkta NPY düzeyleri hipotalamusta artar, NPY'nin hipotalamik ekzojen uygulaması da gıda alımını artırır. MC4R reseptörlerine ters bir agonist olan AgRP, reseptöre bağlanmak için α -MSH ile rekabet ederek gıda alımında ve kilo alımında artışa neden olur. AgRP sadece arkuat çekirdekteki nöronlarda eksprese edilir ve aynı zamanda NPY üretir(77).

Arkuat çekirdek ile iletişim kuran beslenme davranışlarında rol oynayan diğer hipotalamik alanlar paraventriküler çekirdek, dorsomedial çekirdek ve lateral çekirdektir. Paraventriküler çekirdek, arkuat çekirdekten gelen nöronlar tarafından aktive edilir ve esas olarak katabolik olan peptitleri (nesfatin, oksitosin, tiroid salgılatıcı hormon, kortikotropin salgılatıcı hormon) eksprese eder. Öte yandan, dorsomedial çekirdek, arkuat çekirdekten kaynaklanan anabolik NPY ve AgRP nöronlarından girdiler alır. Hipotalamusun lateral çekirdeğinde melanin konsantre hormonu olan nöronlar bulunur. MC4R'Yİ eksprese ederler ve POMC, NPY ve AgRP nöronlarını bütünleştirir. Omuriliğe projekte olan POMC nöronları, MC4R sempatik preganglionik nöronlar aracılığıyla kahverengi yağ dokusunda adaptif termojenezi uyararak enerji homeostazına da katılırlar(77).

Gama amino benzoik asit (GABA), NPY ve AgRP'nin etkisiyle üretilen bir nörotransmitterdir ve GABA, hipotalamusun dışında yer alan parabrakiyal çekirdekteki enerji dengesini düzenler. POMC'da bulunan serotonin ve serotonin reseptörleri enerji harcamasından bağımsız olarak, beslenme davranışındaki değişiklikler yoluyla enerji homeostazının düzenlenmesinde rol oynarlar. Oksitosin ise enerji homeostazında yeri olduğu için antiobezite hedefi olarak son zamanlarda dikkat çeken, merkezi olarak etkili bir nörotransmitter ve hormondur. Oksitosin veya oksitosin reseptörlerinde eksiklik olan fareler bir obezite fenotipi sergilemektedir. Beyinde arkuat nükleusta fenatasyonlu kılcal damarlar bulunmaktadır. Bu bölgede normal bir kan beyin bariyerinin bulunmaması moleküllerin kandan beyne geçmesini sağlamaktadır. Ek olarak, dolaşımdaki faktörler beyin sapındaki nucleus tractus solitarius gibi alanları etkileyebilir, çünkü area postrema alanı nucleus tractus solitariusla bitişik olan bir sirkümventriküler organdır. Böylece hormonlar ve besinler kan-beyin

bariyerini geçebilir ve enerji homeostazını (beyin sapı ve hipotalamus) kontrol eden iki kilit alana erişebilir(77).

Periferal sinyaller (nöral + hormonal mesajlar), hormonal sinyaller (leptin, insülin vs.), ve nöral sinyaller (gut peptidleri nervus vagusu uyararak) enerji homeostazında görev alır. Enerji homeostazında görevli olan hormonlardan; leptin beyaz adipositlerden, insülin pankreatik beta hücrelerinden salınmaktadır. Leptin esas olarak arkuat nükleus nöropeptid Y (NPY)/AgRP sentezini ve salınımını engelleyerek iştahı ve metabolizmayı düzenlemektedir. Leptin ayrıca POMC transkripsiyonunu artırır; POMC ise melanokortin reseptörüne (MCR) (α -MSH ürünü) bağlanarak iştah baskılanmasını sağlamaktadır. İnsülin ise, glukoz homeostazını hem periferik hem santral etkileriyle gerçekleştirmektedir. İnsülin, leptini taklit eden eylemlerle gıda alımını azaltır ve düşük insülin seviyeleri ise gıda alımını artırır. İnsülin MSS'deki etkisi; NPY'yi inhibe etmek ve POMC'u uyarmaktır. Leptinin aksine, dolaşımdaki insülin seviyeleri subkutan yağdan daha çok visseral yağ ile ilişkilidir. Enerji homeostazında görevli olan bağırsak hormonlarından Kolesistokinin duodenum ve jejunumdaki endokrin I hücrelerinden, Ghrelin midede X/A benzeri hücrelerden, Pankreatik Tirozin Tirozin (diğer adıyla peptid YY) (PYY, PYY₃₋₃₆), Glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1) ve Oxyntomodulin bağırsak L hücrelerinden, Obestatin mide, ince bağırsak ve pankreasın gastrik mukozasından salınmaktadır. CCK etkisini vagal nöronlar üzerinden gösterir, gıda alımını inhibe eder ve öğün boyutunu küçültür. Ghrelin Nükleus traktus solitarius ve vagal afferent sinir üzerinden etkisini göstererek; NPY ve AgRP nöronlarını aktive eder ve iştahı uyarmak için arkuat nükleusta POMC nöronlarını baskılar. PYY tokluğu indükler ve enerji harcamasında rol oynar. PYY₃₋₃₆, POMC nöronlarını aktive eder ve arkuat çekirdekte NPY'yi baskılar ayrıca vagal stimülasyon yolu ile de etkisini santralda göstermektedir. PYY₃₋₃₆ ayrıca mide boşalmasını, bağırsak hareketliliğini, pankreas salgılarını ve ileumdan sıvı ve elektrolitlerin emilimini azaltır. Sindirilmemiş karbonhidrat, lipid ve proteinin ortaya çıkmasından kaynaklanan ileal fren; ileumda GLP-1 ve PYY salınımına yol açar. GLP-1 reseptörlerine sahip merkezi nöronlar, traktus solitarius ve ventrolateral nükleus da dahil olmak üzere beyin sapında

bulunur. GLP-1: İnsülinotropik ve glukagonostatik etkilerle glikoz ile uyarılan insülin salgısını artırmaya ek olarak; mide boşalmasını yavaşlatır ve mide asit salgısını inhibe eder. Sonuçta kan glukozu düşer, insülin ihtiyacı azalır. Oxyntomodulin mide boşalmasını geciktirir ve mide asidi salgısını düşürür. Obestatin; gıda alımını engeller, vücut ağırlığı artışını önler ve bağırsak hareketliliğini azaltır(77).

2.5. Asprosin

Asprosin 2016 yılında keşfedilmiş adipokindir(68). Asprosin Fibrillin 1 (FBN1) geninin iki eksonu (ekson 65 ve ekzon 66) tarafından kodlanmaktadır. 235 kb uzunluğunda ve toplam 66 ekzonlu FBN1, 15q21.1 kromozomunda yer almaktadır. Bu ekzonlar, uzunluğu 2871 amino asit olan bir proproteini kodlar. Sonrasında bu proprotein, olgun fibrillin-1 ve 140-amino asit uzunluğunda asprosin üreten aktifleştirilmiş proteaz furin tarafından, C ucunda parçalanır(66).

Beyaz yağ dokusu, asprosinin en önemli kaynağıdır; bununla birlikte, FBN1 mRNA'nın akciğer, kalp vb. dahil olmak üzere çeşitli organlarda yüksek oranda eksprese edildiği göz önüne alındığında, asprosinin sadece beyaz adipositlerden kaynaklanıp kaynaklanmama konusu net değildir. Ek olarak, β - hücreleri hiperlipidemik koşullar altında da asprosin salgılayabilir. Asprosin sentezlendikten sonra kana salınır ve açlık koşullarında plazmadaki düzeyi artmaktadır. Asprosin, periferik hedef dokular üzerinde etkili olmasının yanı sıra, kan-beyin bariyerini de geçebilir ve merkezi sinir sistemi üzerine de etki edebilir(66).

Asprosin iştah, insülin direnci, glikoz metabolizmasının düzenlenmesi gibi birçok yerde etkisi bulunmaktadır. Asprosin merkezi sinir sistemindeki resöptörleri çoğunlukla hipotalamik arkuat nükleusta bulunmaktadır. Beslenme kontrol merkezi olan hipotalamus, iştahı iki tür nöronal popülasyon olan, anoreksijenik pro-opiomelanokortin (POMC) nöronları ve oreksijenik agouti- ilişkili peptit (AgRP) nöronları üzerinden düzenlemektedir. Asprosin, AgRP nöronlarının amplitüdünü artırır ve membran potansiyellerini değiştirir; bu durum G proteinleri-cAMP-PKA (G proteinleri-siklik adenosin monofosfat-

protein kinaz A) aracılığıyla AgRP nöronlarının aktivitesinin artmasına neden olmaktadır. Aynı zamanda bu sinyalizasyon, POMC nöronlarının aktivitesini GABA'ya bağımlı bir şekilde inhibe eder. Bu mekanizmalarla asprosin gıda alımını uyarır ve enerji homeostazını düzenler(66).

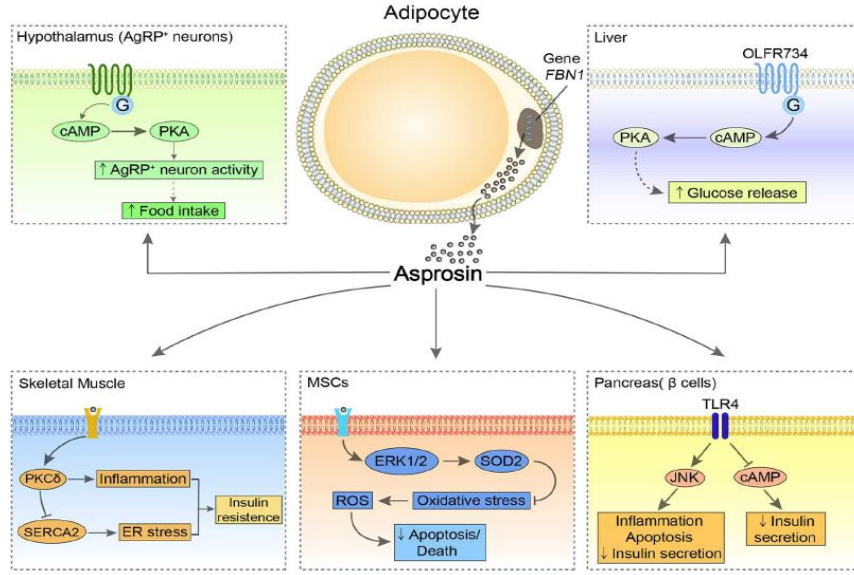
Asprosinin periferdeki ana hedef organ ve dokuları karaciğer, pankreas, iskelet kası ve kalptir. Asprosinin karaciğer üzerindeki etkisi G protein-coupled resöptör (GPCR) üzerinden gerçekleşmektedir. Asprosin GPCR üzerinden adenil siklaz-PKA-cAMP yolunu aktive etmekte; glikoz üretimi ve salınımına neden olmaktadır. Asprosinin Olfaktör reseptör 734 gibi bir takım glukojenik resöptörleri bu fonksiyonlardan sorumludur. Asprosin fare iskelet kasında henüz bilinmeyen resöptörler üzerinden, Protein kinaz C δ /Sarcoendoplazmik retikulum Ca^{+2} -ATPase aracılığıyla endoplazmik retikulum stres/inflamasyonuna neden olur ve insülin duyarlılığını bozar. Bunun aksine insülin direncinde risk faktörü olarak kabul edilen reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretimi, iskelet kasındaki asprosin düzeyinden etkilenmemektedir. Bu yüzden Asprosinin kalpte koruyucu bir rol oynayabileceği düşünülmektedir. Asprosin, glikoz ile indüklenen apoptotik fare kardiyomiyositlerinde, malondialdehit ve reaktif oksijen türlerinin oluşumunu önemli ölçüde inhibe eder ve bu hücreleri kurtarır (şekil 8)(66,67).

Her ne kadar çeşitli mekanizmalar ortaya konsa da Asprosin'in glukojenaz ve iştah üzerindeki etkileri halen tartışmalıdır. Asprosin'in metabolik rolü araştırılmaya devam edilmektedir. Ayrıca asprosinin, hepatik glikoz üretimine ve gıda alımına aracılık etmede diğer glukojenik ve iştah hormonlarıyla nasıl etkileşime girdiği tam olarak açıklanmamıştır. Asprosinin glukagon, epinefrin, norepinefrin ve glukokortikoidler gibi glikoz salınımını arttıran hormonlar üzerinde hiçbir etkisinin olmadığı bir çalışmada belirtilmiştir. Ayrıca, glukagonun glukojenik etkilerinin, G protein-cAMP-PKA eksenini aktive ederek de elde edilebileceği yaygın olarak bilinmektedir; bununla birlikte, glukagon reseptörünü inhibe etmenin, hepatositler üzerindeki asprosin glukojenik etkileri üzerinde hiçbir etkisi yoktur. Bu durum, asprosinin, glikoz salınımını aktive etmede nispeten bağımsız bir rol oynadığını gösterir. Aynı çalışmada iştah mekanizmasıyla ilgili olarak; AgRP nöronlarının bir alt kümesinin, hem

asprosin hem de ghrelin tarafından aktive edilebileceği gösterilmiştir. Ayrıca çalışmada asprosin eksikliği, ghrelinin AgRP nöronlarını aktive etme yeteneğinin azalmasına neden olmuştur. Bunun tersine Ghrelin resöptörü, asprosinin AgRP nöron aktivasyon yeteneği için mutlaka gerekli bir resöptör değildir. Ek olarak, asprosinin antikorlarla nötralize edilmesi sonucunda gıda alımının azaltılması etkisinin, leptin sinyal yokluğundan etkilenmediği görülmüştür. Bu durum asprosinin, AgRP ve POMC nöronlarını etkileme mekanizmasının anoreksijenik hormon olan leptinden farklı olduğunu düşünülmüştür(şekil 8)(68,69).

Diyabet hastalığına yönelik yapılan çalışmalarda; insülin direnci olan hastalarda asprosin düzeylerinin arttığı bildirilmiştir(108). Ayrıca normal glukoz toleransı olan hastaların, bozulmuş glukoz regülasyonu ve T2DM hastalarına göre daha düşük asprosin düzeyleri gösterdiği bulunmuştur. Asprosinin Homa-IR (homeostasis model assessment-insülin direnci) ile pozitif korele, Homa- β ile yani β hücre fonksiyonuyla negatif korele olduğu gösterilmiştir. Ayrıca açlık glikozu ve asprosin düzeyleri arasında da pozitif korelasyon bulunmuştur. Tip 1 ve 2 diyabetlilerde serum asprosin düzeylerinin kan glikoz dalgalanmalarına karşı bozulmuş yanıt veya körelmiş yanıtının olduğu gösterilmiştir. Gestasyonel diyabetli gebelerin ve yeni doğan bebeklerinin göbek kordonu serum asprosin düzeylerinin kontrollere göre daha yüksek olduğu da bildirilmektedir. Ayrıca farelerle ilgili yapılan çalışmalarda deri altına enjekte edilmiş tek doz rekombinant asprosinin hiperglisemi ve hiperinsülinemiye yol açtığı bulunmuştur. Asprosinin asprosin öze özgü antikorlar tarafından nötralizasyonunda ise insülin direncinin iyileşmesine, plazma glukozu ve insülin seviyelerinin düşmesine ve vücut ağırlığının azalmasına neden olmuştur. Bir başka çalışmada ise palmitatın fare insülinoma MIN6 hücrelerinde asprosin salgılanmasını arttırdığını ve asprosinin, TLR4/JNK aracılı yolunu regüle ederek β -hücrelerinde inflamasyon, hücresel işlev bozukluğu, apoptoz ve glikoz kaynaklı insülin üretimini azalttığı bulunmuştur(şekil 8). Ayrıca başka çalışmalarda da farelerde asprosin tedavisinin çizgili kaslarda insülin sensitivitesinde bozulmaya, endoplazmik retikulumda stres/inflamasyon ile glikoz ve insülin toleransında bozulmaya

neden olduğu gösterilmiştir. Birlikte ele alındığında, asprosin ile diyabet gelişimi arasında bariz bir ilişki olduğu ve asprosin, diyabetin gelecekteki yönetimi ve tedavisi için yeni bir hedef olabileceği düşünülmektedir(66).



Şekil 8. Asprosinin merkezi ve periferik sistemdeki etkileri (66)

Obeziteye yönelik çalışmalar ise; asprosinin obezitede karmaşık bir rol üstlendiğini düşündürmektedir. Bazı çalışmalarda obezitesi olan insan ve farelerde serum asprosin düzeylerinin arttığı bildirilmiştir. Serum asprosin düzeylerinin obez yetişkinlerde, çocuklarda ve farelerde patolojik olarak yükseldiği, obez farelerde ise asprosin'e özgü bir antikor kullanılarak vücut ağırlığı ve gıda alımında azalma gözlemlenebildiği bildirilmiştir. Dolaşımdaki asprosin konsantrasyonları ile bel çevresi ve trigliserit arasında pozitif korelasyon olduğunu söyleyen çalışmalar da mevcuttur. Obezite bariatrik cerrahisine etkili yanıt veren hastaların, ameliyat öncesi asprosin düzeylerinin tedaviye yanıt vermeyenlere oranla daha yüksek olduğu bulunmuştur. Her ne kadar asprosin obezite ile ilişkilendirilse de bir çalışmada, 6-14 yaşında obezitesi olan çocuklarda serum asprosin düzeylerinin azaldığı, farelerle yapılan bir çalışmada ise rekombinant asprosin verilmesinin farelerde kilo üzerine etki etmediği bulunmuştur. Obezitede asprosin ile ilgili çelişkili çalışmalar vardır ve obezitedeki mekanizmaları aydınlatılamamıştır. İleride

yapılacak in vivo ve in vitro analiz doğrulamaları ile, asprosinin gelecekte yağ dokusu kütlesini belirlemek için bir biyobelirteç ve obezite tedavisinde bir hedef olabileceği düşünülmektedir(66).

Polikistik over sendromlu(PCOS) kadınlarda yapılmış çalışmalarda asprosin düzeylerinin PCOS'lu kadınlarda daha yüksek olduğu, plazma asprosin düzeyleri ile HbA1c düzeyleri, ApoB, LDL-K ve testosteron düzeyleri arasında pozitif korelasyon olduğu bulunmuştur. Başka bir çalışmada asprosinin iskemik kalp hastalık risk tahmin skoru olan Syntax skoru ile pozitif korele olduğu; asprosinin unstable angina pectoris için biyobelirteç olabileceği ve akut koroner sendrom şiddetinin bununla tahmin edilebileceği belirtilmiştir. Başka bir çalışmada da asprosinin kardiyovasküler hastalıklarda koruyucu bir rol oynayabileceği belirtilmiştir. Farelerle yapılmış bir çalışmada asprosinin malonildialdehid ve reaktif oksijen düzeylerini azaltarak, yüksek glikoz koşulları altındaki kardiyomiyositleri apoptozdan koruyabildiği gösterilmiştir. Başka bir hayvan çalışmasında da asprosinin myokard infarktüsü sonrası kardiyak yeniden şekillenmeyi azalttığı ve ejeksiyon fraksiyonunu ise arttırdığı gösterilmiştir(66).

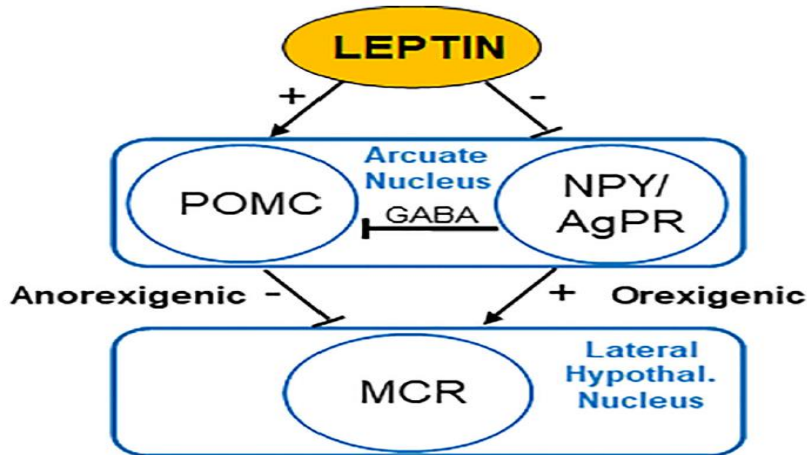
2.6. Leptin

Leptin kelimesi Yunanca ince-zayıf anlamına gelen “leptos” tan türetilmiştir. Leptin besin alımı, vücut ağırlığı ve üreme fonksiyonlarını düzenler. Leptinin ayrıca proinflamatuvar immün yanıt, anjiyogenez, kardiyak remodelling, kardiyak kontraktıl fonksiyon, fibrozis, endotelial disfonksiyon, platelet aktivasyonu-agregasyonu, hipertansiyon, insülin direnci ve lipolizde de önemli rolleri mevcuttur(70,71).

Leptin konsantrasyonu açlık ve enerji kısıtlaması gibi durumlarda azalmakta; açlık sonrası beslenme, aşırı yemek yeme durumları ve cerrahi stres gibi durumlarda ise artmaktadır. Vücutta yağ hücreleri arttıkça leptin düzeyleri de orantılı olarak artmakta; beyinde gıda alımını engellemek ve enerji harcanmasını arttırmak için leptin resöptörlerine (LEP-R) bağlanmaktadır. Obezite leptin direncinin gelişmesi nedeniyle hiperleptinemi ile karakterize bir hastalıktır(70,71).

Leptin molekülü 16 kDa büyüklüğündedir ve 167 amino asit içermektedir. Leptin transmembran resöptör olan LEP-R üzerinden etki etmekte ve LEP-R ise sınıf I sitokin reseptörleri ailesine (büyüme hormonu, koloni stimulan faktör 3, prolaktin, ve eritropoietin hormon resöptörlerine) yapısal benzerlik göstermektedir(70).

Ventromedial hipotalamik çekirdeklerde tokluk merkezi, lateral hipotalamik çekirdeklerde açlık merkezi bulunmaktadır. Leptin esas olarak arkuat çekirdekten nöropeptid Y (NPY) sentezini ve salınımını engelleyerek iştahı ve metabolizmayı düzenlemektedir. Ventromedial hipotalamik çekirdek, hipotalamik çekirdek ve arkuat çekirdekten, enerji dengesi ve vücut kütlesinin düzenlenmesinde önemli rolü olan leptin reseptörü izorfmü b (LEP-Rb) bulunmaktadır. NPY ve agouti ile ilişkili protein (AgRP) oreksijenik nöropeptitlerdir. Proopiomelanokortin (POMC), alfa-melanosit uyarıcı hormon (α -MSH) ürünü bir anoreksijeniktir. Leptin, POMC transkripsiyonunu artırır; POMC ise melanokortin reseptörüne (MCR) (α -MSH ürünü) bağlanarak iştah baskılanmasını sağlamaktadır. Ayrıca leptin nöronlarda NPY/AgRP sentezini inhibe eder ve bu durum AgRP'in MCR üzerindeki agonist etkisinin azalmasına neden olur. Sonuçta leptin şekil 9'da belirtildiği üzere NPY/AgRP ve POMC nöronlarının aktivitesini modüle ederek enerji dengesini düzenlemektedir(şekil 9)(70).



Şekil 9. Leptinin enerji düzenlenmesindeki yeri. POMC, proopiomelanokortin; NPY, nöropeptid Y; AgRP, agouti ilişkili peptid; MCR, melanokortin resöptörü; GABA, gama aminobütirik asit(70)

Leptin esas olarak beyaz yağ dokusunda üretilmektedir. Kahverengi yağ dokusu, plasenta, fetal doku, mide, kaslar, kemik iliği, dişler ve beyin dahil olmak üzere diğer vücut dokularında daha küçük miktarlarda üretimi bulunmaktadır. Leptin kanda hem serbest hem de proteine bağlı formlarda dolaşır, leptinin serbest formu biyolojik olarak aktif formdur. Leptin, reseptör aracılı taşıma ile merkezi sinir sistemine (koroid pleksus alanında) girebilmektedir. Leptin salgılanması vücut ağırlığı ve beslenme durumu ile orantılıdır. Serum leptin seviyeleri, açlık sırasında azalmaktadır. Leptin sekresyonu subkutan dokuda, viseral yağ dokusuna oranla daha fazladır. Sonuçta besin alımı, toplam vücut yağı ve çeşitli hormonlar, leptin salgısını düzenlemektedir. İnsülin ve daha az ölçüde amilin, glukagon ve pankreatik polipeptitler dahil olmak üzere diğer pankreatik peptit hormonları gıda alımını azaltmakta ve leptin sekresyonunu etkilemektedir. İnsülin, leptin üretiminin birincil düzenleyicisidir. Uzun süreli hiperinsülinemi leptinin plazma konsantrasyonunda artışa neden olurken, kısa süreli hiperinsülinemide böyle bir değişiklik görülmez. Ayrıca, insülin infüzyonu insanlarda plazma leptin konsantrasyonunu arttırmaktadır. İnsülinin glukoz metabolizması yoluyla leptin üretimini uyardığı düşünülmektedir. Yüksek insülin düzeylerinin varlığında, glikoz transportunun veya glikolizin bloke edilmesi, adipositlerde leptinin ekspresyonunu ve salgılanmasını engellemektedir. İnsülinin aksine, katekolaminler leptin sentezini inhibe etmek için β 2- ve β 3-adrenerjik reseptörlere bağlanmaktadır. Bu durum beyin ve yağ dokusu arasındaki negatif geri beslemenin varlığına işaret etmektedir. Ayrıca kortikosteroidler ve tümör nekroz faktör α 'nın leptin sentezini uyardığı, tiroid hormonlarının ise azalttığı düşünülmektedir(70).

Erken yaşta görülen şiddetli obezite leptin sinyalini etkileyen nadir genetik mutasyonlardan gelişmektedir. Bu mutasyonlar genellikle konjenital leptin eksikliğine veya yüksek ama etkisiz leptin seviyelerine neden olan leptin direncine neden olmaktadır. Leptin obez olan bireylerin yağ dokusunda gen düzeyinde aşırı eksprese edilmektedir ve leptin seviyeleri ile vücut yağ yüzdesi arasında pozitif korelasyon bulunmaktadır. Leptin salgılanmasının yanında leptin direnci de leptin yüksekliğine neden olan önemli nedenlerden biridir.

Besin fazlalığı durumunda beyindeki farklı alanlarda, leptin ile ilişkili nörofonksiyonel dengesizlik ve bozukluk görülebilir. Yüksek yağ bakımından zengin bir diyet tüketmenin arkuat ve ventral tegmental bölgede leptin direncini indüklediğini, medial bazal hipotalamik bölgelerin ise leptine duyarlı kaldığı gösterilmiştir. Obez fareler üzerinde yapılan deneylerde, ob geninde bir polimorfizm görülmüştür. Bu polimorfizme bağlı olarak leptin protein fonksiyonu, farelerin morbid obez hale geleceği şekilde değiştirmektedir. Benzer şekilde, LEP-R'yi kodlayan gende polimorfizmi olan farelerde, leptin sinyal yolunun değişmesinden ötürü obezite oluşmaktadır. Leptin geninin 5'-untranslate bölgesinde tanımlanan tek nükleotid polimorfizmi (LEP -2548 G/A polimorfizmi) ve obezite ile ilişkisi, insanlarda en çok çalışılan leptin ilişkili gen olma özelliği taşımaktadır(70).

Leptin direnci, leptinin hedef hücrelere ulaşamaması, LEP-R ekspresyonunun azalması veya LEP-R sinyallerinin bozulması nedeniyle oluşmaktadır. Leptin direnci oluşumunda moleküler ve genetik mekanizmalar rol oynamaktadır. Bunlar arasında leptin ve reseptörlerini kodlayan genlerde fonksiyon kaybına neden olan mutasyonlar ve leptin sentezini düzenleyen yollardaki kusurlar (daha çok görülmektedir) olarak yer almaktadır. Leptin konsantrasyonları, doğrudan adiposit boyutu ve lipid içeriği ile ilişkili olan Ob gen transkripsiyonuna bağlıdır. Bu faktörlerin leptin direncini nasıl tetiklediği konusunda belirsizlikler devam etmektedir. Bununla birlikte, yeme davranışları ve sirkadiyen ritim dahil olmak üzere ek dış uyaranlar leptin ekspresyonunu modüle etmektedir. Leptinin kan beyin bariyerinden taşınmasının azalması da leptin direncine yol açabilmektedir. Her ne kadar plazma leptin seviyeleri 25-30 ng/mL aralığının üzerine çıksa bile beyin omurilik sıvısındaki leptin konsantrasyonunun daha fazla yükselmediği de gösterilmiştir. Ayrıca, aşırı plazma leptin düzeyleri kan beyin bariyer geçirgenliğinin azalmasına neden olmaktadır(70). Ancak 2018 yılında yapılmış bir çalışmada, leptin dirençli farelerde leptinin beyne geçişinde problem olmadığı 3d görüntüleme ile gösterilmiştir. Leptinin daha çok hücresel düzeyde dirence maruz kaldığı belirtilmiştir(146)

Kahverengi yağ dokusundaki termojenez, merkezi LEP-R yoluyla leptin tarafından uyarılır ve esas olarak sempatik sinir sistemi aracılığıyla düzenlenmektedir. Kahverengi yağ dokusundaki sempatik düzenlenme, vagal bilgi elde eden (hipotalamik ve beyin sapına yakın bulunan) nükleus tractus solitarius tarafından gerçekleştirilmektedir. Nükleus tractus solitarius nöronları LEP-R'ye sahip olduğundan bu bölgeye leptin uygulanması, gıda alımında azalma ve vücut ağırlığında azalmaya neden olmaktadır(70).

Genetik olarak obeziteye yatkın deneklerde (leptin genindeki mutasyonlar) kilo kaybı üzerinde leptin bazlı tedavinin dikkate değer sonuçlarına rağmen; bu yaklaşımın obezitesi olan hiperleptinemik kişilerde, kilo kaybı üzerindeki etkisi sınırlı veya yoktur. Leptin tedavi araştırmalarının ve leptinin diğer faktörlerle ilişkilerinin ileri analizlerine ihtiyaç vardır(70).

Leptinin hayvan çalışmalarında pankreas üzerinde koruyucu bir rolü olabileceği düşünülmektedir. Yüksek leptin seviyeleri, insülin direnci ve T2DM gelişimi ile ilişkilidir. T2DM'de, yüksek leptin konsantrasyonları ile artmış kardiyovasküler risk ile mikrovasküler komplikasyonların ve kardiyak disfonksiyon varlığı arasında bağlantılar da mevcuttur. Bu bağlamda, leptin konsantrasyonları, T2DM hastalarında asemptomatik myokard infarktüsünün varlığı, ciddiyeti ve karotis aterosklerozu ile koreledir. Ayrıca, leptin düzeyi yüksek olan T2DM hastalarında obezite, hipertansiyon, metabolik sendrom ve endotel disfonksiyonu daha sık görülmektedir. Sitagliptin, pioglitazon, liraglutid, empagliflozin gibi diyabetle ilişkili ilaçların leptin düzeylerini düşürebileceği gösterilmiştir. Metformin de insanlarda leptin konsantrasyonlarını azaltabilmektedir ve leptinin hipotalamik duyarlılığı arttırılabilmektedir. Metforminin leptin ile ilişkili reaktif oksijen türlerinin üretimini, düz kas hücresi proliferasyonunu ve matris metalloproteinaz-2 ekspresyonunu azalttığı gösterilmiştir(71).

Limbik (hipokampus gibi) sistemde yüksek seviyelerde leptin reseptörü ekspresyonu vardır. Leptin hipokampal öğrenme ve bellekte görevli hücresel olaylarda etkili olduğu bildirilmiştir. Leptin N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptörlerinin aktivasyonunu artırır. NMDA'nın aktive olması öğrenme ve hafızada etkili olan long term potentiation sürecini kolaylaştırmaktadır(109).

Serum leptin düzey yüksekliğinin bilişsel fonksiyon kaybıyla ters orantılı olduğunu, Alzheimer hastalarında serum leptin düzeylerinin VKİ'den bağımsız olarak yüksek olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur(110,111).

2.7. Ghrelin

Ghrelin 28 aminoasitten oluşmaktadır. Ghrelinin 3. aminoasitindeki serin aminoasidinin O-n-oktanilasyonu GHS-R1a'ya (büyüme hormon sekretoğog resöptör 1a) bağlanması için gereklidir. Bu sayede ghrelin büyüme hormon salgısını uyarmaktadır. İnsan ghrelin geni, GHRL kromozom 3p25-26 üzerinde lokalizedir, proghrelin olarak salınır prohormon konvertaz ile ghreline dönüştürülür(72).

Ghrelin mRNA, mide dokusunda güçlü bir şekilde eksprese edilir ve ayrıca bağırsak, pankreas, böbrekler ve plasentada düşük seviyelerde bulunur. X/A-benzeri hücreler olarak adlandırılan ghrelin üreten hücreler, gastik oxyntic mukozada(oxyntic bezin %20'sini oluşturmakta) bulunmaktadır(72).

GHS-R1a 7 transmembran domain içeren klasik G protein kenetli resöptördür(GPCR) ve GPCR'lerin rodopsin benzeri ailesine aittir. Ghrelin bağlandığında etkisini fosfolipaz C, inozitol trifosfat ve kalsiyum üzerinden resöptörde etkisini göstermektedir. GHS-R1b ise GHS-R1a'nın kesilmiş bir formudur, ghrelini bağlama özelliği bulunmaz ve GHS-R1a ile heterodimer oluşturarak GHS-R1a'da oluşan sinyali azaltma özelliği mevcuttur. GHS-R1a mRNA, hipotalamus, hipokampus, substantia nigra, ventral tegmental alan (VTA), dorsal ve medyan raphe çekirdekleri, ön hipofiz bezi, pankreas adacıkları, adrenal bez, tiroid, akciğer, karaciğer, böbrek, bağışıklık hücreleri, bağırsak, yağ dokusu ve miyokarda eksprese edilmektedir. Ghrelin-GHS-R1a ekseni, öğrenme ve hafıza, ödül, dürtüsellik, kaygı ve stres gibi çeşitli davranışlara katılır. Ghrelin'in bu çeşitli etkileri kısmen, somatostatin reseptör alt tipi 5, dopamin reseptörü alt tipi 1, serotonin 2C reseptörü ve melanokortin 3 reseptörü ile açıklanabilmektedir(72).

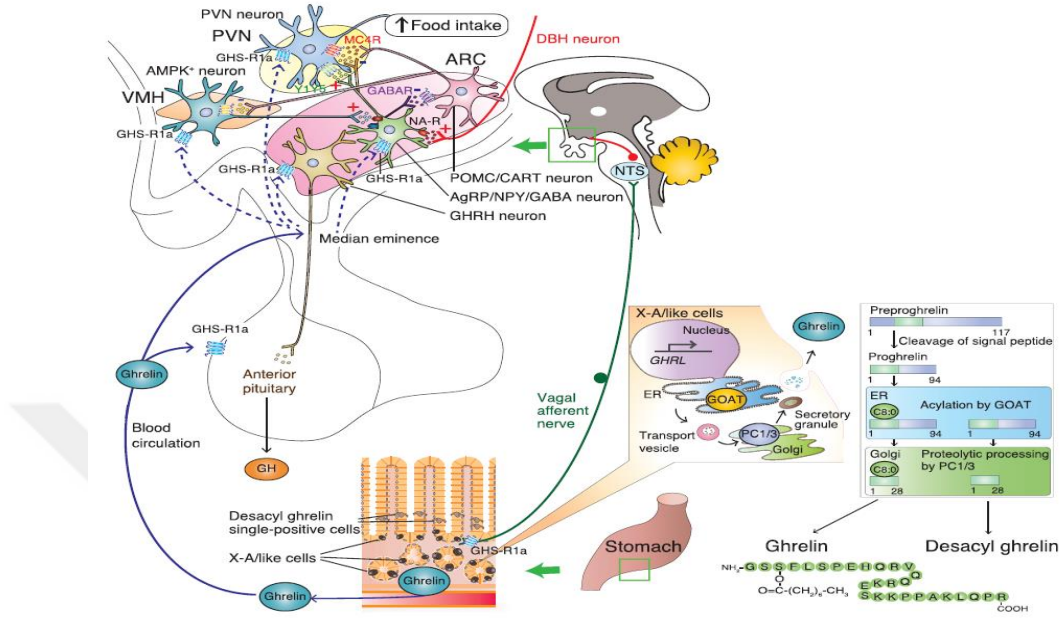
Ghrelin O-açıl transferaz (GOAT) ghreline 8 karbonlu yağ asidini bağlayıp açılleyerek, ghrelinin aktif formunu kazanmasında rol alır. GOAT mRNA, insan dokusunda ağırlıklı olarak mide ve pankreas ile sınırlıdır ve midenin ghrelin

üreten hücrelerinde yüksek oranda eksprese edilir ve obezite tedavisinde umut verici bir hedef olarak görülmektedir(72).

Büyüme hormon salgılatıcı peptidler ve büyüme hormon sekretogolları (GHSs) hipotalamik nöronları aktive ederek gıda alımını uyarır. GHS-R'ler, NPY/AgRP nöronlarının %94'ünde ve POMC nöronlarının %8'inde eksprese edilir. Ghrelin-GHS-R1a sinyali, doğrudan NPY/AgRP nöronlarının aktivasyonu yoluyla ve dolaylı olarak ventral temporal hipokampüsün alt bölgesi-lateral hipotalamik alan-ventral tegmental alan yolu aracılığıyla beslenmeyi indükler(şekil 10)(72).

Ghrelin mitokondriyal respirasyonu değiştirir ve cAMP'ye yanıt veren element bağlayıcı protein, Forkhead box protein O1 ve beyne özgü homeobox protein homologu transkripsiyon faktörlerinin ekspresyonunu veya aktivitesini artırır. Transkripsiyon faktörü aktivitesindeki bu değişiklikler, enerji dengesinin kontrolünde NPY/AgRP nöronlarının işlevleri için gereklidir. Ghrelin-GHS-R1a ekseni, hücre içi Ca^{2+} seviyelerini artırır ve kalsiyum kalmodulin bağlı protein kinaz kinaz b'yi aktive ederek AMP (adenozin mono fosfat) ile aktive olan protein kinazın (AMPK) aktivasyonuna yol açar. Ghrelin ayrıca hipotalamik AMPK'nin düzenlenmesi için gerekli olan sirtuin-1/p53 yolunu da tetikler. Endojen kanabinoid sistemi de, ghrelinin AMPK aktivitesi ve gıda alımı üzerindeki uyarıcı etkileri için eşit derecede önemlidir. Ghrelin, periventriküler nöronları innerve eden glutamat salınımını engellemek için, periventriküler

nöronların, parvoselüler nöronlarında 2-araşidonoil gliserolün (bir endojen kanabinoid) biyosentezini uyarır, böylece gıda alımını teşvik eder(şekil 10)(72).



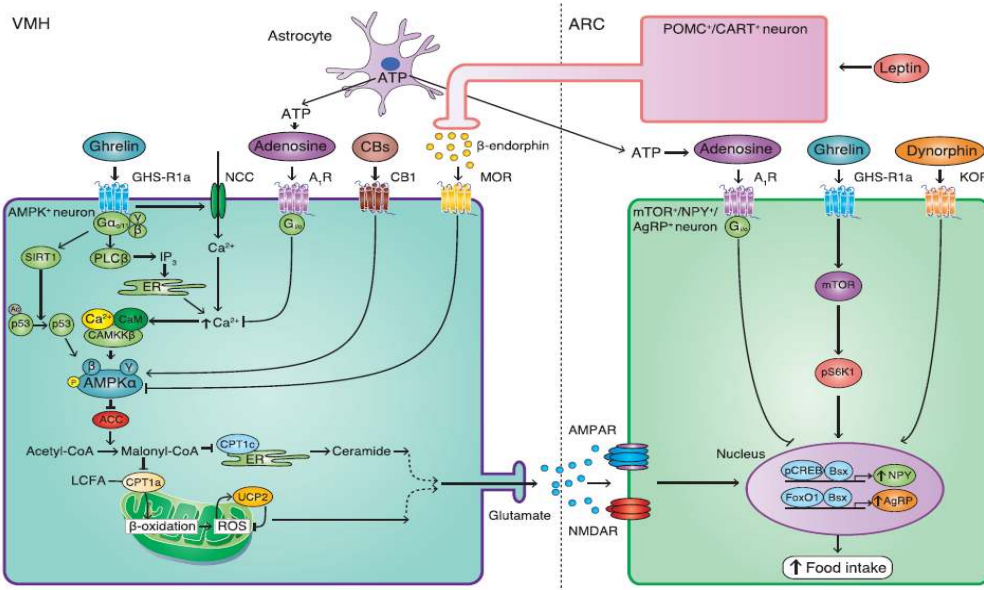
Şekil 10. Ghrelin Sentezi ve Ghrelin Sinyallerini Hipotalamusa İleten Yollar(72)

Ghrelin kaynaklı AMPK aktivasyonu, asetil-CoA karboksilaz aktivitesini baskılar, malonil-CoA seviyesini düşürür ve karnitin palmitoil transferaz 1a'yı (CPT1a) aktive eder. CPT1a, uzun zincirli yağ asitlerinin mitokondriye taşınmasını teşvik eder, yağ asitleri burada β -oksidasyona uğrar. Uncoupling protein 2 (UCP 2) ATP üretiminden oksidatif fosforilasyonu ayıran ve sonuçta ısı oluşumuna neden olan iç mitokondriyal anyon taşıyıcı proteindir. Yağ asidi oksidasyonu, ROS'u temizlemek için UCP2 ekspresyonunu indüklemektedir. UCP-2 ROS'u azaltarak Ghrelin salgılanmasını arttırmaktadır. AMPK-CPT1a-UCP2 yolu gibi, nöronların ER'sinde lokalize olan beyne özgü bir CPT1 izoformu olan CPT1c, ghrelin etkisinin önemli bir aracısıdır. Ghrelin, hipotalamusta CPT1c yoluyla C18:0 seramid sentezini indükler ve sonuçta NPY ve AgRP ekspresyonu indüklenir. CPT1c malonil-CoA tarafından allosterik olarak inhibe edilir, bu da GHS-R1a-AMPK ile indüklenen malonil-CoA azalmasının NPY/AgRP nöronlarını aktive etmek için hem CPT1a hem de CPT1c'yi aktive ettiği düşünülmektedir(şekil 11)(72).

Rapamisin kompleksi 1 (mTORC1) ghrelin kaynaklı beslenmede yer alan alternatif bir metabolik yoldur. Merkezi ghrelin uygulaması, NPY/AgRP

nöronlarında mTORC1/p70-S6 kinaz 1 sinyalini up regüle eder. mTORC1'in inhibisyonu, NPY ve AgRP'nin ghrelin kaynaklı up regülasyonunu ortadan kaldırır. mTORC1/NPY/AgRP eksprese eden nöronlar arkuat çekirdekte bulunurken, arkuat çekirdek nöronlarına sinaptik projeksiyonlar gönderen AMPK eksprese eden nöronlar ventromedial hipotalamik çekirdekte bulunur. Ghrelin ventromedial çekirdekte malonil-CoA seviyelerini düşürür ve CPT1 aktivitesini artırır, ancak bunu arkuat çekirdekte yapmaz. Ghrelin, presinaptik terminalden NPY/AgRP nöronlarına glutamat salınımının güçlenmesini tetikler(şekil 11)(72).

Astrositler ayrıca NPY/AgRP nöronlarının ghrelin ile indüklenen aktivasyonunun düzenlenmesinde kilit oyuncularındır. Medio bazal hipotalamus içindeki astrositlerin aktivasyonu, hem bazal hem de ghrelin kaynaklı gıda alımını azaltır ve leptin kaynaklı gıda alımı inhibisyonunu destekler. Ghrelin hipotalamusa ek olarak hipokampus, amigdala ve VTA gibi ekstra hipotalamik alanlar aracılığıyla oreksijenik etkiler gösterir. Bu bölgeler, hedonik beslenme de dahil olmak üzere, çoklu davranışların motivasyonel yönlerini kontrol eden mezolimbik dopaminerjik sistem için önemlidir. Örneğin VTA nöronlarına bağlanan ghrelin, ödül sisteminde VTA'dan dopamin nöron projeksiyonları alan, nukleus akumbens'in kabuğundaki dopamin seviyelerini artırır, böylece gıda alımını ve gıda motivasyonunu uyarır. GHS-R1a eksprese eden medio bazal hipotalamus nöronları, amigdalaya aksonal projeksiyonlar gönderir. Bu durum homeostatik ve hedonik beslenme arasında fonksiyonel bir bağlantı olduğunu düşündürür. Ghrelin dopamin ödül sistemi ile etkileşime girer ve gıda ile ilgili hedonik ve teşvik edici davranışları artırarak hem açlık hem de tokluk sırasında gıda tüketimini destekler. GHS-R1a, hipokampus ve arkuat nöronlarında eksprese edilir ve ghrelin, yemek beklentisi, yiyecek tercihleri ve yiyecek arama davranışları dahil olmak üzere koşullu yemek tepkileri gibi davranış süreçlerinde çok önemli roller oynar(şekil 11)(72).



Şekil 11. Hipotalamik arkuat nükleus ve ventromedial çekirdekte ghrelin aracılı beslenme sinyali(72)

Eksojen ghrelinin gıda alımını ve adipositeyi güçlü bir şekilde etkilediği açıkça gösterilmiş olmasına rağmen, beslenme için endojen ghrelinin gerekliliği henüz belirlenmemiştir. Farelerde ghrelinin ve GOAT'ın ortadan kaldırılması gıda alımını etkilememektedir. Bu yüzden gıda alımında ghrelinin, temel endojen düzenleyicisi olmadığı düşünülmektedir. Dolaşımdaki ghrelin seviyeleri yemekten önce yükselmekte ve yemekten sonra düşmektedir. Obezite, ghrelin'in homeostatik beslenme ve ödül mekanizmalarını bozar ve ghrelin direnci adı verilen bir duruma yol açar(72).

İnsan ve hayvan çalışmalarının çoğu, ghrelinin insülin salgılanmasını baskıladığını göstermiştir. Sağlıklı insanlarda ghrelin uygulaması, glukozla uyarılan insülin salgısını azaltmakta, glukoz toleransını bozmakta ve insülin direncine neden olmaktadır. Ghrelin, hepatositlerden glikoz çıkışını doğrudan uyarmaktadır. Ek olarak, ghrelin glikojen sentaz kinazı azaltır ve karaciğerde bir glukoneogenez aktivatörü olan proliferatör ile aktive olan reseptör-γ koaktivatörü-1α'nın ekspresyonunu artırır(72).

Ghrelinin SSS ve hipotalamik nöronlarda, hücre proliferasyonunu ve nöron rejenerasyonunu artırdığı; uyku, mental durum, hafıza-bellek ve öğrenme durumlarında pozitif etkilerinin olduğu bildirilmiştir(104,105). Alzheimer hastalarında hipokampal ghrelin sentezi ve GOAT ekspresyonunun ve GHS-

R1a/GHS-R1b ekspresyon oranının azaldığı bildirilmiştir(106). Hayvan çalışmalarında ghrelin tedavisinin Alzheimer hastalığı üzerinde etkili olduğu da bildirilmiştir(107). Bir çalışmada da Alzheimer hastalığı olan erkeklerde ghrelin düzeylerinin sağlıklı erkeklerden anlamlı düzeyde düşük olduğu saptanmıştır. Kadınlarda ise farklılık bulunamamıştır(108).

2.8.Amilin (Adacık amiloid polipeptidi)

Adacık/insülinoma amiloid polipeptidi veya diyabetle ilişkili peptit olarak da bilinen amilin, 37 kalıntılı peptid hormonudur. Prohormonun amiline dönüşmesi, karboksipeptidaz E ve prohormon konvertaz 1/3 ve 2 aracılığıyla gerçekleşmektedir. Bu peptidi kodlayan gen, insanlarda (12p12.1) kromozom 12'de bulunur. Amilin, amino asit dizisi açısından en çok kalsitonin geni ile ilişkili peptit (CGRP) ile yakından ilişkilidir. CGRP ayrıca benzer şekilde konumlandırılmış bir disülfid bağını ve amidli bir C ucunu paylaşır. Bu benzerlik aynı zamanda kalsitonin, adrenomedullin ve adrenomedullin 2 için de geçerlidir. Bu peptitler birlikte bu karakteristik özelliklerle birleşen küçük bir protein aile grubunu oluşturmaktadır(73).

Pankreasın Langerhans adacıklarında bulunan β -hücreleri, amilin üretimi için en iyi bilinen bölgedir. Pankreas β hücreleri, açlık durumunda 3-5 pM'den 15-25 pM'lik postprandiyal konsantrasyonlara kadar değişen dolaşımdaki plazma amilininin ana kaynağıdır. Amilin, yaklaşık 1:10 ile 1:100 arasında (amilin: insülin) molar oranda insülin ile birlikte salgılanır. Amilin salınımı glukoz, arjinin ve yağ asitleri gibi birçok faktör tarafından uyarılmakta, amilin salınımı insülin salınımını takip etmektedir. Amilin gen ekspresyonunun görüldüğü ek bölgeler, mide, dorsal kök gangliyonu ve böbreğin nöroendokrin hücreleridir. Amilinin endokrin görevlerinin yanı sıra oto-/parakrin etkileri vardır. Beyinde ve mideye etki ederek mide boşalmasını yavaşlatma ve gıda alımını azaltmada rol oynar ve sonuç olarak vücut ağırlığını azaltır. Bunun için amilin, leptin gibi diğer hormonlarla da sinerjik olarak çalışır. Kalsitonin geni ilişkili peptid ile benzerliği nedeniyle osteoklast aktivitesini azaltarak ve osteoblast aktivitesini artırarak kemik metabolizmasını da etkiler. Ek olarak, amilin vazodilatasyonu artırır ve renin-anjiyotensin sistemini aktive eder.

Amilinin pankreas β hücreleri üzerindeki otokrin etkileri tartışmalı olmakla birlikte glukagon salınımını azalttığı düşünülmektedir. Bununla birlikte insüline olan etkisi ise çalışmalarda insülin sekresyonunu değiştirmedeği, bazı çalışmalarda da azaltılabileceği belirtilmiştir(73,74).

Amilin reseptörleri, hücre yüzeyi G protein-bağlı reseptörlerin (GPCR'ler) bir üst ailesine aittir. Bu aile daha da alt bölümlere ayrılmıştır; amilin reseptörleri sınıf B'de bulunur. Amilin reseptörlerinin belirgin bir özelliği kalsitonin reseptörleri ile yakın ilişkileridir. Beyindeki amilin bağlanma bölgeleri ve kalsitonin bağlama bölgeleri benzerdir. Nükleus akkumbenste, beyin sapının postrema alanında ve hipotalamusta yoğun bağlanma bölgeleri bulunmaktadır. Amilin kalsitonin reseptörlerini eksprese eden hücrelerde cAMP üretimini uyarabilmekte ve hem amilin hem de kalsitonin'in, kalsitonin reseptörlerine çapraz bağlanabilmektedir. Kalsitonin reseptörünün üç RAMPs (Reseptör aktivitesini modifiye eden proteinler) ve pek çok ek varyantı vardır. Yani amilinin etki edebileceği birçok amilin alt reseptör tipleri bulunmaktadır. Farelerden elde edilen verilere göre amilin 1 reseptörü RAMP1 ile eksprese edilmekte; amilin, somon kalsitonin ve CGRP için yüksek afiniteye sahip bir reseptör meydana gelmektedir. AMY3 reseptörü ise amilin ve somon kalsitonini için yüksek afiniteye ve CGRP için daha düşük afiniteye sahiptir. Amilin reseptörüne bağlandığında Gs-bağlı yolların akut aktivasyonuna neden olur ve hücre içi cAMP'de akut bir artışa neden olur. Ayrıca Gq eşleşmesi de vardır ve extracelular signal-regulated kinaz 1 ve 2'nin akut fosforilasyonu da görülür. Amilinin etki ettiği yerler arasında subfornikal organ, area postrema, nükleus traktus solitarius, ventral tegmental area, nükleus akumbens ve hipotalamus (preoptik hipotalamik alanda, suprakiazmatik çekirdek, paraventriküler çekirdek, periventriküler çekirdek, supraoptik çekirdek, arkuat çekirdek, ventromedial çekirdek ve dorsomedial çekirdek) bulunmaktadır(73).

Amilin doygunluğu (yemek bitirme süreçlerinin teşviki) indükleyerek yemeyi azaltmaktır. Amilin'in doyma etkisine, esas olarak area postremadaki spesifik amilin reseptörlerinin uyarılmasının aracılık ettiği düşünülmektedir. Amilin etkisine aracılık eden ikincil beyin bölgeleri, nükleus traktus solitarius ve nöral sinyali lateral hipotalamik alana ileten lateral parabrakiyal çekirdeği ve diğer

hipotalamik çekirdekleri içermektedir. Amilin ayrıca adipozite derecesini işaret edebilir, çünkü amilin plazma seviyeleri adipozitede artmakta ve beyindeki daha yüksek amilin konsantrasyonları vücut ağırlığı artışı ve yağlanmada azalmaya neden olurken, amilin reseptör antagonistleri vücut yağını artırır. Amilin'in yemek boyutunun fizyolojik bir düzenleyicisi olduğuna inanılmaktadır. Yemek yemek, dolaşımdaki amilin seviyelerinde hızlı bir artışa yol açar ve ekzojen amilin uygulanması, uygulamadan sonraki dakikalar içinde yemek yemeyi azaltmaktadır. Amilinin öğün boyutunu küçültmedeki etkisi doza bağlıdır, amilin antagonistleri tek başına yemek boyutu etkisiyle yemeyi arttırmakta, amilin analogları da öğün boyutunu küçültmektedir. Genel olarak, veriler amilinin sıçanlarda fizyolojik kısa süreli bir doyma hormonu olarak işlev gördüğünü göstermektedir. "Homeostatik yeme kontrolleri" kavramı, tokluğun etkisini artıran adipozite veya "tonik" sinyaller ile, öğünle ilişkili veya "epizodik" sinyaller arasında klasik olarak ayırım yapar; yağ dokusu (leptin) veya pankreas (insülin, amilin) tarafından vücut yağlanmasıyla orantılı olarak yağlanma sinyalleri salgılanır ve doyma sinyallerinin etkilerini artırarak yemeyi etkilediği düşünülmektedir. Örneğin, leptin ve insüline benzer şekilde amilin, kolesistokinin doyma etkisini arttırmaktadır. Aynı ölçüde yemek yiyen iki grup arasında yapılan çalışmada amilin alan grubun diğer gruba göre vücut yağını daha fazla azaltması amilinin yemek miktarını azaltmasının yanında, enerji harcanmasını da arttırdığını düşündürmektedir. Amilinin yeme ve enerji harcanmasını düzenleme etkisi leptinin etkilerine benzemektedir. Ayrıca amilin kahverengi yağ dokusunun aktivitesini arttırmakta ve UCP-1 salınımını arttırarak termogenez ve enerji harcamasında görevlidir(73).

Amilin bağlanması özellikle subfornikal alan ve area postrema gibi ventriküler organlarda güçlüdür. Area postrema amilinin periferik etkilerine aracılık etmede önemli bir rol oynamaktadır. Amilin doğrudan hüморal etki ile area postremadaki nöronları uyarmaktadır. Area postrema bölgesi amilinin mide boşaltmasını yavaşlatma etkisi için gereklidir. Dopamin beta hidroksilaz enzimi, amilinin area postremada oluşturduğu yeme davranışını azaltıcı etkisi için gereklidir. Glikoz area postremada amilinin etkilerini artırırken, ilginç bir şekilde amino asitler area postremada amilinin etkisini inhibe etmektedir.

Ayrıca VTA'nın da amilin reseptörlerinin periferik amilin için doğrudan hedeflerinden birisi olabileceği düşünülmektedir. VTA, yeme kontrolünde ve özellikle lezzetli yiyeceklerin alımındaki rolüyle iyi bilinmektedir. Ödül/hedonikte de rol oynayan nukleus akumbensin de amilin resöptörlerini yoğun şekilde içerdiği bilinmektedir. Ancak nukleus akumbensin, yemek sonlandırması üzerindeki etkisine amilin doğrudan katkısı daha az olası görünmektedir(73).

Alzheimer hastalığında amilin verilmesi bilişsel semptomları düzeltmektedir. Ancak amilinin proteinleri yanlış katlayarak ve agregate ederek Alzheimer hastalığına etken mi olduğu yoksa faydalı mı olduğu konusunda soru işaretleri devam etmektedir. Bu yüzden ileri analizlere ihtiyaç duyulmaktadır(73).

2.9.Çinko

Çinko, insan vücudundaki en yaygın eser elementlerden biridir ve büyüme ve gelişmede önemli bir rol oynar, bir sinyal faktörü olarak görev yapar. Çinko, inflamatuvar sitokinlerin indirgenmesi yoluyla kronik inflamatuvar durumun düzenlenmesinde yer alır. Çinko ayrıca antioksidan enzimlerin sentezine katılarak oksidatif stresi azaltır ve lipid, karbonhidrat ve protein metabolizmasında yer alır; enzimlerin katalizörü olarak görev yapar. Bu yüzden çinkonun metabolik bozuklukların bir göstergesi olabileceği belirtilmektedir. Çinko insülinin sentezi, depolanması ve salınmasında yer alarak, T2DM, ateroskleroz ve metabolik sendromun ilerlemesinde rol alır. İnsan vücudundaki çinko konsantrasyonu çalışmaları azdır ve tutarsız sonuçlar göstermektedir. Çinko eksikliği multipl sklerozlu hastalarda, T2DM'li ve hipertansiyonlu hastalarda görülmektedir. Bazı çalışmalar ise, yüksek çinko konsantrasyonunun bozulmuş lipid profili ve multipl skleroz riski ile ilişkili olduğunu belirtmektedir. Obez hastaların kan çinko düzeylerinin düşük olduğu, idrarla çinko atılımının fazla olduğu gösterilmiştir. Obezitede düşük Zn seviyeleri insülin direnci, inflamasyon ve lipid profili gibi obezite ile ilişkili metabolik bozuklukların alevlenmesi ile ilişkilidir. Özellikle 1 ay süreyle 30 mg/gün Zn glukonat verilmesi vücut ağırlığı ve VKİ değerlerinde ve ayrıca

serum trigliserit konsantrasyonlarında belirgin bir düşüşe neden olmuştur. Aynı zamanda, Zn takviyesi, lipoprotein profilinin iyileşmesi (azalmış ApoB/ ApoA1, oxLDL, toplam kolesterol ve LDL-kolesterol değerleri) ve leptin düzeylerinin düşmesi ile de ilişkilendirilmiştir. Çinko eksikliğinin T2DM için önemli bir risk faktörü olabileceği ileri sürülmektedir. Birkaç çalışmada, sağlıklı insanlara kıyasla diyabetik hastalarda çinko konsantrasyonunda azalma gözlenmiştir. İnflamasyon durumu sırasında, beyaz yağ dokusu, karaciğerde inflamasyon, doku hasarı ve vasküler hasarın hassas bir belirteci olan C-reaktif proteinin (CRP) salgılanmasını uyaran (interlökin-6) IL-6 gibi sitokinler üretir. Çinko takviyesi CRP, TNF-a ve IL-6 plazma konsantrasyonlarında bir azalmaya neden olur. Çinko sonuçta inflamatuvar süreçte rol oynar; çinko takviyesi, metabolik sendromlu obez hastalarda inflamatuvar durumun azalmasını olumlu yönde etkilemektedir. Ayrıca T2DM hastalarında bozulmuş çinko homeostazı, IL-1 β , IL-6 ve NF-KB(nükleer faktör kappa B) gibi immün mediatörlerin kontrolsüz ekspresyonuna yol açar ve bu aynı zamanda immün yanıtı şiddetlendirir ve patogeneze yol açar, β -hücrelerini olumsuz etkiler. NF-KB, ateroskleroz gelişiminde ana immün yanıt transkripsiyon faktörlerinden biridir. Bu inflamatuvar yol proinflamatuvar sitokinlerin, CRP'nin, matriks metalloproteinazların ekspresyonunda yer alır ve proliferasyon, apoptoz, hücre yapışması, doku yeniden şekillenmesi, inflamatuvar süreçler, immün yanıtlar ve hücrel stres yanıtlarını düzenleyen genleri kontrol eder. Çinko iyonları sinyal iletimine yol açarak NF-KB'nin inhibisyonuna yol açar. NF-KB aktivitesinin ana negatif düzenleyicisi, çinko parmak proteindir. Çinko-protein kompleksinin endotel hücrelerinde NF-KB'nin aktivitesini inhibe ederek TNF-a ve IL-1 β üretimini baskılamaktadır. Çinko takviyesi çinko parmak proteinlerini ve peroksizom proliferatörü ile aktive olan reseptör α 'nın konsantrasyonunu artırarak bu sitokinlerin, reaktif oksijen türlerinin ve polisakkaritlerin düzeyini azaltmaktadır. Çinko, lipoprotein ve glukoz metabolizmasında önemli bir rol oynayan peroksizom proliferatörü ile aktive olan reseptör α 'nın ekspresyonunu etkiler. Çinko ayrıca, arter hasarı ile inflamasyon sırasında ekspresyonu artan matris metalloproteinazlar 2 ve matris metalloproteinazlar 9 (matris

metalloproteinazlar) adlı jelatinazların işlevini düzenlemede anahtar rol oynar. Bunlar, aktivasyonları için çinko iyonlarını katalitik bölgeye bağlayan ve koenzimler oluşturan çinko bağımlı matris metalloproteinazlar grubuna aittirler. Bu nedenle, çinko immünite ve anjiyogenezde önemli bir rol oynar, sistemin düzensiz çalışması inflamasyon veya ateroskleroza neden olur(75).

Fizyolojik çinko konsantrasyonu, süperoksit anyon, hidrojen peroksit ve radikal hidroksil gibi reaktif oksijen türlerinin ve ayrıca peroksinitrit dahil olmak üzere reaktif nitrojen türlerinin üretimini engellemektedir. Zn iyonlarının doğrudan antioksidan aktivitesi, tiyol gruplarına bağlanmasıyla ilişkili; dolaylı olarak da antioksidan proteinlerdeki yapısal rolü ve metallotiyonein indüksiyonunun modülasyonu aracılığıyla antioksidan etkileri bulunmaktadır. Çinko bakırın antioksidan enzimi olan Zn-süperoksit dismutazın bir kofaktörüdür. Çinko her zaman bir antioksidan görevi görmemektedir. Yüksek hücre içi çinko seviyeleri doza bağlı olarak peroksidan özelliklere sahip olabileceği düşünülmektedir(75).

Obezite ve lipid metabolizmasının da çinko ile ilişkisi dikkat çekmektedir. Örneğin serum çinko düzeyi ile lipid metabolizması arasında ilişki olduğu belirtilmektedir. Çinko desteğinin hastalarda total kolesterol, LDL kolesterol ve trigliseritleri azalttığı ve HDL kolesterolü yükselttiği bildirilmiştir. Çinko eksikliğinin hepatik lipid metabolizmasını bozduğunu, çinko takviyesinin hepatik aktivite ve lipid metabolizmasını iyileştirdiği gösterilmiştir. Ayrıca, obez hastalarda kısa süreli çinko takviyesi, lipid ve glukoz profilinde önemli bir değişiklik olmaksızın kilo ve TG düzeylerini düşürdüğü gösterilmiştir. Deneysel çalışmalar, obez hayvanlarda yağ dokusu Zn içeriğinde önemli bir azalma olduğunu ve bunun insülin, Homa-IR ve TNF- α değerleri ile negatif korele olduğunu göstermiştir. Oldukça çelişkili olmasına rağmen, çinkonun obezitedeki metabolik etkilerinin, leptin üretimi ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Deneysel çalışmalar, normal adiposit işleyişi ve leptin sentezi için ve leptin aracılı negatif feedback mekanizması için adipositteki çinko düzeylerinin yeterli düzeylerde olması gerektiğini göstermektedir. Çinko takviyesinin obez leptine dirençli deneklerde, serum leptin düzeylerinde daha fazla artış ile ilişkili olduğunu ve buna ağırlık ve metabolik parametrelerde

iyileşme eşlik ettiği dikkate alındığında, çinkonun leptin direncini de azaltabileceği öne sürülmektedir. Yeni bir adipokin olan çinko- α 2-glikoprotein (ZAG), yüksek yağlı bir diyet ve obezite, inflamatuvar uyaranlar (TNF α), glukokortikoid reseptör antagonistleri, eikosapentaenoik asit ve β 3-adrenoseptör antagonistleri tarafından inhibe edilmekte; glukokortikoidler, kanser kaşeksisi ve β 3-agonistleri ZAG üretimini artırır. ZAG, yağ asidi sentazını, asetil-koenzim A karboksilaz 1'i, açıl-koenzim A: diaçilgliserol transferaz 1'i azaltır ve hormona duyarlı lipaz aktivitesini artırır, sonuçta lipoliz artar ve azalmış lipogeneze neden olur. ZAG ayrıca insülin direnci ile de ilişkilidir. Tip 2 diyabetli obez hastalarda ZAG düzeylerinin daha düşük olduğu gösterilmiştir. ZAG adiponektin ekspresyonunu da artırarak adiposit metabolizmasına (insülin direncini ve obeziteyi azaltarak) etkilerde bulunabilir(75).

Çinko, pankreas hücrelerinde insülinin normal sentezi, depolanması ve salgılanması için gerekli olan temel bir eser elementtir. Çinko eksikliğinin insülin duyarlılığını ve glukoz toleransını olumsuz etkilediği belirtilmektedir. İnsülin, serbest sitozolik çinko ile pankreas β -hücrelerinde granüllerde birlikte depolanır ve birlikte kristalize edilir. β -hücrelerinde altı insülin monomeri, merkezinde iki çinko iyonu bulunan bir heksamerde toplanır ve bu form, β -hücrelerinin normal işleyişinde, bir insülin-çinko kristali olarak hücre zarı boyunca depolanır ve taşınır. Çinko-insülin kompleksleri salgılandıktan sonra ayrışmaya başlarlar; saf insülin monomeri hormonun aktif bir şeklidir. Artmış hücre dışı serbest çinko konsantrasyonu, insülin sekresyonundaki artışla ilişkilidir. İnsülin ile birlikte çinko da yüksek glikoz konsantrasyonlarına yanıt olarak glukagon salgısının inhibisyonunda rol alır. Glukagon, pankreasın α -hücreleri tarafından salgılanmaktadır. Glikoz konsantrasyonu düştüğünde, insülin ile birlikte β -hücrelerinden çinko salınır ve glukagon salgılanmasını tetikler. Çinko transporter proteinlerini de (örneğin ZnT8, ZnT7) obezite, insülin direnç, glisemik kontrol ve lipid metabolizması gibi durumlarda önemli görevler almaktadır(75).

III. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Etik Kurul Onayı ve Araştırma Bütçesi

Manisa Celal Bayar Üniversitesi Sağlık Bilimleri Etik Kurulu'ndan 04/11/2020 tarihli 20.478.486 / 587 sayılı etik kurul onayı alınmıştır.

2020-092 proje numaralı araştırmamız, Manisa Celal Bayar Üniversitesi Rektörlüğü Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon birimi tarafından desteklenmiştir.

3.2. Çalışmaya Katılacak Bireylerin Seçilmesi

3.2.1. Hasta Gruplarının Seçilmesi, Hasta Grupları, Dahil etme ve Dışlama Kriterleri

Araştırmamızda Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı Bölümüne başvuran vücut kitle indeksi ölçümlerinde değerleri 25-29,99 arasında olan fazla kilolu ve 30'dan büyük olan obez, 40 yaşın üzerindeki gönüllülerden seçilmiştir. Ayrıca Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı'na başvuran ve tip 3 diyabet düşünülen (Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı 5 (DSM 5)) demans kriterlerini karşılayan, mini mental durum testi ≤ 24 olan hastalar) 40 yaşın üzerindeki hastalarda Alzheimer hasta grubumuzu oluşturmuştur. Araştırmamızda toplamda 130 kişilik vaka grubu olması hedeflenmiştir.

Araştırmaya katılmayı kabul eden hastalardan ve sağlıklı gönüllülerden yazılı onam alınmıştır. Hastaların detaylı anamnezleri Endokrinoloji ve Nöroloji polikliniğinde alınmıştır. Endokrinoloji bölümündeki hastalardan klinik şüphe ve bulgu durumlarında rutin olarak istenmiş olan oral glukoz tolerans testi (OGTT) sonuçları American Diabetes Association (ADA) 2019 kriterlerine göre aşağıdaki şekilde yorumlanmıştır.

- Normal glukoz toleransı: açlık kan glukozu < 100 mg/dl ve 2.saat kan glukozu < 140 mg/dl

- Bozulmuş glukoz toleransı: açlık kan glukozu <100 mg/dl ve 2.saat kan glukozu 140-199 mg/dl
- Bozulmuş açlık glukozu: açlık kan glukozu 100-125 mg/dl ve 2.saat kan glukozu <140mg/dl
- Bozulmuş açlık glukozu + bozulmuş glukoz toleransı olanlar: açlık kan glukozu 100-125mg/dl ve 2. Saat kan glukozu 140-199mg/dl
- Aşikar DM : Açlık kan glukozu >126 mg/dl veya 2.saat kan glukozu >200 mg/dl (ya da Hba1c>6,5 olanlar)

Tip 3 diyabet (Alzheimer) tarama testi olarak eğitimli ve eğitimsiz gönüllere uygulanacak mini mental durum testleri aşağıda açıklanmıştır.

Tip 3 diyabet (Alzheimer) tarama testi için eğitimli gönüllere yapılacak mini mental durum testi (MMSE): (Ekler bölümünde şekil 45’de yer almaktadır)

- Oryantasyon (her soru 1 puan, toplam 10 puan)

Hangi yıl içindeyiz?

Hangi mevsimdeyiz?

Hangi aydayız?

Bugün ayın kaçı?

Hangi gündeyiz?

Hangi ülkede yaşıyoruz?

Şu an hangi şehirde bulunmaktasınız?

Şu an bulunduğunuz semt neresidir?

Şu an bulunduğunuz bina neresidir?

Şu an binada kaçınıcı kattasınız?

- Kayıt hafızası (toplam 3 puan)

Size birazdan söyleyeceğim üç ismi dikkatlice dinleyip ben bitirdikten sonra tekrarlayın. (Masa, bayrak, elbise) (20sn. süre tanınır.) Her doğru isim 1 puan.

- Dikkat ve Hesap Yapma (toplam 5 puan)

100den geriye doğru 7 çıkartarak gidin. Dur deyinceye kadar devam edin. (Her doğru işlem 1 puan)

- Hatırlama (toplam 3 puan)

Yukarıda tekrar ettiğiniz kelimeleri tekrar söyleyin. (Masa, bayrak, elbise)(Her kelime 1 puan)

➤ Lisan (toplam 9 puan)

Bu gördüğünüz nesnelerin isimleri nedir? (saat, kalem) toplam 2 puan

Şimdi size söyleyeceğim cümleyi dikkatle dinleyin ve ben bitirdikten sonra tekrar edin. Eğer ve fakat istemiyorum. (10 saniye süre ver) 1 puan

Şimdi size bir cümle vereceğim. Okuyun ve yazıda söylenen şeyi yapın. (1 puan) Bir kağıda 'Gözlerinizi kapatın' yazıp hastaya gösterin.

Şimdi vereceğim kağıda aklınıza gelen anlamlı bir cümleyi yazın (1 puan)

Size göstereceğim şeklin aynısını çizin; aşağıda şekli arka sayfaya (1 puan)

Tip 3 diyabet (Alzheimer) tarama testi için eğitimsiz gönüllere yapılacak mini mental durum testi (MMSE): (Ekler bölümünde şekil 46'de yer almaktadır)

➤ Oryantasyon (Her bir zaman için 10 saniye süre tanıyın, her doğru için 1 puan, toplam 10 puan)

A. Zaman

Hangi yıl içindeyiz?

Hangi mevsimdeyiz?

Bugün ayın kaçı?

Hangi gündeyiz?

Şu an sabah mı, öğlen mi, akşam mı?

B. Mekan (sadece tam doğru cevaba puan verin.)

Hangi ülkede yaşıyoruz?

Hangi kentteyiz?

Bulunduğumuz semtin adı nedir?

Bulunduğumuz bina neresidir?

Bu binada kaçınca kattayız?

➤ Kayıt hafızası (toplam 3 puan)

Hastaya üç kelime söyleyeceğinizi ve siz bitirdikten sonra bunları tekrarlanmasını istediğinizi söyletin. (20 saniye süre tanıyın, her doğru isim için 1 puan verin, toplam 3 puan) (Masa, bayrak, elbise)

➤ Dikkat ve Hesap (toplam 5 puan)

Hastadan haftanın günlerini geriye doğru saymasını isteyin. (Hastanın toplam 5 günü sırasıyla doğru sayması gerekir, her doğru gün için 1 puan verin.)

➤ Hatırlama (toplam 3 puan)

Hastaya biraz önce sorduğunuz üç kelimenin neler olduğunu sorun. Sırası önemli olmaksızın her doğru cevap için 1 puan verin. (Cevap için 10 saniye süre tanıyın.)

➤ Lisan (toplam 9 puan)

Bu gördüğünüz nesnelerin isimleri nelerdir? Hastaya etrafındaki nesneleri göstererek ne olduklarını sorun. (20 saniye süre tanıyın, her doğru isim için 1 puan verin, toplam 2 puan) (kol saati, kalem)

Söyleyeceğiniz şu cümleyi sizden sonra tekrar etmesini isteyin. 'Eğer ve fakat istemiyorum.' (Cevap için 10 saniye bekleyin. Tamamını doğru tekrarlarsa puan verin). Tam olarak tekrarlıyorsa 1 puan

Sizi dikkatle dinlenmesini ve söylediğinizi yapmasını isteyin. 'Masada duran kağıdı sağ/sol elinizle alın, iki elinizle ikiye katlayın ve yere bırakın lütfen.' (30 saniye süre tanıyın, her doğru işlem için 1 puan verin, toplam 3 puan)

Hastanın yüzünüze bakmasını ve yaptığının ayınsını yapmasını isteyin. (Doğru işlem için 1 puan verin.)

Şimdi hastanın eviyle ilgili birşeyler söylemesini isteyin. (30 saniye süre tanıyın, anlamlı bir cümle için 1 puan verin.)

Hastadan göstereceğiniz şeklin aynısını çizmesini isteyin. (1 dakika süre tanıyın, kenar sayısı tam şekil için 1 puan verin)

Tip 3 diyabet (alzheimer-demans) DSM V (Mental Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı V) tanı ölçütleri:

A. Bir veya daha fazla kognitif alanda daha önceki bir performans seviyesinden anlamlı bilişsel gerileme kanıtı :

- Öğrenme ve bellek
- Dil
- Yürütücü işlev
- Kompleks dikkat
- Algısal motor
- Sosyal biliş

B. Bilişsel bozukluk sosyal yaşam ve iş yaşamını etkileyecek kadar şiddetli olmalı ve daha önce edinilmiş daha yüksek bir düzeyden düşüşle karakterize olmalı.

C. Özellikle deliryum sırasında ortaya çıkmış olmamalı.

D. Bilişsel açıklar, başka bir zihinsel bozukluk (örneğin, majör depresif bozukluk, şizofreni) tarafından daha iyi açıklanmaz.

Nöroloji uzmanı tarafından yukarıdaki belirtilen ölçeklerle hastalar değerlendirilmiş ve Alzheimer tanısı almış hastalar, Alzheimer hasta grubumuzu oluşturmuştur.

Araştırma grupları;

Grup 1: Obez veya fazla kilolu normal glukoz toleransı olan hastalar (n:26)

Grup 2: Obez veya fazla kilolu izole bozulmuş açlık glukozu olan hastalar (n:26)

Grup 3: Obez veya fazla kilolu bozulmuş açlık glukozu + bozulmuş glukoz toleransı olanlar (n:26)

Grup 4: Obez veya fazla kilolu tip 2 diyabeti olan hastalar (n:26)

Grup 5: Tip 3 diyabeti (Alzheimer) olan hastalar (n:26)

Grup 6: Sağlıklı (kontrol) gönüllüler (n:28) (Grup 1,2,3 ve 4 hasta grubuyla yaş ve cinsiyet olarak uyumlu)

İstatiksel verilerde, şekil ve tablolarda Grup 1 için “**NGT**” (normal glukoz toleransı), grup 2 için “**BAG**” (bozulmuş açlık glukozu), grup 3 için “**BAG+BGT**” (bozulmuş açlık+bozulmuş glukoz toleransı), grup 4 için “**DM**”(Diyabetes mellitüs),

grup 5 için “**Alzheimer**”, grup 6 için “**Kontrol**” kısaltmaları kullanılmıştır. Çalışma gruplarımızdaki sayıların belirlenmesinde istatistiki Power analizi kullanılmıştır.

Araştırma Grupları 1, 2, 3 ve 4 için Dahil Etme Kriterleri:

- 1-VKİ: 25-29.99 olan fazla kilolu olgular veya VKİ : >30 olan obez olgular
- 2-Dünya Sağlık Örgütü kriterlerine göre 2 saatlik 75 gr OGTT endikasyonu bulunan olgular

Araştırma Grubu 5 için Dahil Etme Kriterleri:

- 1- Mini mental durum testinde skoru 24 ve altında olan hastalar
- 2- DSM V demans tanı ölçütünü karşılayan hastalar

Araştırma Grupları 1, 2, 3 ve 4 için Dışlama Kriterleri :

- 1- 40 yaşından küçük olgular
- 2- Gebe olan olgular
- 3- Son 1 ayda enfeksiyöz hastalık geçiren olgular
- 4- Sekonder obezite (Cushing hastalığı, İnsülin üreten tümörler) tanısı bulunanlar
- 5- KOAH, Romatizmal hastalıklar vb. hastalığı bulunanlar
- 6- Başvuru esnasında sistolik tansiyonu >140mmHg, diyastolik tansiyonu >90mmHg olanlar

Araştırma Grubu 5 için Dışlama Kriterleri:

- 1- 40 yaşından küçük olgular
- 2- Gebe olan olgular
- 3- Son 1 ayda enfeksiyöz hastalık geçiren olgular
- 4- Sekonder obezite (Cushing hastalığı, insülin üreten tümörler) tanısı bulunanlar
- 5- Kognitif durumu bozabilecek ilaç kullanımı olan hastalar
- 6- Mini mental durum testi skoru ≤ 24 olan hastalar
- 7- DSM V demans tanı ölçütünü karşılamayan hastalar

8- Başvuru esnasında sistolik tansiyonu >140mmHg, diyastolik tansiyonu >90mmHg olanlar

3.2.2. Kontrol Gruplarının Seçilmesi, Hasta Grupları, Dahil etme ve Dışlama Kriterleri

Manisa Celal Bayar Üniversitesi Hafsa Sultan Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları ve Nöroloji polikliniğine başvuran VKİ: 20-24.99 olan farklı sebeplerle rutin biyokimya tetkikleri istenen sağlıklı 40 yaş üzeri olgulardan araştırmaya katılmayı kabul edenler grup 6'ya dahil edilmiştir.

Araştırma Grubu 6 için Dahil Etme Kriterleri:

- 1- Vücut kitle indeksi 25'in altında olmak
- 2- Rutin kontrol için gelmiş olmak

Araştırma Grubu 6 için Dışlama Kriterleri

1. 40 yaşından küçük olgular
2. Gebe olan olgular
3. Son 1 ayda enfeksiyöz hastalık geçiren olgular
4. Kanser, KOAH, Romatizmal hastalıklar vb. hastalığı bulunanlar
- 5- Başvuru esnasında sistolik tansiyonu >140mmHg, diyastolik tansiyonu >90mmHg olanlar

3.2.3. Antropometrik Ölçümlerin Alınması ve Tansiyon Ölçümleri

Boy ölçerli mekanik tartı kullanılarak vücut ağırlığı (kg) ve boy (m) ölçümleri alınarak kaydedilmiştir. VKİ; vücut ağırlığı (kg), boy uzunluğunun (m) karesine bölünerek hesaplanmıştır. Bel çevresi ölçümleri; kişi ayakta iken, karnı gevşek pozisyonda ve kolları yanda dururken en alt kaburga kemiği ile iliyak krista hizası arasındaki orta bölgesinden, esnemeyen mezur ile ölçümler gerçekleştirilmiştir. Kalça çevresi ölçümleri bacaklar bitişik şekildeyken esnemeyen mezur ile kalçanın en geniş bölgesinden ölçümler gerçekleştirilmiştir.

Tansiyon ölçümleri için hastaların sigara, çay veya kahve içmemiş, kafein almamış ve yemek yememiş olmasına dikkat edilmiştir. Hastalar tansiyon ölçümleri öncesinde en az 5 dakika sandalyeye oturtularak dinlendirilmiştir. 65 yaş üzerindeki hastalarda ve kronik hastalığı olan hastalarda tansiyon ölçümleri ikişer dakika arayla iki kez tekrarlanmıştır. Tansiyon ölçümleri çıplak kol üzerinden aneroid manometre ile yapılmıştır.

3.3. Kan Örneklerinin Toplanması

Hastalardan venöz kan örnekleri 10-12 saat gece açlığı sonrası, sabah alınan kanlardan toplanmıştır. Hastalardan rutin olarak istenen tetkikler için mor kapaklı (Etilendiamin tetraasetik asit-EDTA'lı) ve sarı kapaklı (jelli-pıhtılaşma aktivatörlü) tüpler kullanılmıştır. Hastalardan OGTT analizi için rutin tetkik tüplerine ek olarak, 0. ve 2. saatte gri kapaklı (Sodyum florürlü) tüpler kullanılmıştır. Hastalara OGTT uygulanması; 0.saat glukoz (açlık glukoz) ölçümü için kan alımını takiben, 75mg glukoz solüsyonundan içirilmiş ve 2. saatte venöz kan örnekleri de toplanmıştır. Toplanan kanlar mümkün olduğunca kısa sürede laboratuvara ulaştırılıp 3000 devirde 15 dakika santrifüj edilerek serumları ve plazmaları elde edilmiştir. Hemolitik, ikterik, lipemik ve kontamine numuneler çalışmadan dışlanmıştır. Elde edilen serumlar gerekli biyokimyasal analizler yapıldıktan sonra aynı gün içerisinde eppendorf tüplerine ayrılmıştır. Numuneler analiz edilinceye dek – 80 °C derin dondurucuda saklanmıştır.

3.4. Biyokimyasal Analizler

Hastalardan 10-12 saat gece açlığı sonrası rutin olarak klinisyenler tarafından istenmiş ve sabah alınmış venöz kan örneklerinden biyokimyasal ölçümler yapılmıştır. Grup 1, 2, 3 ve 4'ün belirlenebilmesi için Dahili Endokrinoloji bölümüne başvurmış ve OGTT endikasyonu olan hastalara OGTT yapılmıştır.

Kreatinin, total kolesterol, VLDL (çok düşük yoğunluklu lipoprotein), HDL (yüksek yoğunluklu lipoprotein), Trigliserit, ALT (Alanin Transaminaz), AST (Aspartat Transaminaz), CRP (C reaktif protein), 25-OH Vitamin D, C-peptid,

sıfırncı (0.) saat insülin ve ikinci saat (2.) insülin düzeyleri pıhtılaşma aktivatörlü ve jelli sarı kapaklı tüplere alınarak çalışılmıştır.

WBC (beyaz küre sayısı), Hb (hemoglobin), PLT (platelet), HbA1c düzeyleri mor kapaklı EDTA'lı jelsiz tüplere alınarak çalışılmıştır.

Rutin istenen glukoz, OGTT için istenen sıfırncı saat glukoz ve ikinci saat glukoz ölçümleri gri kapaklı sodyum florür içeren (glizoliz inhibitörlü) tüpler ile gerçekleştirilmiştir.

Trigliserit düzeyleri <400 mg/dL olanlarda LDL kolesterol (düşük yoğunluklu lipoprotein) Friedewald formülü ile $[LDL-K \text{ (mg/dl)} = TKOL - (HDL-K + \text{Trigliserit}/5)]$ hesaplanarak bulunmuştur. Trigliserit düzeyi >400 mg/dL olanlarda ise direkt LDL kolesterol kiti kullanılarak enzimatik kolorimetrik yöntemle çalışılmıştır.

Non-HDL kolesterol düzey hesaplaması için $[Total \text{ kolesterol} - HDL]$ kolesterol formülü kullanılmıştır.

Homa-IR ise açlık insülin düzeylerinin, açlık glukoz düzeyleri ile çarpılması ve 405'e bölünmesi $[Homa-IR = (\text{açlık glukoz (mg/dL)} \times \text{açlık insülin (}\mu\text{IU/mL)})/405 \text{ birimleri ekle}]$ ile elde edilmiştir.

Kreatinin analizleri Beckman Coulter AU5800 (Miami, Amerika Birleşik Devletleri) otoanalizörü kullanılarak kinetik kolorimetrik yöntemle çalışılmıştır.

Total kolesterol, HDL, VLDL ve trigliserit analizleri Beckman Coulter AU5800 otoanalizöründe enzim kolorimetrik yöntemle çalışılmıştır.

OGTT ve rutin tetkikler için istenen glukoz analizleri ve ayrıca ALT-AST analizleri Beckman Coulter AU5800 otoanalizöründe spektrofotometrik yöntemle çalışılmıştır.

CRP analizleri Beckman Coulter AU5800 otoanalizöründe Beckman marka kitlerle (Miami, Amerika Birleşik Devletleri) immunotürbidimetrik yöntemle çalışılmıştır.

WBC, Hb ve platelet analizleri Mindray BC-6800 (Shenzen, Çin Halk Cumhuriyeti) analizöründe lazer ışığı saçılımı ve floresan sinyaller ile SF cube teknolojisi kullanılarak; üç boyutlu saçılım diyagramı oluşturma yöntemiyle çalışılmıştır.

HbA1c analizleri Tosoh G8 (San Francisco, Amerika Birleşik Devletleri) analizöründe iyon değiştirici HPLC (yüksek performanslı sıvı kromatografisi) yöntemiyle çalışılmıştır.

25-OH vitamin D ve C-peptid düzeyleri Advia Centaur XPT (New York, Amerika Birleşik Devletleri) analizöründe Siemens marka kitlerle (Gwynedd, Birleşik Krallık) kemiluminesans immün yöntemiyle analiz edilmiştir.

İnsülin düzeyleri Beckman Coulter Dxl800 (Miami, Amerika Birleşik Devletleri) otoanalizöründe kemiluminesans immün yöntemiyle analiz edilmiştir.

3.5. Asprosin, Leptin, Ghrelin, Amilin(IAPP) ve Çinko Analizleri

Serum Asprosin, leptin, ghrelin, amilin(IAPP) konsantrasyonları Enzim Linked İmmunoassay (ELİSA) yöntemiyle analiz edilmiştir. ELİSA yıkama işlemleri otomatik yıkama cihazıyla (BioTek ELx50 BioTek Instruments Inc. Highland Park, Winooski, VT, ABD) yapılmış, absorban okumaları ELISA okuyucusunda (BioTekEpoch, BioTek Instruments Inc. Highland Park, Winooski, VT, ABD) gerçekleştirilmiştir.

Serum çinko düzeyleri Beckman Coulter AU5800 otoanalizöründe Rel Assay Diagnostics marka kitlerle spektrofotometrik olarak çalışılmıştır. Kitin intra-assay CV değeri %3,2, inter-assay CV değeri %3,54'tür.

Serum asprosin düzeyleri MyBiosource marka, katalog no: MBS2707373 Elisa Kit (San Diego, ABD) kullanılarak kit prospektüsünde belirtilen prosedürlere göre analiz edilmiştir. Kit hassasiyeti 0.057ng/mL'dir. Kitin ölçüm aralığı 0,156-10ng/mL'dir. Kitin intra-assay CV değeri <%10, inter-assay CV değeri <%12'dir.

Serum Leptin düzeyleri Human LEP (Leptin) ELİSA Kit (Elabscience, ABD) (Katalog no: E-EL-H6017) ile kit prospektüsünde belirtilen prosedürlere göre analiz edilmiştir. Analizler esnasında Elabscience marka 2 seviye (pozitif ve negatif) kontrol kullanılarak analizler kontrol edilmiştir. Kit hassasiyeti 9.38 pg/mL'dir. Kitin ölçüm aralığı 15,63-1000 pg/mL'dir. Kitin intra-assay precision CV değerleri %4,18-%5,9 aralığında, inter-assay precision CV değerleri %4,59-%5,15 aralığında hesaplanmıştır.

Serum Ghrelin düzeyleri Human GHRL (Ghrelin) ELİSA Kit (Elabscience, ABD) (Katalog no: E-EL-H1919) ile kit prospektüsünde belirtilen prosedürlere göre analiz edilmiştir. Analizler esnasında Elabscience marka 2 seviye (pozitif ve negatif) kontrol kullanılarak analizler kontrol edilmiştir. Kit hassasiyeti 0.1 ng/mL'dir. Kitin ölçüm aralığı 0,16-10 ng/mL'dir. Kitin intra-assay precision CV değerleri %3,17-%6 aralığında, inter-assay precision CV değerleri %3,51-%6 aralığında hesaplanmıştır.

Serum Amilin düzeyleri Human IAPP (Islet Amyloid Polypeptide) ELİSA Kit (Elabscience, ABD) (Katalog no: E-EL-H0322) ile kit prospektüsünde belirtilen prosedürlere göre analiz edilmiştir. Analizler esnasında Elabscience marka 2 seviye (pozitif ve negatif) kontrol kullanılarak analizler kontrol edilmiştir. Kit hassasiyeti 37,5 pg/mL'dir. Kitin ölçüm aralığı 62,5-4000 pg/mL'dir. Kitin intra-assay precision CV değerleri %4,8-%5,11 aralığında, inter-assay precision CV değerleri %4,8-%6,4 aralığında hesaplanmıştır.

3.6. İstatiksel Analizler

Araştırmada elde edilen verilerin istatistiksel analizleri Statistical Package for Social Sciences (SPSS), Windows için sürüm 21.0 (SPSS Inc. Chicago, USA) bilgisayar paket programı ile yapılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler bölümünde kategorik değişkenler sayı, yüzde verilerek, sürekli değişkenler ise ortalama $\pm$ standart sapma ve ortanca (minimum ve maksimum değer) ile sunulmuştur. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov–Smirnov testi ile kontrol edilmiştir. Normal dağılım gösteren değişkenlerde, gruplar arasındaki karşılaştırmalar One-way Anova testi ile gerçekleştirilmiştir. Fark saptanan testlerde post-hoc Tukey testleri ile ikili kıyaslamalar yapılmıştır. Normal dağılım göstermeyen parametrelerde farkın önemliliği ise Kruskal-Wallis testiyle değerlendirilmiş; anlamlı fark bulunan parametreler için, farkın ikili gruplar arası karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Mann-Whitney U testinde istatistiksel anlamlılık için Bonferroni düzeltmesi kullanılmıştır. Bonferroni düzeltmesinde “p değeri/toplam ikili grup karşılaştırma sayısı (0,05/15)” formülü kullanılarak $<0,0033$ istatistiksel anlamlılık değeri elde edilmiştir. Kontrol ve Alzheimer grubuna OGTT yapılmadığı ve

2.saat kanları alınmadığı için; 2.Saat insülin düzeyinde istatistiksel anlamlılık için kullandığımız Bonferroni düzeltmesi (0,05/6) <0,0083 olarak belirlenmiştir. Leptin ve ghrelin düzeylerinin daha iyi değerlendirilebilmesi için literatüre uygun olarak birbirine oranlaması yapılmıştır. Oranlama için leptin(ng/mL)/ghrelin(ng/mL) formülü kullanılmıştır. Kategorik değişkenlerin analizinde Ki-kare testi kullanılmıştır. Cinsiyet değişkeninin diğer değişkenlerle olan ilişkisinin incelenmesinde Nokta Çift Serili korelasyon testi gerçekleştirilmiştir. Ayrıca normal dağılan değişkenler Pearson korelasyon testi ile değerlendirilmiş; normal dağılmayan testler ise Spearman korelasyon testi ile değerlendirilmiştir. Alzheimer hastalarında, asprosin, leptin ve çinko kıyaslamalarının daha iyi değerlendirilebilmesi için yaş ve VKİ'ye göre çoklu lineer regresyon analizi yapılmıştır. Ardından yaş veya VKİ'ye göre tabakalı analizler gerçekleştirilmiştir. Leptinin tabakalı analizinde VKİ'si 18-25 arasında olan sadece iki grup olduğundan, kıyaslama için T-test uygulanmıştır.

Bu çalışmada istatistiksel olarak tip 1 anlamlılık düzeyi $p \leq 0,05$ olarak kabul edilmiştir.

Korelasyon katsayısı "r" değeri aşağıdaki gibi değerlendirilmiştir.

<0,25 = zayıf düzey korelasyon/korelasyon yok

0,25-0,50 = orta düzey korelasyon

0,50-0,75 = iyi düzey korelasyon

0,75-1 = çok iyi düzey korelasyon

IV. BULGULAR

Çalışmada yer alan araştırma grupları;

Grup 1: Obez veya fazla kilolu normal glukoz toleransı olan hastalar (n:26)

Grup 2: Obez veya fazla kilolu izole bozulmuş açlık glukozu olan hastalar (n:26)

Grup 3: Obez veya fazla kilolu bozulmuş açlık glukozu + bozulmuş glukoz toleransı olanlar (n:26)

Grup 4: Obez veya fazla kilolu tip 2 diyabeti olan hastalar (n:26)

Grup 5: Tip 3 diyabeti (Alzheimer) olan hastalar (n:26)

Grup 6: Sağlıklı (kontrol) gönüllüler (n:28) (Grup 1,2,3 ve 4 hasta grubuyla yaş ve cinsiyet olarak uyumlu)

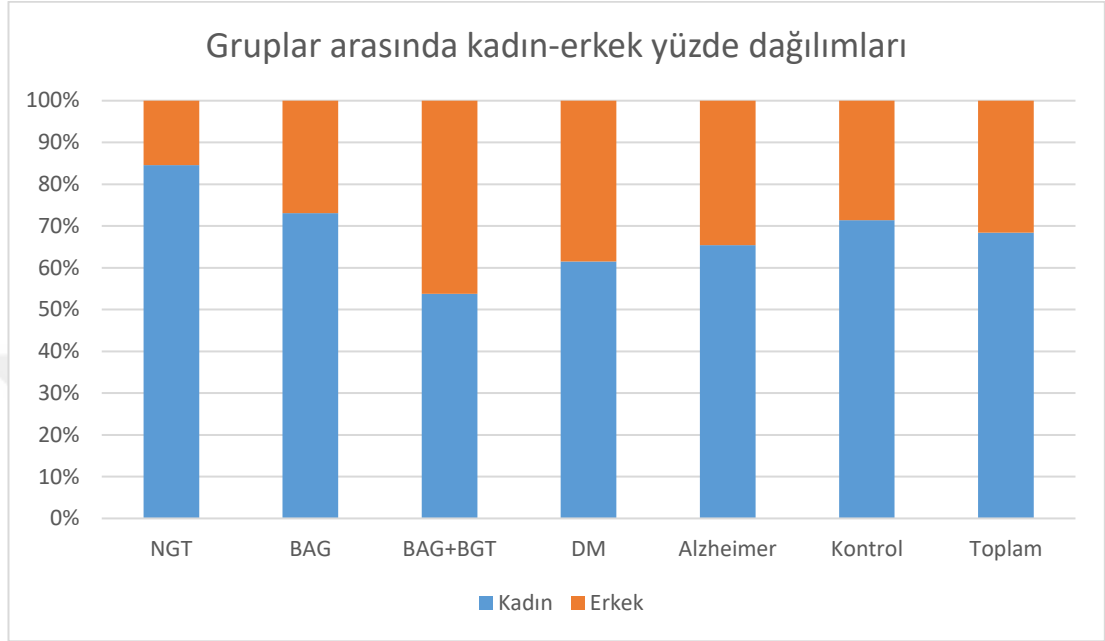
İstatiksel verilerde, şekil ve tablolarda Grup 1 için “**NGT**” (normal glukoz toleransı), grup 2 için “**BAG**” (bozulmuş açlık glukozu), grup 3 için “**BAG+BGT**” (bozulmuş açlık+bozulmuş glukoz toleransı), grup 4 için “**DM**”(Diyabetes mellitüs), grup 5 için “**Alzheimer**”, grup 6 için “**Kontrol**” kısaltmaları kullanılmıştır.

4.1. Demografik ve Antropometrik Veriler

Çalışmada toplam 158 olgunun verileri değerlendirilmeye alınmıştır. Gruplar arasında normal dağılım Kolmogorov-Smirnov ile değerlendirilmiştir. Yaş, boy, kilo, VKİ, bel çevresi, kalça çevresi, bel kalça oranı, sistolik ve diastolik tansiyonların normal dağılıma sahip olduğu görülmüştür. Ki-kare testinde cinsiyet değişkeninde ($p=0,243$) istatistiksel anlamlı fark gözlenmemiştir. Gruplar arasında One-way ANOVA analizinde; VKİ ($p<0,001$), bel çevresi ($p<0,001$), bel-kalça oranında ($p=0,001$), yaş ($p<0,001$), sistolik basınç ($p<0,001$) ve diastolik basınçta istatistiksel anlamlı fark gözlenmiştir(Tablo 8).

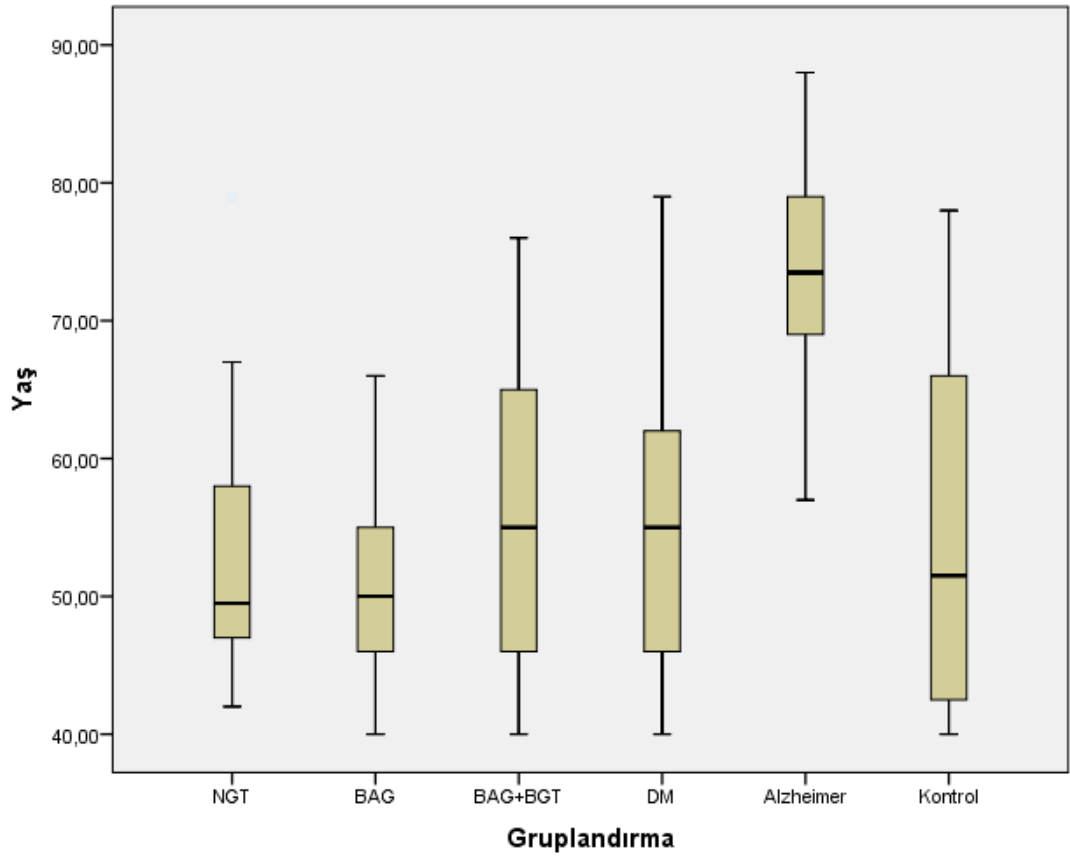
158 hastanın 108'i (%68,4) kadın, 50 hasta ise (%31,6) erkekti. NGT grubu 26 hastadan, 22'si kadın (%84,6), 4'ü erkekten (%15,6) oluşmaktadır. BAG grubu 26 hastadan, 19'u kadın (%73,1), 7'si erkekten (%26,9) oluşmaktadır. BAG+BGT grubu 26 hastadan, 14'ü kadın (%53,8), 12'si erkekten (%46,2) oluşmaktadır. DM grubu 26 hastadan, 16'sı kadın (%61,5), 10'u erkekten

(%38,5) oluşmaktadır. Alzheimer grubu 26 hastadan, 17'si kadın (%65,4), 9'u erkekten (%34,6) oluşmaktadır. Kontrol grubu 28 hastadan, 20'si kadın (%71,4), 8'i erkekten (%28,6) oluşmaktadır(şekil 12). Gruplar arasında Ki-kare testinde istatistiksel anlamlı fark ($p=0,239$) görülememiştir(Tablo 6).



Şekil 12. Gruplar arasında kadın-erkek yüzde dağılımları

NGT grubunun yaş ortalaması $52,3 \pm 8,7$ (min: 42 – max: 79) yıl, BAG grubunun yaş ortalaması $50,6 \pm 7,2$ (min: 40 – max: 66) yıl, BAG+BGT grubunun yaş ortalaması 56 ± 11 (min: 40 – max: 76) yıl, DM grubunun yaş ortalaması $55,5 \pm 11$ (min: 40 – max: 79) yıl, Alzheimer grubunun yaş ortalaması $73,6 \pm 8$ (min: 57 – max: 88) yıl, Kontrol grubunun yaş ortalaması $53,3 \pm 12$ (min: 40 – max: 78) yıl olarak tespit edilmiştir(şekil 13). Post-Hoc Tukey testinde Alzheimer grubunun tüm gruplara göre istatistiksel anlamlı olarak ($p= <0,001$) daha yaşlı olduğu görülmüştür. Diğer gruplarda istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır(Tablo 8).

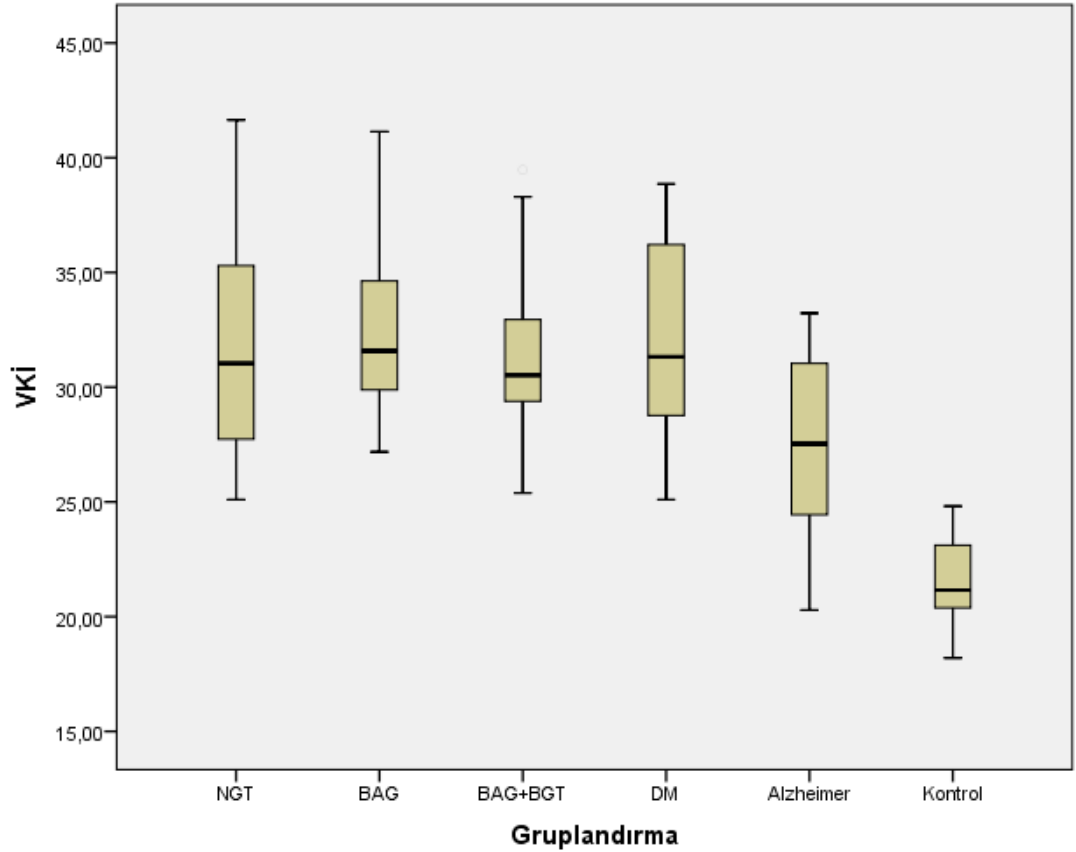


Şekil 13. Gruplar arası yaş dağılımları (Box plot grafiği)

NGT grubunun boy ortalaması $162,4 \pm 9,5$ (min: 150 – max: 190) cm, BAG grubunun boy ortalaması $162,3 \pm 7,9$ (min: 150 – max: 180) cm, BAG+BGT grubunun boy ortalaması $164,4 \pm 9,1$ (min: 146 – max: 180) cm, DM grubunun boy ortalaması $163 \pm 9,6$ (min: 148 – max: 182) cm, Alzheimer grubunun boy ortalaması $164,8 \pm 6,2$ (min: 156 - max: 175) cm, kontrol grubunun boy ortalaması $164,9 \pm 6,5$ (min: 149 – max: 178) cm olarak tespit edilmiştir.

NGT grubunun kilo ortalaması $84,3 \pm 15,3$ (min: 57 - max: 127) kg, BAG grubunun kilo ortalaması $86,2 \pm 14,8$ (min: 67 – max: 124) kg, BAG+BGT grubunun kilo ortalaması $84,4 \pm 14,2$ (min: 58,9 – max: 110) kg, DM grubunun kilo ortalaması $84,9 \pm 14,4$ (min: 58 – max: 120) kg, Alzheimer grubunun kilo ortalaması $73,7 \pm 9,8$ (min: 50 – max: 96) kg, kontrol grubunun kilo ortalaması $58,8 \pm 8,4$ (min: 46 – max: 76) kg olarak tespit edilmiştir.

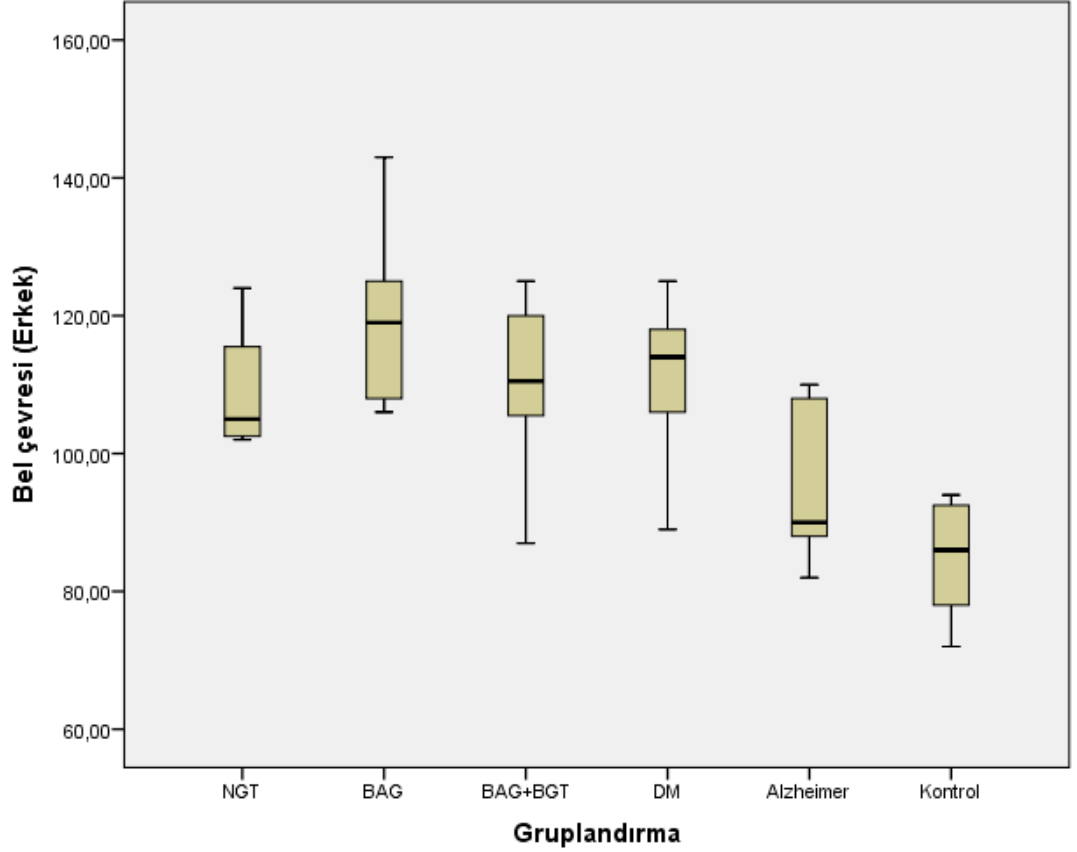
NGT grubunun VKİ ortalaması $31,9 \pm 4,7$ (min: 25,1 – max: 41,6), BAG grubunun VKİ ortalaması $32,6 \pm 3,9$ (min: 27,1 – max: 41,1), BAG+BGT grubunun VKİ ortalaması $31,1 \pm 3,9$ (min: 25,9 – max: 39,4), DM grubunun VKİ ortalaması $31,9 \pm 4,1$ (min: 25,1 – max: 38,8), Alzheimer grubunun VKİ ortalaması $27,1 \pm 3,5$ (min: 20,2 – max: 33,2), kontrol grubunun VKİ ortalaması $21,5 \pm 1,7$ (min: 18,2 – max: 24,8) olarak tespit edilmiştir (şekil 14). Post-Hoc Tukey testinde VKİ’de Kontrol grubunun en düşük VKİ değerine sahip olduğu ($p = <0,001$) görülmüştür. Alzheimer grubunun ise diğer hasta gruplarından daha düşük VKİ’ye sahip olduğu; Kontrol grubuna göre ise daha yüksek VKİ’ye sahip olduğu ($p = <0,001$) görülmüştür (tablo 8).



Şekil 14. Gruplar arası VKİ dağılımları (Box plot grafiği)

Erkekler NGT grubunun bel çevresi median değeri 105 (min: 102 – max: 124) cm, BAG grubunun bel çevresi ortalaması 119 (min: 106 – max: 143) cm, BAG+BGT grubunun bel çevresi ortalaması 110 (min: 87 – max: 125) cm, DM grubunun bel çevresi ortalaması 114 (min: 89 – max: 125) cm, Alzheimer grubunun bel çevresi ortalaması 90 (min: 82 – max: 110) cm, Kontrol grubunun

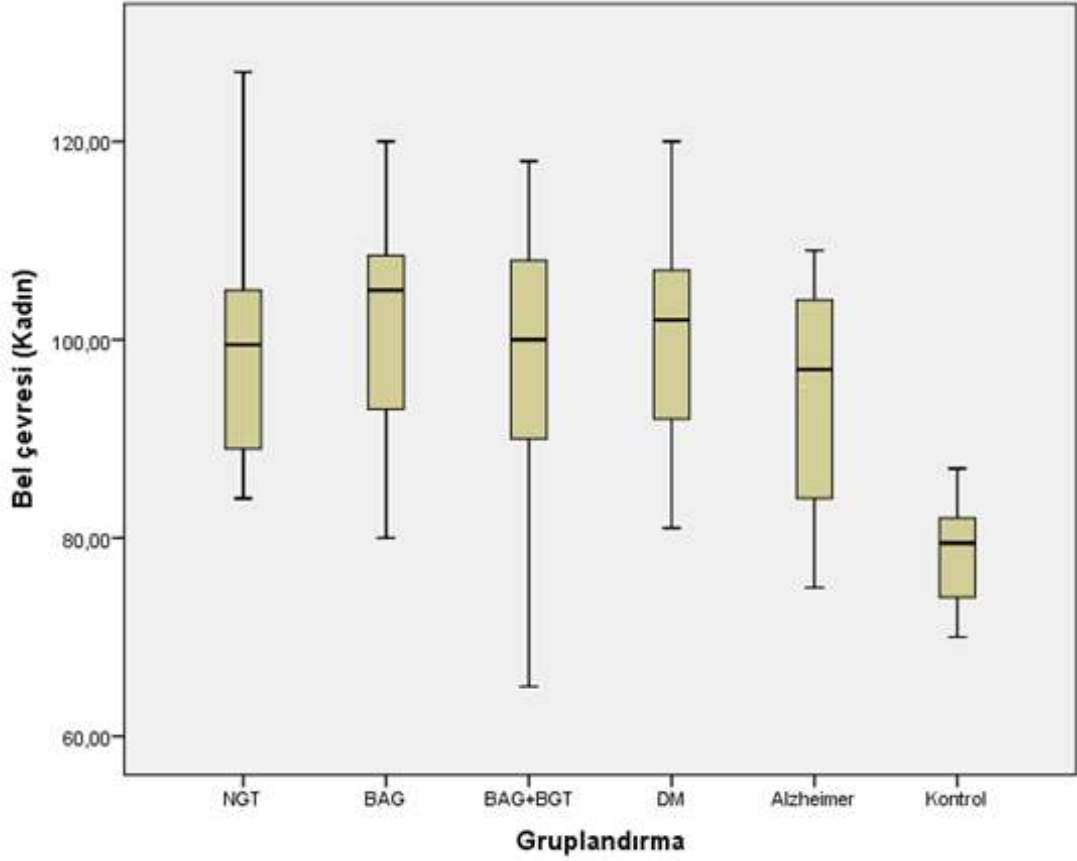
bel çevresi ortalaması 86 (min: 72 – max: 94) cm olarak tespit edilmiştir(şekil 15). Mann-Whitney U testinde Erkeklerde BAG ($p<0,0001$), BAG+BGT ($p<0,0001$) ve DM ($p=0,0001$) bel çevresi düzeyleri, Kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı yüksek bulunmuştur. Diğer gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark ($p>0,0033$) görülmemiştir(tablo 7).



Şekil 15. Erkeklerde gruplar arası bel çevresi dağılımları (Box-plot grafiği)

Kadınlarda NGT grubunun bel çevresi median değeri 99,5 (min: 84 – max: 127) cm, BAG grubunun bel çevresi ortalaması 105 (min: 80 – max: 120) cm, BAG+BGT grubunun bel çevresi ortalaması 100 (min: 65 – max: 118) cm, DM grubunun bel çevresi ortalaması 102 (min: 81 – max: 120) cm, Alzheimer grubunun bel çevresi ortalaması 97 (min: 75 – max: 109) cm, Kontrol grubunun bel çevresi ortalaması 79,5 (min: 70 – max: 98) cm olarak tespit edilmiştir(şekil 16). Mann-Whitney U testinde Kontrol grubunda bel çevresi düzeylerinin, diğer tüm gruplara kıyasla istatistiksel anlamlı ($p<0,0001$) düşük olduğu görülmüştür.

Diğer gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark ($p>0,0033$) görülmemiştir (tablo 7).

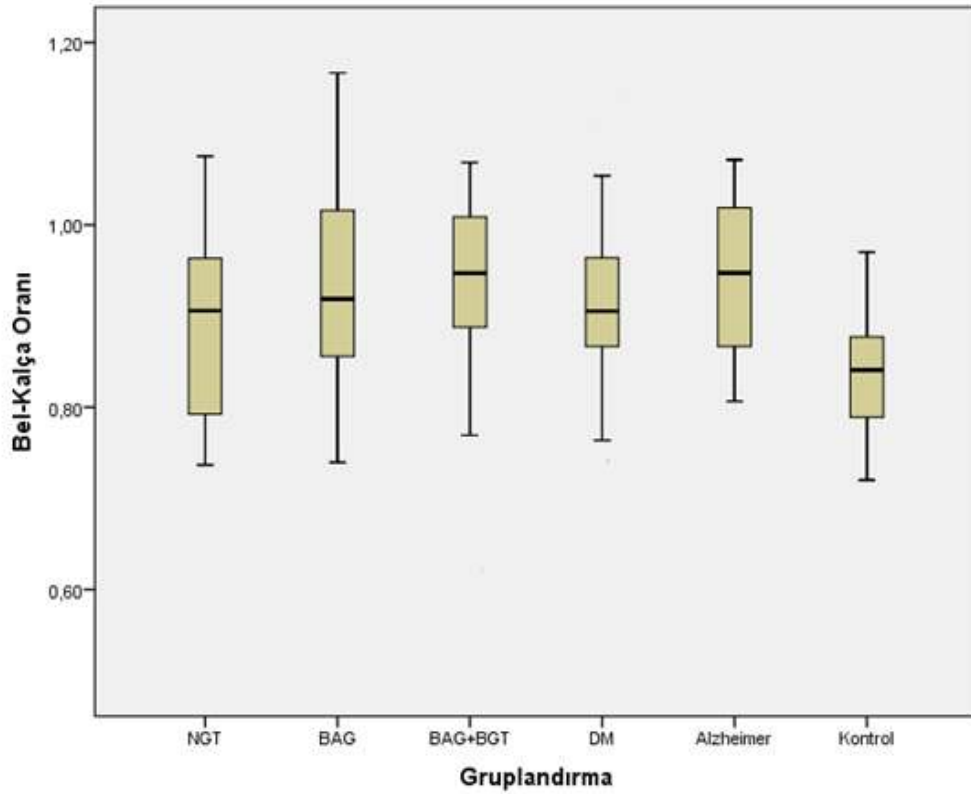


Şekil 16. Kadınlarda gruplar arası bel çevresi dağılımları (Box plot grafiği)

NGT grubunun kalça çevresi ortalaması $113,1 \pm 9,4$ (min: 98 – max: 137) cm, BAG grubunun kalça çevresi ortalaması $114,5 \pm 9,8$ (min: 102 – max: 143) cm, BAG+BGT grubunun kalça çevresi ortalaması $111,1 \pm 7,9$ (min: 95 – max: 130) cm, DM grubunun kalça çevresi ortalaması $114,3 \pm 9,3$ (min: 99 – max: 130) cm, Alzheimer grubunun kalça çevresi ortalaması $99,1 \pm 8,5$ (min: 88 – max: 118) cm, kontrol grubunun kalça çevresi ortalaması $96,4 \pm 6,6$ (min: 84 – max: 107) cm olarak tespit edilmiştir.

NGT grubunun bel-kalça oranları $0,89 \pm 0,1$ (min: 0,74 – max: 1,08), BAG grubunun bel-kalça oranları $0,93 \pm 0,11$ (min: 0,74 – max: 1,17), BAG+BGT grubunun bel-kalça oranları $0,93 \pm 0,1$ (min: 0,6 – max: 1,07), DM grubunun bel-kalça oranları $0,91 \pm 0,09$ (min: 0,72 – max: 1,11), Alzheimer grubunun bel-kalça oranları $0,93 \pm 0,08$ (min: 0,81 – max: 1,07), kontrol grubunun bel-

kalça oranları $0,84 \pm 0,06$ (min: 0,72 – max: 0,97) olarak tespit edilmiştir(şekil 17). Post-Hoc Tukey testinde bel-kalça oranlarında kontrol ve NGT grubu arasında istatistiksel anlamlı fark görülmemekle birlikte ($p= 0,238$), kontrol grubunda diğer kalan gruplara oranla istatistiksel anlamlı daha düşük bel-kalça oranı (BAG ile $p= 0,07$, BAG+BGT ile $p= 0,006$, DM ile 0,038, Alzheimer grubu ile $p= 0,002$) saptanmıştır. Diğer gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark gözlenmemiştir(tablo 8).



Şekil 17. Gruplar arası bel-kalça oran dağılımları (Box plot grafiği)

NGT grubunun sistolik tansiyon ölçüm ortalaması $116,2 \pm 9,7$ (min: 100 – max: 132) mmHg, diyastolik tansiyon ölçüm ortalaması $74 \pm 5,4$ (min: 60 – max: 82) mmHg, BAG grubunun sistolik tansiyon ölçüm ortalaması $119,7 \pm 10,2$ (min: 99 – max: 138) mmHg, diyastolik tansiyon ölçüm ortalaması $75,4 \pm 6,5$ (min: 60 – max: 85) mmHg BAG+BGT grubunun sistolik tansiyon ölçüm ortalaması $121 \pm 12,2$ (min: 90 – max: 138) mmHg, diyastolik tansiyon ölçüm ortalaması $74,9 \pm 5,5$ (min: 65 – max: 85) mmHg, DM grubunun sistolik tansiyon ölçüm ortalaması $118,7 \pm 10,5$ (min: 100 – max: 135) mmHg, diyastolik tansiyon ölçüm ortalaması $72,6 \pm 5,1$ (min: 58mmHg – max:

82)mmHg, Alzheimer grubunun sistolik tansiyon ölçüm ortalaması $131,2 \pm 7,3$ (min: 110 – max: 140) mmHg, diyastolik tansiyon ölçüm ortalaması $77,8 \pm 8,4$ (min: 60 – max: 90) mmHg, kontrol grubunun sistolik tansiyon ölçüm ortalaması $117,9 \pm 9,1$ (min: 100 – max: 130) mmHg, diyastolik tansiyon ölçüm ortalaması $70,8 \pm 6,6$ (min: 55 – max: 80) mmHg olarak tespit edilmiştir. Post-Hoc Tukey testinde sistolik basınç değerlerinde ise Alzheimer grubunun en yüksek sistolik basınç değerlerine sahip olduğu (NGT ile $p = <0,001$, BAG ile $p = 0,001$, BAG+BGT ile $p = 0,004$, DM ile $p = <0,001$, kontrol grubu ile $p = <0,001$) görülmüş; diğer gruplar arasında ise fark görülmemiştir. Diyastolik basınç değerlerinin ise Alzheimer grubunda kontrol ve DM grubuna oranla daha yüksek olduğu (DM ile $p = 0,049$, kontrol ile $p = 0,001$), diğer grup kıyaslamalarında ise istatistiksel anlamlı fark görülmemiştir (tablo 8).

Tablo 6. Gruplar arası kadın-erkek dağılımları ve Ki-kare testi

Cinsiyet	Gruplandırma	n (%)	Ki-kare (p değeri)
Kadın	NGT	22 (%84,6)	0,239
	BAG	19 (%73,1)	
	BAG+BGT	14 (%53,8)	
	DM	16 (%61,5)	
	Alzheimer	17 (%65,4)	
	Kontrol	20 (%71,4)	
	Toplam	108 (%68,4)	
Erkek	NGT	4 (%15,6)	
	BAG	7 (%26,9)	
	BAG+BGT	12 (%46,2)	
	DM	10 (%38,5)	
	Alzheimer	9 (%34,6)	
	Kontrol	8 (%28,6)	
	Toplam	50 (%31,6)	
p≤0,05 istatistiksel anlamlılık			

Tablo 7. Gruplar arası (Kadın-Erkek) bel çevresi dağılımları, Kruskal-Wallis ve Mann-Whitney U test

Parametreler	Gruplandırma	Median (Min-Max)	Kruskal-Wallis (p değeri)	Yorum (Mann-Whitney U)
Bel çevresi (Kadın) cm	NGT	99,5 (84-127)	<0,001	(b=c=d=e)>f* a=b=c=d=e a=f
	BAG	105 (80-120)		
	BAG+BGT	100 (65-228)		
	DM	102 (81-120)		
	Alzheimer	97 (75-98)		
	Kontrol	79,5 (70-98)		
Bel çevresi (Erkek) cm	NGT	105 (102-124)	<0,001	(a=b=c=d=e)>f
	BAG	119 (106-143)		
	BAG+BGT	110 (87-125)		
	DM	114 (89-125)		
	Alzheimer	90 (82-110)		
	Kontrol	86 (72-94)		
p≤0,05 istatistiksel anlamlılık				
*a=NGT, b=BAG, c=BAG+BGT, d=DM, e=Alzheimer, f=Kontrol				

Tablo 8.Gruplar arası Demografik, Antropemtrik, Tansiyon ölçüm verileri ve One-way ANOVA analizi

Parametreler	Gruplandırma	Ortalama±SD	One-way ANOVA (p değeri)	Yorum (Post-Hoc Tukey)
Yaş (Yıl)	NGT	52,5 ± 8,7	<0,001	e> (a=b=c=d=f)
	BAG	50,6 ± 7,2		
	BAG+BGT	56,0 ± 11,0		
	DM	55,5 ± 11,0		
	Alzheimer	73,6 ± 8,0		
	Kontrol	53,3 ± 12,0		
VKİ	NGT	31,9 ± 4,7	<0,001	(a=b=c=d)>e>f
	BAG	32,6 ± 3,9		
	BAG+BGT	31,1 ± 3,9		
	DM	31,9 ± 4,1		
	Alzheimer	27,1 ± 3,5		
	Kontrol	21,5 ± 1,7		
Bel-kalça oranı	NGT	0,89 ± 0,10	0,001	(a=b=c =d=e)>f a=f
	BAG	0,93 ± 0,11		
	BAG+BGT	0,93 ± 0,10		
	DM	0,91 ± 0,09		
	Alzheimer	0,93 ± 0,08		
	Kontrol	0,84 ± 0,06		
Sistolik basınç (mmHg)	NGT	116,2 ± 9,7	<0,001	e> (a=b=c=d=e)
	BAG	119,7 ± 10,2		
	BAG+BGT	121,0 ± 12,2		
	DM	118,7 ± 10,5		
	Alzheimer	131,2 ± 7,3		
	Kontrol	117,9 ± 9,1		
Diyastolik basınç (mmHg)	NGT	74,0 ± 5,4	0,003	f> (d=f) e=a=b=c a=b=c=d=f
	BAG	75,4 ± 6,5		
	BAG+BGT	74,9 ± 5,5		
	DM	72,6 ± 5,1		
	Alzheimer	77,8 ± 8,4		
	Kontrol	70,8 ± 6,6		
p≤0,05 istatistiksel anlamlılık				
*a=NGT, b=BAG, c=BAG+BGT, d=DM, e=Alzheimer, f=Kontrol				

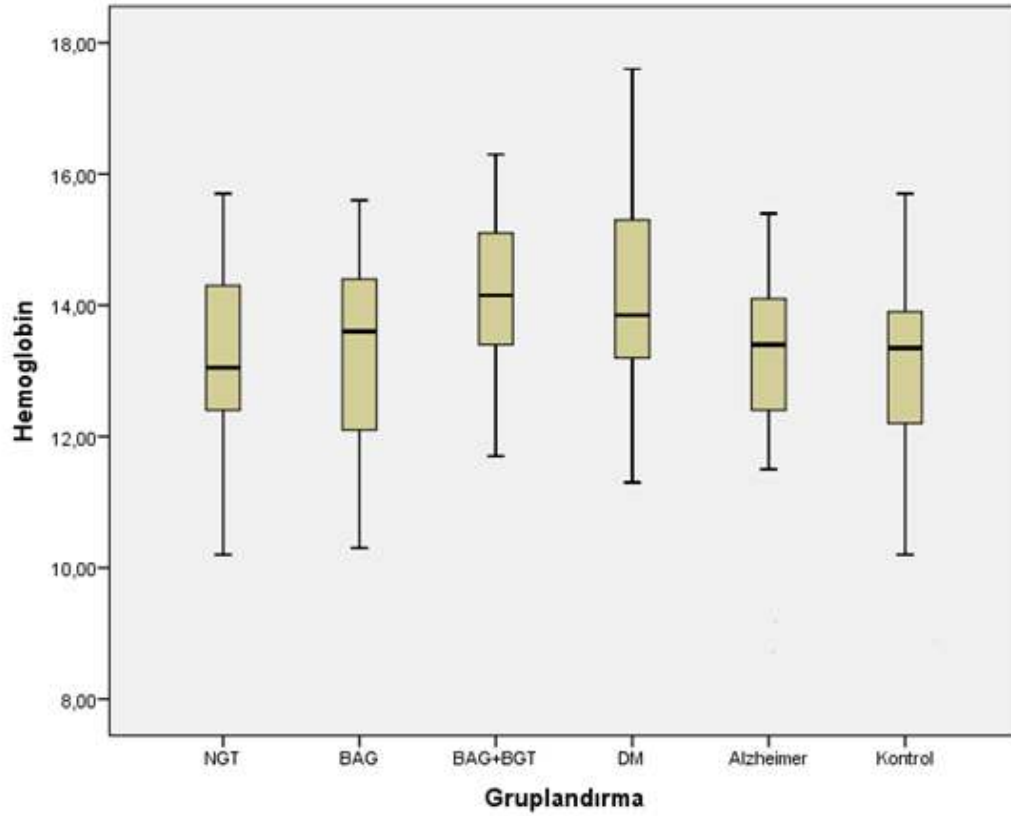
4.2. Biyokimyasal Veriler

Hasta sayılarımızın belirlenmesinde Power analizi yapılmıştır. Biyokimyasal verilerde normalite dağılımı Komolgorov-Smirnov testi ile

değerlendirilmiştir. VLDL-K, Trigliserit, ALT, CRP, glukoz, 0.saat insülin, 2.saat insülin, C-peptid, HbA1c, leptin, ghrelin ve amilin düzeylerinin normal dağılıma uymadığı ($p \leq 0,05$) gözlenmiştir. Kreatinin, Total kolesterol, LDL-K, HDL-K, Non-HDL kolesterol, AST, WBC, Hemoglobin, Platelet, 25-OH Vitamin D, 2.saat glukoz, asprosin, çinko düzeylerinin ise normal dağıldığı ($p > 0,05$) gözlenmiştir. Normal dağılıma uyan parametreler mean (ortalama) $\pm$ standart sapma (minumum – maksimum değerler), normal dağılıma uymayan parametreler ise median (ortanca) (minumum – maksimum değerler) şeklinde maddeler halinde ve tablolarda belirtilmiştir. Normal dağılıma uyan parametrelerde farkın önemliliği One-way ANOVA analizi ile bakılmıştır. One-way ANOVA analizinde Kreatinin ($p=0,020$), Total kolesterol ($p=0,002$), LDL-K ($p=0,004$), Non-HDL kolesterol ($p=0,001$), AST ($p=0,037$), Hemoglobin ($p=0,016$), 25-OH Vitamin D ($p=0,003$), 2. Saat glukoz ($p<0,001$), asprosin ($p<0,001$) ve Çinko ($p<0,001$) testlerinde farklılıklar görülmüştür (tablo 9). Farklılık görülen testler ($p \leq 0,05$) Post-Hoc Tukey testleriyle değerlendirilmiştir. Normal dağılıma uymayan testlerde farklılıklar Kruskal-Wallis ile değerlendirilmiştir. Kruskal-Wallis analizinde gruplar arasında ALT ($p<0,001$), CRP ($p=0,050$), HbA1c ($p<0,001$), C-peptid ($p<0,001$), 0. Saat glukoz ($p<0,001$), 0. Saat insülin ($p<0,001$), 2. Saat insülin ($p<0,001$), Homa-IR ($p<0,001$), leptin ($p<0,001$) ve ghrelin ($p=0,002$) düzeylerinde farklılıklar görülmüştür (tablo 10). Farklılık görülen ($p \leq 0,05$) testler Mann-Whitney U testleriyle değerlendirilmiştir. Mann-Whitney U testinde istatistiksel anlamlılık için ' $0,05/15 = <0,0033$ ' Benferoni düzeltmesi kullanılmıştır. 2.saat insülin düzeylerinde anlamlılık için 0,0083 (tüm gruplara OGTT yapılmadığı ve 2.saat kanları olmadığı için) Benferoni düzeltmesi kullanılmıştır. Alzheimer grubunda asprosin, leptin ve çinko değişkenlerini daha iyi değerlendirebilmek için yaş ve VKİ'ye göre çoklu lineer regresyon analizi gerçekleştirilmiştir. Bel çevresi ve kilo, VKİ ile kuvvetli korelasyon gösterdiği için regresyona eklenmemiştir. Alzheimer grubunda asprosin, leptin ve çinko parametrelerimizin bel çevresi veya kilo etkisini dışlamak için tabakalı analiz yapılmıştır.

Hemoglobin düzey ortalamaları NGT grubunda $13,19 \pm 1,23$ (min: 10,20 – max: 15,70) g/dL, BAG grubunda $13,27 \pm 1,45$ (min: 10,30 – max: 15,60) g/dL,

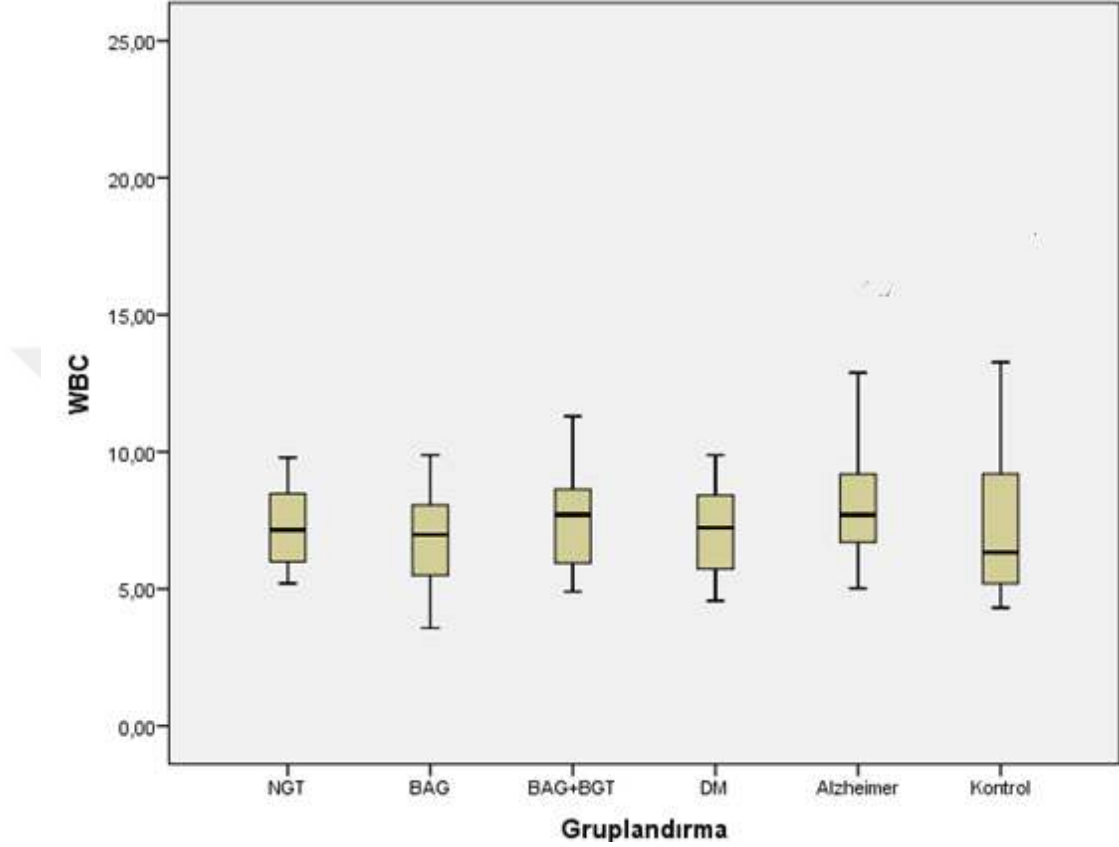
BAG+BGT grubunda $14,23 \pm 1,24$ (min: 11,70 – max: 16,30) g/dL, DM grubunda $14,05 \pm 1,92$ (min: 9,30 – max: 17,60) g/dL, Alzheimer grubunda $13,26 \pm 1,35$ (min: 8,80 – max: 15,40) g/dL, Kontrol grubunda $13,03 \pm 1,73$ (min: 8,50 – max: 16,50) g/dL olarak bulunmuştur(şekil 18). Post-Hoc Tukey testinde Kontrol grubunda Hemoglobin düzey ortalamaları; BAG+BGT ($p=0,048$) grubunun ortalamasına göre istatistiksel anlamlı düşük olduğu görülmüştür. Diğer grup kıyaslamalarında istatistiksel anlamlı fark ($p>0,05$) görülmemiştir(tablo 9).



Şekil 18. Gruplar arası Hemoglobin düzey dağılımları (Box plot grafiği)

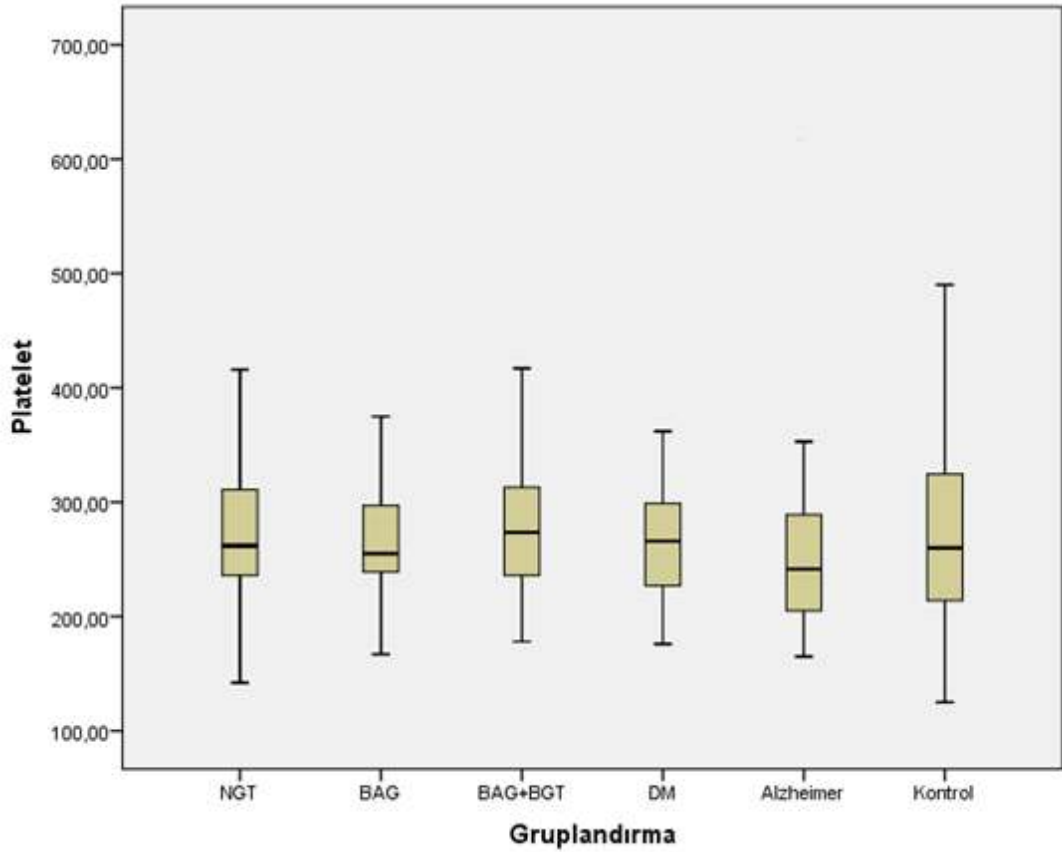
Lökosit (WBC) düzey ortalamaları NGT grubunda $7,75 \pm 3,32$ (min: 5,20 – max: 22,65) $10^3\mu\text{L}$, BAG grubunda $6,94 \pm 1,78$ (min: 3,57 – max: 9,88) $10^3\mu\text{L}$, BAG+BGT grubunda $7,58 \pm 1,75$ (min: 4,90 – max: 11,30) $10^3\mu\text{L}$, DM grubunda $7,16 \pm 1,57$ (min: 4,57 – max: 9,88) $10^3\mu\text{L}$, Alzheimer grubunda 8,03

$\pm 2,26$ (min: 5,02 – max: 15,20) $10^3\mu\text{L}$, Kontrol grubunda $7,33 \pm 3,08$ (min: 4,31 – max: 17,40) $10^3\mu\text{L}$ olarak bulunmuştur(şekil 19). Post-Hoc Tukey testinde Lökosit (WBC) düzeylerinde gruplar arası ortalamalarda istatistiksel anlamlı fark ($p=0,603$) görülmemiştir(tablo 9).



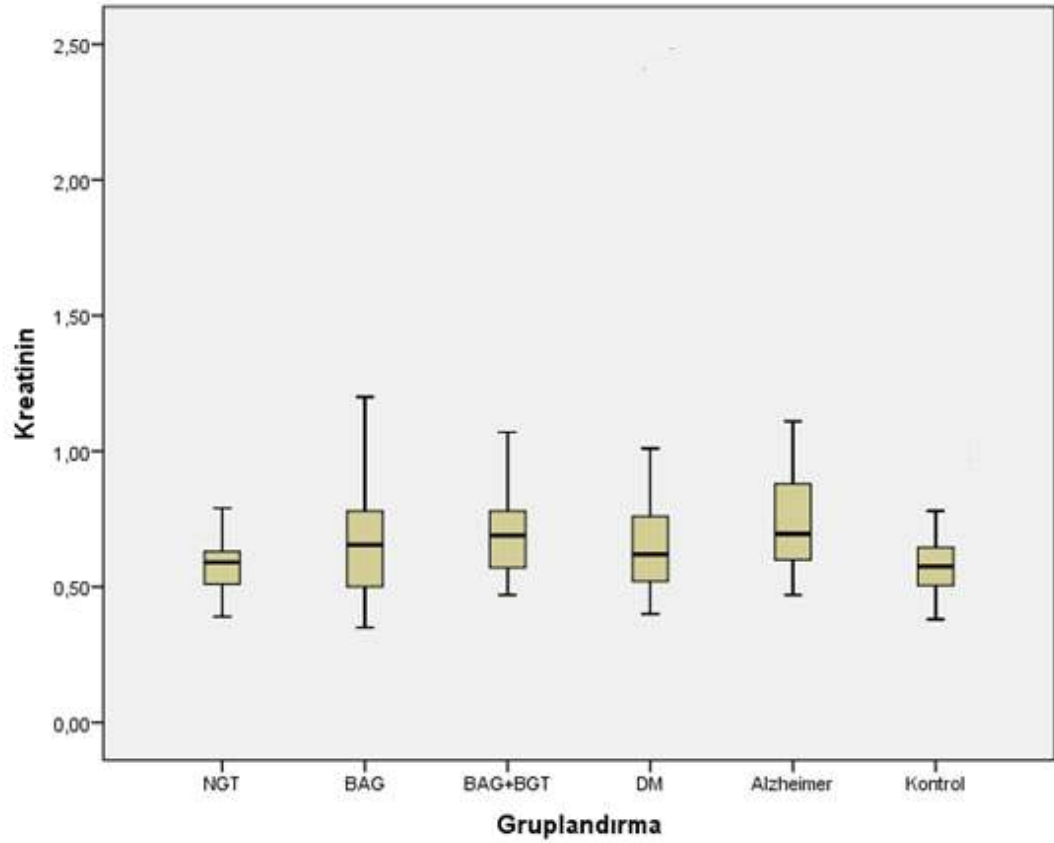
Şekil 19. Gruplar arası Lökosit (WBC) düzey dağılımları (Box plot grafiği)

Platelet düzey ortalamaları NGT grubunda 284 ± 80 (min: 142 – max: 483) $10^3\mu\text{L}$, BAG grubunda 265 ± 73 (min: 116 – max: 475) $10^3\mu\text{L}$, BAG+BGT grubunda 275 ± 60 (min: 178 – max: 417) $10^3\mu\text{L}$, DM grubunda 269 ± 59 (min: 176 – max: 449) $10^3\mu\text{L}$, Alzheimer grubunda 260 ± 91 (min: 165 – max: 621) $10^3\mu\text{L}$, Kontrol grubunda 282 ± 100 (min: 125 – max: 490) $10^3\mu\text{L}$ olarak bulunmuştur(şekil 20). Post-Hoc Tukey testinde Platelet düzeylerinde gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark ($p=0,854$) görülmemiştir(tablo 9).



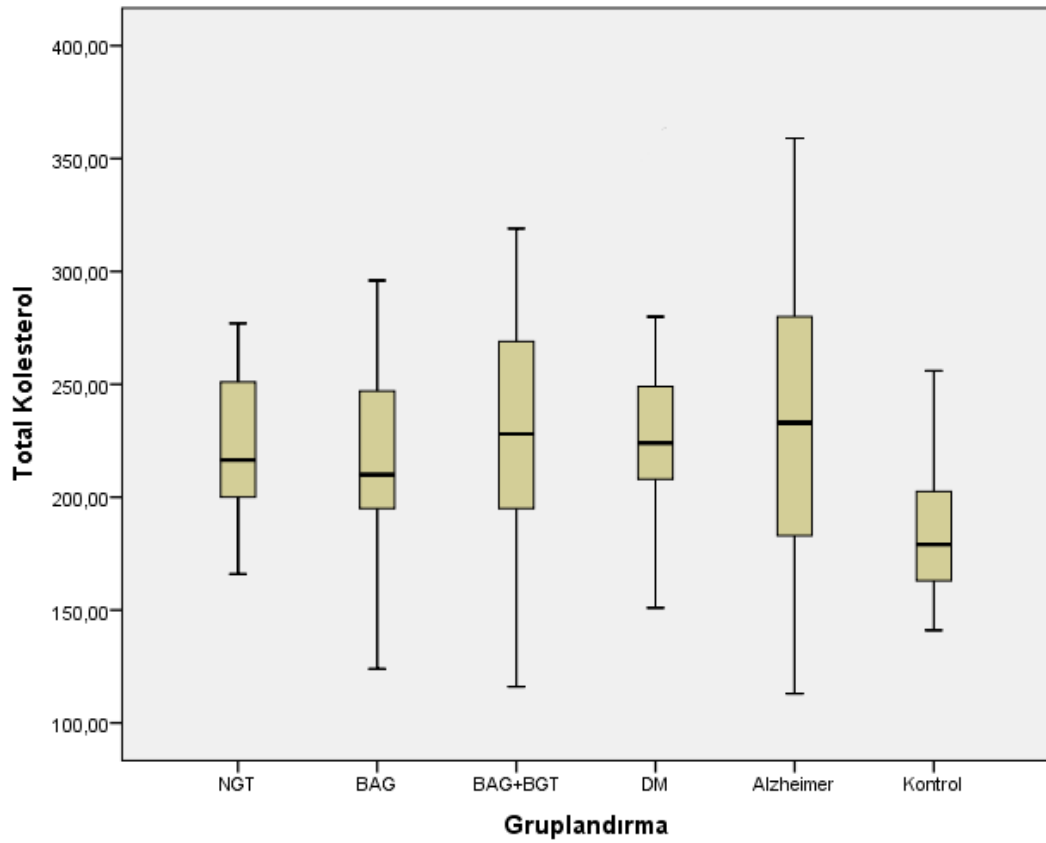
Şekil 20. Gruplar arası Platelet düzey dağılımları (Box plot grafiği)

Kreatinin düzey ortalamaları NGT grubunda $0,59 \pm 0,11$ (min: 0,39– max: 0,79) mg/dL, BAG grubunda $0,68 \pm 0,22$ (min: 0,35 – max: 1,20) mg/dL, BAG+BGT grubunda $0,70 \pm 0,17$ (min: 0,47 – max: 1,24) mg/dL, DM grubunda $0,73 \pm 0,40$ (min: 0,40 – max: 2,40) mg/dL, Alzheimer grubunda $0,80 \pm 0,38$ (min: 0,47 – max: 2,44) mg/dL, Kontrol grubunda $0,58 \pm 0,12$ (min: 0,38 – max: 0,91) mg/dL olarak bulunmuştur(şekil 21). Post-Hoc Tukey testinde Alzheimer grubunda Kreatinin düzey ortalamalarının, NGT ($p=0,047$) ve Kontrol ($p=0,031$) grubuna göre anlamlı yüksek olduğu görülmüştür. Diğer grup kıyaslamalarında istatistiksel anlamlı fark ($p>0,05$) görülmemiştir(tablo 9).



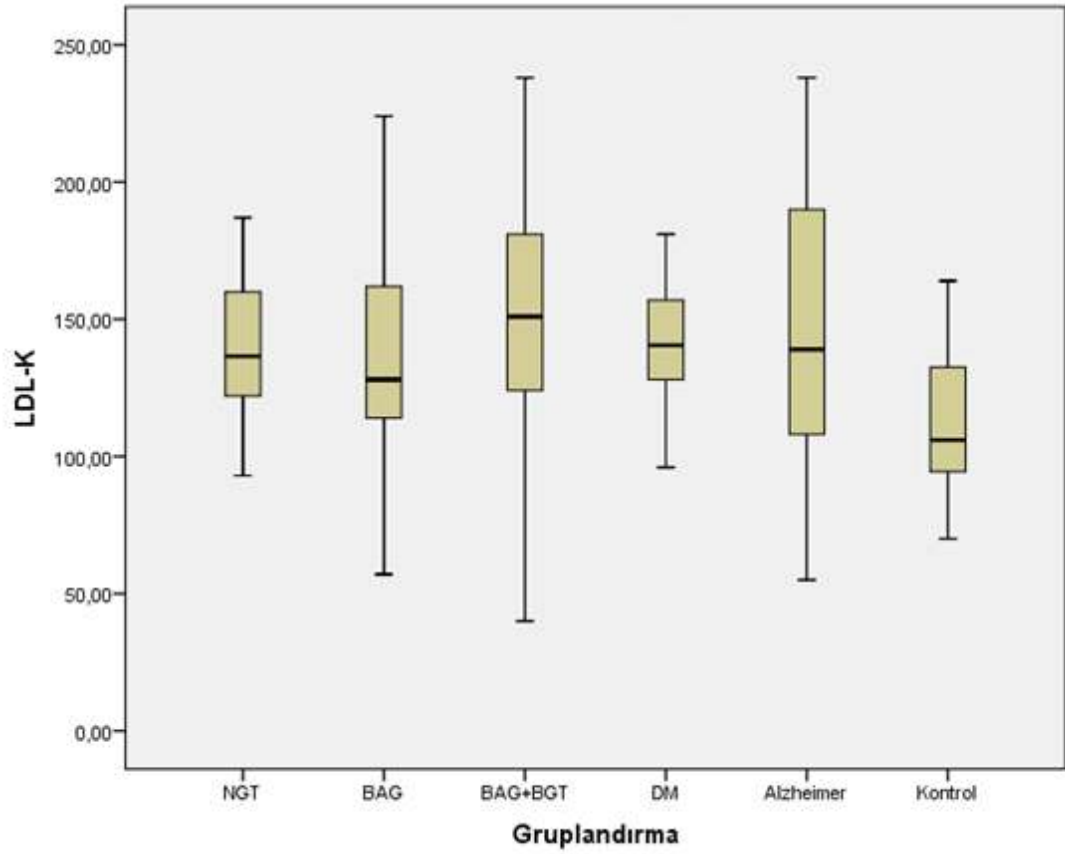
Şekil 21. Gruplar arası Kreatinin düzey dağılımları (Box plot grafiği)

Total Kolesterol düzey ortalamaları NGT grubunda $222,3 \pm 33,2$ (min: 166–max: 277) mg/dL, BAG grubunda $218,5 \pm 43,0$ (min: 124 – max: 327) mg/dL, BAG+BGT grubunda $232,1 \pm 52,8$ (min: 116 – max: 319) mg/dL, DM grubunda $228,5 \pm 39,7$ (min: 151 – max: 352) mg/dL, Alzheimer grubunda $229,0 \pm 60,6$ (min: 113 – max: 359) mg/dL, Kontrol grubunda $186,0 \pm 30,4$ (min: 141– max: 256) mg/dL olarak bulunmuştur(şekil 22). Post-Hoc Tukey testinde Kontrol grubunda Total Kolesterol düzey ortalaması; NGT ($p=0,037$), BAG+BGT ($p=0,003$), DM ($p=0,008$) ve Alzheimer ($p=0,007$) gruplarındaki ortalamalara göre istatistiksel anlamlı düşük bulunmuştur. Diğer grup kıyaslamalarında istatistiksel anlamlı fark ($p>0,05$) görülmemiştir(tablo 9).



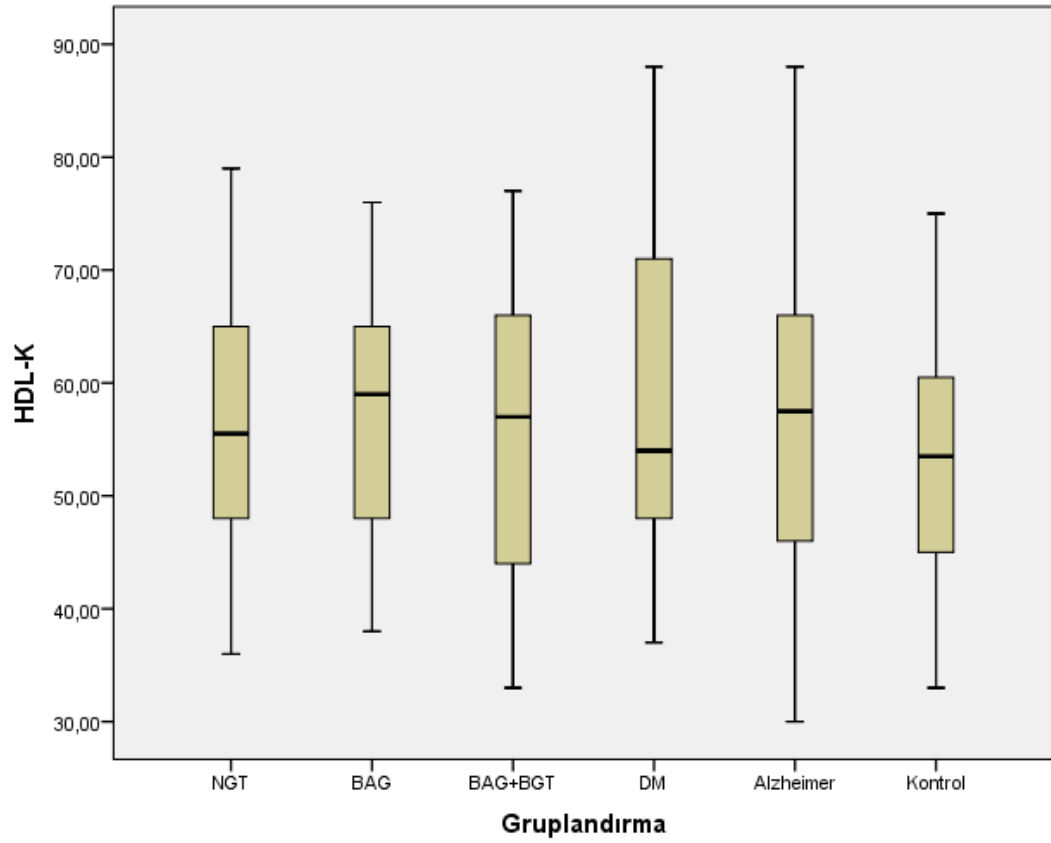
Şekil 22. Gruplar arası Total Kolesterol düzey dağılımları (Box plot grafiği)

LDL-K düzey ortalamaları NGT grubunda $138,3 \pm 24,7$ (min: 93 – max: 187) mg/dL, BAG grubunda $135,1 \pm 38,7$ (min: 57 – max: 224) mg/dL, BAG ± BGT grubunda $149,0 \pm 46,3$ (min: 40 – max: 238) mg/dL, DM grubunda $143,9 \pm 34,2$ (min: 70 – max: 245) mg/dL, Alzheimer grubunda $144,0 \pm 49,1$ (min: 55 – max: 238) mg/dL, Kontrol grubunda $111,2 \pm 25,2$ (min: 70 – max: 164) mg/dL olarak bulunmuştur(şekil 23). Post-Hoc Tukey testinde Kontrol grubunda LDL-K düzey ortalaması; BAG+BGT ($p=0,004$), DM ($p=0,020$) ve Alzheimer ($p=0,019$) grubuna göre anlamlı düşük olduğu görülmüştür. Diğer grup kıyaslamalarında istatistiksel anlamlı fark ($p>0,05$) görülmemiştir(tablo 9).



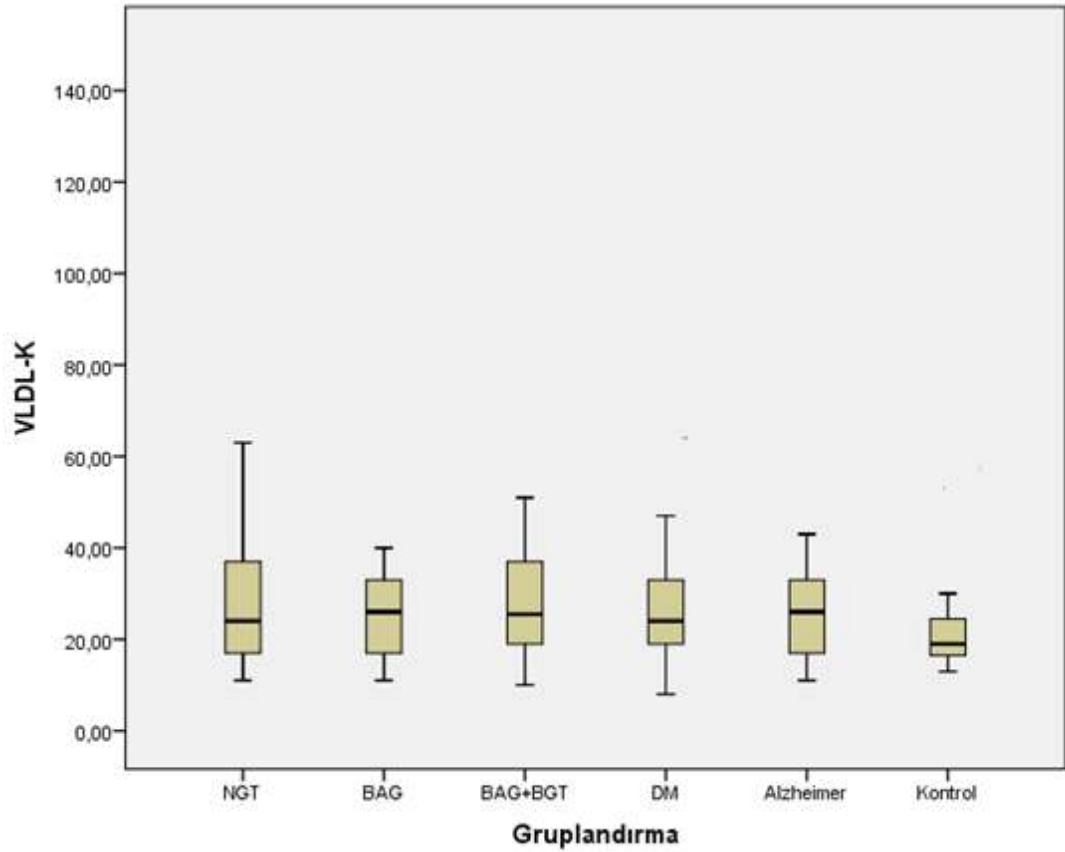
Şekil 23. Gruplar arası LDL Kolesterol düzey dağılımları (Box plot grafiği)

HDL-K düzey ortalamaları NGT grubunda $56,9 \pm 11,5$ (min: 36– max: 79) mg/dL, BAG grubunda $57,6 \pm 11,0$ (min: 38 – max: 76) mg/dL, BAG+BGT grubunda $54,8 \pm 12,3$ (min: 33 – max: 77) mg/dL, DM grubunda $57,3 \pm 13,4$ (min: 37 – max: 88) mg/dL, Alzheimer grubunda $56,3 \pm 14,0$ (min: 30 – max: 88) mg/dL, Kontrol grubunda $53,0 \pm 11,0$ (min: 33 – max: 75) mg/dL olarak bulunmuştur(şekil 24). Post-Hoc Tukey testinde HDL-K’da gruplar arasında anlamlı fark ($p=0,723$) görülmemiştir(tablo 9).



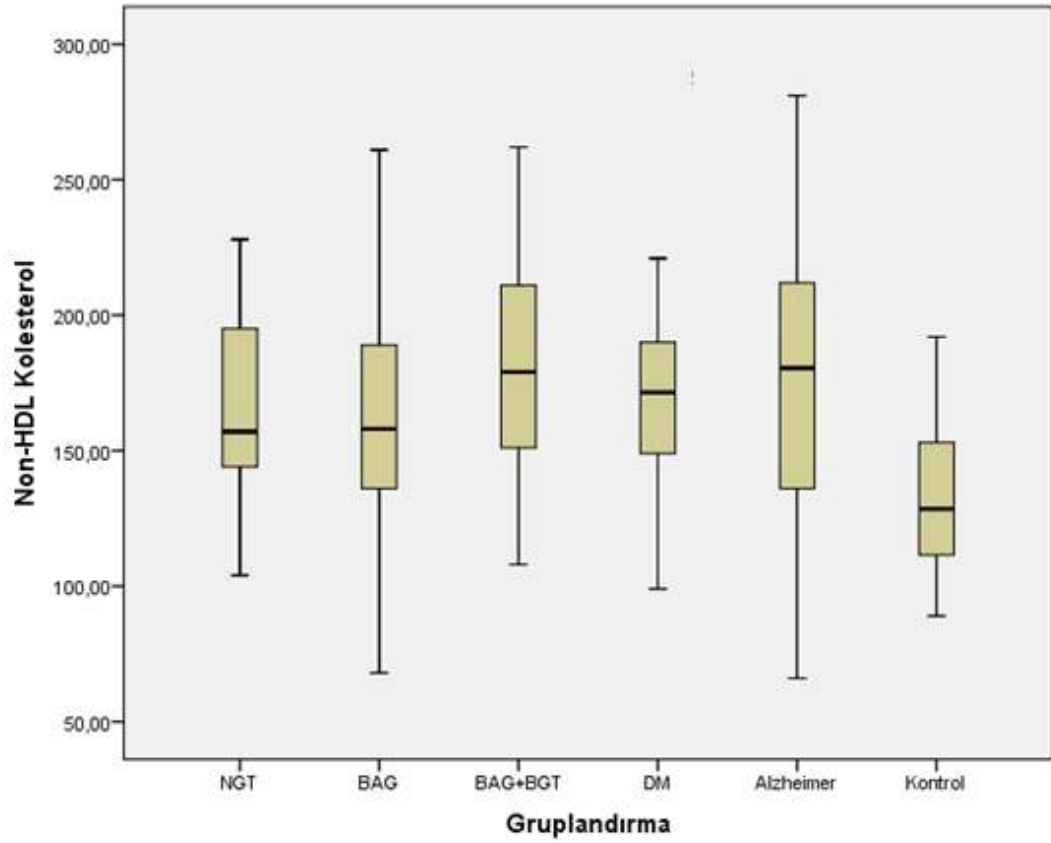
Şekil 24. Gruplar arası HDL Kolesterol düzey dağılımları (Box plot grafiği)

VLDL-K median değerleri NGT grubunda 24,0 (min: 11– max: 63) mg/dL, BAG grubunda 26 (min: 11 – max: 141) mg/dL, BAG+BGT grubunda 25,5 (min: 10 – max: 51) mg/dL, DM grubunda 24 (min: 8 – max: 61) mg/dL, Alzheimer grubunda 26 (min: 11 – max: 75) mg/dL, Kontrol grubunda 19 (min: 13 – max: 54) mg/dL olarak bulunmuştur(şekil 25). VLDL-K düzeylerinde Man-Whitney U testinde gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark ($p>0,0033$) görülmemiştir(tablo 10).



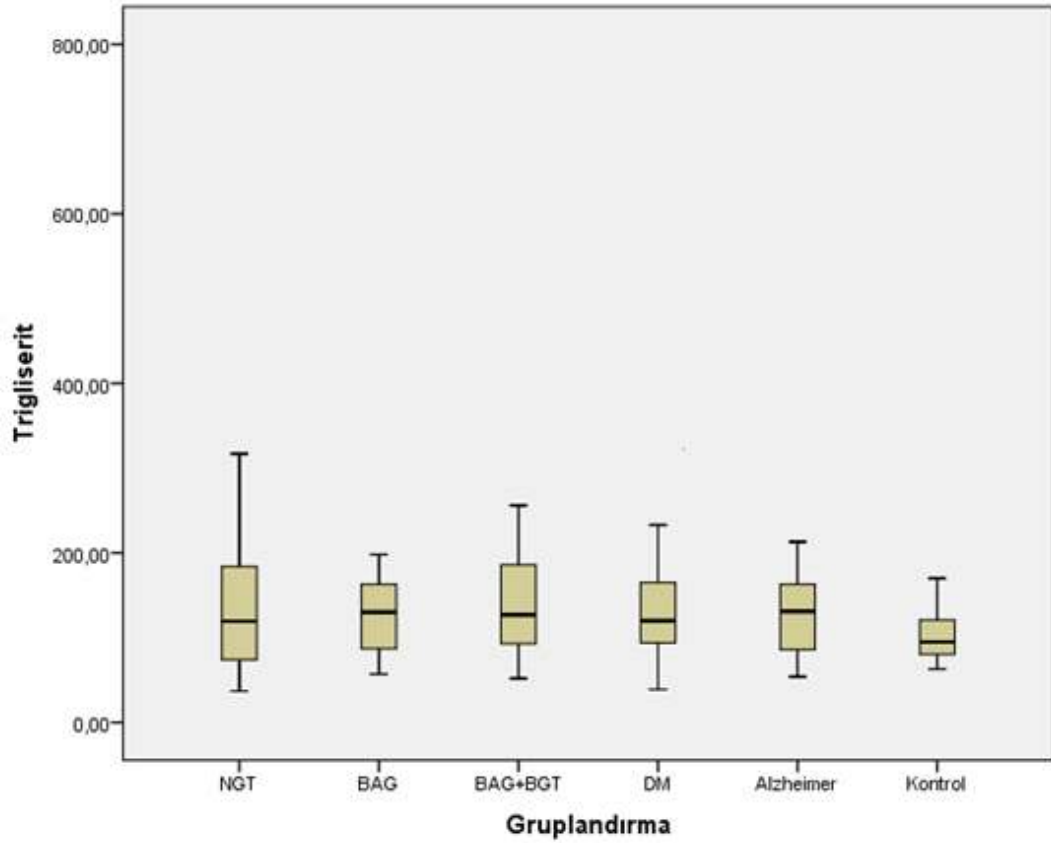
Şekil 25. Gruplar arası VLDL Kolesterol düzey dağılımları (Box plot grafiği)

Non-HDL Kolesterol düzey ortalamaları NGT grubunda $165,4 \pm 31,4$ (min: 104 – max: 228) mg/dL, BAG grubunda $160,9 \pm 42,3$ (min: 68 – max: 261) mg/dL, BAG+BGT grubunda $177,3 \pm 47,8$ (min: 50 – max: 262) mg/dL, DM grubunda $171,2 \pm 38,4$ (min: 99 – max: 280) mg/dL, Alzheimer grubunda $172,7 \pm 52,9$ (min: 66 – max: 281) mg/dL, Kontrol grubunda $133,0 \pm 26,4$ (min: 89 – max: 192) mg/dL olarak bulunmuştur(şekil 26). Post-Hoc Tukey testinde Kontrol grubunda Non-HDL Kolesterol ortalaması; NGT ($p=0,046$), BAG+BGT ($p=0,001$), DM ($p=0,009$) ve Alzheimer ($p=0,006$) grup ortalamalarına göre istatistiksel anlamlı düşük bulunmuştur. Diğer grup kıyaslamalarında istatistiksel anlamlı fark ($p>0,05$) görülmemiştir(tablo 9).



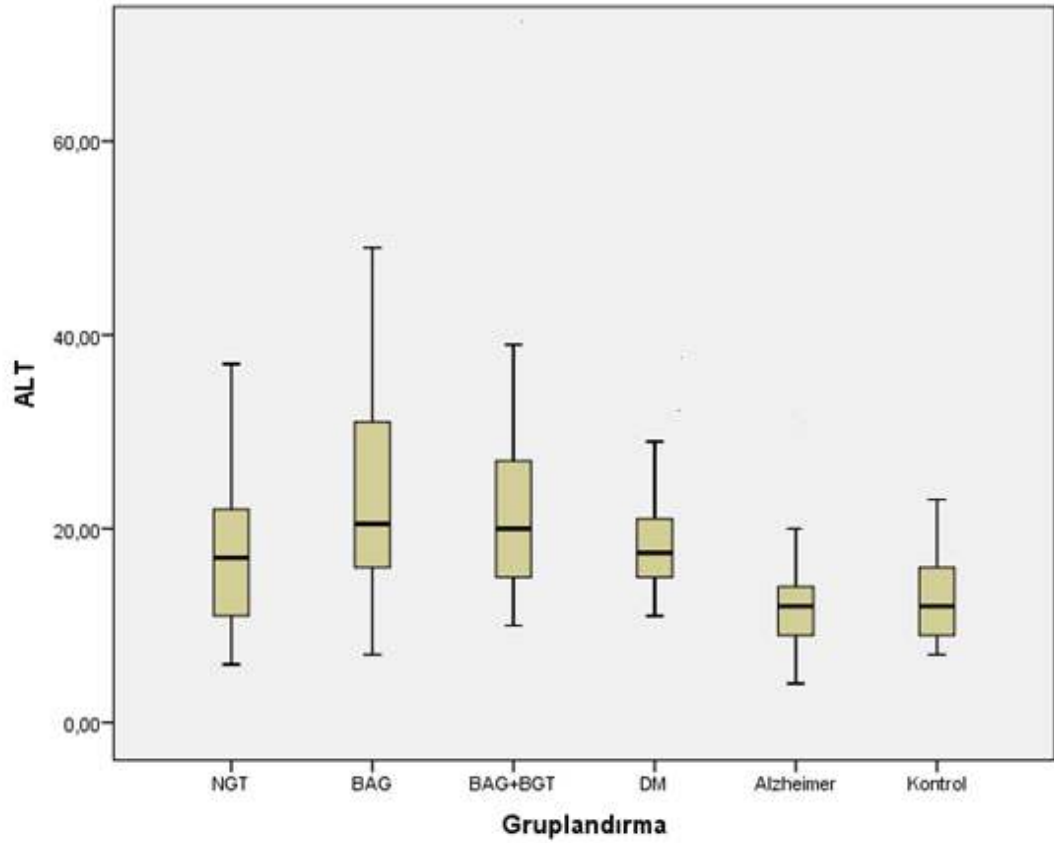
Şekil 26. Gruplar arası Non-HDL Kolesterol düzey dağılımları (Box plot grafiği)

Trigliserit median değerleri NGT grubunda 119,5 (min: 37 – max: 317) mg/dL, BAG grubunda 130 (min: 57 – max: 705) mg/dL, BAG+BGT grubunda 127 (min: 52 – max: 256) mg/dL, DM grubunda 120 (min: 39 – max: 307) mg/dL, Alzheimer grubunda 131 (min: 54 – max: 374) mg/dL, Kontrol grubunda 95 (min: 63 – max: 170) mg/dL olarak bulunmuştur(şekil 27). Trigliserit düzeylerinde Man-Whitney U testinde gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark ($p>0,0033$) görülmemiştir(tablo 10).



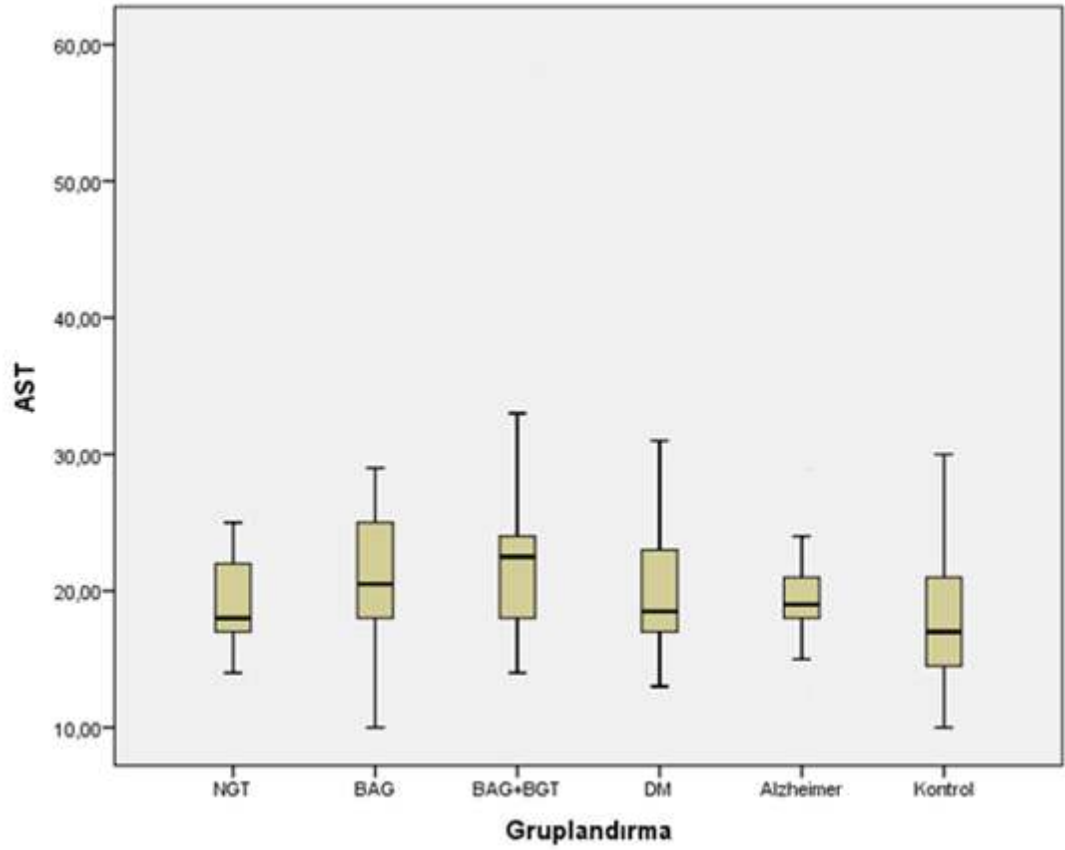
Şekil 27. Gruplar arası Trigliserit düzey dağılımları (Box plot grafiği)

ALT median değerleri NGT grubunda 17 (min: 6 – max: 37) U/L, BAG grubunda 20,5 (min: 7 – max: 63) U/L, BAG+BGT grubunda 20 (min: 10 – max: 70) U/L, DM grubunda 17,5 (min: 11 – max: 61) U/L, Alzheimer grubunda 12 (min: 4 – max: 29) U/L, Kontrol grubunda 12 (min: 7 – max: 33) U/L olarak bulunmuştur(şekil 28). Man-Whitney U testiyle yapılan gruplar arası ALT düzey kıyaslamasında Alzheimer ve Kontrol grubunun ALT düzeylerinin; BAG (sırasıyla $p=0,0001$ ve $p=0,0004$), BAG+BGT (sırasıyla $p=0,0002$ ve $0,0005$) ve DM (sırasıyla $p=0,0008$ ve $p=0,0026$) grubuna göre istatistiksel anlamlı düşük olduğu görülmüştür. Diğer gruplar arası kıyaslamalarda istatistiksel anlamlı fark ($p>0,0033$) görülmemiştir(tablo 10).



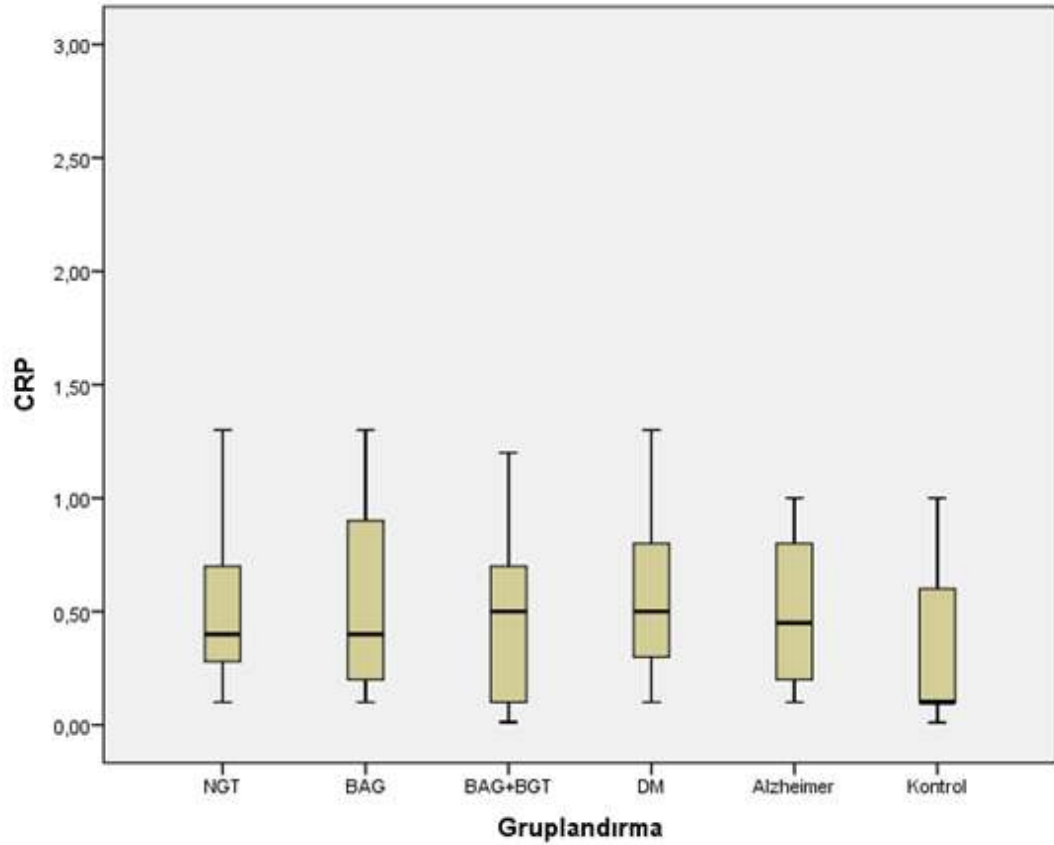
Şekil 28. Gruplar arası ALT düzey dağılımları (Box plot grafiği)

AST düzey ortalamaları NGT grubunda $19,0 \pm 3,5$ (min: 14– max: 25) U/L, BAG grubunda $22,5 \pm 8,7$ (min: 10 – max: 59) U/L, BAG+BGT grubunda $22,7 \pm 8,2$ (min: 14 – max: 56) U/L, DM grubunda $20,8 \pm 7,7$ (min: 13 – max: 50) U/L, Alzheimer grubunda $19,1 \pm 3,4$ (min: 11– max: 27) U/L, Kontrol grubunda $18,0 \pm 4,7$ (min: 10 – max: 30) U/L olarak bulunmuştur(şekil 29). Post-Hoc Tukey testinde AST düzey ortalamalarında gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark görülmemiştir(tablo 9).



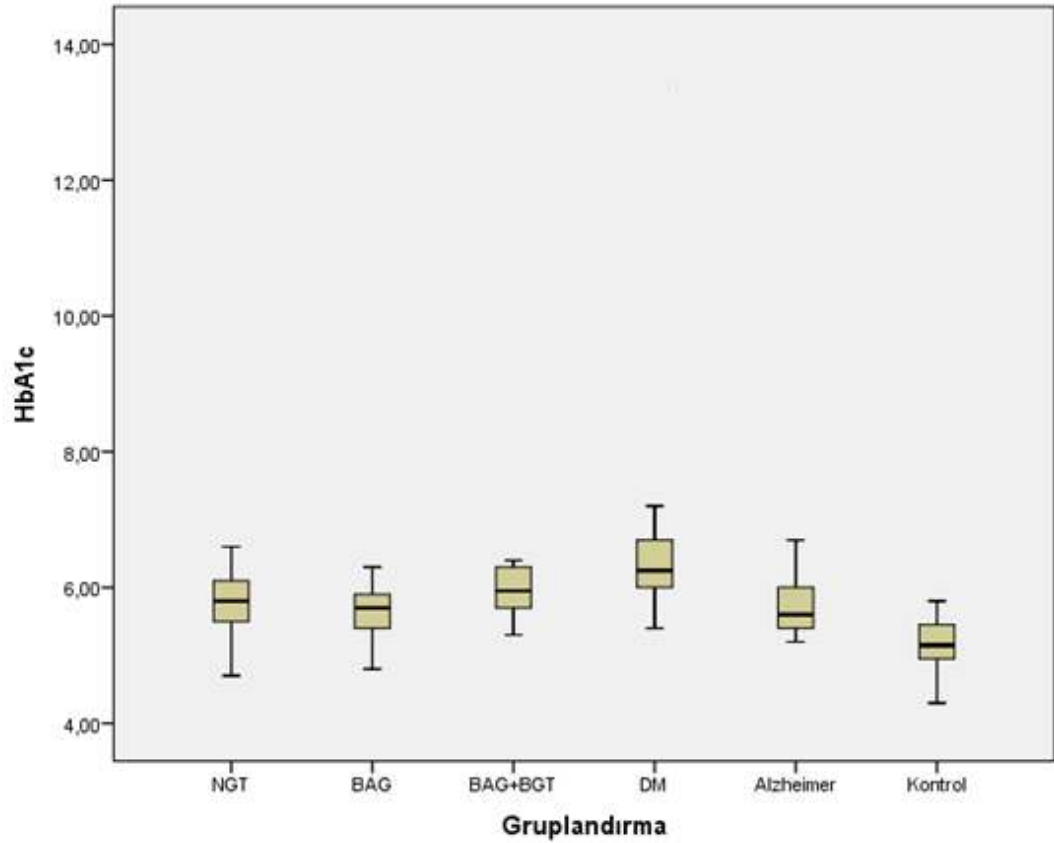
Şekil 29. Gruplar arası AST düzey dağılımları (Box plot grafiği)

CRP median değerleri NGT grubunda 0,40 (min: 0,10 ± max: 1,30) mg/dL, BAG grubunda 0,40 (min: 0,10 - max: 2,80) mg/dL, BAG+BGT grubunda 0,55 (min: 0,01– max: 9,30) mg/dL, DM grubunda 0,50 (min: 0,10– max: 2,00) mg/dL, Alzheimer grubunda 0,50 (min: 0,10 ± 15,10) mg/dL, Kontrol grubunda 0,10 (min: 0,01– max: 1,60) mg/dL olarak tespit edilmiştir(şekil 30). CRP düzeylerinde Man-Whitney U testinde gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark ($p>0,0033$) görülmemiştir(tablo 10).



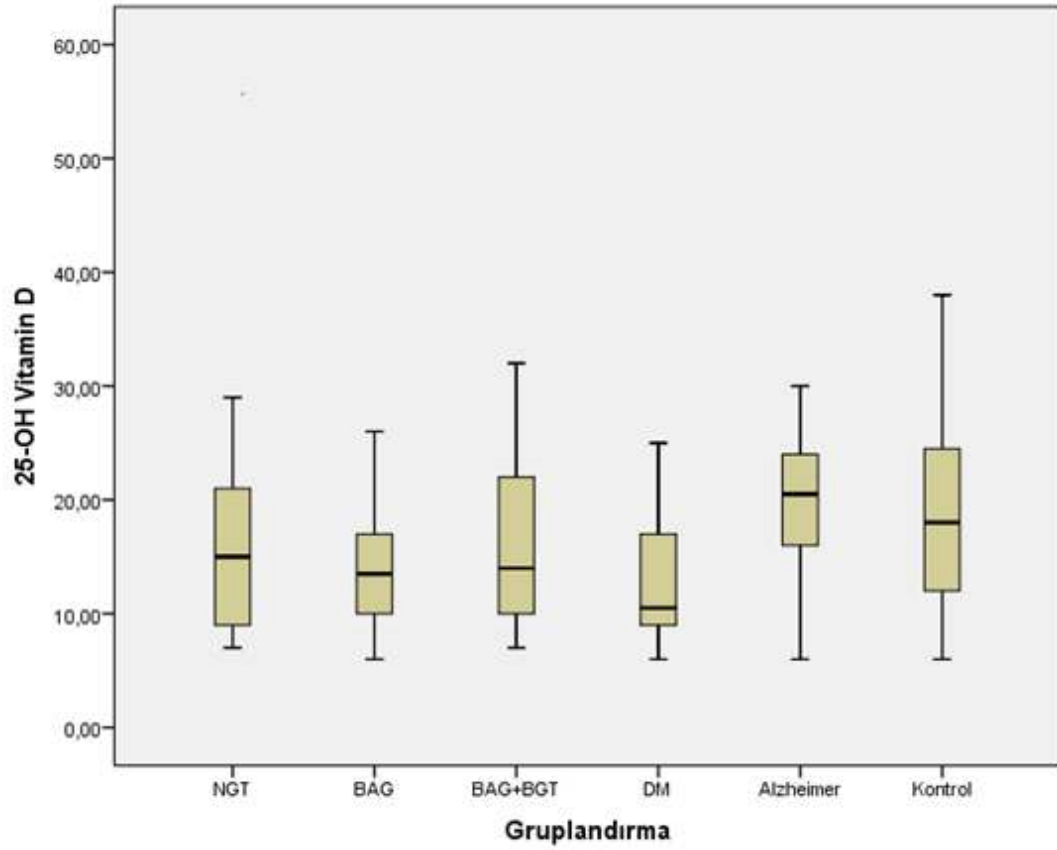
Şekil 30. Gruplar arası CRP düzey dağılımları (Box plot grafiği)

HbA1c median değerleri NGT grubunda % 5,8 (min: 4,7 – max: 6,6), BAG grubunda % 5,7 (min: 4,80 – max: 6,30), BAG+BGT grubunda % 5,95 (min: 5,30 – max: 6,40), DM grubunda % 6,25 (min: 5,40 ± max: 13,0), Alzheimer grubunda % 5,6 (min: 5,20 – max: 8,70), Kontrol grubunda % 5,15 (min: 4,30 – max: 5,80) olarak bulunmuştur(şekil 31). Man-Whitney U testinde gruplar arası HbA1c düzey kıyaslamasında; DM grubunun diğer tüm gruplara göre istatistiksel anlamlı daha yüksek HbA1c düzeyine sahip olduğu (tüm grup ile kıyaslamalarında $p<0,0001$) görülmüştür. Kontrol grubunun ise tüm gruplara göre istatistiksel anlamlı daha düşük HbA1c düzeyine sahip olduğu (tüm grup ile kıyaslamalarında $p<0,0001$) görülmüştür. Diğer grup kıyaslamalarında ise istatistiksel anlamlı fark ($p>0,0033$) görülmemiştir(tablo 10).



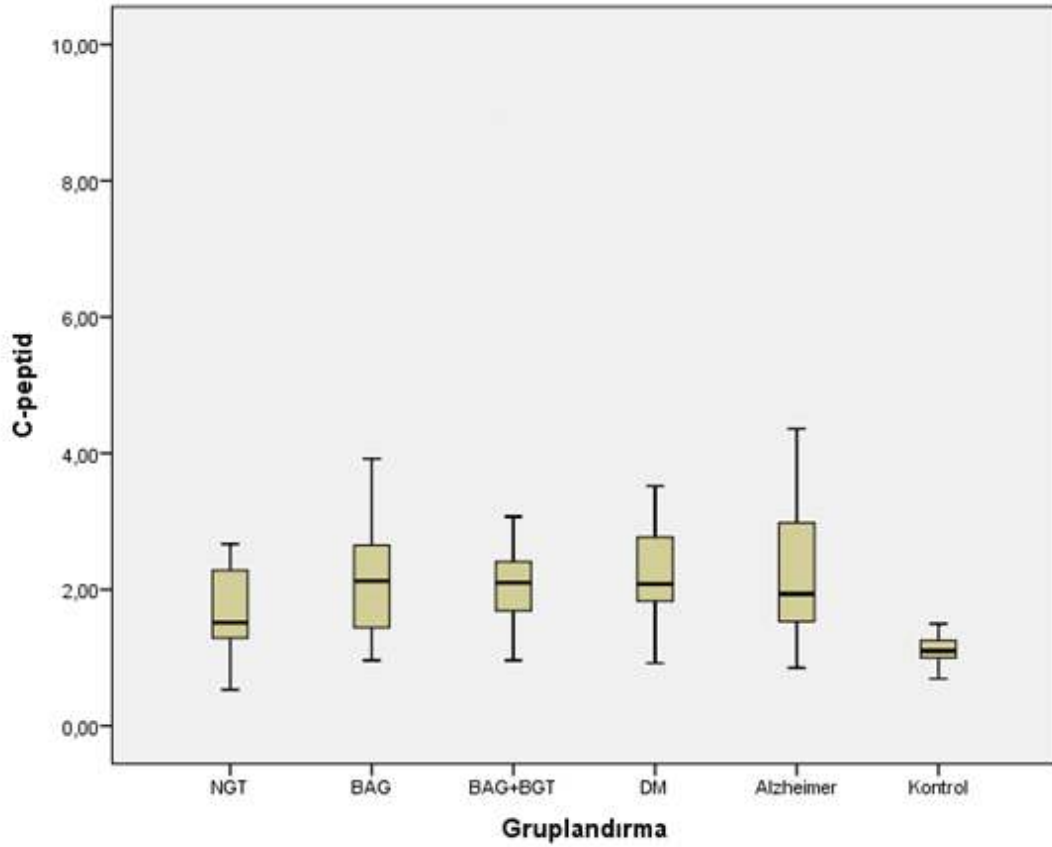
Şekil 31. Gruplar arası HbA1c düzey dağılımları (Box plot grafiği)

25-OH Vitamin D düzey ortalamaları NGT grubunda $16,9 \pm 9,9$ (min: 7 – max: 54) ng/mL, BAG grubunda $14,0 \pm 4,8$ (min: 6 – max: 26) ng/mL, BAG+BGT grubunda $16,5 \pm 7,6$ (min: 7 – max: 32) ng/mL, DM grubunda $12,7 \pm 5,1$ (min: 6 – max: 25) ng/mL, Alzheimer grubunda $20,0 \pm 5,9$ (min: 6 – max: 30) ng/mL, Kontrol grubunda $19,1 \pm 8,9$ (min: 6 – max: 38) ng/mL olarak bulunmuştur(şekil 32). Post-Hoc Tukey testinde 25-OH Vitamin D düzey ortalaması Alzheimer grubunda; BAG ($p=0,044$) ve DM grubuna ($p=0,007$) göre istatistiksel anlamlı daha yüksek bulunmuştur. Kontrol grubunda ise; DM grubuna ($p=0,022$) istatistiksel anlamlı daha yüksek bulunmuştur. Diğer grup kıyaslamalarında istatistiksel anlamlı fark ($p>0,05$) görülmemiştir(tablo 9).



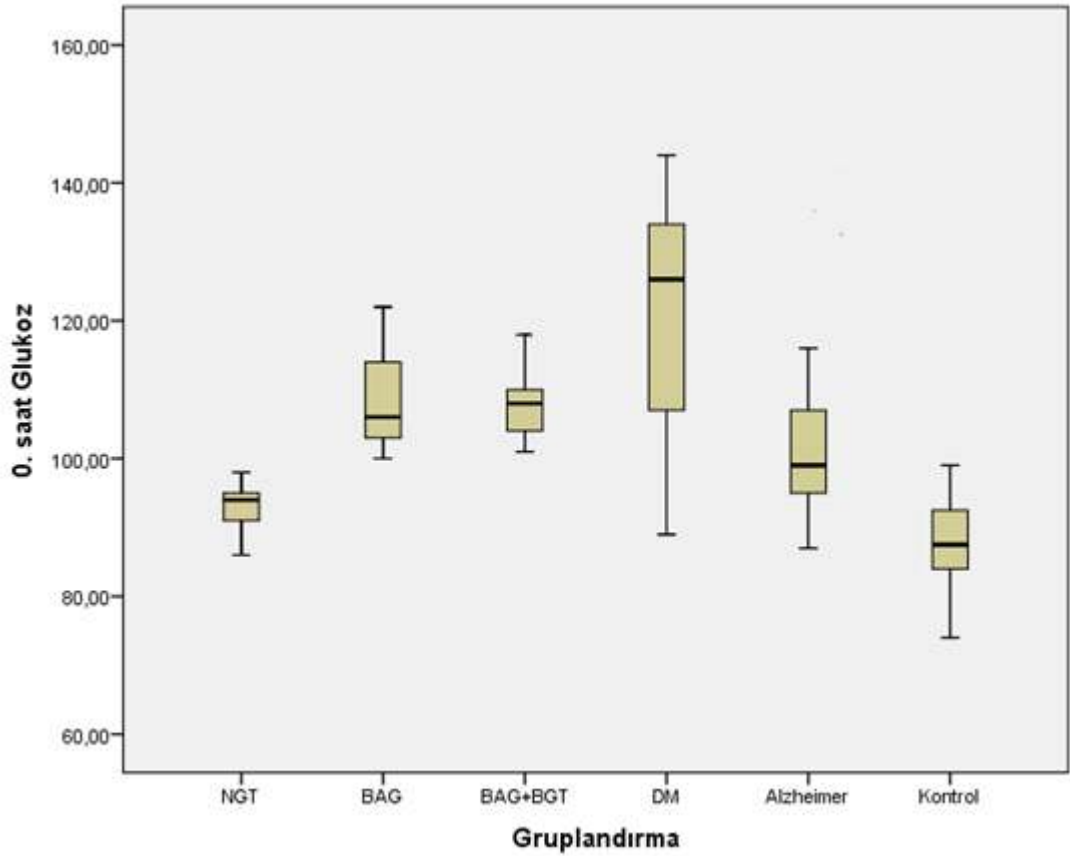
Şekil 32. Gruplar arası 25-OH Vitamin D düzey dağılımları (Box plot grafiği)

C-peptid median değerleri NGT grubunda 1,52 (min: 0,53 – max: 2,67) ng/mL, BAG grubunda 2,13 (min: 0,96 – max: 3,92) ng/mL, BAG+BGT grubunda 2,10 (min: 0,96 – max: 9,00) ng/mL, DM grubunda 2,08 (min: 0,92 – max: 6,30) ng/mL, Alzheimer grubunda 1,93 (min: 0,85 – max: 5,88) ng/mL, Kontrol grubunda 1,10 (min: 0,69 – max: 2,10) ng/mL olarak bulunmuştur(şekil 33). Man-Whitney U testinde C-peptid düzeylerinin; Kontrol grubunda diğer gruplara oranla istatistiksel anlamlı daha düşük (tüm grup ile kıyaslamalarında $p < 0,0001$) olduğu görülmüştür. Diğer grup kıyaslamalarda ise istatistiksel anlamlı fark ($p > 0,0033$) görülmemiştir(tablo 10).



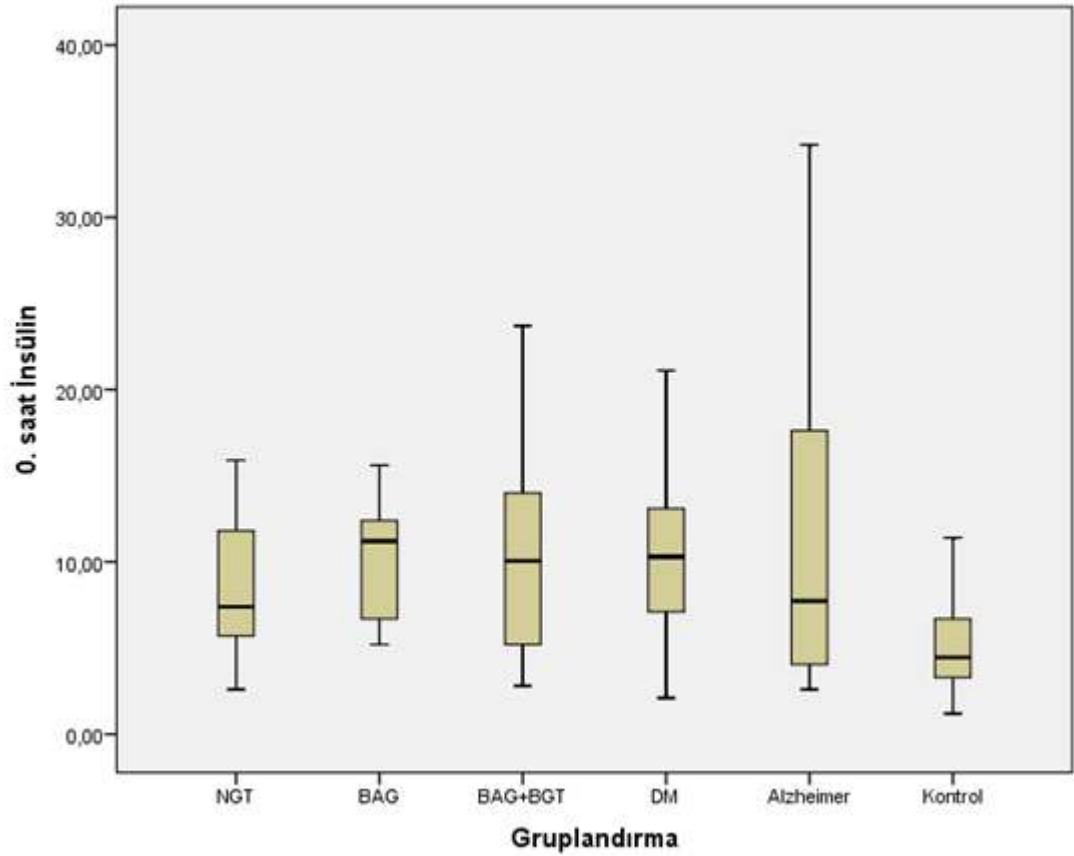
Şekil 33. Gruplar arası C-peptid düzey dağılımları (Box plot grafiği)

Sıfırinci (0.) saat glukoz median değerleri NGT grubunda 94 (min: 78 – max: 98) mg/dL, BAG grubunda 106 (min: 100 – max: 122) mg/dL, BAG+BGT grubunda 108 (min: 101 – max: 124) mg/dL, DM grubunda 126,5 (min: 89 ± max: 177) mg/dL, Alzheimer grubunda 101 (min: 87 – max: 263) mg/dL, Kontrol grubunda 87,5 (min: 74 – max: 99) mg/dL olarak bulunmuştur(şekil 34). Man-Whitney U testinde glukoz düzeylerinin; DM grubunda, diğer gruplardan istatistiksel anlamlı daha yüksek olduğu (BAG+BGT ile $p=0,0022$ ve diğer kalan tüm gruplarla $p<0,0001$) görülmüştür. NGT ve Kontrol grubunun glukoz düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı fark ($p=0,0079$) görülmemiş olup; NGT ve Kontrol grubunun diğer tüm gruplardan istatistiksel anlamlı daha düşük (tüm gruplar ile $p<0,0001$) olduğu görülmüştür. Diğer grup kıyaslamalarında istatistiksel anlamlı fark ($p>0,0033$) görülmemiştir (tablo 10).



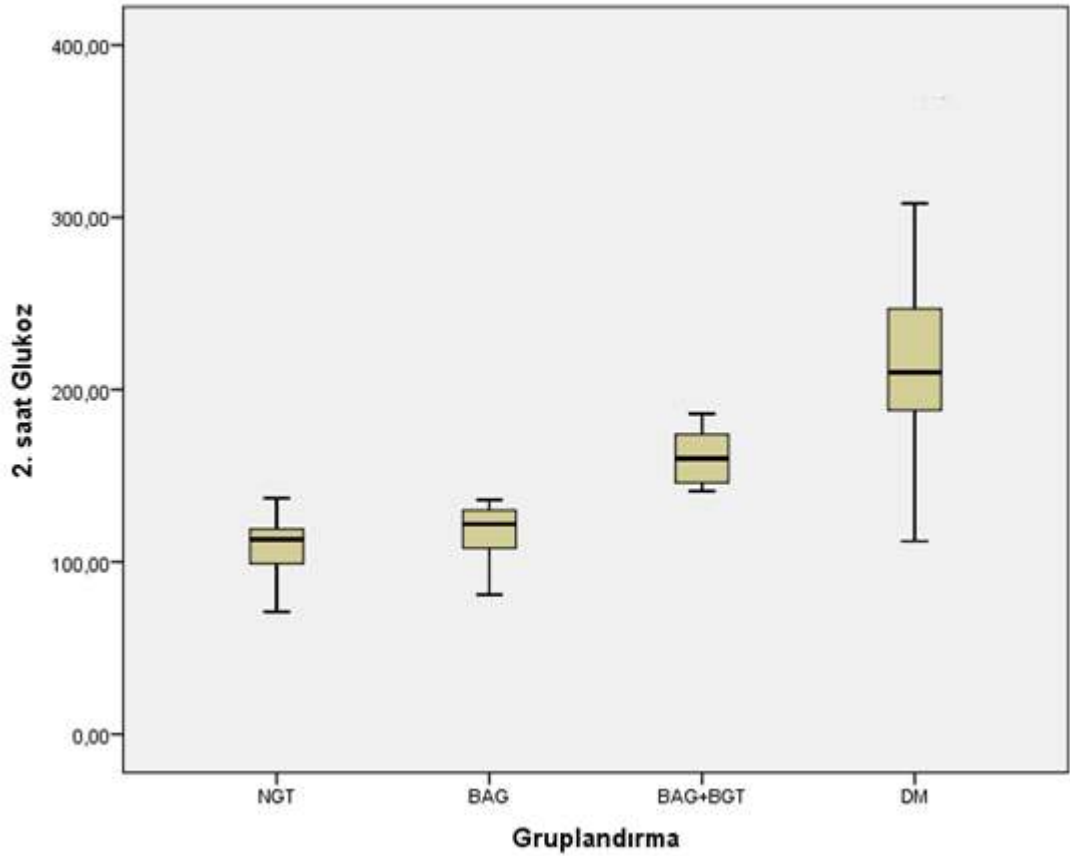
Şekil 34. Gruplar arası 0. saat glukoz düzey dağılımları (Box plot grafiği)

Sıfırinci (0.) saat insülin median değerleri NGT grubunda 7,40 (min: 2,6 – max: 15,9) $\mu\text{IU/mL}$, BAG grubunda 11,20 (min: 5,2 – max: 15,6) $\mu\text{IU/mL}$, BAG+BGT grubunda 10,05 (min: 2,80 – max: 23,7) $\mu\text{IU/mL}$, DM grubunda 10,60 (min: 2,1 – max: 145,7) $\mu\text{IU/mL}$, Alzheimer grubunda 7,72 (min: 2,6 – max: 34,22) $\mu\text{IU/mL}$, Kontrol grubunda 4,45 (min: 1,20 – max: 11,4) $\mu\text{IU/mL}$ olarak bulunmuştur (Şekil 35). Man-Whitney U testinde insülin düzeylerinin; Kontrol grubunda, Alzheimer grubu hariç ($p=0,0040$), NGT ($p=0,0014$), BAG ($p<0,0001$), BAG+BGT ($p=0,0002$) ve DM ($p<0,0001$) gruplarına oranla istatistiksel anlamlı daha düşük olduğu görülmüştür. Diğer grup kıyaslamalarında ise istatistiksel anlamlı fark ($p>0,0033$) görülmemiştir (Tablo 10).



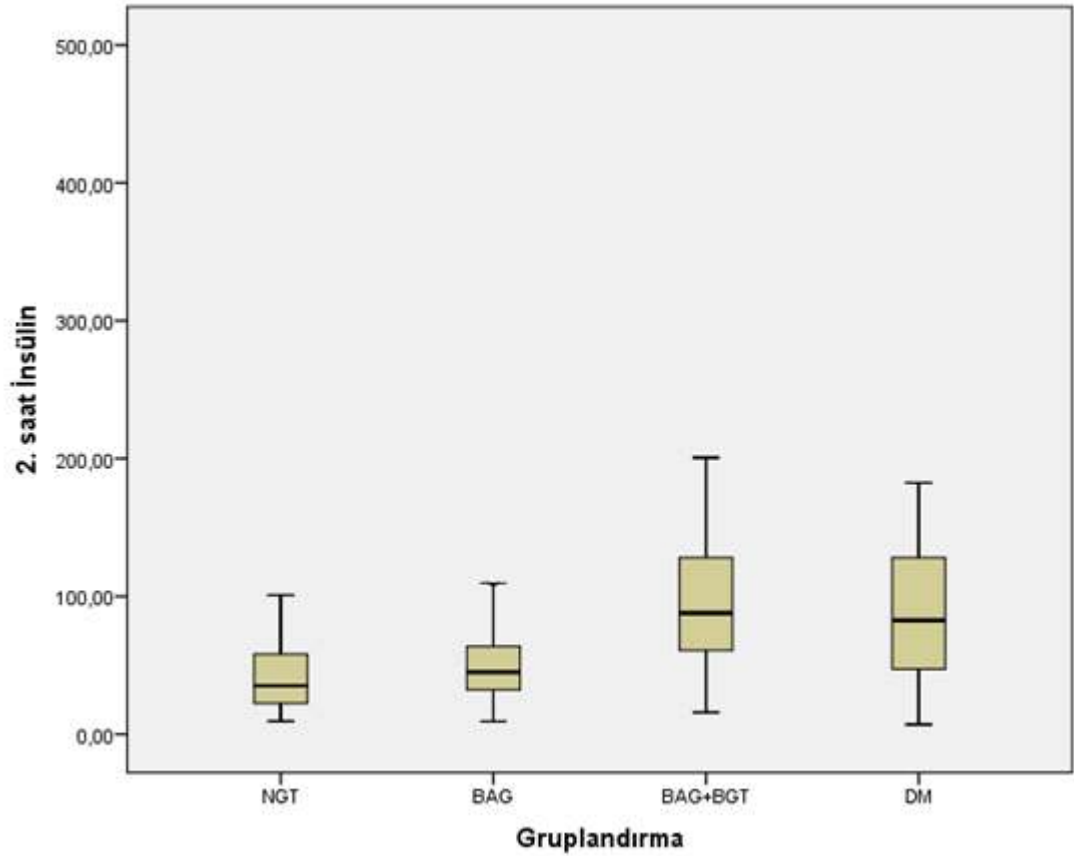
Şekil 35. Gruplar arası 0. saat insülin düzey dağılımları (Box plot grafiği)

İkinci (2.) saat glukoz düzey ortalamaları NGT grubunda $108,5 \pm 16,8$ (min: 71 – max: 137) mg/dL, BAG grubunda $118,4 \pm 14,5$ (min: 81 – max: 136) mg/dL, BAG+BGT grubunda $161,2 \pm 14,9$ (min: 141 – max: 186) mg/dL, DM grubunda $225,3 \pm 82,6$ (min: 112 – max: 518) mg/dL olarak bulunmuştur(şekil 36). Post-Hoc Tukey testinde ikinci saat (2.) glukoz düzey ortalaması DM grubunda; NGT ($p<0,001$), BAG($p<0,001$) ve BAG+BGT ($<0,001$) gruplarına oranla daha yüksek bulunmuştur. BAG+BGT grubunun ortalamaları ise NGT ($p<0,001$) ve BAG ($p<0,001$) grubuna oranla daha yüksek bulunmuştur. NGT ve BAG grupları arasında istatistiksel anlamlı fark ($p=0,843$) görülmemiştir(tablo 9).



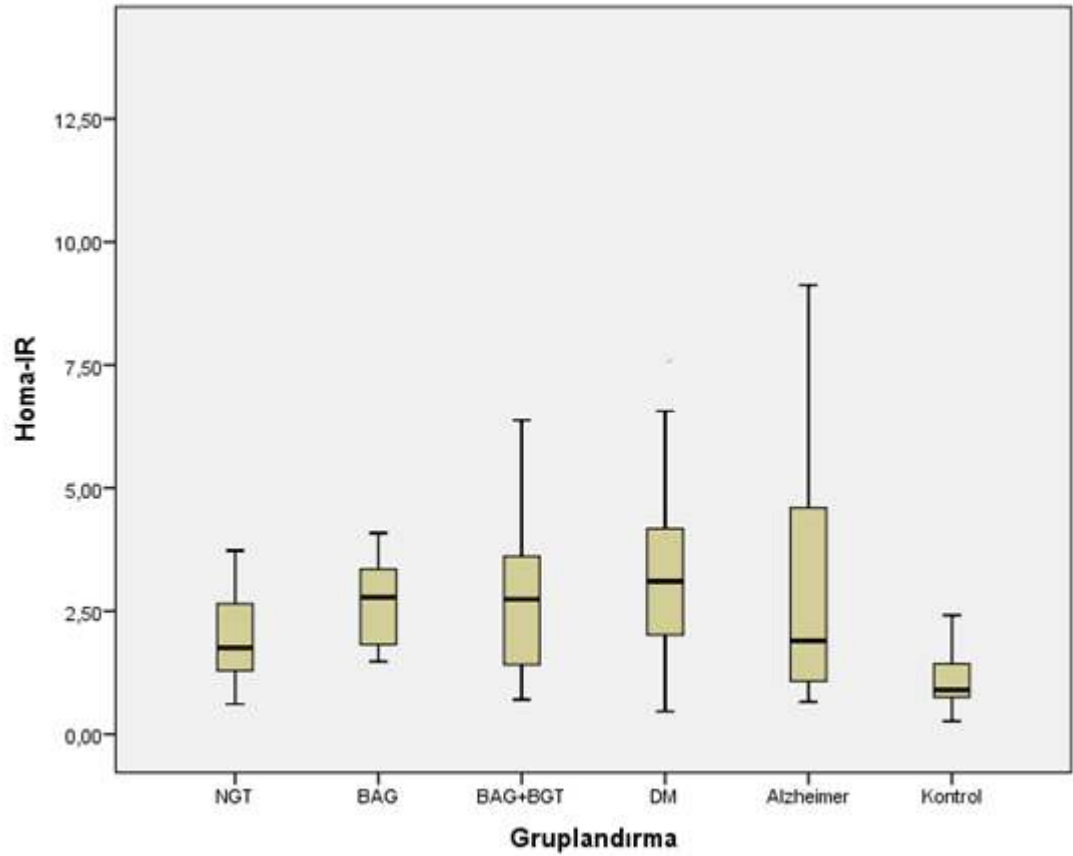
Şekil 36. Gruplar arası 2. saat glukoz düzey dağılımları (Box plot grafiği)

İkinci (2.) saat insülin median değerleri NGT grubunda 35,10 (min: 9,3 – max: 100,9) $\mu\text{IU/mL}$, BAG grubunda 45,05 (min: 9,2 – max: 237,9) $\mu\text{IU/mL}$, BAG+BGT grubunda 87,85 (min: 15,8 – max: 290) $\mu\text{IU/mL}$, DM grubunda 82,75 (min: 7 – max: 1916) $\mu\text{IU/mL}$ olarak bulunmuştur(şekil 37). Man-Whitney U testinde 2.saat insülin düzeylerinde; NGT (sırasıyla $p=0,0001$ ve $p=0,0003$) ve BAG (sırasıyla $p=0,0017$ ve $p=0,0064$) grubunun, BAG+BGT ve DM gruplarına göre istatistiksel anlamlı düşük olduğu görülmüştür. Diğer gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark ($p>0,0083$) bulunmamıştır(tablo 10).



Şekil 37. Gruplar arası 2. saat insülin düzey dağılımları (Box plot grafiği)

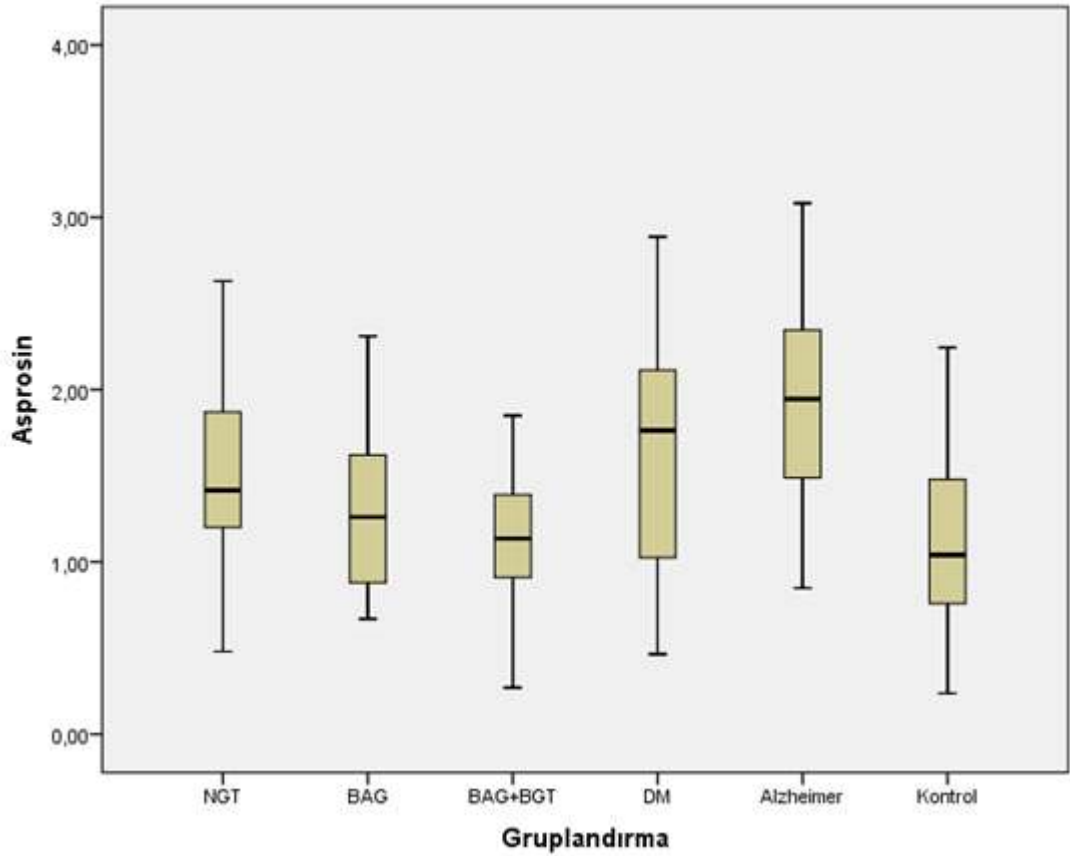
Homa-IR düzey median değerleri NGT grubunda 1,75 (min: 0,61 – max: 3,73), BAG grubunda 2,78 (min: 1,48 – max: 4,08), BAG+BGT grubunda 2,74 (min: 0,71 – max: 6,38), DM grubunda 3,12 (min: 0,46 – max: 35,26), Alzheimer grubunda 1,96 (min: 0,65 – max: 18,53), Kontrol grubunda 0,90 (min: 0,26 – max: 2,42) olarak bulunmuştur(şekil 38). Man-Whitney U testinde Homa-IR düzeyleri, Kontrol grubundaki düzeylerin diğer tüm gruplara kıyasla daha düşük olduğu (NGT için $p=0,0009$, BAG için $p<0,0001$, BAG+BGT için $p<0,0001$, DM için $p<0,0001$ ve Alzheimer için $p=0,0008$) görülmüştür. Ayrıca NGT grubunun, BAG ($p=0,0019$) ve DM ($p=0,0004$) grubuna kıyasla daha düşük olduğu görülmüştür. Diğer grup kıyaslamalarında istatistiksel anlamlı fark ($p>0,0033$) görülmemiştir(tablo 10).



Şekil 38. Gruplar arası Homa-IR düzey dağılımları (Box plot grafiği)

Asprosin düzey ortalamaları NGT grubunda $1,49 \pm 0,57$ (min: 0,48 – max: 2,63) ng/mL, BAG grubunda $1,33 \pm 0,44$ (min: 0,67 – max: 2,31) ng/mL, BAG+BGT grubunda $1,21 \pm 0,52$ (min: 0,27 – max: 2,67) ng/mL, DM grubunda $1,68 \pm 0,67$ (min: 0,47 – max: 2,89) ng/mL, Alzheimer grubunda $1,97 \pm 0,69$ (min: 0,85 – max: 3,76) ng/mL, Kontrol grubunda $1,15 \pm 0,50$ (min: 0,24 – max: 2,24) ng/mL olarak tespit edilmiştir(şekil 39). Post-Hoc Tukey testinde asprosin düzey ortalamaları, Alzheimer grubunda; NGT ($p=0,036$), BAG ($0,001$), BAG+BGT ($p<0,001$) ve Kontrol ($p<0,001$) grubuna göre istatistiksel anlamlı yüksek tespit edilmiştir. DM grubu ise; BAG+BGT ($p=0,042$) ve Kontrol ($p=0,010$) grubuna göre anlamlı yüksek tespit edilmiştir(tablo 10). Diğer grup kıyaslamalarında istatistiksel anlamlı fark ($p>0,05$) görülmemiştir. Alzheimer ve DM ($p=0,471$) grupları arasında ise istatistiksel anlamlı fark gözlenmemiştir. VKİ ve yaş değişkenini kullanarak asprosin değişkenini yordamak amacıyla çok değişkenli doğrusal regresyon analizi yapılmıştır. Analiz sonucunda anlamlı bir

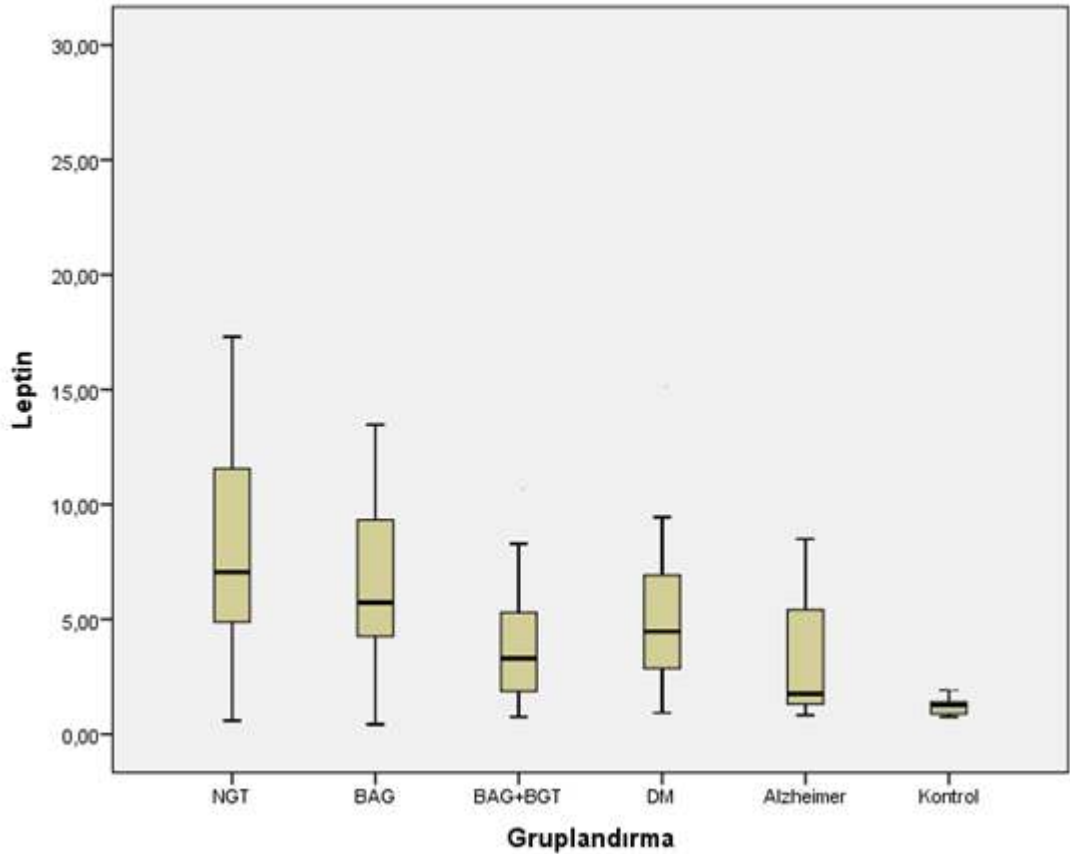
regresyon modeli, $F(2, 155) = 5,30$, $p=0,002$ ve bağımlı değişkendeki varyasyonun %8 'sinin ($R^2_{\text{adjusted}} = 0.08$) bağımsız değişkenler tarafından açıklandığı bulunmuştur. Buna göre yaş değişkeni asprosin düzeylerini olumlu ve anlamlı olarak yordamaktadır, $\beta=0,296$, $t(154)=3,71$, $p<0,001$ olarak bulunmuştur. Asprosinde VKİ değişkeninde ise $p=0,184$ değeri elde edilmiş ve asprosin düzeylerini yordamadığı bulunmuştur (tablo 11). Asprosinin yaş etkisinden arındırmak için gruplar 40-64 yaş ve >65 yaş şeklinde ayrılarak, gruplarda tabakalı analiz gerçekleştirilmiştir. Gruplar arası 40-64 yaş için Kruskal-Wallis değeri $p=0,003$, >65 yaş için $p=0,028$ değeri elde edilmiştir. 40-64 yaşta Mann-Whitney U ile Alzheimer grubunun ikili kıyaslamalarında; NGT grubu ile $p=0,351$, BAG grubu ile $p=0,123$, BAG+BGT grubu ile $p=0,132$ ve Kontrol grubu ile $p=0,0030$ bulunmuştur. >65 yaş grubu Man-Whitney U ile Alzheimer grubunun ikili kıyaslamalarında; NGT grubu ile $p=0,880$, BAG grubu ile $p=0,333$, BAG+BGT grubu ile $p=0,062$ ve Kontrol grubu ile $p=0,001$ bulunmuştur. Sonuçta yaşa göre yapılan tabakalı analizde, yaştan bağımsız olarak da Asprosin düzeylerinin Alzheimer grubunda, Kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı daha yüksek olduğu görülmüştür. Yaşa göre yapılan tabakalı analizde ayrıca, Alzheimer grubu ile NGT, BAG ve BAG+BGT gruplarıyla ise istatistiksel anlamlı fark görülmemiştir.



Şekil 39. Gruplar arası asprosin düzey dağılımları (Box plot grafiği)

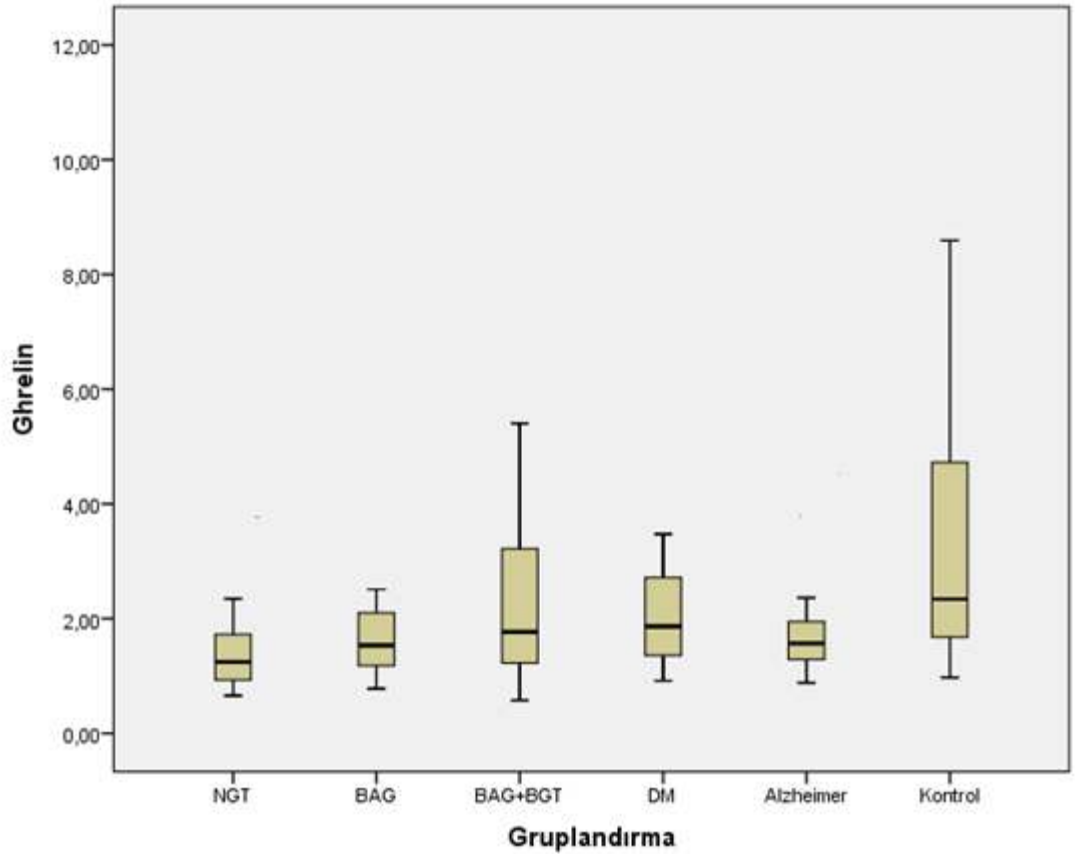
Leptin düzey ortalamaları NGT grubunda $7,92 \pm 4,78$ (min: 0,59 – max: 17,30) pg/mL, BAG grubunda $6,57 \pm 3,59$ (min: 0,43 – max: 13,47) pg/mL, BAG+BGT grubunda $4,28 \pm 3,25$ (min: 0,75 – max: 13,75) pg/mL, DM grubunda $4,98 \pm 3,35$ (min: 0,93 – max: 15,36) pg/mL, Alzheimer grubunda $4,15 \pm 5,87$ (min: 0,83 – max: 28,94) pg/mL, Kontrol grubunda $1,51 \pm 1,21$ (min: 0,75 – max: 6,51) pg/mL olarak tespit edilmiştir(şekil 40). Man-Whitney U testinde gruplar arası kıyaslamada leptin düzeylerinin, Kontrol grubunda diğer gruplardan istatistiksel anlamlı düşük (Alzheimer için $p=0,0017$ ve diğer gruplarla $p<0,0001$) olduğu görülmüştür. NGT ($p=0,0004$) ve BAG grubunun($p=0,0002$), Alzheimer grubundan istatistiksel anlamlı yüksek leptin düzeyleri olduğu görülmüştür(tablo 10). Diğer gruplar arası kıyaslamalarda istatistiksel anlamlı fark ($p>0,0033$) görülmemiştir. VKİ ve yaş değişkenini kullanarak leptin değişkenini yordamak amacıyla çok değişkenli doğrusal regresyon analizi yapılmıştır. Analiz sonucunda anlamlı bir regresyon modeli,

$F(3, 154) = 24,82$, $p < 0,001$ ve bağımlı değişkendeki varyasyonun %31'inin ($R^2_{\text{adjusted}} = 0.31$) bağımsız değişkenler tarafından açıklandığı bulunmuştur. Buna göre VKİ değişkeni leptin düzeylerini olumlu ve anlamlı olarak yordamaktadır, $\beta = 0,465$, $t(154) = 5,52$, $p < 0,001$ olarak bulunmuştur. Leptinde yaş değişkeninde ise $p = 0,777$ değeri elde edilmiş ve leptin düzeylerini yordamadığı bulunmuştur (tablo 12). VKİ etkisinden arındırmak için VKİ=18-25 ve VKİ $\geq$ 25 olan gruplarda tabakalı analiz gerçekleştirilmiştir. VKİ=18-25 olan gruplar arasında sadece Alzheimer ve Kontrol grubu olduğu için; VKİ=18-25 arasında T-test yapılmış ve $p = 0,221$ elde edilmiştir. VKİ dışlanacak olursa leptin düzeylerinde, Alzheimer ve Kontrol grupları arasında istatistiksel anlamlı fark görülmemiştir. VKİ $\geq$ 25 olan gruplarda Kruskal-Wallis testinde $p = 0,237$ değeri edilmiş; gruplar arası fark görülmemiştir. Sonuçta Alzheimer grubundaki leptin düzey yüksekliğinin VKİ ile ilişkili olduğu düşünülmüştür.



Şekil 40. Gruplar arası leptin düzey dağılımları (Box plot grafiği)

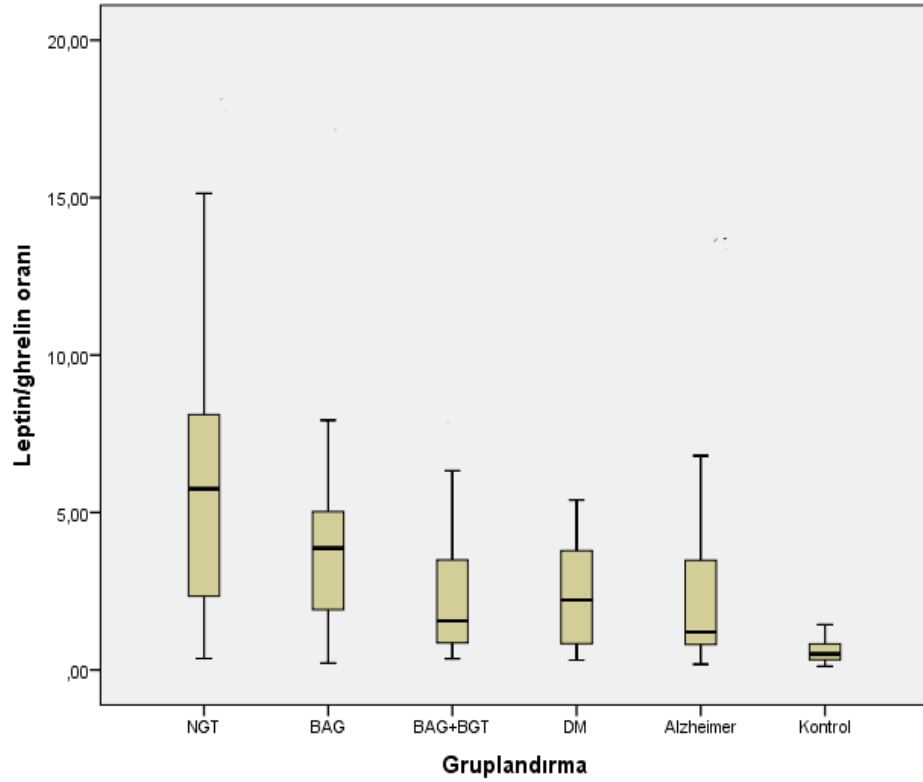
Ghrelin median değerleri NGT grubunda 1,25 (min: 0,66 – max: 8,92) ng/mL, BAG grubunda 1,54 (min: 0,78 – max: 7,49) ng/mL, BAG+BGT grubunda 1,77 (min: 0,58 – max: 11,29) ng/mL, DM grubunda 1,86 (min: 0,92 – max: 9,23) ng/mL, Alzheimer grubunda 1,57 (min: 0,88 – max: 5,25) ng/mL, Kontrol grubunda 2,33 (min: 0,98 – max: 8,59) ng/mL olarak bulunmuştur(şekil 41). Man-Whitney U testinde gruplar arası kıyaslamada Ghrelin düzeyleri; Kontrol grubunun, NGT grubuna oranla istatistiksel anlamlı ($p=0,0003$) yüksek olduğu görülmüştür. Diğer gruplar arası kıyaslamalarda istatistiksel anlamlı fark ($p>0,0033$) görülmemiştir(tablo 10).



Şekil 41. Gruplar arası Ghrelin düzey dağılımları (Box plot grafiği)

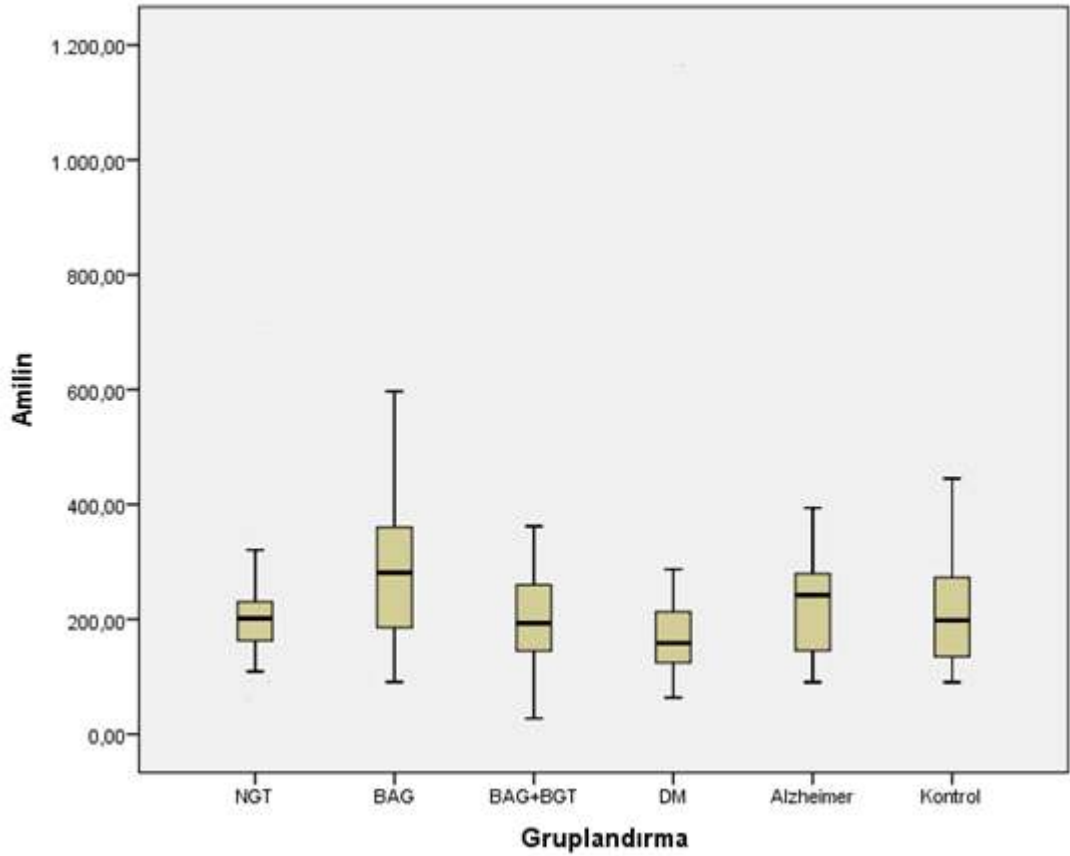
Leptin/ghrelin oran ortalamaları NGT grubunda $6,45 \pm 5,03$ (min:0,36 – max:17,41), BAG grubunda $4,62 \pm 3,95$ (min:0,21 – max:16,48), BAG+BGT grubunda $2,32 \pm 1,97$ (min:0,36 – max:7,81), DM grubunda $2,55 \pm 2,04$ (min:0,31 – max:8,99), Alzheimer grubunda $2,31 \pm 2,76$ (min:0,18 –

max:12,96) ve kontrol grubunda $0,59 \pm 0,3$ (min:0,12 – max:1,44) olarak tespit edilmiştir(şekil 42). One-way ANOVA analizinde ($p<0,001$) gruplar arasında farklılık tespit edilmiştir. Post-hoc Tukey testinde ise NGT grubunun BAG grubu hariç ($p=0,264$) diğer tüm gruplardan istatistiksel anlamlı yüksek ($p<0,001$) olduğu tespit edilmiştir. BAG grubunun ise kontrol grubuna oranla istatistiksel anlamlı ($p<0,001$) yüksek olduğu tespit edilmiştir. Diğer gruplar ile ise arasında fark görülmemiştir(tablo 9).



Şekil 4241. Gruplar arası leptin/ghrelin düzey dağılımları (Box plot grafiği)

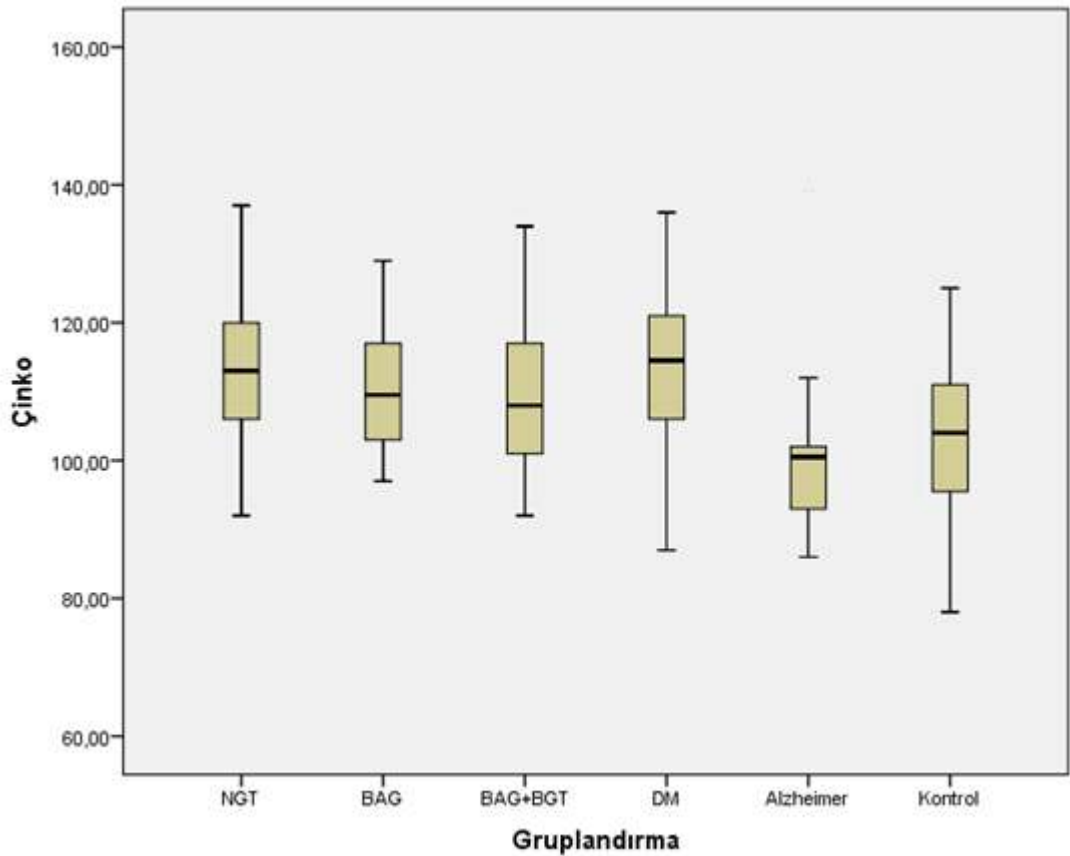
Amilin median değerleri NGT grubunda 201,5 (min: 54,3 – max: 664,6) pg/mL, BAG grubunda 281,1 (min: 91,0 – max: 693,1) pg/mL, BAG+BGT grubunda 202,8 (min: 27,6 – max: 7249,9) pg/mL, DM grubunda 174,7 (min: 63,7 – max: 7812,2) pg/mL, Alzheimer grubunda 242 (min: 90,3 – max: 802,0) pg/mL, Kontrol grubunda 221,8 (min: 90,3 – max: 6888,8) pg/mL olarak bulunmuştur(şekil 43). Amilin düzeylerinde Man-Whitney U testinde gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark ($p>0,0033$) görülmemiştir(tablo 10).



Şekil 4342. Gruplar arası Amilin düzey dağılımları (Box plot grafiği)

Çinko düzey ortalamaları NGT grubunda $114,1 \pm 12,4$ (min: 92 – max: 148) $\mu\text{g/dL}$, BAG grubunda $110,1 \pm 9,7$ (min: 97 – max: 129) $\mu\text{g/dL}$, BAG+BGT grubunda $109,5 \pm 12,6$ (min: 92 – max: 143) $\mu\text{g/dL}$, DM grubunda $112,5 \pm 14,3$ (min: 74 – max: 136) $\mu\text{g/dL}$, Alzheimer grubunda $98,7 \pm 13,1$ (min: 66 – max: 140) $\mu\text{g/dL}$, Kontrol grubunda $102,9 \pm 10,97$ (min: 78 – max: 125) $\mu\text{g/dL}$ olarak bulunmuştur(şekil 44). Post-Hoc Tukey testinde çinko düzey ortalamaları Alzheimer grubunda; NGT($p<0,001$), BAG ($p=0,012$), BAG+BGT ($p=0,021$) ve DM ($p=0,001$) grup ortalamalarına göre istatistiksel anlamlı düşük bulunmuştur. Kontrol grup ortalaması ise; NGT ($p=0,012$) ve DM ($p=0,049$) grup ortalamalarına göre daha düşük olduğu tespit edilmiştir. Kontrol ve Alzheimer grubu arasında ($p=0,812$) ve diğer grup kıyaslamalarında ise anlamlı fark ($p>0,05$) görülmemiştir(tablo 9). VKİ ve yaş değişkenini kullanarak çinko değişkenini yordamak amacıyla çok değişkenli doğrusal regresyon analizi

yapılmıştır. Analiz sonucunda anlamlı bir regresyon modeli, $F(2, 154)= 7,74$, $p<0,001$ ve bağımlı değişkendeki varyasyonun %11 'sinin ($R^2_{\text{adjusted}} = 0.08$) bağımsız değişkenler tarafından açıklandığı bulunmuştur. Buna göre yaş değişkeni çinko düzeylerini olumsuz ve anlamlı olarak yordamaktadır, $\beta=-0,270$, $t(154)=-2,12$, $p<0,035$ olarak bulunmuştur. Çinko düzeylerinde VKİ değişkeninde ise $p=0,882$ değeri elde edilmiş ve çinko düzeylerini yordamadığı bulunmuştur (tablo 13). Yaş için 40-64 yaş ve >65 yaşlarda gruplar arası tabakalı analizler gerçekleştirilmiştir. 40-64 yaş arasında gruplar arası Kruskal-Wallis testinde $p=0,378$, >65 yaş grubunda $p=0,008$ değeri elde edilmiştir. >65 yaş gruplar arası ikili karşılaştırmalarda Mann-Whitney U ile gerçekleştirilmiştir. Alzheimer grubu ile NGT grubunda $p=0,0007$, BAG grubunda $p=0,0095$, BAG+BGT grubunda $p=0,0010$, DM grubunda $p=0,100$ ve Kontrol grubunda $p=0,539$ olarak bulunmuştur. Sonuçta Alzheimer grubunda, NGT ve BAG+BGT grubuna göre yaştan bağımsız olarak, istatistiksel anlamlı düşük çinko düzeyleri olduğu görülmüştür.



Şekil 434. Gruplar arası çinko düzey dağılımları (Box plot grafiği)

Tablo 9. Gruplar arası biyokimyasal veriler ve ANOVA analizi "p" değerleri

	Gruplandırma	Ortalama $\pm$ SD	One-way ANOVA (p değeri)	Yorum (Post-Hoc Tukey)
Kreatinin (mg/dL)	NGT	0,59 $\pm$ 0,11	0,02	e>(a=f), e=b=c=d a=f=b=c=d
	BAG	0,68 $\pm$ 0,22		
	BAG+BGT	0,70 $\pm$ 0,17		
	DM	0,73 $\pm$ 0,40		
	Alzheimer	0,80 $\pm$ 0,38		
	Kontrol	0,58 $\pm$ 0,12		
Total kolesterol (mg/dL)	NGT	222,3 $\pm$ 33,2	0,002	(a=c=d=e)>f f=b a=b=c=d=e
	BAG	218,5 $\pm$ 43,0		
	BAG+BGT	232,1 $\pm$ 52,8		
	DM	228,5 $\pm$ 39,7		
	Alzheimer	229,0 $\pm$ 60,6		
	Kontrol	186,0 $\pm$ 30,4		
LDL-K (mg/dL)	NGT	138,3 $\pm$ 24,7	0,004	(c=d=e)>f f=a=b a=b=c=d=e
	BAG	135,1 $\pm$ 38,7		
	BAG+BGT	149,0 $\pm$ 46,3		
	DM	143,9 $\pm$ 34,2		
	Alzheimer	144,0 $\pm$ 49,1		
	Kontrol	111,2 $\pm$ 25,2		
HDL-K (mg/dL)	NGT	56,9 $\pm$ 11,5	0,723	a=b=c=d=e=f
	BAG	57,6 $\pm$ 11,0		
	BAG+BGT	54,8 $\pm$ 12,3		
	DM	57,3 $\pm$ 13,4		
	Alzheimer	56,3 $\pm$ 14,0		
	Kontrol	53,0 $\pm$ 11,0		
Non-HDL kolesterol (mg/dL)	NGT	165,4 $\pm$ 31,4	0,001	(a=c=d=e)>f f=b a=b=c=d=e
	BAG	160,9 $\pm$ 42,3		
	BAG+BGT	177,3 $\pm$ 47,8		
	DM	171,2 $\pm$ 38,4		
	Alzheimer	172,7 $\pm$ 52,9		
	Kontrol	133,0 $\pm$ 26,4		
AST (U/L)	NGT	19,0 $\pm$ 3,5	0,037	a=b=c=d=e=f
	BAG	22,5 $\pm$ 8,7		
	BAG+BGT	22,7 $\pm$ 8,2		
	DM	20,8 $\pm$ 7,7		
	Alzheimer	19,1 $\pm$ 3,4		
	Kontrol	18,0 $\pm$ 4,7		
WBC (10³µL)	NGT	7,75 $\pm$ 3,32	0,603	a=b=c=d=e=f
	BAG	6,94 $\pm$ 1,78		
	BAG+BGT	7,58 $\pm$ 1,75		
	DM	7,16 $\pm$ 1,57		
	Alzheimer	8,03 $\pm$ 2,26		
	Kontrol	7,33 $\pm$ 3,08		

Tablo 9 devamı	Gruplandırma	Ortalama $\pm$ SD	One-way ANOVA (p değeri)	Yorum (Post-Hoc Tukey)
Hemoglobin (g/dL)	NGT	13,19 $\pm$ 1,23	0,016	c>f
	BAG	13,27 $\pm$ 1,45		a=b=c=d=e
	BAG+BGT	14,23 $\pm$ 1,24		a=b=d=e=f
	DM	14,05 $\pm$ 1,92		
	Alzheimer	13,26 $\pm$ 1,35		
	Kontrol	13,03 $\pm$ 1,73		
Platelet (10 ³ µL)	NGT	284,3 $\pm$ 80,0	0,854	a=b=c=d=e=f
	BAG	265,0 $\pm$ 73,0		
	BAG+BGT	275,3 $\pm$ 60,0		
	DM	269,1 $\pm$ 59		
	Alzheimer	260,4 $\pm$ 90,6		
	Kontrol	282,4 $\pm$ 99,6		
25-OH Vitamin D (ng/mL)	NGT	16,9 $\pm$ 9,9	0,003	e>b
	BAG	14,0 $\pm$ 4,8		(e=f)>d
	BAG+BGT	16,5 $\pm$ 7,6		a=b=c=d
	DM	12,7 $\pm$ 5,1		a=b=c=f
	Alzheimer	20,0 $\pm$ 5,9		a=c=e=f
	Kontrol	19,1 $\pm$ 8,9		
2.saat glukoz (mg/dL)	NGT	108,5 $\pm$ 16,8	<0,001	d>c>(a=b)
	BAG	118,4 $\pm$ 14,5		
	BAG+BGT	161,2 $\pm$ 14,9		
	DM	225,3 $\pm$ 82,6		
Asprosin (ng/mL)	NGT	1,49 $\pm$ 0,57	<0,001	e=d
	BAG	1,33 $\pm$ 0,44		e>(a=b=c)
	BAG+BGT	1,21 $\pm$ 0,52		d>(f=c)
	DM	1,68 $\pm$ 0,67		d=a=b
	Alzheimer	1,97 $\pm$ 0,69		
	Kontrol	1,15 $\pm$ 0,51		
Çinko (µg/dL)	NGT	114,1 $\pm$ 12,4	<0,001	e>(a=b=c=d)
	BAG	110,2 $\pm$ 9,7		f>(a=d)
	BAG+BGT	109,5 $\pm$ 12,6		e=f
	DM	112,5 $\pm$ 14,3		
	Alzheimer	98,7 $\pm$ 13,1		
	Kontrol	102,9 $\pm$ 11,0		
Leptin/ghrelin oranı	NGT	6,45 $\pm$ 5,03	<0,001	a=b
	BAG	4,62 $\pm$ 3,95		a>(c=d=e=f)
	BAG+BGT	2,32 $\pm$ 1,97		b>f
	DM	2,55 $\pm$ 2,04		b=c=d=e
	Alzheimer	2,31 $\pm$ 2,76		
	Kontrol	0,59 $\pm$ 0,3		
p≤0,05 istatistiksel anlamlılık				
*a=NGT, b=BAG, c=BAG+BGT, d=DM, e=Alzheimer, f=Kontrol				

Tablo 10. Gruplar arası biyokimyasal veriler ve Kruskal-Wallis analizi "p" değerleri

Parametreler	Gruplandırma	Median (Min-Max)	Kruskal-Wallis (p değeri)	Yorum (Mann-Whitney U)
VLDL-K (mg/dL)	NGT	24 (11-63)	0,209	a=b=c=d=e=f
	BAG	26 (11-141)		
	BAG+BGT	25,5 (10-51)		
	DM	24 (8-61)		
	Alzheimer	26 (11-75)		
	Kontrol	19 (13-54)		
Trigliserit (mg/dL)	NGT	119,5 (37-317)	0,132	a=b=c=d=e=f
	BAG	130 (57-705)		
	BAG+BGT	127 (52-256)		
	DM	120 (39-307)		
	Alzheimer	131 (54-374)		
	Kontrol	95 (63-170)		
ALT (U/L)	NGT	17 (6-37)	<0,001	a=b=c=d (b=c=d)>(e=f) a=e=f
	BAG	20,5 (7-63)		
	BAG+BGT	20 (10-70)		
	DM	17,5 (11-61)		
	Alzheimer	12 (4-29)		
	Kontrol	12 (7-33)		
CRP (mg/dL)	NGT	0,40 (0,10-1,30)	0,05	a=b=c=d=e=f
	BAG	0,40 (0,10-2,80)		
	BAG+BGT	0,55 (0,01-9,30)		
	DM	0,50 (0,10-2,00)		
	Alzheimer	0,50 (0,10-15,10)		
	Kontrol	0,10 (0,01-1,60)		
HbA1c (%)	NGT	5,8 (4,7-6,6)	<0,001	d>(a=b=e)>f (c=d=e)>f
	BAG	5,7 (4,8-6,3)		
	BAG+BGT	5,95 (5,3-64)		
	DM	6,25 (5,4-13)		
	Alzheimer	5,6 (5,2-8,7)		
	Kontrol	5,2 (4,3-5,8)		
C-peptid (ng/mL)	NGT	1,52 (0,53-2,67)	<0,001	(a=b=c=d=e)>f
	BAG	2,13 (0,96-3,92)		
	BAG+BGT	2,10 (0,96-9,00)		
	DM	2,08 (0,92-6,30)		
	Alzheimer	1,94 (0,85-5,88)		
	Kontrol	1,10 (0,69-2,10)		

Tablo 10 devamı	Gruplandırma	Median (Min-Max)	Kruskal-Wallis (p değeri)	Yorum (Mann-Whitney U)
0. saat glukoz (mg/dL)	NGT	94 (78-98)	<0,001	d>(b=c=e)>(a=f)
	BAG	106 (100-122)		
	BAG+BGT	108 (101-124)		
	DM	126,5 (89-177)		
	Alzheimer	101 (87-263)		
	Kontrol	87,5 (74-99)		
0. saat insülin (µIU/mL)	NGT	7,40 (2,60-15,90)	<0,001	(a=b=c=d)>(f) e=f a=b=c=d=e
	BAG	11,20 (5,20-15,60)		
	BAG+BGT	10,1 (2,80-23,70)		
	DM	10,60 (2,10-145,70)		
	Alzheimer	7,73 (2,60-34,22)		
	Kontrol	4,45 (1,20-11,40)		
2. saat insülin (µIU/mL)	NGT	35,10 (9,30-100,90)	<0,001	(d=c)>(a=b)
	BAG	45,10 (9,2-237,9)		
	BAG+BGT	87,90 (15,80-290,0)		
	DM	82,80 (7,0-1916,0)		
Homa-IR	NGT	1,75 (0,61-3,73)	<0,001	(a=c=e)>f (d=c=e)>f (b=d)>a d>a>f
	BAG	2,78 (1,48-4,08)		
	BAG+BGT	2,74 (0,71-6,38)		
	DM	3,12 (0,46-35,26)		
	Alzheimer	1,96 (0,65-18,53)		
	Kontrol	0,90 (0,26-2,42)		
Leptin (pg/mL)	NGT	7,05 (0,59-17,3)	<0,001	b>e>f a=c=d=e b=c=d
	BAG	5,73 (0,43-13,47)		
	BAG+BGT	3,31 (0,75-13,75)		
	DM	4,47 (0,93-15,36)		
	Alzheimer	1,76 (0,83-28,94)		
	Kontrol	1,26 (0,75-6,51)		
Ghrelin (ng/mL)	NGT	1,25 (0,66-8,92)	0,002	f>a a=b=c=d=e b=c=d=e=f
	BAG	1,54 (0,78-7,49)		
	BAG+BGT	1,77 (0,58-11,29)		
	DM	1,86 (0,92-9,23)		
	Alzheimer	1,57 (0,88-5,25)		
	Kontrol	2,34 (0,98-8,59)		
Amilin (pg/mL)	NGT	201,5 (54,3-664,6)	0,134	a=b=c=d=e=f
	BAG	281,1 (91-693,1)		
	BAG+BGT	202,8 (27,6-7249,9)		
	DM	174,7 (63,7-7812,2)		
	Alzheimer	242 (90,3-802)		
	Kontrol	221,8 (90,3-6888,8)		
p≤0,05 istatistiksel anlamlılık				
*a=NGT, b=BAG, c=BAG+BGT, d=DM, e=Alzheimer, f=Kontrol				

Tablo 11.Asprosin düzeyleri ile yaş ve VKİ arasında çoklu doğrusal regresyon analizi

	B	Std. Error	t	p değeri
Yaş	,015	,004	3,713	<0,001
VKİ	,015	,011	1,336	0,184
p≤0,05 istatistiksel anlamlılık				

Tablo 12.. Leptin düzeyleri ile yaş ve VKİ arasında çoklu doğrusal regresyon analizi

	B	Std. Error	t	p değeri
Yaş	,007	,024	,284	0,777
VKİ	,371	,067	5,522	<0,001
p≤0,05 istatistiksel anlamlılık				

Tablo 13.Çinko düzeyleri ile yaş ve VKİ arasında çoklu doğrusal regresyon analizi

	B	Std. Error	t	p değeri
Yaş	-0,185	0,084	-2,21	0,029
VKİ	0,007	0,233	0,031	0,975
p≤0,05 istatistiksel anlamlılık				

4.3.Korelasyon Analizleri

Cinsiyetin diğer değişkenlerle olan ilişkisinin belirlenmesinde Nokta Çift Serili Korelasyon analizi gerçekleştirilmiştir. Analiz öncesi cinsiyetler arası varyansların homojenitesine One-way ANOVA ile bakıldı. Cinsiyetlerde Kreatinin ($p<0,039$) ve leptinin ($p<0,001$) homojen dağılmadığı görülmüştür. Ayrıca cinsiyetler arası değişkenlerde normalite testi gerçekleştirilmiştir ve boy, kilo, bel çevresi, bel-kalça oranı, Total kolesterol, LDL-K, Non-HDL kolesterol, Hemoglobin, asprosin ve çinko değişkenleri dışındaki değişkenlerin normal dağılıma uymadığı görülmüştür. Sonuçta; cinsiyet için yapılan korelasyon analizlerinde bu durumların da göz önüne alınarak değerlendirilmesi gerekmektedir. Ayrıca cinsiyet harici değişkenler için; normal dağılım gösteren değişkenlerde Pearson korelasyon, normal dağılım göstermeyen değişkenlerde ise Spearman korelasyon yapılmış ve tüm korelasyon verileri birlikte tablolastırılmıştır.

Tüm gruplarla birlikte yapılan korelasyon analizlerinde istatistiksel anlamlı olarak; erkek cinsiyet ve VLDL-K, Trigliserit, ALT, C-peptid, 2.saat glukoz düzeyleriyle zayıf düzey pozitif korelasyon, bel çevresi, kreatinin, leptin düzeyleriyle orta düzey pozitif korelasyon ve bel-kalça oranlarıyla istatistiksel anlamlı olarak iyi düzey pozitif korelasyon bulunmuştur(tablo 14).

Yaş ile kilo, VKİ, çinko düzeyleriyle zayıf düzey negatif, kalça çevresi, ALT düzeyleriyle orta düzey negatif istatistiksel anlamlı korelasyon bulunmuştur. Yaş ile non-HDL kolesterol, 25-OH vitamin D, C-peptid, 2.saat insülin düzeyleriyle hafif düzey pozitif, Kreatinin, asprosinin düzeyleriyle orta düzey pozitif istatistiksel anlamlı olarak korelasyon bulunmuştur(tablo 14).

VKİ ile diyastolik tansiyon, bel-kalça oranı, trigliserit, C-peptid, çinko düzeyleriyle zayıf düzey pozitif, bel-kalça oranı, CRP, HbA1c, düzeyleriyle orta düzey pozitif, 0.saat glukoz, 0.saat insülin, Homa-IR, leptin düzeyleriyle iyi düzey pozitif, bel çevresi, kalça çevresiyle ile çok iyi düzey istatistiksel anlamlı pozitif korelasyon tespit edilmiştir. VKİ ve yaş, Ghrelin düzeyleriyle istatistiksel anlamlı zayıf düzey negatif korelasyon tespit edilmiştir.

Bel çevresi ile diyastolik tansiyon, Kreatinin, VLDL-K, Trigliserit, AST, WBC, Hemoglobin, 2.saat insülin, çinko düzeyleriyle zayıf düzey pozitif, erkek cinsiyet, ALT, CRP, HbA1c, C-peptid, 0.saat glukoz, leptin düzeyleriyle orta düzey pozitif korelasyon, kalça çevresi, bel-kalça oranı, 0.saat insülin düzeyleriyle iyi düzey pozitif korelasyon, kilo, VKİ ile çok iyi düzey pozitif istatistiksel anlamlı korelasyonlar bulunmuştur. Bel çevresi ve HDL-K, Ghrelin düzeyleriyle istatistiksel anlamlı zayıf düzey negatif korelasyon bulunmuştur(tablo 14).

Bel-kalça oranı ile sistolik, diyastolik tansiyonlar, VLDL-K, Trigliserit, WBC, Hemoglobin, CRP, 0.saat glukoz, Ghrelin ile zayıf düzey pozitif, boy, VKİ, Kreatinin, ALT, C-peptid, 0.saat insülin, 2.saat insülin, Homa-IR düzeyleriyle orta düzey pozitif, erkek cinsiyet, kiloyla iyi düzey pozitif istatistiksel anlamlı korelasyonlar tespit edilmiştir. Bel-kalça oranı ve Ghrelin düzeyleriyle zayıf düzey negatif, HDL-K ile orta düzey negatif istatistiksel anlamlı korelasyon bulunmuştur(tablo 14).

Tablo 14. Antropometrik ve Tansiyon Ölçüm Verilerinin Diğer Değişkenlerle Korelasyon Analizi

Parametreler		Erkek Cinsiyet	Yaş	Boy	Kilo	VKİ	Sistolik TA	Diastolik k TA	Bel çevresi	Kalça çevresi	Bel-kalça oranı
Yaş	r	0,112									
	p	0,160									
Boy	r	0,653	-0,036								
	p	0,000	0,657								
Kilo	r	0,350	-0,173	0,436							
	p	<0,001	0,030	<0,001							
VKİ	r	0,045	-0,166	-0,078	0,859						
	p	0,572	0,037	0,330	<0,001						
Sistolik basınç	r	0,124	0,303	0,068	0,069	0,038					
	p	0,121	<0,001	0,396	0,389	0,639					
Diastolik basınç	r	-0,016	0,199	0,032	0,160	0,175	0,364				
	p	0,844	0,012	0,691	0,044	0,028	<0,001				
Bel çevresi	r	0,301	-0,091	0,231	0,876	0,841	0,078	0,206			
	p	<0,001	0,254	0,003	<0,001	<0,001	0,331	0,009			
Kalça çevresi	r	-0,067	-0,274	-0,066	0,720	0,841	-0,124	0,125	0,702		
	p	0,403	<0,001	0,410	<0,001	<0,001	0,121	0,116	<0,001		
Bel-kalça oranı	r	0,557	0,135	0,380	0,532	0,374	0,232	0,181	0,700	0,013	
	p	<0,001	0,091	<0,001	<0,001	<0,001	0,003	0,023	<0,001	0,868	
Kreatinin	r	0,485	0,270	0,319	0,192	0,033	0,172	0,103	0,195	-0,049	0,318
	p	<0,001	0,001	<0,001	0,016	0,683	0,030	0,199	0,014	0,544	<0,001
Total kolesterol	r	-0,134	0,159	-0,184	0,028	0,126	0,042	-0,062	0,028	0,068	-0,039
	p	0,093	0,046	0,021	0,722	0,114	0,602	0,438	0,727	0,399	0,631
LDL-K	r	-0,074	0,164	-0,140	0,034	0,109	0,029	-0,057	0,034	0,056	-0,011
	p	0,355	0,040	0,080	0,669	0,171	0,715	0,479	0,670	0,486	0,889
HDL-K	r	-0,496	-0,052	-0,393	-0,214	-0,013	-0,020	-0,049	-0,204	0,028	-0,335
	p	<0,001	0,518	<0,001	0,007	0,870	0,804	0,538	0,010	0,727	<0,001
VLDL-K**	r	0,184	0,115	0,068	0,199	0,151	0,073	-0,079	0,187	0,077	0,226
	p	0,021	0,152	0,396	0,012	0,058	0,364	0,322	0,018	0,337	0,004
Trigliserit**	r	0,164	0,114	0,041	0,192	0,164	0,074	-0,083	0,190	0,095	0,213
	p	0,040	0,152	0,606	0,016	0,040	0,354	0,298	0,017	0,233	0,007
Non-HDL kolesterol	r	-0,003	0,188	-0,088	0,092	0,141	0,051	-0,054	0,089	0,066	0,053
	p	0,972	0,018	0,269	0,251	0,077	0,523	0,503	0,268	0,413	0,505
ALT**	r	0,197	-0,250	0,149	0,428	0,370	-0,018	-0,121	0,378	0,286	0,250
	p	0,013	0,002	0,061	<0,001	<0,001	0,825	0,130	<0,001	<0,001	0,002
AST	r	0,136	-0,052	0,076	0,243	0,222	0,128	-0,061	0,241	0,183	0,145
	p	0,087	0,519	0,344	0,002	0,005	0,110	0,445	0,002	0,022	0,070

Tablo 14 devamı		Erkek Cinsiyet	Yaş	Boy	Kilo	Vki	Sistolik TA	Diastolik TA	Bel çevresi	Kalça çevresi	Bel-kalça oranı
WBC	r	0,110	0,052	0,048	0,043	0,012	0,049	-0,029	0,087	-0,030	0,148
	p	0,168	0,519	0,546	0,596	0,878	0,544	0,718	0,278	0,704	0,063
Hemoglobin	r	0,342	-0,017	0,209	0,232	0,140	-0,028	-0,007	0,192	0,097	0,180
	p	<0,001	0,829	0,008	0,003	0,079	0,724	0,928	0,016	0,228	0,024
Platelet	r	-0,165	-0,136	-0,112	-0,129	-0,084	0,039	0,080	-0,071	-0,033	-0,070
	p	0,038	0,087	0,160	0,107	0,296	0,625	0,320	0,373	0,682	0,380
CRP**	r	-0,005	0,010	-0,018	0,277	0,292	0,026	0,174	0,310	0,240	0,172
	p	0,948	0,899	0,825	<0,001	<0,001	0,745	0,028	<0,001	0,002	0,031
HbA1c**	r	0,023	0,007	-0,076	0,347	0,388	0,044	0,150	0,317	0,359	0,127
	p	0,771	0,934	0,346	<0,001	<0,001	0,580	0,060	<0,001	<0,001	0,113
25-OH vitamin D	r	0,116	0,219	0,198	-0,033	-0,155	0,005	-0,023	-0,127	-0,210	0,058
	p	0,147	0,006	0,012	0,682	0,052	0,947	0,775	0,112	0,008	0,466
C-peptid**	r	0,198	0,117	0,104	0,487	0,450	0,221	0,169	0,527	0,322	0,387
	p	0,013	0,142	0,192	<0,001	<0,001	0,005	0,034	<0,001	<0,001	<0,001
0.saat glukoz**	r	0,041	-0,018	-0,020	0,441	0,461	0,128	0,231	0,450	0,414	0,218
	p	0,611	0,819	0,807	<0,001	<0,001	0,108	0,004	<0,001	<0,001	0,006
0.saat insülin**	r	0,060	-0,115	0,033	0,509	0,523	0,092	0,105	0,587	0,417	0,369
	p	0,458	0,149	0,683	<0,001	<0,001	0,253	0,191	<0,001	<0,001	<0,001
2.saat glukoz	r	0,197	0,010	0,027	0,024	0,021	0,047	-0,163	-0,006	0,026	-0,020
	p	0,046	0,918	0,784	0,806	0,831	0,637	0,098	0,956	0,795	0,842
2.saat insülin**	r	0,168	0,200	-0,002	0,038	0,029	0,031	-0,039	0,222	-0,047	0,270
	p	0,088	0,042	0,985	0,701	0,773	0,755	0,693	0,024	0,636	0,006
Homa-IR**	r	0,075	-0,099	0,036	0,544	0,555	0,120	0,129	0,611	0,448	0,378
	p	0,346	0,216	0,650	<0,001	<0,001	0,132	0,105	<0,001	<0,001	<0,001
Leptin**	r	-0,422	-0,116	-0,402	0,422	0,649	-0,097	0,063	0,420	0,570	0,010
	p	<0,001	0,146	<0,001	<0,001	<0,001	0,225	0,430	<0,001	<0,001	0,902
Asprosin	r	-0,054	0,286	-0,087	0,014	0,056	0,124	-0,016	-0,020	-0,063	0,046
	p	0,500	<0,001	0,278	0,861	0,486	0,120	0,838	0,799	0,431	0,566
Amilin**	r	0,032	-0,011	0,101	-0,080	-0,104	0,017	-0,010	-0,038	-0,087	0,040
	p	0,686	0,892	0,207	0,315	0,192	0,832	0,902	0,635	0,278	0,621
Ghrelin**	r	-0,101	0,032	-0,106	-0,289	-0,234	0,084	-0,033	-0,233	-0,166	-0,176
	p	0,205	0,692	0,184	<0,001	0,003	0,297	0,681	0,003	0,037	0,027
Çinko	r	0,010	-0,243	0,015	0,208	0,209	-0,177	-0,155	0,196	0,222	0,086
	p	0,901	0,002	0,849	0,009	0,008	0,026	0,051	0,014	0,005	0,285

*Nokta çift serili korelasyon analizi verileri
**Spearman korelasyon analizi (sütun ve satırlarda) verileri
Diğer değişkenler Pearson korelasyon analizi verileri
p≤0,05 istatistiksel anlamlılık

LDL-K ile yaş, Hemoglobin, 0.saat insülin, leptin düzeyleriyle zayıf düzey pozitif, HDL-K, VLDL-K, trigliserit düzeyleriyle orta düzey pozitif, Total kolesterol, Non-HDL kolesterol (formülden hesaplandığı için) düzeyleriyle çok iyi düzey pozitif istatistiksel anlamlı korelasyon bulunmuştur(tablo 15).

HDL-K ile Non-HDL kolesterol, LDL-K, leptin düzeyleriyle zayıf düzey pozitif korelasyon, Total kolesterol düzeyleriyle ve kadın cinsiyetle orta düzey istatistiksel anlamlı korelasyonlar tespit edilmiştir. HDL-K ile kilo, bel çevresi, Trigliserit, WBC, CRP düzeyleriyle zayıf düzey negatif, boy, bel-kalça oranı, Kreatinin, VLDL-K düzeyleriyle orta düzey negatif istatistiksel anlamlı korelasyon bulunmuştur(tablo 15).

Non-HDL kolesterol ile yaş, HDL-K, ALT, Hemoglobin, 0.saat glukoz, leptin düzeyleriyle zayıf düzey pozitif, VLDL-K, Trigliserit düzeyleriyle iyi düzey pozitif, Total kolesterol, LDL-K düzeyleriyle çok iyi düzey pozitif istatistiksel anlamlı korelasyon bulunmuştur(tablo 15).

ALT ile erkek cinsiyette olma, VLDL-K, Trigliserit, Non-HDL kolesterol, C-peptid düzeyleriyle zayıf düzey pozitif, kilo, VKİ , Hemoglobin, 0.saat glukoz, 0.saat insülin, 2.saat insülin, Homa-IR, leptin, çinko düzeyleriyle orta düzey pozitif, AST düzeyleriyle iyi düzey pozitif korelasyon bulunmuştur. ALT ile yaş arasında orta düzey negatif istatistiksel anlamlı korelasyon bulunmuştur(tablo 15).

CRP ile diyastolik tansiyon, kalça çevresi, bel-kalça oranı, WBC düzeyleriyle zayıf düzey pozitif, kilo, VKİ, bel çevresi, HbA1c, C-peptid, 0.saat glukoz, 0.saat insülin, Homa-IR, leptin düzeyleriyle orta düzey pozitif istatistiksel anlamlı korelasyonlar bulunmuştur. CRP ile HDL-K, Hemoglobin düzeyleriyle zayıf düzey negatif istatistiksel anlamlı korelasyon bulunmuştur(tablo 15).

HbA1c ile 0.saat insülin, leptin, asprosin düzeyleriyle zayıf düzey pozitif, kilo, VKİ, bel çevresi, kalça çevresi, CRP, C-peptid, 2.saat glukoz, Homa-IR, çinko düzeyleriyle orta düzey pozitif, 0.saat glukoz düzeyleriyle iyi düzey istatistiksel anlamlı pozitif korelasyon bulunmuştur. HbA1c ile 25-OH vitamin D düzeyleri arasında zayıf düzey istatistiksel anlamlı negatif korelasyon bulunmuştur(tablo 15).

25-OH vitamin D ile yaş, boy arasında zayıf düzey istatistiksel anlamlı pozitif korelasyon bulunmuştur. 25-OH vitamin D ile kalça çevresi, HbA1c, 0.saat glukoz, 0.saat insülin, Homa-IR düzeyleri arasında zayıf düzey istatistiksel anlamlı negatif korelasyon bulunmuştur(tablo 15).

C-peptid ile erkek cinsiyette olma, sistolik-diyastolik tansiyonlar, non-HDL kolesterol, ALT, WBC, leptin düzeyleriyle zayıf düzey pozitif, kilo, VKİ, kalça çevresi,bel-kalça oranı, Kreatinin, VLDL-K, Trigliserit, CRP, HbA1c, 2.saat insülin düzeyleri arasında orta düzey pozitif, bel çevresi, 0.saat glukoz, 0.saat insülin, Homa-IR düzeyleriyle iyi düzey istatistiksel anlamlı korelasyonlar bulunmuştur(tablo 15).

0.saat glukoz ile diyastolik tansiyon, bel-kalça oranı, Total kolesterol, LDL-K, Non-HDL kolesterol, AST, Hemoglobin, 2.saat insülin, leptin düzeyleri arasında zayıf düzey pozitif korelasyon, kilo, VKİ, bel çevresi, ALT, CRP, 0.saat insülin düzeyleri arasında orta düzey pozitif korelasyon, HbA1c, C-peptid, 2.saat glukoz, Homa-IR düzeyleri ile iyi düzey pozitif istatistiksel anlamlı korelasyonlar bulunmuştur. 0.saat glukoz ile 25-OH vitamin D düzeyleri arasında zayıf düzey istatistiksel anlamlı negatif korelasyon bulunmuştur(tablo 15).

0. saat insülin ile VLDL-K, AST, WBC, HbA1c düzeyleri arasında zayıf düzey pozitif korelasyon, kalça çevresi, bel-kalçar oranı, Trigliserit, ALT, CRP, 0.saat glukoz, leptin düzeyleri arasında orta düzey pozitif korelasyon, kilo, VKİ, bel çevresi, C-peptid, 2.saat insülin düzeyleri arasında iyi düzey pozitif korelasyon, Homa-IR düzeyleri ile ise çok iyi düzey pozitif istatistiksel anlamlı korelasyonlar bulunmuştur. 0.saat insülin ile 25-OH vitamin D düzeyleri arasında zayıf düzey negatif istatistiksel anlamlı korelasyon bulunmuştur(tablo 15).

2.saat glukoz ile erkek cinsiyet, Hemoglobin, Homa-IR, asprosin, ghrelin düzeyleri arasında zayıf düzey pozitif korelasyon, HbA1c, 2.saat insülin düzeyleri arasında orta düzey pozitif korelasyon, 0.saat glukoz düzeyleri ile arasında iyi düzey pozitif istatistiksel anlamlı korelasyonlar bulunmuştur. 2.saat glukoz ile leptin orta düzey negatif istatistiksel anlamlı korelasyon bulunmuştur(tablo 15).

2.saat insülin ile yaş, bel çevresi, bel-kalça oranı, WBC, 0.saat glukoz düzeyleri arasında zayıf düzey pozitif korelasyon, bel-kalça oranı, ALT, C-peptid, 2.saat glukoz düzeyleri arasında orta düzey pozitif korelasyon, 0.saat insülin, Homa-IR düzeyleri ile arasında iyi düzey pozitif istatistiksel anlamlı korelasyonlar bulunmuştur(tablo 15).

Homa-IR ile kreatinin, VLDL-K, trigliserit, AST, hemoglobin, 25-OH vitamin D, 2.saat glukoz düzeyleri arasında zayıf düzey pozitif korelasyon, kalça çevresi, bel-kalça oranı, ALT, CRP, HbA1c, leptin düzeyleri ile arasında orta düzey pozitif korelasyon, kilo, VKİ, bel çevresi, C-peptid, 0.saat glukoz, 2.saat insülin düzeyleri ile arasında iyi düzey pozitif korelasyon, 0.saat insülin ile arasında çok iyi düzey pozitif istatistiksel anlamlı korelasyonlar bulunmuştur. Homa-IR ile 25-OH vitamin D düzeyleri arasında zayıf düzey negatif istatistiksel anlamlı korelasyon bulunmuştur(tablo 15).

Tablo 15.Biyokimyasal Parametrelerin Diğer Değişkenlerle Korelasyon Analizleri (Part 1)

Parametreler	Total kolesterol		LDL-K		HDL-K		VLDL-K*		Trigliserit*		Non-HDL kolesterol		ALT		AST		WBC		Hemoglobin		Platelet		
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	
Kreatinin	0,024	0,764	0,032	0,687	-0,297	<0,001	0,334	<0,001	0,317	<0,001	0,111	0,167	0,019	0,817	-0,089	0,267	0,161	0,044	0,009	0,910	-0,107	0,180	
Total kolesterol			0,962	<0,001	0,428	<0,001	0,376	<0,001	0,390	<0,001	0,966	<0,001	0,155	0,052	0,112	0,162	-0,082	0,306	0,173	0,029	-0,089	0,264	
LDL-K					0,310	<0,001	0,267	0,001	0,275	<0,001	0,959	<0,001	0,133	0,095	0,114	0,156	-0,082	0,306	0,194	0,015	-0,093	0,244	
HDL-K							-0,283	<0,001	-0,248	0,002	0,181	0,023	0,011	0,893	0,070	0,385	-0,146	0,067	-0,041	0,606	-0,074	0,358	
VLDL-K*									0,985	<0,001	0,506	<0,001	0,164	0,039	0,046	0,562	0,121	0,131	0,156	0,051	-0,062	0,441	
Trigliserit*											0,508	<0,001	0,179	0,024	0,066	0,409	0,111	0,166	0,142	0,075	-0,046	0,563	
Non-HDL kolesterol													0,159	0,046	0,102	0,203	-0,048	0,553	0,200	0,012	-0,076	0,340	
ALT															0,662	<0,001	-0,084	0,295	0,374	<0,001	-0,120	0,134	
AST																	-0,142	0,075	0,264	0,001	-0,149	0,062	
WBC																				-0,031	0,694	0,291	<0,001
Hemoglobin																					-0,27	0,001	

*Spearman korelasyon analizi (sütun ve satırlarda) verileri kullanılmıştır
Diğer değişkenler Pearson korelasyon analizi verileri kullanılmıştır
p≤0,05 istatistiksel anlamlılık

Tablo 16.Biyokimyasal Parametrelerin Diğer Değişkenlerle Korelasyon Analizleri (Part 2)

Parametreler	CRP*		HbA1c*		25-OH vitamin D		C-peptid*		0.saat glukoz*		0.saat insülin*		2.saat glukoz		2.saat insülin*		Homa-IR*	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
Kreatinin	-0,002	0,976	-0,006	0,941	-0,068	0,399	0,301	<0,001	0,142	0,075	0,151	0,059	0,147	0,135	0,109	0,269	0,181	0,023
Total kolesterol	-0,060	0,454	0,123	0,125	-0,046	0,562	0,135	0,090	0,181	0,023	0,043	0,591	0,032	0,748	0,027	0,787	0,070	0,379
LDL-K	-0,030	0,706	0,121	0,129	-0,062	0,442	0,126	0,114	0,168	0,035	0,023	0,774	0,039	0,697	0,080	0,417	0,052	0,513
HDL-K	-0,226	0,004	-0,039	0,631	-0,065	0,417	-0,126	0,114	0,101	0,207	-0,130	0,103	-0,034	0,732	-0,175	0,075	-0,101	0,207
VLDL-K*	0,017	0,832	0,089	0,263	0,046	0,568	0,266	0,001	0,099	0,214	0,231	0,004	0,071	0,471	0,147	0,137	0,221	0,005
Trigliserit*	0,027	0,739	0,105	0,190	0,053	0,505	0,290	<0,001	0,128	0,109	0,251	0,001	0,110	0,265	0,178	0,071	0,244	0,002
Non-HDL kolesterol	-0,015	0,852	0,146	0,068	-0,032	0,689	0,196	0,013	0,169	0,033	0,086	0,285	0,044	0,660	0,108	0,275	0,107	0,179
ALT	0,028	0,725	0,143	0,074	-0,020	0,801	0,227	0,004	0,292	<0,001	0,398	<0,001	0,044	0,656	0,318	0,001	0,403	<0,001
AST	-0,030	0,712	0,132	0,098	-0,056	0,482	0,148	0,064	0,238	0,003	0,206	0,009	-0,064	0,517	0,184	0,061	0,220	0,005
WBC	0,232	0,003	0,087	0,276	-0,036	0,657	0,195	0,014	0,008	0,925	0,171	0,032	0,127	0,200	0,202	0,040	0,152	0,057
Hemoglobin	-0,181	0,023	0,076	0,342	0,003	0,973	-0,034	0,667	0,168	0,035	0,135	0,090	0,220	0,025	0,167	0,090	0,161	0,044
Platelet	0,114	0,155	0,092	0,249	-0,090	0,261	0,088	0,269	-0,007	0,933	0,071	0,373	-0,024	0,811	0,065	0,514	0,063	0,430
CRP*			0,381	<0,001	-0,090	0,261	0,270	0,001	0,257	0,001	0,287	<0,001	0,113	0,253	0,069	0,488	0,302	<0,001
HbA1c*					-0,185	0,020	0,300	<0,001	0,559	<0,001	0,219	0,006	0,493	<0,001	0,097	0,329	0,308	<0,001
25-OH vitamin D							-0,146	0,067	-0,213	0,007	-0,203	0,011	-0,080	0,422	-0,068	0,490	-0,219	0,006
C-peptid*									0,511	<0,001	0,616	<0,001	0,095	0,337	0,383	<0,001	0,647	<0,001
0.saat glukoz*											0,450	<0,001	0,544	<0,001	0,215	0,028	0,612	<0,001
0.sat insülin*													0,081	0,412	0,581	<0,001	0,975	<0,001
2.saat glukoz															0,438	<0,001	0,220	0,025
2.saat insülin*																	0,558	<0,001

*Spearman korelasyon analizi (sütun ve satırlarda) verileri kullanılmıştır
Diğer değişkenlerde Pearson korelasyon analizi verileri kullanılmıştır
p≤0,05 istatistiksel anlamlılık

Asprosin ile kreatinin, HbA1c, 2.saat glukoz düzeyleri arasında zayıf düzey pozitif korelasyon, yaş ile ise arasında orta düzey istatistiksel anlamlı pozitif korelasyon bulunmuştur(tablo 16).

Leptin ile Total kolesterol, LDL-K, HDL-K, Non-HDL kolesterol, HbA1c, C-peptid, 0.saat glukoz düzeyleri arasında zayıf düzey pozitif korelasyon, kilo, bel çevresi, ALT, CRP, 0.saat insülin, Homa-IR düzeyleri arasında ve kadın cinsiyet ile orta düzey pozitif korelasyon, VKİ, kalça çevresi ile iyi düzey pozitif istatistiksel anlamlı korelasyonlar bulunmuştur. Leptin ile boy, 2.saat glukoz arasında ise orta düzey negatif istatistiksel anlamlı korelasyon bulunmuştur(tablo 16).

Ghrelin ile 2.saat glukoz düzeyleri arasında zayıf düzey pozitif korelasyon, Amilin düzeyleri ile ise orta düzey pozitif istatistiksel anlamlı korelasyon bulunmuştur. Ghrelin ile VKİ, bel çevresi, bel-kalça oranı, çinko düzeyleri arasında zayıf düzey negatif korelasyon, kilo ile ise orta düzey negatif istatistiksel anlamlı korelasyon bulunmuştur.

Amilin ile ise sadece Ghrelin düzeyleri ile arasında orta düzey pozitif korelasyonlu bulunmuştur. Diğer değişkenlerle istatistiksel anlamlı korelasyon bulunamamıştır(tablo 16).

Çinko ile kilo, VKİ, bel çevresi, kalça çevresi, AST düzeyleri arasında zayıf düzey pozitif korelasyon, ALT, Hemogloblin, HbA1c ile ise orta düzey pozitif istatistiksel anlamlı korelasyon bulunmuştur. Çinko ile yaş, sistolik tansiyon, kreatinin, C-peptid, Ghrelin düzeyleri arasında zayıf düzey negatif istatistiksel anlamlı korelasyon bulunmuştur(tablo 16).

Tablo 17. Leptin, Asprosin, Amilin, Ghrelin ve Çinko Parametrelerinin Diğer Değişkenlerle Olan Korelasyon Analizleri

Parametreler		Asprosin n	Leptin* *	Ghrelin* *	Leptin/ghrelin	Amilin **	Çinko
Erkek	r	-0,054	-0,422	-0,101	-0,275	0,032	0,01
Cinsiyet*	p	0,5	<0,001	0,205	<0,001	0,686	0,901
Yaş	r	0,286	-0,116	0,032	-0,102	-0,011	-0,243
	p	<0,001	0,146	0,692	0,203	0,892	0,002
Boy	r	-0,087	-0,402	-0,106	-0,182	0,101	0,015
	p	0,278	<0,001	0,184	0,022	0,207	0,849
Kilo	r	0,014	0,422	-0,289	0,352	-0,08	0,208
	p	0,861	<0,001	<0,001	<0,001	0,315	0,009
VKİ	r	0,056	0,649	-0,234	0,498	-0,104	0,209
	p	0,486	<0,001	0,003	<0,001	0,192	0,008
Sistolik TA	r	0,124	-0,097	0,084	-0,131	0,017	-0,177
	p	0,12	0,225	0,297	0,101	0,832	0,026
Diastolik TA	r	-0,016	0,063	-0,033	0,119	-0,01	-0,155
	p	0,838	0,43	0,681	0,101	0,902	0,051
Bel çevresi	r	-0,02	0,42	-0,233	0,368	-0,038	0,196
	p	0,799	<0,001	0,003	<0,001	0,635	0,014
Kalça çevresi	r	-0,063	0,57	-0,166	0,411	-0,087	0,222
	p	0,431	<0,001	0,037	<0,001	0,278	0,005
Bel-kalça oranı	r	0,046	0,01	-0,176	0,118	0,04	0,086
	p	0,566	0,902	0,027	0,139	0,621	0,285
Kreatinin	r	0,176	-0,156	-0,138	-0,088	0,059	-0,158
	p	0,027	0,051	0,085	0,272	0,465	0,047
Total kolesterol	r	0,103	0,232	-0,09	0,137	-0,117	0,14
	p	0,198	0,003	0,259	0,087	0,142	0,079
LDL-K	r	0,104	0,193	-0,067	0,116	-0,086	0,124
	p	0,193	0,015	0,403	0,145	0,284	0,121
HDL-K	r	0,022	0,166	0,063	0,044	-0,039	0,057
	p	0,783	0,037	0,43	0,584	0,63	0,474
VLDL-K**	r	0,085	0,083	-0,149	0,116	-0,042	0,071
	p	0,289	0,302	0,062	0,145	0,601	0,377
Trigliserit**	r	0,084	0,107	-0,153	0,128	-0,029	0,065
	p	0,294	0,18	0,055	0,109	0,718	0,416
Non-HDL kolesterol	r	0,106	0,195	-0,109	0,138	-0,114	0,136
	p	0,186	0,014	0,172	0,088	0,153	0,088
ALT**	r	-0,046	0,28	-0,153	0,171	-0,048	0,266
	p	0,566	<0,001	0,055	0,032	0,553	0,001
AST	r	0,003	0,063	-0,084	0,047	-0,001	0,222
	p	0,972	0,434	0,291	0,56	0,986	0,005

Tablo 17 devamı		Asprosin	Leptin*	Ghrelin*	Leptin/ghrelin	Amilin**	Çinko
WBC	r	0,001	0,005	-0,032	0,008	0,134	-0,164
	p	0,986	0,946	0,689	0,919	0,094	0,04
Hemoglobi n	r	-0,049	-0,065	-0,095	-0,081	-0,097	0,411
	p	0,539	0,416	0,237	0,312	0,225	<0,001
Platelet	r	-0,151	0,083	0,113	-0,007	0,029	-0,049
	p	0,059	0,302	0,156	0,93	0,72	0,544
CRP**	r	0,13	0,276	-0,094	0,017	0,038	-0,029
	p	0,103	<0,001	0,241	0,834	0,633	0,718
HbA1c**	r	0,178	0,219	-0,005	0,082	-0,105	0,26
	p	0,026	0,006	0,95	0,304	0,189	0,001
25-OH vitamin D	r	-0,059	-0,111	0,025	-0,147	0,134	-0,134
	p	0,458	0,165	0,755	0,065	0,093	0,094
C-peptid**	r	0,045	0,248	-0,127	0,057	-0,063	-0,08
	p	0,575	0,002	0,113	0,478	0,434	0,319
0.saat glukoz**	r	0,112	0,233	-0,032	0,056	-0,047	0,089
	p	0,162	0,003	0,692	0,485	0,554	0,267
0.saat insülin**	r	0,03	0,453	-0,132	0,059	-0,027	0,041
	p	0,711	<0,001	0,098	0,465	0,734	0,611
2.saat glukoz	r	0,215	-0,301	0,241	-0,245	-0,075	0,003
	p	0,028	0,002	0,014	0,012	0,45	0,972
2.saat insülin**	r	-0,03	-0,033	0,08	-0,101	-0,147	-0,061
	p	0,759	0,74	0,418	0,308	0,135	0,541
Homa-IR**	r	0,062	0,436	-0,133	0,067	-0,037	0,05
	p	0,441	<0,001	0,096	0,406	0,643	0,535
Leptin**	r	0,49	1	0,064	0,778	-0,39	0,155
	p	0,54		0,426	<0,001	0,625	0,052
Asprosin	r	1	0,049	-0,15	0,042	-0,062	0,04
	p		0,54	0,06	0,602	0,442	0,96
Amilin**	r	-0,062	-0,039	0,328	-0,176	1	-0,047
	p	0,441	0,625	<0,001	0,027		0,558
Ghrelin**	r	-0,15	-0,064	1	-0,365	0,328	-0,176
	p	0,06	0,426		<0,001	<0,001	0,027
Çinko	r	0,04	0,155	-0,176	0,151	-0,047	1
	p	0,96	0,052	0,027	0,058	0,558	

V. TARTIŞMA

Obezite, T2DM ve Alzheimer hastalığı; batı tarz diyetin artması, toplumsal eşitsizlikler, sosyokültürel farklılıklar, toplumların yaşlanması gibi birçok sebepten ötürü küresel salgın haline gelmektedir(32,40). Bu üç hastalığın da benzer fizyopatolojik süreçleri barındırdığı, üç hastalık için de çok ciddi paralar harcadığı düşünülünce; üç hastalıktaki ortak mekanizmaların aydınlatılmasının hem toplum adına yararlı hem de maddi açıdan kazançlı olacağını düşünmekteyiz.

Asprosin 2016 yılında keşfedilmiş adipokindir. En önemli kaynağı beyaz yağ dokusu olan Asprosin; açlık koşullarında plazmadaki düzeyi artmaktadır. Asprosin iştah, insülin direnci, glikoz metabolizmasının düzenlenmesi gibi birçok yerde etkisi bulunmaktadır. Asprosinin enerji homeostazını düzenlemedeki etkisi hala aydınlatılamamıştır(66). Çalışmamızın asprosinin etkisini ve diğer parametrelerle ilişkisini ortaya çıkarması, enerji homeostazını farklı bir yaklaşımla değerlendirmesi ve sonuçta obeziteyi daha iyi anlamamızı sağlaması bakımından önemli olduğunu düşünmekteyiz.

Obezlerde yapılan çalışmalarda; Duerrschmid ve arkadaşları obez fare ve insanlarda asprosin düzeylerinin yüksek olduğunu bildirmişlerdir(69). Ugur K. ve arkadaşları, değişik VKİ'ye sahip olguların serum ve tükürük asprosin düzeylerini incelediği çalışmada, hem serum hem de tükürük asprosin düzeylerinin obez gruplarda, normal kilolu sağlıklı kontrol grubuna göre yüksek olduğunu bildirmişlerdir (78). Silistre ve arkadaşları; obez çocuklarda asprosin düzeylerinin, normal kilolu çocuklara göre daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir(79). Wang ve arkadaşları serum asprosin düzeylerinin obez çocuklarda yüksek olduğunu ve ayrıca; serum asprosin düzeylerinin, bel/kalça oranı, diyastolik kan basıncı, Homa-IR, leptin/adiponektin oranı ve VKİ-yaştan bağımsız olarak TNF- α ile pozitif korele olduğunu belirtmişlerdir(80). Long ve arkadaşları ise diğer çalışmalardan tutarsız olarak obez çocuklarda, açlık serum asprosin düzeylerinin, normal kilolu çocuklara göre ve özellikle erkek obez çocuklarda daha düşük olduğunu bulmuşlardır (81).

Zhang ve arkadaşları T2DM'li hastalarda serum asprosin düzeylerinin yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Asprosinin T2DM'in fizyopatolojisinde yer aldığını, ancak T2DM için ideal bir biyobelirteç olmadığını belirtmişlerdir(82). Wang ve arkadaşları plazma asprosin konsantrasyonu ile bel çevresi, açlık plazma glukozu, HbA1c, trigliserit, bozulmuş glukoz regülasyonu, tip 2 diyabet ve Homa-IR düzeylerini pozitif korele bulmuşlardır. Asprosinin T2DM'de erken tanıda bir gösterge olabileceğini; prediyabet ve T2DM için potansiyel bir terapötik hedef olabileceğini bildirmişlerdir(83). Alan ve arkadaşları, Polikistik over sendromlu hastalarda dolaşımdaki asprosin seviyelerinin daha yüksek olduğunu ve plazma asprosin seviyelerinin insülin direnci, VKİ ve serbest androjen indeksi ile pozitif korelasyon olduğunu bildirmişlerdir(84). Li ve arkadaşları, Asprosin düzeylerinin Polikistik over sendromlu hastalarda, sağlıklı kadın hastalara göre daha yüksek olduğunu; tip 2 diyabetli kadın hastalardan ise daha düşük olduğunu belirtmişlerdir. Asprosin seviyeleri, açlık plazma glukozu, HbA1c, Homa-IR, LDL kolesterol/apoB, apolipoprotein E ve testosteron ile pozitif korele olduğunu rapor etmişlerdir. Asprosinin, tip 2 diyabet veya PCOS için bağımsız bir risk faktörü olduğunu bildirmişlerdir(85). Hu ve arkadaşları, Anoreksiya nervozalı hastalarda plazma asprosin düzeylerinin yüksek olduğunu bildirmişler ve yüksek asprosin seviyelerinin bulimia nervosa hastalığına da katkıda bulunabileceğini bildirmişlerdir(86). Asprosinin, gıda alımını artıran ghrelin benzeri bir etkiye sahip olabileceği varsayılmaktadır (87). Ayrıca yapılan çalışmalar tip 2 diyabet olsun ya da olmasın asprosin ve leptin arasında pozitif bir korelasyon olduğunu göstermiştir(80,82,84). Hekim ve arkadaşlarının çalışmasında, sağlıklı farelerde asprosinin kan glukozunu yükselttiği, diyabetik farelerde ise bozulmuş kan şekerini değiştirmede gösterilmiştir. Asprosin diyabetik farelerde irisin düzeyini düşürürken, ghrelin düzeyini yükseltmiştir, leptin düzeyini ise değiştirmemiştir. Ek olarak, asprosin diyabetik farelerde hepatik trigliserit, kolesterol ve LDL seviyelerini azaltmıştır(88).

Literatürde obezlerde asprosin düzeyi hakkında çelişkili çalışmalar vardır; biz çalışmamızda fazla kilolu/obez normal glukoz toleransı olan grup ve fazla kilolu/obez prediyabetik gruplar ile normal kilolu sağlıklı grup arasında serum

asprosin düzeylerinde farklılık tespit edilememiştir. Ancak obez T2DM'li grupta serum asprosin düzeylerinin, normal kilolu sağlıklı gruba göre daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Çalışmamızda literatüre benzer şekilde asprosinin; HbA1c, 2.saat glukoz, yaş ve kreatinin düzeyleri ile pozitif korele olduğu bulunmuştur. Literatürden farklı olarak serum asprosin düzeyleri, bel/kalça oranı, VKİ, diyastolik kan basıncı, Homa-IR, ve trigliserit düzeyleriyle korelasyonları tespit edilememiştir. Ancak çalışmamızdaki grupların yeni prediyabet-diyabet tanısı aldığı ve özellikle diyabet tanılı hastalarımızın henüz klinik olarak erken evrede olduğu göz önüne alınacak olursa; asprosin düzeyi ile diğer parametrelerimiz arasında yeni tanı olmasından dolayı henüz korelasyonlar ortaya çıkmamış olabileceği düşünülmüştür. Hastalarımızın erken aşama hastalar olduğu düşünülecek olursa, asprosinin insülin direncinden daha çok, vücutta glukoz üretimi ile ilişkili olabileceğini ve bu şekilde T2DM'ye zemin hazırlayabileceğini düşündük. Elimizdeki bulgular ile literatürdeki bulgular ile değerlendirildiğinde; obez hastalardaki asprosin yüksekliğinin, glukoz toleransının bozulmasından ve T2DM gelişme sürecinde etkili olan mekanizmalardan bir tanesi olduğunu düşündürmektedir. Çalışmamızda literatürden farklı olarak asprosin düzeylerinin, Leptin ve Ghrelin düzeyleriyle ile korelasyonu bulunamamıştır. Literatürde ulaşabildiğimiz, çinko ve 25-OH vitamin D düzeyleri ile asprosin düzeylerinin birlikte incelendiği bir çalışma yoktur. Çalışmamızda asprosin düzeyleri ile amilin, çinko, 25-OH vitamin D düzeyleri arasında korelasyon tespit edilememiştir. Literatürde ulaşabildiğimiz kadarıyla, çalışmamızda ilk kez asprosin düzeylerinin yaşla arttığı bulunmuştur. Asprosinin yaşlanma sürecinde ne gibi etkileri olduğu, yaşlanma biyobelirteçlerinden biri olup olmayacağı konusunun ileride araştırılması gerektiğini düşünmekteyiz.

Literatürde asprosin ve Alzheimer hastalığının birlikte incelendiği başka bir çalışma bulunmamaktadır. Biz çalışmamızda, yaş ve VKİ'den bağımsız olarak asprosin düzeylerinin Alzheimer grubunda, normal kilolu sağlıklı gruba göre istatistiksel anlamlı yüksek olduğu bulunmuştur. Toplumlar gittikçe yaşlandığı için Alzheimer hastalığı, geleceğin en büyük hastalıklarından biri olacaktır ve bu yüzden her geçen gün Alzheimer hastalığının maliyetleri artacaktır. Bu yüzden

Alzheimer hastalığında keşfedilecek biyomarkerlar, hasta tedavi sürecinin iyileştirilmesi ve maliyetin azaltılması adına önemlidir. Elde ettiğimiz bulgu; literatürde ilk olması ve bizleri yeni, geniş bir çalışma alanına yönlendirmesi bakımından önemlidir. Alzheimer hastalığında yüksek olan asprosin düzeylerinin Alzheimer hastalığını tetiklediğini mi, yoksa Alzheimer hastalığını önlemek için fizyolojik olarak mı arttığı; yani sebep sonuç ilişkilerinin kurulabilmesi için ileri analizler yapılmasına ihtiyaç vardır. Ancak obezite, T2DM ve Alzheimer hastalığının benzer/ortak fizyopatolojik süreçleri barındırdığı düşünülünce; biz asprosin yüksekliğinin Alzheimer hastalığı etyolojisinde önemli bir yeri olabileceğini düşünmekteyiz. Asprosin düzeylerinin Alzheimer hastalığında yapılacak ileri analizler ile önemli bir biyomarker olabileceğini ve belki de gelecekte tedavide dahi yeri olabileceğini düşünmekteyiz. Bulgularımızın, fazla kilolu/obez T2DM'liler ile Alzheimer hastalığının daha önce aydınlatılmamış ortak yönlerinden bir tanesi olabileceğini göstermesi bakımından da önemli olduğunu düşünüyoruz.

Adipositlerden salgılanan leptin, açlık durumunda salgısı azalan ve besin alımından sonra artan enerji seviyesi sinyali olarak görev yapar. Özellikle, leptin birkaç hipotalamik çekirdeği uyarır, böylece tokluğu ve vücut ağırlığının azalmasını destekler. Leptin yağ dokusu kütlesi ile doğru orantılı olarak artar, obezlerde (leptin direnciyle birlikte) leptin sekresyonu artmıştır(70). Considine ve arkadaşlarının çalışmasına göre leptin seviyeleri, yağ kütlesi yüzdesi ile doğru orantılıdır(90). Vücut yağ yüzdelerinin daha yüksek olması ve farklı hormonal profilleri (kadınlarda östrojen - erkeklerde testosteron) nedeniyle leptin kadınlarda erkeklerden daha yüksektir. Leptin insülin direnci ve tip 2 diyabetli hastalarda sağlıklı zayıf bireylere göre daha yüksektir. Östrojen leptin düzeylerini artırır, testosteron ise azaltır(91). Peng ve arkadaşları, T2DM'lileri k-means clustering yöntemiyle hafif obezite ile ilişkili diyabet, şiddetli insülin eksikliği ile ilişkili diyabet, şiddetli insüline dirençli diyabet ve hafif yaşa bağlı diyabet gruplarında leptin düzeylerini incelemiş; leptin seviyelerinin hafif obezite ilişkili diyabet grubunda en yüksek olduğu bulunmuştur(137). Bidulescu ve arkadaşları, leptin plazma konsantrasyonlarının obez hastalarda vücut yağ dağılımına bağlı olduğunu ve VKİ'den bağımsız olarak plazma leptin

ile bel-kalça oranı arasında negatif bir korelasyon olduğunu göstermiştir(99). Leptin düzeylerinin yüksekliği daha çok subkutan yağlanma ile ilişkilidir(77). Ostlund ve arkadaşlarının çalışmasında, leptin seviyelerinin lipidler ve lipoprotein seviyeleri ile pozitif korele olduğu belirtilmiş, ancak bu bulgular vücut kitle indeksi veya yağ kütlesi yüzdesinden bağımsız olarak elde edilmemiştir(92). Pereira ve arkadaşlarının çalışmasına göre; çeşitli dokularda lipid metabolizması sistemik leptin uygulamasıyla modüle edilir. Sistemik leptin, muhtemelen hormona duyarlı lipaz ve nitrik oksit sentaz yoluyla beyaz adipositlerde lipolizi artırır. Leptin ayrıca iskelet kasında trigliseritlerin parçalanmasını, iskelet kası ve karaciğerde yağ asitlerinin oksidasyonunu ve karaciğerde ketogenezi artırır. Buna göre leptin, yağ dokusu depolarının boyutunu azaltır ve karaciğerin yanı sıra iskelet kasındaki lipid içeriğini de azaltır. Leptin, beyaz adipositlerde insülin ile uyarılan lipogenezi inhibe eder, ancak karaciğerde insülin tarafından çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL) sentezinin inhibisyonunu artırır. Genel olarak, sistemik leptin, çeşitli dokularda lipid birikimini azaltır(97).

Çalışmamızda NGT ve BAG grubunda özellikle fark belirgin olmak üzere tüm obez gruplarında, sağlıklı gruba ve yüksek leptin düzeyi tespit edilmiştir. Sonuçta çalışmamızda literatüre benzer şekilde obezlerde yüksek leptin düzeyi olduğu tespit edilmiştir. Yine literatürle uyumlu olarak kilo, VKİ, bel çevresi ve kalça çevresi ile leptinin pozitif korele olduğu görülmüştür. Çalışmamızda bel-kalça oranı ile leptin düzeyi arasında korelasyon tespit edilemediği için; leptinin santral obeziteden daha çok subkutan yağlanma ile ilişkili olduğu düşünülmüştür. Leptin düzeylerinin literatürle uyumlu olarak kadınlarda daha yüksek seyrettiği bulunmuştur. Buna bağlı olarak östrojenin leptin salgısı üzerinde pozitif etkisinin olabileceği düşünülmüştür. Çalışmamızda leptin düzeyi ile Total kolesterol, LDL-K, HDL-K ve non-HDL kolesterol düzeyleri arasında pozitif korelasyon bulunmuştur. Ancak bu bulgumuzun hasta gruplarımızın çoğunluğunun obezlerden oluşmasından (leptin dirençli hastalardan) kaynaklanabileceği düşünülmüştür. Daha fazla sayıda sağlıklı hasta ile birlikte yapılacak korelasyon analizi ile sonuçların zayıf hastalarda farklılık gösterip göstermediği de teyit edilmelidir. Çalışmamızda

leptin düzeyi ile ALT arasında pozitif korelasyon bulunmuştur, leptinin karaciğerdeki yağ miktarını azalttığı düşünülecek olursa; ALT düzeyinin yüksek bulunmasının yine obez hasta sayısı ile (leptin direnciyle) ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Sonuçta obez ve fazla kilolu grupta leptin düzeyleri, obezitedeki metabolik komplikasyonları gösteren biyokimyasal parametrelerle pozitif korele olduğu gösterilmiştir. Ancak bu ilişkimizin hasta seçimimizden kaynaklanabileceği düşünülmüştür.

Literatürde leptin düzeyleri, insülin direnci, T2DM gelişimi ile ilişkili olarak bulunmuştur; leptin, pankreas β hücrelerinde insülin sekresyonunu inhibe eder; bununla birlikte, leptin direnci, pankreas β hücrelerinin sürekli olarak insülin salgılamasına neden olur, böylece insülin direncine yol açan hiperinsülinemi teşvik eder(71,94-96). Katsiki ve arkadaşlarının çalışmasına göre; T2DM'de, yüksek leptin konsantrasyonları ile artmış kardiyovasküler risk ile mikrovasküler komplikasyonların ve kardiyak disfonksiyon varlığı arasında bağlantılar da mevcuttur. Bu bağlamda, leptin konsantrasyonları, T2DM hastalarında asemptomatik myokard infarktüsünün varlığı, ciddiyeti ve karotis aterosklerozu ile koreledir. Ayrıca, leptin düzeyi yüksek olan T2DM hastalarında obezite, hipertansiyon, metabolik sendrom ve endotel disfonksiyonu daha sık görülmektedir(71). İnsülin, leptin üretiminin birincil düzenleyicisidir. Uzun süreli hiperinsülinemi, leptinin plazma konsantrasyonunda arttırmakta, kısa süreli hiperinsülinemide ise bir değişiklik olmamaktadır. Ayrıca, insülin infüzyonu da insanlarda plazma leptin konsantrasyonunu arttırmaktadır. İnsülinin glukoz metabolizması yoluyla leptin üretimini uyardığı düşünülmektedir(77).

Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak HbA1c, C-peptid, 0.saat glukoz, 0.saat İnsülin ve Homa-IR düzeyleriyle pozitif korele olduğu bulunmuştur. Ancak leptin düzeyinin, 2.saat glukoz ile yani tokluk glukozu ile negatif korele olduğu bulunmuştur. Sonuçta leptinin T2DM'ye zemin oluşturduğu düşünülmüştür.

Nguyen ve arkadaşları; açlık anındaki leptin/ghrelin oranının intrapankreatik yağ depolanmasıyla ilişkili olduğu belirtmiştir(143). Adamska-Patrano ve arkadaşlarının çalışmasında; leptin/ghrelin oranı, aşırı kilolu/obez

erkeklerde, açlık durumunda ve ayrıca tokluk durumunda normal vücut ağırlığına sahip bireylere göre anlamlı olarak daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir(144). Labayen ve arkadaşlarına göre; diyet öncesi daha yüksek leptin ve daha düşük ghrelin seviyelerine sahip obez kadınların, enerjisi kısıtlı bir diyetin neden olduğu kilo kaybına daha dirençli olabileceğini düşünmüşler. Leptin/ghrelin oranı, enerji kısıtlama tedavisine metabolik adaptasyonları öngörmek için bir biyobelirteç olarak ve gelecekteki çalışmalarda doğrulanırsa, tedavi başarısının/başarısızlığının bir göstergesi olarak önerilebileceğini belirtmişlerdir(145).

Her ne kadar istatistiksel anlamlı olmasa da çalışmamızdaki BAG+BGT ve DM grubundaki görece düşük (NGT ve BAG'ya göre) leptin düzeyleri, leptinin ve leptin/ghrelin oranının 2.saat glukoz düzeyleriyle arasındaki ters korelasyon bize fazla kilolu ve obezlerin T2DM'ye doğru ilerledikçe leptin direncinin yanında var olan leptin salınımının da bozulmaya başladığını ve/veya artan kısmi ghrelin salgısıyla ilişkili olarak düşmüş olabileceğini düşündürmüştür. Obezitede leptin direncinin başlangıçta insülin salınımını arttırarak insülin direncine ve glukoz homeostazının bozulmasına zemin oluşturduğunu, T2DM geliştikçe ise leptin salgısının kısmen azaldığı (kompansasyon bozulmakta), ghrelin salgısının ise kısmen arttığı ve leptin-ghrelin arasındaki dengenin bozulduğu; sonuçta buna bağlı enerji-glukoz homeostaz kompanzasyon sisteminin daha da bozulduğu düşünülmüştür. Bu düşüncemizi doğrulamak için gruplar arasında leptin/ghrelin oranını kıyasladık ve obezitede T2DM ve BAG+BGT'ye doğru ilerledikçe leptin/ghrelin oranlarının azaldığını ve obezlerde leptin/ghrelin oranlarının bozulmasının enerji-glukoz homeostazını bozarak T2DM'ye neden olabileceği sonucuna vardık. Ancak sebep sonuç ilişkimizin doğrulanabilmesi için ileri analizlerle ihtiyaç vardır. Ek olarak T2DM'deki hastalarımızın hepsinin yeni tanı almış hastalardan oluştuğu düşünülecek olursak, bu çalışmadaki önermemizin, uzun süredir T2DM tanısı ile takip edilmiş ve T2DM'si ilerlemiş kişilerde de değerlendirilerek tekrar incelenmesinde fayda olacağını düşünmekteyiz. Leptin/ghrelin oranı ile amilin düzeyleri arasında negatif ilişki bulunmuştur. Leptin/ghrelin oranı - T2DM ile ilişkisinden ötürü; leptin/ghrelin oranının pankreatik beta hücre rezervini

gösterip göstermeyeceği konusunun ileride araştırılması gerektiğini düşünmekteyiz.

Shankar ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmaya göre; leptin seviyeleri ile hipertansiyon arasında da korelasyon olduğu bulunmuştur(93). Hajimohammadi ve arkadaşlarının yapmış olduğu meta-analiz çalışmasında; leptin düzeyi ile 25-OH vitamin D düzeyleri arasında ters korelasyon olduğu gösterilmiştir(98).

Çalışmamızda sistolik ve diyastolik tansiyon düzeyleri ile leptin düzeyleri arasında korelasyon bulunamamıştır. Bu durumun hasta seçiminden (tansiyon değeri 140/90mmHg üstünde olanlar dışlanmıştır) kaynaklanabileceği düşünülmektedir. Literatürden farklı olarak çalışmamızda leptin düzeyi ile 25-OH vitamin D düzeyi arasında korelasyon bulunamamıştır. Bu durumun kısmen tüm çalışma gruplarımızda (kontrol grubu dahil) 25-OH vitamin D düzeyinin düşük olmasına bağlanabileceği düşünülmüştür.

Literatürde leptinin hipokampal öğrenme ve bellekte görevli hücresel olaylarda NMDA reseptörleri üzerinden etkili olduğu bildirilmiştir(109). Holden, Power ve arkadaşlarının yapmış olduğu iki ayrı çalışmaya göre; serum leptin düzey yüksekliğinin bilişsel fonksiyon kaybıyla ters orantılı olduğunu, Alzheimer hastalarında serum leptin düzeylerinin VKİ'den bağımsız olarak yüksek olduğunu bildirilmiştir(110,111). Flores-Cordero ve arkadaşlarının 2022 yılında yayınlanmış çalışmasına göre; leptinin merkezi sinir sisteminde nöroprotektif etkilerinin bulunduğu belirtilmiştir(136).

Çalışmamızda literatürden farklı olarak Alzheimer hasta grubu ile kontrol grubunda (VKİ'ye göre düzeltme yapılırken), leptin düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı fark görülmemiştir. Bu bulgumuzun hasta sayılarımızın az olmasından kaynaklanabileceği düşünülmektedir. İleride leptin ile ilgili yapılacak çalışmaların daha fazla Alzheimer hasta sayısı ile yapılması gerektiği düşünülmüştür.

Mani ve arkadaşlarının yaptığı çalışma ve Muller ve arkadaşlarının çalışmasına göre; hem insanlarda hem de kemirgenlerde, plazma ghrelin açlıkla artar ve obezitede ise azalır(101,102). Gupta ve arkadaşlarının çalışmasına göre; plazma ghrelin seviyeleri aynı zamanda beslenme

durumundan dinamik olarak etkilendir, seviyeler tokluk öncesi yükselir ve yemek yedikten sonra ise düşer. Ghrelin ve/veya GHSR agonistlerinin uygulanması enerji tüketimini azaltır ve beyaz adipoz dokusunda yağ depolanmasını teşvik eden enzimlerin gen ekspresyonunu, gıda alımını ve dolayısıyla vücut ağırlığını artırır. Hem zayıf hem obez kişilere ghrelin uygulaması kan glukozunun yükselmesine neden olmaktadır. Ghrelin, muhtemelen kan şekerini artırma yeteneğine katkıda bulunan glükoregülatör etkiye sahiptir. Örneğin, ghrelin verilmesi insülin duyarlılığını azaltır, insülin sekresyonunu kısıtlar, dolaşımdaki kortizolü artırır ve glukagon, somatostatin ve büyüme hormonu salgılanmasını uyarır. Tipik olarak, obezitesi olan bireylerde plazma ghrelin seviyeleri, zayıf bireylere göre daha düşüktür. Bazı istisnalar dışında, plazma grelin vücut ağırlığı ile ters orantılı olarak tutarlı bir şekilde rapor edilmektedir. Bu korelasyon hem obezite ya da metabolik sendromu olan yetişkin insanlarda hem de diyetle bağlı obezitenin fare modellerinde bulunmuştur. Obezitede ghrelin seviyeleri düşüktür ve ghrelin direnci durumu nedeniyle obezitede ghrelinin metabolik etkilerinin en azından bir kısmı körelmiştir. Obezitede gözlenen düşük plazma grelin seviyelerine benzer şekilde, tip 2 diyabetli hastalarda düşük plazma ghrelin seviyeleri bildirilmiştir. Bu katılımcılarda sıklıkla plazma ghrelin düzeyleri, dolaşımdaki insülin seviyeleri ve obezite ile negatif ilişkilidir. Bu da tip 2 diyabetin erken evrelerinde ve obezitede gözlenen daha yüksek insülin seviyelerinin plazma ghrelininde azalmaya neden olabileceğini düşündürmektedir(103). Gastrektomilerin ghrelin düzeyini azaltarak iştah ve VKİ'yi azaltabileceği belirtilmiş ancak çalışmaların çelişkili olduğu bildirilmiştir(147).

Biz literatürle uyumlu olarak çalışmamızda, ghrelin düzeylerinin fazla kilolu/obez olan NGT grubunda, kontrol grubuna oranla daha düşük olduğunu bulduk. Ancak fazla kilolu-obez prediyabetik ve diyabetik grup ile kontrol grubu arasında istatistiksel anlamlı fark bulamadık. Literatürle uyumlu olarak ghrelin düzeylerini, kilo, VKİ, bel çevresi, kalça çevresi ve bel kalça oranı ile ters korelasyon bulduk. Ghrelin düzeyleri ile Total kolesterol, LDL-K, HDL-K, VLDL-K ve Trigliserit korelasyon bulunamamıştır. Ghrelin düzeyleri ile HbA1c, C-peptid, 0.saat glukoz, insülin gibi parametrelerle korelasyonu bulunamamıştır.

Ancak grelin düzeyleri, leptin'in aksine 2.saat glukoz düzeyi ile hafif düzey pozitif korele olduğu görülmüştür. Ghrelin düzeyleri, leptinin tam aksine fazla kilo/obezitede düşmekte, T2DM komplikasyonuna doğru ilerledikçe ise kısmi olarak artmaktadır. Bu leptin ve ghrelinin, obezitede T2DM komplikasyon gelişimindeki etkilerinin zıt olduğunu düşündürmektedir. Sonuçta biz de ghrelinin obezite ve fazla kilolularda T2DM gelişiminde etkili olduğunu düşündük. Ghrelin ve amilin iştah üzerindeki etkileri zıt olmasına ve iştahta farklı bölgeler üzerinde ana etkilerini göstermelerine rağmen, birbirleriyle pozitif korele bulunmuştur.

Johansson ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada, Steiger ve arkadaşlarının çalışmasında; ghrelinin SSS'de hücre proliferasyonu, nöron rejenerasyonu, uyku, mental durum, hafıza-bellek ve öğrenme durumlarında pozitif etkilerinin olduğu bildirilmiştir(104,105). Ma ve arkadaşları, çalışmalardan elde edilen sonuçlara göre; hayvan çalışmalarında ghrelin tedavisinin Alzheimer hastalığı üzerinde etkili olduğu, Theodoropoulou ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada da Alzheimer hastalığı olan erkeklerde ghrelin düzeylerinin sağlıklı erkeklerden anlamlı düzeyde düşük olduğu saptanmıştır. Kadınlarda ise farklılık bulunamamıştır(107,108).

Çalışmamızda Alzheimer hastalarında ghrelin düzeylerinin kısmi düşük olduğunu gördük ancak, çalışmadaki hasta sayımızın az olması, çalışmamız kadın-erkek diye ayrılmamasından ötürü istatistiksel anlamlı fark bulamadığımızı düşünüyoruz. Bulgumuzun daha fazla sayıda hasta ile ve kadın-erkek olarak ayrılarak tekrar değerlendirilmesi gerektiğini düşündük. Amitani ve arkadaşlarının çalışmasında, ghrelin düzeylerinin yaşla azaldığını, ghrelin-GHS-R sinyali, yaşlanma mekanizmasında önemli bir rol oynayabileceği ve ghrelin mimetiklerin, yaşlanan toplumlarda sağlıklı bir yaşam beklentisini iyileştirmek için yeni bir umut sağlayabileceğini belirtilmiştir(131). Biz çalışmamızda ise ghrelin düzeyleri ile yaş arasında korelasyon bulamadık. Hasta grubumuzun çoğunluğu obezlerden oluştuğu için bu bulgumuzun obez olmayan hastalarda da incelenmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

Yin ve arkadaşlarının domuzlarda yaptığı bir çalışmada, diyetle alınan çinko takviyesinin ghrelin konsantrasyonlarını arttırdığı bildirilmiştir(112).

Bolkent ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise, sıçanlara çinko takviyesi verilmiş ve mide mukozasında sayısal olarak olmasa da, ghrelin üreten hücrelerinin yoğunluklarında azalma olduğu gösterilmiştir(113). Hatipoğlu ve arkadaşlarının çocuklarda yaptığı bir çalışmada ise saçtaki çinko düzeyi ile ghrelin düzeyi arasında ters korelasyon bulunmuştur(114). Obezitede düşük Zn seviyeleri insülin direnci, inflamasyon ve lipid profili gibi obezite ile ilişkili metabolik bozuklukların alevlenmesi ile ilişkilidir ve çinko takviyesi bu hastalıkların iyileşmesinde etkilidir(75). Bizim çalışmamızda; ghrelin düzeyleri ve çinko düzeyleri arasında ise ters korelasyon bulunmuştur. Bu nedenle çinkonun ghrelin salınımını düzenleyerek enerji homeostazında etkili olabileceği düşünülmüştür.

Hay ve arkadaşlarının çalışmasına göre; amilin, insülin ile birlikte pankreastan salınmaktadır. Amilin plazma seviyeleri, adipozitede artmaktadır. Beyindeki yüksek amilin konsantrasyonları vücut ağırlığı artışı ve yağlanmada azalmaya neden olurken, amilin reseptör antagonistleri vücut yağını arttırmaktadır(73). Dahestani ve arkadaşlarının çalışmasına göre; pankreas β hücrelerinden salınan amilin, insülin ile birlikte salgılanan 37 amino asitlik bir polipeptittir ve gastrik boşalmayı yavaşlatarak, glukagon salgısını baskılayarak ve toklukta anorektik bir sinyal başlatarak glukoz homeostazında birincil rol oynamaktadır(115). Zhang ve arkadaşlarının çalışmasına göre; insan amilin katlanması, salgılanması ve etkisindeki anormallikler, T2DM'de adacık amiloidozu ve β hücre disfonksiyonuna neden olarak; adacık fonksiyonu ve glukoz regülasyonu üzerinde negatif etkilere sahiptir. Hiperinsülinemiye paralel olarak obezite, hipertansiyon, ailede insülin direnci pozitif öyküsü olan bireylerde dolaşımdaki amilin düzeyleri artmaktadır. Obezite ve bozulmuş glukoz toleransı olan deneklerde abartılı bir amilin yanıtı olduğu bildirilmiştir(116). Kahn ve arkadaşları çalışmalarında OGTT yaparak 0-30-60-90-120. dakikalarda amilin yanıtını ölçmüşlerdir. Diğer çalışmalara zıt olarak glukoz toleransı bozuk kişilerin, başlangıç amilin salınımının daha düşük olduğunu göstermişlerdir(148). Chwalba ve arkadaşları; T2DM'nin erken evrelerinde amilin düzeylerinin yüksek olacağını ancak ileri evrelerde beta

hücre harabiyeti gelişerek amilin düzeylerinin düşük bulunacağını belirtmişlerdir(149).

Çalışmamızda ADA sınıflamasında ve kontrol grubumuzda; gruplar arası amilin düzeyleri arasında fark görülmemiştir. Amilin düzeylerinin antropometrik verilerle ve diyabet ilişkili parametrelerle korelasyonunu bulunamamıştır. Amilin düzeylerinin istatistiksel anlamlı olmasa da, fazla kilolu/obez T2DM'li hastalarımızda kısmi azaldığı tespit edilmiştir. Kısmen azalmış amilin düzeylerinin, T2DM'ye ilerledikçe artan beta hücre harabiyeti ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Ek olarak çalışmamızda amilin ile ghrelin düzeyleri arasında pozitif korelasyon bulmamız bu iki proteinin fonksiyonları arasında ilişki olabileceğini düşündürmektedir. Çalışmamız, amilinin postprandial yanıtlarını içermediği için, amilinin postprandial tepkisi hakkında çıkarımda bulunulamamıştır.

Hay ve arkadaşlarına göre; Alzheimer'lı farelere amilinin periferik infüzyonu bilişsel semptomları düzeltmektedir. Amilinin beyinde yanlış katlanma ve agregasyona neden olmasıyla Alzheimer hastalığında patolojik etkileri olabileceği de bildirilmektedir. Amilinin proteinleri yanlış katlayarak ve agregate ederek Alzheimer hastalığına etken mi olduğu yoksa faydalı mı olduğu konusunda soru işaretleri devam etmektedir. Sonuçta Amilin ve Alzheimer konusu hala çelişkilidir(73).

Alzheimer grubunda amilin düzeylerinin istatistiksel anlamlı olmasa da kısmi olarak yüksek olduğu tespit edilmiştir. Alzheimer hastalarında, yükselen amilin düzeylerinin amiloid plaklarının oluşumunda etkili olabileceğini tahmin ediyoruz. Ancak bu tahminimizin doğrulanabilmesi için çalışmamızın daha fazla hasta sayısı ile yapılarak istatistiki gücünün artırılması gerektiğini düşünmekteyiz. Ayrıca Alzheimer hastalığı ilerlemiş kişilerde de amilin düzeylerinin incelenmesinin faydalı olabileceğini düşünüyoruz. Sonuçta amilinin postprandial yanıtı da dahil ve daha fazla hasta sayısı ile çalışmalar planlanarak, obezite, T2DM ve Alzheimer'daki yerinin daha iyi aydınlatılması gereklidir.

Çinko lipit, karbonhidrat, protein metabolizmasında yer alan bir mineral olup, enzimlerin katalizörü olarak görev yapmaktadır. Çinko insülinin sentezi,

depolanması ve salınmasında yer alarak, Tip 2 diyabet, ateroskleroz ve metabolik sendromun ilerlemesinde rol alır. İnsan vücudundaki çinko konsantrasyonu çalışmaları azdır ve tutarsız sonuçlar göstermektedir. Genel olarak obez hastalarda ve T2DM'li hastalarda ve hipertansiyonu olan hastalarda çinko eksikliği olduğu bildirilmektedir. Obezitede düşük Zn seviyeleri insülin direnci, inflamasyon ve lipid profili gibi obezite ile ilişkili metabolik bozuklukların alevlenmesi ile ilişkilidir(75). Payahoo ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada; özellikle 1 ay süreyle 30 mg/gün Zn glukonat verilmesi vücut ağırlığı ve VKİ değerlerinde ve ayrıca serum trigliserit konsantrasyonlarında belirgin bir düşüşe neden olmuştur(117). El-Ashmony ve arkadaşlarının çalışmasında; çinko desteğinin hastalarda total kolesterol, LDL kolesterol ve trigliseritleri azalttığı ve HDL kolesterolü yükselttiği bildirilmiştir(118). Ayrıca Olechnowicz ve arkadaşlarının çalışmasında; çinko düzeyleriyle inflamasyon arasında korelasyon olduğu ve çinko takviyesinin CRP düzeylerinin azalttığı bildirilmiştir. Obez hayvanlarda yağ dokusu Zn içeriğinde önemli bir azalma olduğunu ve bunun insülin, HOMAIR ve TNF- α değerleri ile negatif korele olduğunu gösterilmiştir. Oldukça çelişkili olmasına rağmen, çinkonun obezitedeki metabolik etkilerinin, leptin üretimi ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Normal adiposit işleyişi ve leptin sentezi için ve leptin aracılı negatif feedback mekanizması için adipositteki çinko düzeylerinin yeterli düzeylerde olması gerekmektedir. Çinkonun ayrıca leptin direncini de azaltabileceği öne sürülmektedir(75).

Çalışmamızda literatürden farklı olarak çinko düzeyleri kontrol grubunda, fazla kilolu/obez NGT ve DM gruplarına göre istatistiksel anlamlı düşük bulunmuştur. Bu bulgu çinkonun obezite ve T2DM'de bilinen etkilerine zıt gibi görünmektedir. Çalışmamız 40 yaşın üzerindeki hastalardan oluşmaktadır. NGT ve DM grubunda bulduğumuz çinko yüksekliği belki de bu hasta-yaş kriterimizden kaynaklanabilir. Çalışmamızın 40 yaşın altındaki kişileri de kapsayarak tekrarlanması sonuçlarda farklılık yaratabilir. Çalışmamızda çinko düzeyleri ile kilo, VKİ, bel çevresi, kalça çevresi arasında pozitif korelasyon bulunmuştur. Ayrıca çinko düzeyleri ile C-peptid düzeyleri arasında negatif korelasyon, HbA1c düzeyleri ile arasında ise pozitif korelasyon bulunmuştur.

Çinko insülin üretimi için gerekli elementlerden biridir. Ancak çalışmadaki çinko düzeylerinin, C-peptid ile negatif korelasyonu ve HbA1c düzeyi ile pozitif korelasyonu; çinkonun özellikle pankreas üzerindeki etkisinin daha detaylı araştırılması gerektiğini düşündürmüştür. Belki de pankreasta hücre içi artan çinko düzeyi oksidatif stresi tetikleyerek pankreasta amiloid oluşumuna ve beta hücrelerinin harabiyetine neden olmuş olabilir. Bu şekilde T2DM'nin ilerlemesine katkıda bulunmuş olabileceğini düşünmekteyiz. Ancak bu fikri doğrulayabilmemiz için pankreatik dokuda çinko düzeylerini görmemiz, pankreasta ekzojen çinko takviye yanıtının izlenmesi, hasta gruplarımızın, yaş aralığımızın arttırılması ve T2DM'si ilerlemiş hastalarda da analiz yapılması gerekmektedir. Çalışmamızda ayrıca çinkonun enerji homeostazında da (ghrelin ile negatif korele, leptinle korelasyon bulunamamıştır) görevli olabileceği düşünülmüştür.

Xie ve arkadaşlarının çalışmasına göre; çinko eksikliği yaşlanma ile ortaya çıkar ve yaşlı popülasyonda sık görülür. Çinko ile Alzheimer hastalığı arasında çelişkili çalışmalar bulunsa da, genel olarak çinko eksikliğin β amiloid oluşumu ile ilişkili olduğunu ve Alzheimer hastalığının ilerlemesine kısmen katkıda bulunabileceği bildirilmektedir(120). Sonmez ve arkadaşlarının, çinkonun hemogram parametreleri üzerindeki etkisi ile ilgili yapılmış bir çalışmada; çinko eksikliği olan hastalarda anemi saptanmamıştır, ancak çinko tedavisi sonrası ferritin düzeyi anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Bu nedenle çinko tedavisinin demir emilimine olumlu etkisi olduğunu belirtmişlerdir(121). Ayrıca Idei ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada serum çinko konsantrasyonunun yaşla birlikte azaldığını ve düşük çinko konsantrasyonunun normositik anemi ile ilişkili olduğunu, dolayısıyla çinko eksikliğin yaşlı insanlarda anemi nedenlerinden biri olabileceğini belirtmişlerdir(142).

Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak çinko düzeyleri yaşla negatif korele olarak bulunmuştur. Çalışmamızda Alzheimer grubunda çinko düzeyleri, NGT ve BAG+BGT'ye göre daha düşük bulunmuştur; kontrol grubu ile ise istatistiksel anlamlı fark görülmemiştir. Sonuçta kontrol grubuna göre olmasa da; Alzheimer grubunda gördüğümüz görece düşük ve yaşla azalan çinko

düzeylerinin, Alzheimer hastalığında kısmen de olsa etkili olabileceğini düşündürmüştür. Çalışmamızda literatüre benzer şekilde çinko düzeyleri ile sistolik tansiyon arasında negatif korelasyon bulunmuştur. Özellikle obezite ve T2DM'de çinkonun etkisinin daha detaylı şekilde araştırılması gerektiğini düşünmekteyiz. Ancak çalışmamızda gruplarımızdaki 26'şar hasta sayısının artırılması ile ve yaş aralıklarının daha iyi belirlenmesiyle, çalışmanın istatistiki değeri arttırılabilir. Bulgularımızdaki farklılıklar, yaş grubumuzun dar olması ve hasta sayımızın az olması ve kullandığımız yöntemle (spektrofotometrik ölçüm) ile ilişkili olabilir. Çalışmamızda hemoglobin seviyeleri ile çinko düzeyleri orta düzey pozitif korele bulunmuştur. Bu bulgu çinkonun orta yetişkinlik ve ileri yetişkinlikteki anemiden sorumlu olabileceğini bize düşündürmüştür.

Cooper ve arkadaşlarının çalışmasına göre; küresel olarak erkeklerin %11'i ve kadınların %15'i obeziteye sahiptir. Küresel olarak, kadınların %9.0'ı ve erkeklerin %9.6'sı tip 2 diyabetlidir. Erkeklerde visceral yağ ve kadınlarda subkutan yağ baskın olma eğilimindedir. Son zamanlarda 70 yaşın üzerindeki erkeklerde yapılmış bir çalışma, erkeklerde kadınlardan daha yüksek tip 2 diyabet prevalansına sahip olduğunu ve bunun daha fazla miktarda visceral yağla ilişkili olabileceğini bildirmişlerdir. Başka bir makale, erkeklerde hem bel çevresinin hem de VKİ'nin tip 2 diyabet ile pozitif korele olduğu, kadınlarda ise sadece bel çevresinin bir korelasyon gösterdiği sonucuna varmıştır. Kadınların, insülin duyarlılığı üzerinde olumsuz etkiler olmaksızın bacak iskelet kaslarında intramiyoselüler lipid biriktirme olasılığı daha yüksektir. Kadınlarda östrojen diyabet açısından koruyucudur; menopoza öncesi kadınlara kıyasla, menopoza sonrası olan veya erken yumurtalık yetmezliği olanlarda tip 2 diyabet insidansı daha yüksektir. Menopozda visceral yağ birikimi artmaktadır(128). Çalışmamızda erkek cinsiyette bel çevresi, bel kalça oranı, kreatinin, VLDL-K, Trigliserit, ALT, C-peptid, 2.saat glukoz düzeyleri pozitif korele bulunmuştur. HDL-K ve Leptin düzeyleri ise erkek cinsiyetle negatif korele bulunmuştur. Çalışmamızda erkeklerin daha yüksek C-peptid ve 2.saat glukoz düzeyi gösterdiği için; erkeklerde literatürle uyumlu olarak daha glukoz homeostazının daha bozuk olduğunu düşündük. Ancak çalışmamızda yer alan kadınların bir

kısının menopoza girmiş olabileceğini de varsayarak bulgumuzun buna göre değerlendirilmesi gerektiğini de belirtmek gerekir.

Çalışmamızda VKİ ile; diyastolik tansiyon, bel çevresi, kalça çevresi, bel-kalça oranı, trigliserit, ALT, AST, CRP, HbA1c, C-peptid, 0.saat glukoz, 0.saat insülin, Homa-IR, leptin ve çinko düzeyleri pozitif korele bulunmuştur. VKİ ile; yaş ve Ghrelin düzeylerinde ise negatif korelasyon bulunmuştur. Ross ve arkadaşlarının yapmış olduğu ve 2020 yılında yayınlanmış bir konsensusa göre; metabolik olarak sağlıklı obez teriminin, çoğu obeziteli birey için geçici veya geçiş durumu olduğunu belirtmişlerdir. Metabolik olarak sağlıklı tabir edilen obez bireylerin 20 yıllık bir süreçte yarısının sağlıklı hale geldiği, metabolik sağlıklı obezlerin de kardiyovasküler açıdan riskli olduğu belirtilmiştir. VKİ kardiyovasküler olayları göstermede yetersiz kalmaktadır. Bel çevresi ölçümü, standardize edilmesi ve klinik olarak uygulanması kolay olan abdominal yağlanmayı değerlendirmek için basit bir yöntemdir. Bel çevresi kardiyovasküler mortalite ile güçlü bir ilişki içindedir. Bel çevresi ölçümünün klinik uygulamada rutin olarak ölçülmesi gerektiği belirtilmektedir(129). Li ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmaya göre; bel çevresi ve bel-kalça oranı, abdominal obezitenin basit ve güvenilir ölçümleridir ve gözlemsel çalışmalarda kardiyovasküler hastalık ve metabolik sendrom hastalığı arasında belirteçler olarak yararlı olduğu düşünülmektedir(130).

Çalışmamızda fazla kilolu ve obez gruplarımızda hem erkeklerde hem de kadınlarda bel çevresi ortalaması, TURDEP ve TEMD’de belirtilen eşiğin üstünde bulunmuştur. Literatüre benzer şekilde çalışmamızda bel çevresi; erkek cinsiyet, kilo, VKİ, diyastolik tansiyon, kreatinin, VLDL-K, Trigliserit, ALT, AST, WBC, CRP, HbA1c, C-peptid, 0.saat glukoz, 0.saat insülin, 2.saat insülin, Homa-IR düzeyleriyle pozitif; HDL-K ve ghrelin düzeyleriyle negatif korele bulunmuştur. Adipoz dokusunun inflamasyonu tetikleyebileceği düşünülecek olursa(123-125); bel çevresi artışının da inflamasyonu artırabileceği, insülin direncine ve T2DM’ye neden olabileceği literatüre uygun şekilde düşünülmüştür. Çalışmamızda bel-kalça oranı ile erkek cinsiyet, kilo, VKİ, sistolik, diastolik tansiyon, kreatinin, VLDL-K, Trigliserit, ALT, WBC, hemoglobin, CRP, C-peptid, 0.saat glukoz, 0.saat insülin, 2.saat insülin,

Homa-IR düzeyleri pozitif; HDL-K ve ghrelin düzeyleriyle negatif korele bulunmuştur. Biz de bel çevresi ve bel-kalça oranının VKİ'ye ek olarak obezite değerlendirmesinde ölçülmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

Xu, Shimobayashi, Kunz ve arkadaşlarının yapmış olduğu üç ayrı çalışmadaki sonuçlara göre; Obezite, adipositlerin hipertrofisi, proinflamatuvar makrofajların infiltrasyonu ve azalmış insülin duyarlılığı dahil olmak üzere yağ dokusunda sayısız morfolojik ve fizyolojik değişikliklerle ilişkilidir. Obezite, adipoz makrofaj popülasyonlarının ve inflamatuvar proteinlerin, CRP ve TNF α dahil olmak üzere dolaşımdaki inflamatuvar sinyallerle ilişkilidir ve bunlar tüm vücutta insülin duyarlılığını azaltmaktadır. Ayrıca dolaşımdaki artan CRP ve TNF α konsantrasyonları, azalan iskelet kası mitokondriyal oksidatif kapasitesi ile ilişkilidir. Yağ dokusu ve yağda yerleşik makrofaj popülasyonlarının, artan yağlanma ile rapor edilen sistemik düşük dereceli inflamasyona katkıda bulunduğu dair teoriler oluşturulmuştur. VKİ > 30 olan katılımcılarda, yağ dokusundan, adipositler tarafından ya da stromal vasküler fraksiyon hücreleri tarafından üretildiği gösterilen; dolaşımdaki CRP, TNF α ve IL-6 konsantrasyonları, VKİ < 30 olan katılımcılara kıyasla yüksek bulunmuştur. Obezitenin hem adipoz doku inflamasyonu hem de sistemik inflamasyon ile ilişkili olduğu belirtilmiştir. Son verilere göre, insülin direncinin; makrofajların adipoz dokuya alınmasını teşvik ederek adipoz doku inflamasyonunu tetikleyebileceği düşünülmektedir. Buna karşılık, adipoz doku inflamasyonunun da, obezite ile ilişkili insülin direncine önemli bir katkıda bulunduğu varsayılmıştır. Hayvan modellerinde yapılmış bir çalışmada ise yağ dokusu inflamasyonunun insülin direncinin gelişmesinden önce geliştiği gösterilmiştir(123-125). Morteza ve arkadaşlarının bir çalışmasında da leptin düzeyi ile CRP düzeyi arasında (kontrol ve yeni tanılı Tip 2DM'lilerde) pozitif korelasyon bulunmuştur(100). Sudhakar ve arkadaşlarının çalışmasında; obezite, kardiyovasküler hastalık ve T2DM'li hastalarda hem CRP hem de leptinin artan plazma seviyeleri arasında bir korelasyon olduğunu belirtilmiştir. Leptin düzeylerindeki değişikliklerin yaş, cinsiyet, sigara, alkolden bağımsız olarak CRP ile korele olduğu bulunmuştur. Leptin; hepatositler ve vasküler sistem üzerinden CRP üretimini artırır. Bu, adipositler tarafından üretilen

leptinin CRP ekspresyonunu arttırdığı bir adipo-hepato ekseninin varlığını gösterdiği belirtilmiştir. CRP'nin artması dokuda leptinin kullanımını sınırlandırarak; leptinin etkisini antogonize edebileceği belirtilmiştir. CRP, leptine bağlanabilen dolaşımdaki bir faktör olduğundan, leptin ile etkileşiminin hipotalamusta leptin mevcudiyetini düzenlemede kritik olduğu ve leptin direncine katkıda bulunabilecek bir faktör olduğu da öne sürülmüştür. CRP'nin ayrıca leptin resöptörüne de bağlanabileceği belirtilmiştir. CRP'nin leptin reseptörüne bağlanmasının, leptinin çoklu hedef bölgelerdeki pleiotropik etkilerini modüle edebileceği (olası bir düzenleyici sistem olabileceğini) düşündürmüştür. Bunun hem yağ dokusu fizyolojisinde hem de obezite ile ilişkili hastalıkların patogenezinde etkileri olabileceğini belirtmişlerdir(127).

Çalışmamızda CRP düzeyleri; kilo, VKİ, diyastolik tansiyon, bel çevresi, kalça çevresi, bel-kalça oranı, WBC, HbA1c, C-peptid, 0.saat glukoz, 0.saat insülin, Homa-IR, leptin düzeyleriyle pozitif; hemoglobin ve HDL-K düzeyleri ile negatif koreledir. CRP düzeyleri obezitedeki inflamasyonu ve kronik gidişatı, komplikasyonları yansıması yönünden; obezitede, T2DM'de ve Alzheimer hastalığında özellikle tedavi ve takipte değerlendirilmesi gereken parametrelerden biri olduğunu düşünüyoruz. Literatürle uyumlu olarak leptin ve CRP düzeyleri arasında pozitif korelasyon görülmüştür. Leptinin karaciğerde ve vasküler sistemde CRP salgısını arttırdığı ve leptinin proinflamatuvar olduğu (70,71) düşünülecek olursa; leptinin obezitede görülen hafif düzey inflamasyonla da ilişkili olabileceği bizim çalışmamızda da gösterilmiştir.

Pereira-Santos ve arkadaşlarının yapmış olduğu ve 2015 yılında yayınlanmış bir meta-analiz çalışmasına göre; obezitenin yaş grubundan bağımsız olarak D vitamini eksikliği ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Ayrıca D vitamini eksiliğinin hipertansiyon, T2DM, kalp-damar hastalıkları, bazı kanserler ve fazla kilo ile ilişkili olduğu belirtilmiştir. Obezlerde görülen D vitamini düşüklüğünü açıklamak için birkaç teori ortaya konmuştur. Bir teoriye göre obezlerin, sosyal çevreleri tarafından daha az kabul edildiği ve daha az güneş gören etkinliklere katıldığı, buna bağlı daha düşük D vitamini düzeylerine sahip olduğudur. Ancak bu teori bilim insanları tarafından pek

destek bulamamıştır. Diğer bir teoride ise, deri yoluyla üretilen veya diyet yoluyla elde edilen kolekalsiferolün, ilk hidroksilasyon için karaciğere taşınmadan önce vücut yağı tarafından kısmen tutulduğu öne sürülmüştür. Ayrıca obez bireylerde adipositlerde 1- α hidroksilaz enzimi bulunduğunu ve adipositlerin daha çok 25-OH vitamin D'yi lokal olarak kullandığı belirtilmiştir. Öte yandan, bazı deneysel veriler, D vitamini eksikliğinin, artan paratiroid hormon seviyelerini ve adipositlere daha fazla kalsiyum akışını teşvik ederek daha fazla adipoziteyi destekleyebileceği ve böylece lipogenezi artırabileceği öne sürülmüştür. 1,25-OH vitamin D düzeylerinin adipogenezi inhibe ettiği ve D vitamininin tükenmesinin, preadipositlerin adipositlere aşırı diferansiasyonuna neden olabileceği düşüncesi öne çıkmaktadır(122).

Çalışmamızda 25-OH vitamin D düzeyleri DM grubunda, kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı düşük bulunmuştur. 25-OH vitamin D düzeylerini yaş ile pozitif; kalça çevresi, HbA1c, 0.saat glukoz, 0.saat insülin, Homa-IR düzeyleri ile negatif korele bulunmuştur. 25-OH vitamin D düzeyleri, obezitede T2DM takibinde kullanılabilir. Verilerimiz 25-OH vitamin D düzeylerinin T2DM gelişiminde rolü olabileceğini düşündürmektedir. Ancak çalışmamızda tüm gruplarda (kontrol grubu dahil) 25-OH vitamin D düzeyi düşük saptanmıştır. Bu durumun mevcut Covid süreci ve kış mevsimine bağlı olabileceği düşünülerek, sonuçların buna göre değerlendirilmesi gerekmektedir.

Morello ve arkadaşlarının farelerde yaptığı bir çalışmada; farelere D vitamini takviyesi verilmesinin farelerin çalışma hafızasını iyileştirdiği, Alzheimer hastası olan erkek farelerin D vitamini takviyesinden fayda gördüğü belirtilmiştir(132). Jia ve arkadaşları 12 ay boyunca her gün oral D vitamini takviyesinin (800 IU/gün) A β oluşumunu azalttığı ve Alzheimer hastalığında bilişsel işlevi iyileştirebildiği belirtmişlerdir(134). Bivona ve arkadaşlarının çalışmasında ise birçok araştırmaya rağmen, D vitamininin bilişsel gerileme ve Alzheimer hastalığındaki bir rolü olup olmadığı belirsizliğini koruduğu belirtilmiştir(133). Jayedi ve arkadaşlarının meta-analiz çalışmasında; (nispeten yaşlı popülasyonda) D vitamini eksikliğinin (<10 ng/ml) demans riski ve Alzheimer hastalığı ile anlamlı ve pozitif bir şekilde korele olduğunu belirtmişlerdir. D vitamini yetersizliği (10–20 ng/ml) arasında ise anlamlı bir

korelasyon bulamadıklarını belirtmişlerdir. ~25 ng/ml serum 25-OH vitamin D değerinde ise daha düşük demans riski gözlemlendiğini belirtmişler, ancak serum 25-OH vitamin D seviyeleri >35 ng/ml olanlarda bilişsel sonuçlar ile ilgili olarak net bir kanıt bulamamışlardır(135).

Bizim çalışmamızda literatürden farklı olarak Alzheimer hastalarında 25-OH vitamin D düzey ortalaması $20,0 \pm 5,9$ ng/mL olarak bulunmuştur. Yaşlı insanların çoklu ilaç kullanımı ve bazı hastaların da D vitamini takviyesini, ilaç kullanımı olarak kabul etmemesi ve anamnezlerde belirtmemelerinden ötürü, Alzheimer hastalarında gördüğümüz bu açıklanamayan kısmi D vitamini yüksekliğinin, D vitamini takviyesinden kaynaklanabileceğini düşünmekteyiz.

Enerji homeostazıyla ilişkili olarak; Herrup ve arkadaşları yetişkin nöronların, adenosin trifosfat (ATP) eksikliği, enerji krizi veya oksidatif stres gibi herhangi bir hücresel strese maruz kaldıklarında apoptoz yaşayabilir, dejenere olabileceklerini ve böylece nörodejeneratif hastalıklara zemin oluşabileceğini belirtmişlerdir(138). Gubellini ve arkadaşlarına göre; beyindeki mevcut ATP'nin %40'ı nöronları canlı tutabilmek için kullanılmaktadır(139). Nguyen ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada; beyindeki bozulmuş glukoz metabolizmasının bir sonucu olarak bozulmuş glukoz alımına bağlı olarak Tip 3 DM'nin patogenezinde glukoz homeostaz bozukluğunun önemli rolü olabileceği belirtilmiştir. Glikoz taşıma anormalliklerinde yer alan mekanizmalar olarak, beyin insülin direnci ve hücre içi glikoz metabolik bozukluğunu olduğu belirtilmiştir. İnsülin sinyalleşmesindeki bozulma, sadece sistemik glukoz kan düzeylerini etkilemekle kalmayıp, aynı zamanda çeşitli dejeneratif süreçlere veya nöronal hücre ölümüne veya kaybına neden olabileceği belirtilmiştir. T2DM'de vücut dokularında, insülinin etkisine duyarlılığın azalmasının gerçekleştiği, Tip 3 DM'de ise beyinde insülin etkisine duyarlılık azalarak, beyinde insülin direnci olduğu belirtilmiştir. Sonuç olarak, hücre zarında eksprese edilen glukoz transporterların sayısının azalması nedeniyle, nöronlar içinde insülin eksikliğine ve bozulmuş glikoz taşınmasına yol açacağı belirtilmiştir. Alzheimer hastalığında hala etkin bir tedavinin olmadığını, Alzheimer hastalığını hatalı insülin sinyalleşmesinden ve düzensiz enerji yollarından kaynaklanan bir bozukluk olarak tanımlamanın; hastalık

yönetiminde kritik olabileceği belirtilmiştir(49). Hardigan ve arkadaşlarının çalışmasına göre; merkezi sinir sistemindeki insülin direnci, periferdeki insülin direnci ile ilişkilidir. Bu nedenle, insüline duyarlılığın kaybı, insülinin koruyucu etkisinden yoksun olmaları nedeniyle nöronları nörotoksik saldırılara karşı daha duyarlı hale getirebileceği belirtilmiştir(140). Garfield ve arkadaşlarının orta yaşlı yetişkinlerde (40-69 yaş arası) yapmış olduğu çalışmada, prediyabetli ve diyabetli kişilerin, bilişsel gerileme ve demans açısından aşırı risk taşıdıkları belirtilmiştir. Hiperglisemi ile daha çok vasküler demansın ilişkili olduğunu belirtmişlerdir. Ayrıca düşük-normal HbA1c düzeylerinin, normoglisemik bireylere kıyasla daha büyük hipokampal hacim ve daha düşük ventromedial hipotalamus hacmi ile korele olduğunu bildirmişlerdir. Normoglisemik bireylerle karşılaştırıldığında, prediyabet ve diyabetin her ikisinin de vasküler demans ve bilişsel gerileme başta olmak üzere; diğer demans türlerini ve Alzheimer demans riskini arttırdığı belirtilmiştir. HbA1c seviyelerinin uzun süreli yükselmesi muhtemelen beyin sağlığının bozukluğu ile ilişkili olduğu belirtilmiştir. Hiperglisemik durumlarda beyin sağlığının olumsuz etkilendiğini, ancak vücut kitle indeksi değerleri daha yüksek olan bireylerin bilişsel düşüş yaşama olasılığının daha düşük olduğunu gözlemlemişlerdir. Bu durumun obezite paradoksu ile ilişkili olabileceği belirtilmiştir. Bu paradoksa göre orta yaşta VKİ'nin artması bilişsel gerileme riski ile ilişkili iken; ileri yaşlarda ise VKİ'nin düşük olması bilişsel gerileme riski ile ilişkilidir(141). Zhang ve arkadaşlarının çalışmasında; hipertansiyonu olan hastalarda Alzheimer riskinin arttığı belirtilmiştir. Hiperkolesterolemi ise kan beyin bariyerini bozarak ve nöroinflamasyona neden olarak Alzheimer hastalığı riskini arttırdığı, LDL-K seviyeleri ile Alzheimer riski arasında pozitif korelasyon olduğu belirtilmiştir. HDL-K'nın ise Alzheimer hastalığına karşı koruyucu bir faktör olduğu belirtilmiştir(42).

Çalışmamızda Alzheimer hastalarının VKİ'lerinin istatistiksel anlamlı olarak, fazla kilolu/obez prediyabetik ve diyabetik gruba göre daha düşük olduğu; kontrol grubuna göre ise daha yüksek olduğu görülmüştür. Alzheimer hastalarımızda insülin direncinde önemli bir etmen olan bel çevresi ve bel-kalça oranları sağlıklı gruba göre daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca Alzheimer

hasta grubumuzda, kontrol grubuna kıyasla daha yüksek 0.saat glukoz, C-peptid, Homa-IR ve HbA1c düzeyleri olduğu görülmüştür. Her ne kadar yaşa göre bu testlerde düzeltme yapılmasa da, literatürde de benzer bulguların varlığının olması; bize Alzheimer hastalığının glukoz homeostazı ile yakından ilişkili olduğunu ve özellikle Alzheimer hastalığı ile obezitede görülen T2DM'nin ortak fizyopatolojik süreçleri barındırdığını düşündürmüştür. Ek olarak bel çevresi ve bel-kalça oranlarının daha yüksek insülin direncine neden olduğu düşünülecek olursa; Alzheimer hastalarında klinik iyileşmede etkili olabileceği için, bu iki ölçüm takiplerinin de Alzheimer'lı hastalarda düzenli şekilde yapılması gerektiğini düşünmekteyiz. Bizim çalışmamızda da literatüre benzer şekilde Alzheimer hastalarında sistolik-diastolik tansiyonlar, total kolesterol düzeyleri, LDL-K ve non-HDL kolesterol düzeylerinin, kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu görülmüştür. Literatürden farklı olarak HDL-K düzeylerinde istatistiksel anlamlı fark görülmemiştir; ayrıca VLDL-K ve trigliserit düzeylerinde de istatistiksel anlamlı fark görülmemiştir. Sonuçta hipertansiyon ve hiperkolesterolemi durumlarının Alzheimer hastalığında etkili faktörlerden biri olduğunu düşünebiliriz.

VI. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Literatürdeki birçok çalışmada çalışma grupları; kontrol grubu, prediyabet ve T2DM grubu şeklinde ayrılmıştır. Bu çalışmalar Prediyabet ve T2DM arasında geçişin çok iyi anlaşılmasına ve istatistiki sonuçlarda anlamlılık tespit edilememesine veya istatistiki sonuçların hatalı yorumlanmasına neden olabilmektedir. Bizim çalışmamızdaki grup tanımlarının ADA kriterlerine uyumlu olarak, hem (fazla kilolu/obezlerde) normal glukoz toleranslı grubu içermesi, hem prediyabet gruplarını ayırması ve bu gruplarda enerji homeostazını daha detaylı incelemesi yönünden, özgün yanlarının olduğunu düşünmekteyiz.

Çalışmamızda fazla kilolu/obez normal glukoz toleranslı ve prediyabetik gruplarda, asprosin düzeylerinin kontrol grubuna göre benzer olduğunu, fazla kilolu/obez T2DM'lilerde ise asprosin düzeylerinin kontrol grubundan daha yüksek olduğu bulunmuştur. Hastalarımızın yeni tanılı prediyabet/diyabet olması ve asprosin-2.saat glukoz arasındaki korelasyondan ötürü; asprosinin insülin direncinden ziyade glukoz salınımını bozarak obezitede, T2DM komplikasyonunda etkili olabileceği düşünülmüştür.

Literatürde bizim bildiğimiz; asprosin düzeyleri ve Alzheimer hastalığının birlikte incelendiği başka bir çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda asprosin düzeyleri Alzheimer grubumuzda yaş ve VKİ'den bağımsız olarak yüksek bulunmuştur. Bu bulgu literatürde ilk olması, yeni bir çalışma alanını aralaması ve ileride Alzheimer hastalığında yeni tedavileri şekillendirebilecek olması bakımından önemli olduğunu düşünmekteyiz.

Literatürde tersini belirten çalışmalar bulunsa da; asprosinin enerji homeostazında etkili parametrelerimizle korelasyonlarını tespit edemediğimiz için (insülin, leptin, ghrelin, amilin ve çinko), asprosinin enerji homeostazında kısmen bağımsız-özgün bir role sahip olabileceği düşünülmüştür. Ancak daha fazla hasta sayısı ile bu bulgularımızın da değişebileceğini (özellikle ghrelin ile ilişkisi) göz önünde bulundurmak gerekir. Ayrıca çalışmamız, literatürde ulaşabildiğimiz kadarıyla amilin, çinko ve 25-OH vitamin D düzeyleri ve

asprosin düzeylerinin birlikte incelendiği başka bir çalışma bulunmaması bakımından da özgündür.

Çalışmamızda asprosin düzeyleri ile yaşlanma arasında pozitif korelasyon bulunması, asprosinin yaşlanma biyobelirteçlerinden biri olup olmayacağı konusunda ve yaşlanmada ne gibi etkilerinin bulunduğu konusunda ileri araştırmaların yapılması gerektiğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda literatüre benzer şekilde leptin düzeylerinin obezlerde yüksek olduğu, kilo, VKİ, bel çevresi ve kalça çevresi ile pozitif korele olduğu, bel-kalça oranı ile korele olmadığını ve kadın cinsiyetle leptin düzeyinin korele olduğu tespit edilmiştir. Sonuçta bel-kalça oranı ile korelasyon bulunamadığı için literatüre benzer şekilde, leptinin santral obeziteden daha çok subkutan yağ dokusu ile korele olabileceği düşünülmüştür. Leptin düzeyi ile CRP düzeyi arasında pozitif korelasyonu, leptinin obezitede görülen hafif düzey inflamasyonla ilişkisini göstermektedir.

Literatürde ulaşabildiğimiz kadarıyla, daha önceden obezlerde ADA sınıflaması yapılarak leptin/ghrelin oranının incelendiği çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda, obezitede T2DM'ye doğru ilerledikçe leptin/ghrelin oranlarının azaldığı ve leptin/ghrelin oranlarının değişmesinin, enerji-glukoz homeostazını bozarak T2DM'ye zemin oluşturduğu sonucuna varılmıştır. Literatürdeki açlık leptin/ghrelin oranının pankreatik yağlanma ile ilişkisi olduğu bilgisi mevcuttur; çalışmamızda T2DM'ye ilerledikçe leptin/ghrelin oranının azalmasından ötürü obezitedeki leptin;/ghrelin oranının pankreatik beta hücre rezervi ile de ilişkili olabileceğini düşündürmüştür. Leptin/ghrelin oranı yükseldikçe intrapankreatik yağlanmayı arttırmakta, intrapankreatik yağ artışı ise pankreasta inflamasyon artışına neden olmakta ve belki de bu şekilde beta hücre harabiyetine zemin hazırlamaktadır. Ancak bu düşüncemizin ileri çalışmalar ile doğrulanmaya ihtiyacı vardır. Leptin/ghrelin oranının gelecekte hastaları sınıflandırmada, tedavi şekillendirmesinde ve prognoz takibinde kullanılabileceğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızda literatürden farklı olarak Alzheimer hasta grubu ile kontrol grubunda, leptin düzeyleri benzer bulunmuştur. Ancak Alzheimer hasta grubumuz obez hastalara göre daha düşük leptin düzeyi göstermektedir.

Alzheimer hastalığı ilerlemiş kişilerin dahil edilerek ve hasta sayısı artırıldığında, bulgumuzun değişebileceğini ve leptin düzeylerinin daha iyi kıyaslanabileceğini ön görmekteyiz.

Literatürle uyumlu olarak ghrelin düzeylerinin fazla kilolu/obez olan NGT grubunda, kontrol grubuna oranla daha düşük olduğu tespit edilmiştir. Ancak fazla kilolu/obez prediyabetik ve diyabetik grup ile kontrol grubu arasında istatistiksel anlamlı fark tespit edilememiştir. Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak ghrelin düzeylerini, kilo, VKİ, bel çevresi, kalça çevresi ve bel kalça oranı ile ters korele olduğu gösterilmiştir. Ghrelin düzeyleri, leptinin tam aksine fazla kilo/obezitede düşmekte; T2DM'ye doğru ilerledikçe ise kısmi olarak artmaktadır.

Çalışmamızda gruplar arasında amilin düzeyleri arasında fark bulunamamıştır. Amino için ilerideki çalışmalarda; daha fazla hasta sayısı ile, amininin postprandiyal yanıtı da izlenerek, hasta yaş ve VKİ aralığı daha geniş tutularak yapıldığında daha doğru karşılaştırmalar yapılabileceğini önermekteyiz.

Çalışmamızda literatüre zıt olarak çinko düzeylerinin kontrol grubunda, fazla kilolu/obez NGT ve T2DM gruplarına göre istatistiksel anlamlı düşük olduğunu; çinko düzeyleri ile kilo, VKİ, bel çevresi, kalça çevresi ölçümleri arasında pozitif korelasyon olduğu bulunmuştur. Çalışmamızdaki hastaların çoğunluğunun orta yetişkinlik yaş döneminde (40-65 yaş arası) bulunduğu düşünülecek olursa; özellikle orta yetişkin yaş ve yaşlı popülasyonda çinko düzeylerinin yüksek olması veya çinko homeostazının belki de hücresel düzeyde (artmış insülin salımı ile ilişkili olabilir) bozulması obezite ve T2DM için bir risk faktörü olabilir. Ancak hücresel düzeydeki çalışmalar ile önermemizin doğrulanmaya ihtiyacı vardır.

Çalışmamızda Alzheimer hastaları ile kontrol grubu arasında çinko düzeyinde fark tespit edilememiştir. Bulgumuzun ileri Alzheimer hastalarında ve daha fazla hasta sayısı ile değişebileceği ön görülmüştür. Kontrol grubuna göre olmasa da; Alzheimer grubunda gördüğümüz görece düşük (NGT ve BAG+BGT'ye göre) ve yaşla azalan çinko düzeylerinin, Alzheimer hastalığında kısmen de olsa etkili olabileceği düşünülebilir.

Çalışmamızda çinko düzeyleri ile ghrelin düzeyleri arasında negatif korelasyon bulunmuş; çinko düzeyleri ile leptin düzeyleri arasında korelasyon bulunamamıştır. İstatistiki gücümüzün artırılabilmesi için ileride leptin ve çinko arasındaki çalışmaların daha fazla hasta sayısı ile yapılmasını öneriyoruz. Sonuçta çinkonun enerji homeostazında etkili elementlerden biri olabileceği düşünülmüştür.

Çalışmamızda hemoglobin seviyeleri ile çinko düzeyleri arasında orta düzey pozitif korelasyon bulunmuştur. Bu bulgu, çinkonun orta yetişkin yaşta ve ileri yaşta görülen anemide de etkili olabileceğini bize düşündürmüştür.

Çalışmamızda gruplardaki hasta sayılarımızın az olması, çalışmamızın bölgesel çapta (Manisa) yapılmış olması, Alzheimer hasta grubumuzun diğer gruplara oranla daha yaşlı ve VKİ'lerinin farklı olması çalışmamızın dezavantajlarını oluşturmaktadır.

Özetle asprosin fazla kilo/obezitede görülen T2DM komplikasyonunda ve Alzheimer hastalığında etkin bir adipokin olabilir. İleride bu iki hastalığın tanısında ve sınıflamasında önemli bir biyomarker olabileceğini ve tedavide dahi kullanılabileceğini öngörmekteyiz. Literatürde ilk kez olmak üzere, Alzheimer hastalığında Asprosin düzeylerinin yüksek saptanması çalışmamızın en dikkat çekici ve özgün yanını oluşturmaktadır. Ayrıca yine bir ilk olarak; ADA sınıflaması kullanılarak, obezitede T2DM'ye ilerledikçe leptin/ghrelin oranının azalmasının T2DM'ye patofizyolojisine katkı yapabileceğini ve leptin/ghrelin oranının obezlerde beta hücre rezervi göstergesi olarak kullanılabileceğini düşünmekteyiz.

Obezite, T2DM ve Alzheimer hastalığının birçok açıdan (HbA1c, C-peptid, Homa-IR, asprosin yüksekliği vs.) ortak yönlerinin olduğu ve Alzheimer hastalığını tip 3 DM olarak da tanımlamanın uygun olduğunu düşünmekteyiz. Alzheimer tedavi araştırmalarının enerji homeostazı, insülin direnci ve Asprosin üzerine odaklanmasının tedavide farklı bir vizyon yaratacağını ön görmekteyiz.

VII. ÖZET

Obezite, Tip 2 Diyabet ve Alzheimer hastalığında (Tip 3 Diyabet) Serum Asprosin, Leptin, Ghrelin, Amilin ve Çinko Düzeyleri ile Nörometabolik Durum Değerlendirilmesi

Amaç: Obezite ve tip 2 diyabet (T2DM), Alzheimer hastalığı (AD) gelişimi ile ilişkilidir, ancak insülin direncinin ortak moleküler mekanizması şu anda bilinmemektedir. Çalışmamızda fazla kilolu/obez prediyabetik, T2DM ve AD hastalarında asprosin, leptin ve ghrelin düzeylerinin incelemesi, bu belirteçlerin enerji homeostazındaki rolü ve ortak yönlerinin ortaya konması amaçlandı.

Gereç ve Yöntemler: Amerikan Diyabet Derneği (ADA) sınıflamasına göre obez/fazla kilolu (Ob/Ow) gönüllüler, AD hastaları ve 40 yaş üstü sağlıklı gönüllü grupları çalışmamıza dahil edildi. Grup1:Ob/Ow normal glukoz toleransı(n=26), Grup2:Ob/Ow izole bozulmuş açlık glukozu(n=26), Grup3:Ob/Ow bozulmuş açlık glukozu+bozulmuş glukoz toleransı(n=26), Grup4:Ob/Ow T2DM(n=26), Grup5:AD(n=26), Grup6:Kontrol (n=28). Biyokimyasal analizler venöz kan örneklerinden gerçekleştirilmiştir. Gruplar arası kıyaslamalar SPSS’de One-way Anova (post-hoc Tukey) ve Kruskal-Wallis (Mann-Whitney U), tabakalı analizlerle ve korelasyon analizleri Pearson-Spearman testleriyle yapılmıştır.

Bulgular: Asprosin düzeylerinin yaştan ve vücut kitle indeksinden (VKİ) bağımsız olarak Alzheimer ($p<0,001$) ve T2DM ($p=0,01$) grubunda, kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı yüksek olduğu görülmüştür. Asprosin düzeylerinin yaş, 2.saat glukoz, HbA1c ve kreatinin düzeyleriyle pozitif ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak; leptin düzeyleri ilk 4 grupta yüksek, ghrelin düzeyleri ise grup 1’de düşük olarak saptanmıştır. Leptin kadın cinsiyet, VKİ, lipid profili, ALT, glukoz, insülin, C-peptid, Homa-IR, ve CRP düzeyleriyle pozitif korele bulunmuş, bel-kalça oranı ile ise korelasyon tespit edilememiştir. ADA sınıflamasında grup1’den grup4’e ilerledikçe leptin/ghrelin oranının azaldığı saptanmıştır.

Sonuçlar: Asprosin insülin direncinden ziyade glukoz sekresyonu ile ilişkili olup ve leptin/ghrelin oranındaki azalma ise enerji-glukoz homeostazını bozarak; obezitede T2DM'deki patofizyolojide etkili olabilir. Asprosin düzeylerinin Alzheimer hastalığında yaştan ve VKİ'den bağımsız olarak kontrol grubuna göre yüksek olduğu, literatürde bilgimiz dahilinde ilk kez tespit edilmiştir. T2DM ve obezite ile ortak yönlerinden dolayı, Alzheimer hastalığını tip 3 Diyabet olarak tanımlamanın uygun olduğunu düşünmekteyiz.

Anahtar sözcükler: Obezite, Alzheimer hastalığı, Tip 2 Diyabetes Mellitus

VIII. İNGİLİZCE ÖZET

Evaluation of Neurometabolic Status with Serum Asprosin, Leptin, Ghrelin, Amylin and Zinc Levels in Obesity, Type 2 Diabetes and Alzheimer's Disease (Type 3 Diabetes)

Aim: Obesity and type 2 diabetes (T2DM) are associated with the development of Alzheimer's disease (AD), but the common molecular mechanism of insulin resistance is currently unknown. In our study; we aimed to examine the levels of asprosin, leptin and ghrelin in overweight/obese prediabetic, T2DM and AD patients, and to reveal the role and common aspects of these markers in energy homeostasis.

Material and Method: Obese/overweight (Ob/Ow) volunteers, AD patients and healthy volunteer groups over the age of 40 classified according to the American Diabetes Association (ADA) were included in our study. Group1:Ob/Ow normal glucose tolerance(n=26), Group2:Ob/Ow isolated impaired fasting glucose(n=26), Group3:Ob/Ow impaired fasting glucose+impaired glucose tolerance(n=26), Group4:Ob /Ow T2DM(n=26), Group5:AD(n=26), Group6:Control (n=28). Biochemical analyzes were performed from venous blood samples. Comparisons between groups were made with One-way Anova (post-hoc Tukey) and Kruskal-Wallis (Mann-Whitney U), stratified analyzes and correlation analyzes with Pearson-Spearman tests in SPSS.

Results: Asprosin levels were found to be statistically significantly higher in Alzheimer's ($p<0.001$) and T2DM ($p=0.01$) groups compared to the control group, regardless of age and body mass index (BMI). Asprosin levels were found to be positively correlated with age, 2nd hour glucose, HbA1c and creatinine levels. Compared to the control group; statistically significant leptin levels were found to be high in the first 4 groups, while statistically significant ghrelin levels were found to be low in group 1. Leptin was positively correlated with female gender, BMI, lipid profile, ALT, glucose, insulin, C-peptide, Homa-IR, and CRP levels, but no correlation was found with waist-hip ratio. It was determined that the leptin/ghrelin ratio decreased in ADA classification from group1 to group4.

Conclusion: Asprosin is associated with glucose secretion rather than insulin resistance, and the decrease in leptin/ghrelin ratio deteriorates energy-glucose homeostasis; may be effective in the pathophysiology of T2DM in obesity. It has been determined for the first time in the literature that asprosin levels are higher in Alzheimer's disease regardless of age and BMI than in the control group. We think, it is appropriate to define Alzheimer's disease as type 3 diabetes because of its commonalities with T2DM and obesity.

Keywords: Obesity, Alzheimer's disease, Type 2 Diabetes Mellitus

IX. EKLER

Mini Mental Durum Testi Mini-Mental State Examination (MMSE)	
Hastanın Adı Soyadı:	Tarih:/...../.....
Puanı	
Oryantasyon (Her soru 1 puan, toplam 10 puan)	
Hangi yıl içindeyiz?	
Hangi mevsimdeyiz?	
Hangi aydayız?	
Bu gün ayın kaç?	
Hangi gündeysiniz?	
Hangi ülkede yaşıyoruz?	
Şu an hangi şehirde bulunmaktasınız?	
Şu an bulunduğunuz semt neresidir?	
Şu an bulunduğunuz bina neresidir?	
Şu an bu binada kaçınıcı kattasınız?	
Kayıt Hafızası (Toplam puan 3)	
• Size birazdan söyleyeceğim üç ismi dikkatlice dinleyip ben bitirdikten sonra tekrarlayın (Masa, Bayrak, Elbise) (20 sn. süre tanınır). Her doğru isim 1 puan.	
Dikkat ve Hesap Yapma (Toplam puan 5)	
• 100'den geriye doğru 7 çıkartarak gidin. Dur deyinceye kadar devam edin. (Her doğru işlem 1 puan: 100, 93, 86, 79, 72, 65)	
Hatırlama (Toplam puan 3)	
• Yukarıda tekrar ettiğiniz kelimeleri tekrar söyleyin (Masa, Bayrak, Elbise) (Her kelime 1 puan)	
Lisan (Toplam puan 9)	
a. Bu gördüğünüz nesnelerin isimleri nedir? (saat, kalem) 1'er puan toplam 2 puan (20 saniye süre ver)	
b. Şimdi size söyleyeceğim cümleyi dikkatle dinleyin ve ben bitirdikten sonra tekrar edin. "Eğer ve fakat istemiyorum" (10 saniye süre ver) 1 puan	
c. Şimdi sizden bir şey yapmanızı isteyeceğim, beni dikkatle dinleyin ve söyledigimi yapın. "Masada duran kâğıdı elinizle alın, iki elinizle ikiye katlayın ve yere bırakın lütfen" Toplam puan: 3, süre: 30 sn. her bir doğru işlem: 1 puan	
d. Şimdi size bir cümle vereceğim. Okuyun ve yazıda söylenen şeyi yapın. (1 puan) -Bir kâğıda "GÖZLERİNİZİ KAPATIN" yazıp hastaya gösterin-	
e. Şimdi vereceğim kâğıda aklınıza gelen anlamlı bir cümleyi yazın (1 puan)	
f. Size göstereceğim şeklin aynısını çizin; aşağıdaki şekli arka sayfaya (1 puan)	

Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR (1975) J Psychiatr Res. 12(12):129-138.



Toplam Puan (0-30):


www.fronline.com
Tasarım ve düzenleme: Dr. İnder Süleyman 2016

Şekil 45. Eğitimliler için mini mental durum testi

Eğitimsizler İçin Mini Mental Test (MMSE-E)

Hastanın Adı Soyadı: _____

Tarih: ____/____/____

ORYANTASYON (Her bir zaman için 10 saniye süre tanıyın, her doğru için 1 puan, toplam 10 puan)

A. Zaman	Puan	B. Mekan (Sadece tam doğru cevaba puan verin)	Puan
1. Hangi yıldayız?	-----	6. Hangi ülkede yaşıyoruz?	-----
2. Hangi mevsimdeyiz?	-----	7. Hangi kentteyiz?	-----
3. Bugün ayın kaç?	-----	8. Bulunduğunuz semtin adı nedir?	-----
4. Hangi gündeyiz?	-----	9. Bulunduğunuz bina neresidir?	-----
5. Şu an sabah mı, öğle mi, akşam mı?	-----	10. Bu binada kaçınca kattayız?	-----

KAYIT HAFIZASI (toplam 3 puan)

Hastaya üç kelime söyleyeceğinizi ve siz bitirdikten sonra bunları tekrarlamasını istediğinizi söyleyin. (20 saniye süre tanıyın, her doğru isim için 1 puan verin, toplam 3 puan)

Masa Bayrak Elbise

DİKKAT VE HESAP (toplam 5 puan)

Hastadan haftanın günlerini geriye doğru saymasını isteyin.
(Örneğin "Çarşamba'dan önce salı gelir, ondan önce ne gelir?" gibi sorularla hastayı destekleyin.)
(Hastanın toplam 5 günü sırasıyla doğru sayması gerekir, her doğru gün için 1 puan verin)

HATIRLAMA (toplam 3 puan)

Hastaya, biraz önce sorduğunuz üç kelimenin neler olduğunu sorun.
Sırası önemli olmaksızın her doğru cevap için 1 puan verin. (Cevap için 10 saniye süre tanıyın)

LİSAN (toplam 9 puan)

A. Bu gördüğünüz nesnelerin isimleri nelerdir? Hastaya etrafındaki nesneleri göstererek ne olduklarını sorun.
(20 saniye süre tanıyın, her doğru isim için 1 puan verin, toplam 2 puan)

Kol saati ve Kalem

B. Söyleyeceğiniz şu cümleyi sizden sonra tekrar etmesini isteyin: "Eğer ve fakat istemiyorum."
(Cevap için 10 saniye bekleyin. Tamamını doğru tekrarlırsa puan verin) Tam olarak tekrarlıyorsa 1 puan

C. Sizi dikkatle dinlemesini ve söylediğinizi yapmasını isteyin.
"Masada duran kağıdı sağ/sol elinizle alın, iki elinizle ikiye katlayın ve yere bırakın lütfen."
(30 saniye süre tanıyın, her doğru işlem için 1 puan verin, toplam 3 puan)

D. Hastanın yüzünüze bakmasını ve yaptığının aynısını yapmasını isteyin.
(Doğru işlem için 1 puan verin)

E. Şimdi, hastanın eviyle ilgili bir şeyler söylemesini isteyin.
(30 saniye süre tanıyın, anlamlı bir cümle için 1 puan verin)

F. Hastadan göstereceğiniz şeklin aynısını çizmesini isteyin.
(1 dakika süre tanıyın, kenar sayısı tam şekil için 1 puan verin)

Ertan T, Başar E, Güngör C et al (1999) Int. Symp. on Neurophys. & Neurophysiol. Ass. of Mental and Behavioral Disorders



www.ftronline.com

Toplam Puan (0-30):
(Kesme Değer: 24)

Tecrübenin değerlendirilmesi: Dr. Feriye Sahra 2016

Şekil 46. Eğitimsizler için mini mental durum testi

X. KAYNAKLAR

- 1) *Noncommunicable Diseases Progress Monitor*, 2017. Geneva: World Health Organization; 2017. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
<http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/258940/1/9789241513029-eng.pdf>
- 2) Jastreboff AM, Kotz CM, Kahan S, et al. Obesity as a Disease: The Obesity Society 2018 Position Statement. *Obesity* 2019;27(1):7-9.
- 3) Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Obezite Tanı ve Tedavi Kılavuzu 2019. Ankara: BAYT 2019: 11-21.
https://file.temd.org.tr/Uploads/publications/guides/documents/20190506163904-2019tbl_kilavuz5ccdc9e5d.pdf?a=1
- 4) MacMahon S, Baigent C, Duffy S, et al. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: Collaborative analyses of 57 prospective studies. *Lancet* 2009;373:1083-96.
- 5) Kumar K, Jebamalar J. A correlation study between types of obesity and hypertension. *Int J Med Sci Public Heal*. 2018;7:1.
- 6) Jadad AR, O'Grady L. How should health be defined? *BMJ* 2008 Dec 10;337:a2900.
- 7) Schuntermann MF. The International Classification of Impairments, Disabilities and Handicaps (ICIDH) - Results and problems. *Int J Rehabil Res* 1996;19:1-11.
- 8) Wimalawansa S. Visceral adiposity and cardiometabolic risks: epidemic of abdominal obesity in North America. *Res Reports Endocr Disord* 2013;17.
- 9) Woolf AD, Pfleger B. Burden of major musculoskeletal conditions. *Bull World Health Organ* 2003;81:646-56.
- 10) Bray GA, Kim KK, Wilding JPH. Obesity: a chronic relapsing progressive disease process. A position statement of the World Obesity Federation. *Obes Rev* 2017;18:715-23.
- 11) Piché ME, Tchernof A, Després JP. Obesity Phenotypes, Diabetes, and Cardiovascular Diseases. *Circ Res* 2020;1477-500.
- 12) WHO. Report by the Director-General on the Political Declaration of the High-level Meeting of the General Assembly on the Prevention and Control of Non-communicable Diseases. World Health Organization 2021;49777(January):1-13.
<http://scholar.google.com/scholar?hl=en&btnG=Search&q=intitle:Political+declaration+of+the+High-level+Meeting+of+the+General+Assembly+on+the+Prevention+and+Control+of+Non-communicable+Diseases#0>
- 13) Franco M, Bilal U, Orduñez P, et al. Population-wide weight loss and regain in relation to diabetes burden and cardiovascular mortality in Cuba 1980-2010: Repeated cross sectional surveys and ecological comparison of secular trends. *BMJ* 2013;346:1-9.

- 14)Bentham J, Di Cesare M, Bilano V, et al. Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128.9 million children, adolescents, and adults. *Lancet* 2017;390:2627-42.
- 15)Bentham J, Di Cesare M, Bilano V, et al. Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128.9 million children, adolescents, and adults. *Lancet* 2017;390:2627-42.
- 16)Blüher M. Obesity: global epidemiology and pathogenesis. *Nat Rev Endocrinol* 2019;15:288-98.
- 17)Lundborg P, Nystedt P, Lindgren B. Getting ready for the marriage market? The association between divorce risks and investments in attractive body mass among married Europeans. *J Biosoc Sci* 2007;39:531-44.
- 18)Altun B, Arici M, Nergizoğlu G, et al. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in Turkey (the PatenT study) in 2003. *J Hypertens* 2005;23:1817-23.
- 19)Gundogan K, Bayram F, Gedik V, et al. Metabolic syndrome prevalence according to ATP III and IDF criteria and related factors in Turkish adults. *Arch Med Sci* 2013;9:243-53.
- 20)Antonopoulos AS, Tousoulis D. The molecular mechanisms of obesity paradox. *Cardiovasc Res* 2017;113:1074-86.
- 21)Ural D, Kiliçkap M, Göksülük H, et al. Data on prevalence of obesity and waist circumference in Turkey: Systematic review, meta-analysis and meta-regression of epidemiological studies on cardiovascular risk factors. *Turk Kardiyol Dern Ars* 2018;46:577-90.
- 22)Myers CA, Slack T, Martin CK, et al. Regional disparities in obesity prevalence in the United States: A spatial regime analysis. *Obesity*. 2015;23:481-87.
- 23)Zare H, Gaskin DD, Thorpe RJ Jr. Income Inequality and Obesity among US Adults 1999-2016: Does Sex Matter? *Int J Environ Res Public Health* 2021 Jul 2;18:7079.
- 24)Gadde KM, Martin CK, Berthoud HR, et al. Obesity: Pathophysiology and Management. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:69-84.
- 25)De Lorenzo A, Gratteri S, Gualtieri P, et al. Why primary obesity is a disease? *J Transl Med* 2019;17:1-13.
- 26)Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu. Ankara: Bayt 2020: 1-20.
https://file.temd.org.tr/Uploads/publications/guides/documents/20200625154506-2020tbl_kilavuz86bf012d90.pdf

- 27) Zheng Y, Ley SH, Hu FB. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Nat Rev Endocrinol* 2018;14:88-98.
- 28) Zhou B, Lu Y, Hajifathalian K, et al. Worldwide trends in diabetes since 1980: A pooled analysis of 751 population-based studies with 4.4 million participants. *Lancet* 2016;387:1513-30.
- 29) Satman I, Omer B, Tutuncu Y, et al. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. *Eur J Epidemiol* 2013;28:169-80.
- 30) Satman I, Yilmaz T, Sengül A, et al. Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: Results of the Turkish Diabetes Epidemiology Study (TURDEP). *Diabetes Care* 2002;25:1551-56.
- 31) Yilmaz MB, Kiliçkap M, Abaci A, et al. Temporal changes in the epidemiology of diabetes mellitus in Turkey: A systematic review and meta-analysis. *Turk Kardiyol Dern Ars* 2018;46:546-55.
- 32) Kolb H, Martin S. Environmental/lifestyle factors in the pathogenesis and prevention of type 2 diabetes. *BMC Med* 2017;15:1-11.
- 33) Shan Z, Ma H, Xie M, et al. Sleep duration and risk of type 2 diabetes: A meta-analysis of prospective studies. *Diabetes Care* 2015;38(3):529-37.
- 34) Galicia-Garcia U, Benito-Vicente A, Jebari S, et al. Pathophysiology of type 2 diabetes mellitus. *Int J Mol Sci* 2020;21:1-34.
- 35) Giacco F, Brownlee M. Oxidative stress and diabetic complications. *Circ Res* 2010;107(9):1058-1070.
- 36) Rodrigues Graciano MF, Valle MMR, Kowluru A, et al. Regulation of insulin secretion and production of reactive oxygen species by free fatty acids in pancreatic islets. *Islets* 2011;3:213-23.
- 37) Coelho M, Oliveira T, Fernandes R. Biochemistry of adipose tissue: An endocrine organ. *Arch Med Sci* 2013;9:191-200.
- 38) Scherer PE. The many secret lives of adipocytes: implications for diabetes. *Diabetologia* 2019;62:223-32.
- 39) Tiwari S, Venkata A, Kaushik A, et al. Alzheimer's Disease Diagnostics And Therapeutics Market. *Int J Nanomedicine* 2019;Jul 2019:5541-54.
- 40) Qiu C, Kivipelto M, Von Strauss E. Epidemiology of Alzheimer's disease: Occurrence, determinants, and strategies toward intervention. *Dialogues Clin Neurosci* 2009;11:111-28.
- 41) Gurvit H, Emre M, Tinaz S, et al. The prevalence of dementia in an urban Turkish population. *Am J Alzheimers Dis Other Dement* 2008;23:67-76.
- 42) Zhang XX, Tian Y, Wang ZT, et al. The Epidemiology of Alzheimer's Disease Modifiable Risk Factors and Prevention. *J Prev Alzheimer's Dis* 2021;8:313-21.

- 43) Moreno-Gonzalez I, Edwards IJ G, Salvadores N, et al. Molecular interaction between type 2 diabetes and Alzheimer's disease through cross-seeding of protein misfolding. *Mol psychiatry* 2017;22:1327-34.
- 44) McIntosh EC, Nation DA. Importance of treatment status in links between type 2 diabetes and Alzheimer's disease. *Diabetes Care* 2019;42:972-9.
- 45) Samaras K, Makkar S, Crawford JD, et al. Metformin use is associated with slowed cognitive decline and reduced incident dementia in older adults with type 2 diabetes: The Sydney memory and ageing study. *Diabetes Care* 2020;43:2691-701.
- 46) Wium-Andersen IK, Osler M, Jørgensen MB, et al. Antidiabetic medication and risk of dementia in patients with type 2 diabetes: A nested case-control study. *Eur J Endocrinol* 2019;181:499-507.
- 47) Pérez-González R, Antequera D, Vargas T, et al. Leptin induces proliferation of neuronal progenitors and neuroprotection in a mouse model of Alzheimer's disease. *J Alzheimer's Dis* 2011;24(Suppl 2):17-25.
- 48) Kandimalla R, Thirumala V, Reddy PH. Is Alzheimer's disease a Type 3 Diabetes? A critical appraisal. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis* 2017 May;1863:1078-89.
- 49) Nguyen TT, Ta QTH, Nguyen TKO, et al. Type 3 diabetes and its role implications in Alzheimer's disease. *Int J Mol Sci* 2020;21:1-16.
- 50) Ferreira LSS, Fernandes CS, Vieira MNN, et al. Insulin resistance in Alzheimer's disease. *Front Neurosci* 2018;12:1-11.
- 51) Rorbach-Dolata A, Piwowar A. Neurometabolic Evidence Supporting the Hypothesis of Increased Incidence of Type 3 Diabetes Mellitus in the 21st Century. *Biomed Res Int* 2019;2019.
- 52) Ormazabal V, Nair S, Elfeky O, et al. Association between insulin resistance and the development of cardiovascular disease. *Cardiovasc Diabetol* 2018;17:1-14.
- 53) Breijyeh Z, Karaman R. Comprehensive Review on Alzheimer's Disease: Causes and Treatment. *Molecules* 2020 Dec 8;25:5789.
- 54) Fitzpatrick AL, Kuller LH, Lopez OL, et al. Mid- and Late-Life Obesity: Risk of Dementia in the Cardiovascular Health Cognition Study. *Arch Neurol* 2009;66:336-42.
- 55) Ko SY, Ko HA, Chu KH, et al. The possible mechanism of advanced glycation end products (AGEs) for Alzheimer's disease. *PLoS One* 2015;10:1-16.
- 56) Vainio H, Kaaks R, Bianchini F. Weight control and physical activity in cancer prevention: international evaluation of the evidence. *Eur J Cancer Prev* 2002;11(Suppl 2):94-100.
- 57) Marmot M, Atinmo T, Byers T, et al. Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Cancer: A Global Perspective. *Choice Reviews Online* 2008;45:45-5024

- 58) Bunney P.E, Zink A.N, Holm A.A, et al. Orexin activation counteracts decreases in nonexercise activity thermogenesis (NEAT) caused by high-fat diet. *Physiol Behav* 2017;176:139–48.
- 59) Chen JX, Yan SS. Role of mitochondrial amyloid- β in Alzheimer's disease. *J Alzheimer's Dis* 2010;20(Suppl 2):569–78.
- 60) Crews L, Masliah E. Molecular mechanisms of neurodegeneration in Alzheimer's disease. *Hum Mol Genet* 2010;19:12-20.
- 61) Blázquez E, Velázquez E, Hurtado-Carneiro V, et al. Insulin in the brain: Its pathophysiological implications for states related with central insulin resistance, type 2 diabetes and alzheimer's disease. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2014;5:1-21.
- 62) Woods SC, Seeley RJ, Baskin DG, et al. Insulin and the blood–brain barrier. *Curr Pharm Des* 2003;9:795-800.
- 63) Chatterjee S, Peters SAE, Woodward M, et al. Type 2 diabetes as a risk factor for dementia in women compared with men: A pooled analysis of 2.3 million people comprising more than 100,000 cases of dementia. *Diabetes Care* 2016;39:300-07.
- 64) Yaffe K, Blackwell T, Kanaya AM, et al. Diabetes, impaired fasting glucose, and development of cognitive impairment in older women. *Neurology* 2004;63:658-63
- 65) Ravona-Springer R, Moshier E, Schmeidler J, et al. Changes in glycemic control are associated with changes in cognition in non-diabetic elderly. *J Alzheimer's Dis* 2012;30:299-309.
- 66) Yuan M, Li W, Zhu Y, et al. Asprosin: A Novel Player in Metabolic Diseases. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2020;11:1-7.
- 67) Feng J, Yang Y, Yang Y, et al. The protective role of Asprosin against diabetes in cardiomyocytes. *J Am Coll Cardiol* 2018;72:(Suppl 16):C2.
- 68) Romere C, Duerrschmid C, Bournat J, et al. Asprosin, a fasting-induced glucogenic protein hormone. *Cell* 2016;165:566–79.
- 69) Duerrschmid C, He Y, Wang C, et al. Asprosin is a centrally acting orexigenic hormone. *Nat Med* 2017;23:1444-53.
- 70) Obradovic M, Sudar-Milovanovic E, Soskic S, et al. Leptin and Obesity: Role and Clinical Implication. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2021;12:1-14.
- 71) Katsiki N, Mikhailidis DP, Banach M. Leptin, cardiovascular diseases and type 2 diabetes mellitus review-article. *Acta Pharmacol Sin* 2018;39:1176-88.
- 72) Yanagi S, Sato T, Kangawa K, et al. The Homeostatic Force of Ghrelin. *Cell Metab* 2018;27:786-804.
- 73) Debbie L, Thomas A, David G, et al. Amylin: Pharmacology, Physiology, and Clinical Potential. *Pharmacol Rev* 2015;67:564-600.
- 74) Press M, Jung T, König J, et al. Protein aggregates and proteostasis in aging: Amylin and β -cell function. *Mech Ageing Dev* 2019;177:46-54.

- 75) Olechnowicz J, Tinkov A, Skalny A, et al. Zinc status is associated with inflammation, oxidative stress, lipid, and glucose metabolism. *J Physiol Sci* 2018;68:19-31.
- 76) Sorbi S, Hort J, Erkinjuntti T, et al. EFNS-ENS Guidelines on the Diagnosis and Management of Disorders Associated with Dementia. *Eur J Neurol* 2012;19:1159–79.
- 77) Miller GD. Appetite Regulation: Hormones, Peptides, and Neurotransmitters and Their Role in Obesity. *Am J Lifestyle Med* 2019;13:586-601.
- 78) Ugur K, Aydin S. Saliva and Blood Asprosin Hormone Concentration Associated with Obesity. *International Journal of Endocrinology*. 2019;2019:1-8.
- 79) Sünnetçi Silistre E, Hatipoğlu HU. Increased serum circulating asprosin levels in children with obesity. *Pediatrics International* 2020;62:467-76.
- 80) Wang M, Yin C, Wang L, et al. Serum Asprosin Concentrations Are Increased and Associated with Insulin Resistance in Children with Obesity. *Ann Nutr Metab* 2019;75:205-12.
- 81) Long W, Xie X, Du C, et al. Decreased Circulating Levels of Asprosin in Obese Children. *Horm Res Paediatr* 2019;91:271-77.
- 82) Zhang L, Chen C, Zhou N, et al. Circulating asprosin concentrations are increased in type 2 diabetes mellitus and independently associated with fasting glucose and triglyceride. *Clin Chim Acta* 2019;489:183-88.
- 83) Wang Y, Qu H, Xiong X, et al. Plasma Asprosin Concentrations Are Increased in Individuals with Glucose Dysregulation and Correlated with Insulin Resistance and First-Phase Insulin Secretion. *Mediators of Inflammation* 2018;2018:1-7.
- 84) Alan M, Gurlek B, Yilmaz A, et al. Asprosin: a novel peptide hormone related to insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol* 2019;35:220-23.
- 85) Li X, Liao M, Shen R, et al. Plasma Asprosin Levels Are Associated with Glucose Metabolism, Lipid, and Sex Hormone Profiles in Females with Metabolic-Related Diseases. *Mediators Inflamm* 2018 Nov 6;2018:7375294.
- 86) Hu Y, Xu Y, Zheng Y, et al. Increased plasma asprosin levels in patients with drug-naïve anorexia nervosa. *Eat Weight Disord* 2021;26(1):313-321.
- 87) Donma MM, Donma O. Asprosin: Possible target in connection with ghrelin and cytokine network expression in the post-burn treatment. *Med Hypotheses* 2018;118:163-68.
- 88) Hekim MG, Kelestemur MM, Bulmus FG, et al. Asprosin, a novel glucogenic adipokine: a potential therapeutic implication in diabetes mellitus. *Arch Physiol Biochem* 2021;0:1-7.

- 89) Friedman JM. *Leptin and the endocrine control of energy balance. Nat Metab* 2019 Aug;1:754-64.
- 90) Considine RV, Kriauciunas A, Ohannesian JP, et al. *Serum Immunoreactive-Leptin Concentrations in Normal-Weight and Obese Humans. N Engl J Med* 1996;334:292–5.
- 91) Bidulescu A, Dinh PC, Sarwary S, et al. *Associations of leptin and adiponectin with incident type 2 diabetes and interactions among African Americans: The Jackson heart study. BMC Endocr Disord* 2020;20:1-11.
- 92) Ostlund RE Jr., Yang JW, Klein S, et al. *Relation between plasma leptin concentration and body fat, gender, diet, age, and metabolic covariates. J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:3909–13.
- 93) Shankar A, Xiao J. *Positive relationship between plasma leptin level and hypertension. Hypertension* 2010;56:623-28.
- 94) Kang YE, Kim JM, Joung KH, et al. *The roles of adipokines, proinflammatory cytokines, and adipose tissue macrophages in obesity-associated insulin resistance in modest obesity and early metabolic dysfunction. PLoS One* 2016;11:1-14.
- 95) Borer KT. *Counterregulation of insulin by leptin as key component of autonomic regulation of body weight. World J Diabetes* 2014;5:606.
- 96) Mohammadzadeh G, Zarghami N. *Serum leptin level is reduced in non-obese subjects with type 2 diabetes. Int J Endocrinol Metab* 2013;11:3-10.
- 97) Pereira S, Cline DL, Glavas MM, et al. *Tissue-Specific Effects of Leptin on Glucose and Lipid Metabolism. Endocr Rev* 2021;42:1-28.
- 98) Hajimohammadi M, Shab-Bidar S, Neyestani TR. *Vitamin D and serum leptin: A systematic review and meta-analysis of observational studies and randomized controlled trials. Eur J Clin Nutr* 2017;71:1144-53.
- 99) Lonnqvist F, Wennlund A, Arner P. *Relationship between circulating leptin and peripheral fat distribution in obese subjects. Int J Obes Relat Metab Disord* 1997;21:255–60.
- 100) Morteza A, Nakhjavani M, Asgarani F, et al. *The lost correlation between leptin and CRP in type 2 diabetes. Eur Cytokine Netw* 2013;24:53-9.
- 101) Müller TD, Nogueiras R, Andermann ML, et al. *Ghrelin. Mol Metab* 2015;4:437-60.
- 102) Mani BK, Osborne-Lawrence S, Vijayaraghavan P, et al. *B1-Adrenergic receptor deficiency in ghrelin-expressing cells causes hypoglycemia in susceptible individuals. J Clin Invest* 2016;126:3467-78.
- 103) Gupta D, Ogden SB, Shankar K, et al. *“A LEAP 2 conclusions? Targeting the ghrelin system to treat obesity and diabetes.” Mol Metab* 2021;46(November 2020):101128.

- 104) Johansson I, Destefanis S, Åberg ND, et al. Proliferative and protective effects of growth hormone secretagogues on adult rat hippocampal progenitor cells. *Endocrinology* 2008;149:2191-99.
- 105) Steiger A, Dresler M, Schüssler P, et al. Ghrelin in mental health, sleep, memory. *Mol Cell Endocrinol* 2011;340:88-96.
- 106) Gahete MD, Rubio A, Córdoba-Chacón J, et al. Expression of the ghrelin and neurotensin systems is altered in the temporal lobe of Alzheimer's disease patients. *J Alzheimer's Dis* 2010;22:819-28.
- 107) Ma L yan, Zhang D min, Tang Y, et al. Ghrelin-Attenuated Cognitive Dysfunction in Streptozotocin-induced Diabetic Rats. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2011;25:352-63.
- 108) Theodoropoulou A, Metallinos IC, Psyroglannis A, et al. Ghrelin and leptin secretion in patients with moderate Alzheimer's disease. *J Nutr Heal Aging* 2012;16:472-77.
- 109) Harvey J. Leptin regulation of neuronal excitability and cognitive function. *Curr Opin Pharmacol* 2007;7:643-47.
- 110) Holden KF, Lindquist K, Tylavsky FA, et al. Serum leptin level and cognition in the elderly: Findings from the Health ABC Study. *Neurobiol Aging* 2009;30:1483-89.
- 111) Power DA, Noel J, Collins R, O'Neill D. Circulating leptin levels and weight loss in Alzheimer's disease patients. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2001;12:167-70.
- 112) Yin J, Li X, Li D, et al. Dietary supplementation with zinc oxide stimulates ghrelin secretion from the stomach of young pigs. *J Nutr Biochem* 2009;20:783-90.
- 113) Bolkent S, Yanardag R, Bolkent S, et al. The effect of zinc supplementation on ghrelin-immunoreactive cells and lipid parameters in gastrointestinal tissue of streptozotocin-induced female diabetic rats. *Mol Cell Biochem* 2006;286:77-85.
- 114) Kurtoğlu S, Köklü E, Hatipoğlu N, et al. The relationship between serum ghrelin levels and hair zinc concentrations in children. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2011;1:1-7.
- 115) Dehestani B, Stratford NRS, le Roux CW. Amylin as a Future Obesity Treatment. *J Obes Metab Syndr* 2021;30:320-25.
- 116) Zhang X-X, Pan Y-H, Huang Y-M, et al. Neuroendocrine hormone amylin in diabetes. *World J Diabetes* 2016;7:189.
- 117) Payahoo L, Ostadrahimi A, Mobasser M, et al. Effects of zinc supplementation on the anthropometric measurements, lipid profiles and fasting blood glucose in the healthy obese adults. *Adv Pharm Bull* 2013;3:161-65.
- 118) El-Ashmony SMA, Morsi HK, Abdelhafez AM. Effect of Zinc Supplementation on Glycemic Control, Lipid Profile, and Renal Functions

- in Patients with Type II Diabetes: A Single Blinded, Randomized, Placebo-Controlled, Trial. J Biol, Agriculture Healthcare* 2012;2:33-41.
- 119) Fernández-Sánchez A, Madrigal-Santillán E, Bautista M, et al. Inflammation, oxidative stress, and obesity. *Int J Mol Sci* 2011;12:3117-32.
 - 120) Xie Z, Wu H, Zhao J. Multifunctional roles of zinc in Alzheimer's disease. *Neurotoxicology* 2020;80:112-23.
 - 121) Sonmez Ozkarakaya I, Celik B, Karakukcu C, et al. Effect of zinc supplementation on hemogram parameters and circulating concentrations of homocysteine, vitamin B12, and folate in zinc-deficient children and adolescents. *J Trace Elem Med Biol* 2021;65:126724.
 - 122) Pereira-Santos M, Costa PRF, Assis AMO, et al. Obesity and vitamin D deficiency: A systematic review and meta-analysis. *Obes Rev* 2015;16:341-49.
 - 123) Xu H, Barnes GT, Yang Q, et al. Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance. *J Clin Invest* 2003;112:1821-30.
 - 124) Shimobayashi M, Albert V, Woelnerhanssen B, et al. Insulin resistance causes inflammation in adipose tissue. *J Clin Invest* 2018;128:1538-50.
 - 125) Kunz HE, Hart CR, Gries KJ, et al. Adipose tissue macrophage populations and inflammation are associated with systemic inflammation and insulin resistance in obesity. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2021 Jul 1;321:E105-E21.
 - 126) Hribal M, Fiorentino T, Sesti G. Role of C Reactive Protein (CRP) in Leptin Resistance. *Curr Pharm Des* 2014;20:609-15.
 - 127) Sudhakar M, Silambanan S, Chandran AS, et al. C-reactive protein (CRP) and leptin receptor in obesity: Binding of monomeric CRP to leptin receptor. *Front Immunol* 2018;9:1-13.
 - 128) Cooper AJ, Gupta SR, Moustafa AF, et al. Sex/Gender Differences in Obesity Prevalence, Comorbidities, and Treatment. *Curr Obes Rep* 2021;10:458-66.
 - 129) Ross R, Neeland IJ, Yamashita S, et al. Waist circumference as a vital sign in clinical practice: a Consensus Statement from the IAS and ICCR Working Group on Visceral Obesity. *Nat Rev Endocrinol* 2020;16:177-89.
 - 130) Li K, Feng T, Wang L, et al. Causal associations of waist circumference and waist-to-hip ratio with type II diabetes mellitus: new evidence from Mendelian randomization. *Mol Genet Genomics* 2021;296:605-13.
 - 131) Amitani M, Amitani H, Cheng KC, et al. The role of ghrelin and ghrelin signaling in aging. *Int J Mol Sci* 2017;18.

- 132) Morello M, Landel V, Lacassagne E, et al. Vitamin D Improves Neurogenesis and Cognition in a Mouse Model of Alzheimer's Disease. *Mol Neurobiol* 2018;55:6463-79.
- 133) Bivona G, Sasso B Lo, Gambino CM, et al. The role of vitamin d as a biomarker in alzheimer's disease. *Brain Sci* 2021;11:1-7.
- 134) Jia J, Hu J, Huo X, et al. Effects of vitamin D supplementation on cognitive function and blood A β -related biomarkers in older adults with Alzheimer's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2019 Dec;90:1347-52.
- 135) Jayedi A, Rashidy-Pour A, Shab-Bidar S. Vitamin D status and risk of dementia and Alzheimer's disease: A meta-analysis of dose-response†. *Nutr Neurosci* 2019;22:750-59.
- 136) Flores-Cordero JA, Pérez-Pérez A, Jiménez-Cortegana C, et al. Obesity as a Risk Factor for Dementia and Alzheimer's Disease: The Role of Leptin. *Int J Mol Sci* 2022;23:5202.
- 137) Peng X, Huang J, Zou H, et al. Roles of plasma leptin and resistin in novel subgroups of type 2 diabetes driven by cluster analysis. *Lipids Health Dis* 2022;21:1-10.
- 138) Herrup K, Yang Y. Cell cycle regulation in the postmitotic neuron: Oxymoron or new biology? *Nat Rev Neurosci* 2007;8:368-78.
- 139) Gubellini P, Picconi B, Di Filippo M, et al. Downstream mechanisms triggered by mitochondrial dysfunction in the basal ganglia: From experimental models to neurodegenerative diseases. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis* 2010;1802:151-61.
- 140) Hardigan T, Ward R, Ergul A. Cerebrovascular complications of diabetes: Focus on cognitive dysfunction. *Clin Sci* 2016;130:1807-22.
- 141) Garfield V, Farmaki AE, Eastwood S V., et al. HbA1c and brain health across the entire glycaemic spectrum. *Diabetes, Obes Metab* 2021;23:1140-49.
- 142) Idei M, Miyake K, Horiuchi Y, et al. [Serum zinc concentration decreases with age and is associated with anemia in middle-aged and elderly people]. *Rinsho Byori* 2010 Mar;58:205-10.
- 143) Nguyen NN, Singh RG, Petrov MS. Association between Intrapancreatic Fat Deposition and the Leptin/Ghrelin Ratio in the Fasted and Postprandial States. *Ann Nutr Metab* 2022;78:14-20.
- 144) Adamska-Patrano E, Ostrowska L, Goscik J, et al. The relationship between the leptin/ghrelin ratio and meals with various macronutrient contents in men with different nutritional status: A randomized crossover study. *Nutr J* 2018;17:1-7.
- 145) Labayen I, Ortega FB, Ruiz JR, et al. Role of baseline leptin and ghrelin levels on body weight and fat mass changes after an energy-

- restricted diet intervention in obese women: Effects on energy metabolism. J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:996-1000.
- 146) Harrison L, Schriever SC, Feuchtinger A, et al. Fluorescent blood–brain barrier tracing shows intact leptin transport in obese mice. *Int J Obes* 2019;43:1305-18.
- 147) Makris MC, Alexandrou A, Papatsoutsos EG, et al. Ghrelin and obesity: Identifying gaps and dispelling myths. A reappraisal. *In Vivo (Brooklyn)* 2017;31:1047-50.
- 148) Kahn SE, Verchere CB, Andrikopoulos S, et al. Reduced amylin release is a characteristic of impaired glucose tolerance and type 2 diabetes in Japanese Americans. *Diabetes* 1998;47:640-45.
- 149) Chwalba A, Dudek A. Role of Amylin in Glucose Homeostasis. *Austin Diabetes* 2019;4:1-5.

