



**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**DOKTORA
TEZİ**

**TİP 2 DİABETES MELLİTUS OBEZ VE
NON-OBEZ HASTALARDA İMMÜNOPATOLOJİK
MEKANİZMALARIN KARŞILAŞTIRILMASI**

FADWA EMAD ABDALKAREEM ALHAYALI

İMMÜNOLOJİ ANA BİLİM DALI

EYLÜL 2021



**TİP 2 DİABETES MELLITUS OBEZ VE NON-OBEZ HASTALARDA
İMMÜNOPATOLOJİK MEKANİZMALARIN KARŞILAŞTIRILMASI**

Fadwa Emad Abdalkareem ALHAYALI

**DOKTORA TEZİ
İMMÜNOLOJİ ANA BİLİM DALI**

**GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

EYLÜL 2021

Fadwa Emad Abdalkare ALHA YALİ tarafında hazırlanan "TIP 2 DİABETES OBEZ VE NON-OBEZ HASTALARDA İMMÜNOPATOLOJİK MEKANİZMALARIN KARŞILAŞTIRILMASI" adı tez çalışması aşağıdaki jüri tarafından OY BİRLİĞİ/~~OY ÇOKLUĞU~~ ile Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü İmmünoloji Anabilim Dalı 'nda DOKTORA TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Birinci Danışman: Prof. Dr. Ayşegül ATAK YÜCEL

İmmünoloji Anabilim Dalı, Gazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi

İkinci Danışman: Doç. Dr. Zainab Fadhel ASHOOR

Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Al-Mustansiriya Üniversitesi, Tıp Fakültesi Irak, Bağdat

Başkan: Prof. Dr. Emin Ümit BAĞRIAÇIK

İmmünoloji Anabilim Dalı, Gazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Doktora Tezi olduğunu onaylıyorum/~~onaylamıyorum~~

Üye: Prof. Dr. Vedat BULUT (TİK ÜYESİ)

Gazi Üniversitesi/Tıp Fakültesi/Temel Tıp Bilimleri Bölümü/İmmünoloji Anabilim Dalı

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Doktora Tezi olduğunu onaylıyorum/~~onaylamıyorum~~

Üye: Prof. Dr. İlhan YETKİN (TİK ÜYESİ)

Gazi Üniversitesi/Tıp Fakültesi/Dahili Tıp Bilimleri Bölümü/İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Doktora Tezi olduğunu onaylıyorum/~~onaylamıyorum~~

Üye: Prof. Dr. Uğur Hacı MUŞABAK

Başkent Üniversitesi/Tıp Fakültesi/Dahili Tıp Bilimleri Bölümü/İç Hastalıkları Anabilim Dalı/Geriatri Bilim Dalı

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Doktora Tezi olduğunu onaylıyorum/~~onaylamıyorum~~

Üye: Doç. Dr. Füsün ÖZMEN

Hacettepe Üniversitesi/Kanser Enstitüsü/Temel Onkoloji Anabilim Dalı

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Doktora Tezi olduğunu onaylıyorum/~~onaylamıyorum~~

Tez Savunma Tarihi: 09/09/2021

Jüri üyeleri tarafından DOKTORA tezi olarak uygun görülmüş olan bu tez Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu kararı ile onaylanmıştır.

Prof. Dr. Adviye Gülçin SAĞDIÇOĞLU CELEP

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

ETİK BEYAN

Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kuralları'na uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

- Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Tüm bilgi, belge, değerlendirme, sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Tez çalışmada yaralandığım eselerin tümünü uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
- Kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
- Bu tezde sunduğumu çalışmanın özgün olduğunu,

bildirir, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.

Fadwa Emad Abdalkareem ALHAYALI

09/09/2021

**TİP II DİABETES MELLİTUS OBEZ VE NON-OBEZ HASTALARDA
İMMÜNOPATOLOJİK MEKANİZMALARIN KARŞILAŞTIRILMASI
(Doktora Tezi)**

Fadwa Emad Abdalkareem ALHAYALI

GAZİ ÜNİVERSİTESİ SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Eylül 2021

ÖZET

Tip 2 Diabetes Mellitus (T2DM) pro- ve anti-enflamatuvar sitokinlerin ve immün hücrelerin olaya katıldığı kronik enflamatuvar bir hastalıktır. Obezitenin tip 2 diabetes mellitusa ilerlemesinde kalıcı düşük dereceli enflamasyon önemli bir katkı olarak kabul edilir. **Bu tezin amaçları** (1) T2DM hastalarda immünopatolojik mekanizmaların obezite ile ilişkisini araştırmak, (2) T2DM’te daha hassas ayarlanmış ve kişiselleştirilmiş tedavilerin verilmesine yardımcı olabilecek sonuçlar elde etmektir çünkü günümüzde tıp her geçen gün daha her bir hastaya özgü hale gelmekte ve böylece tam o hasta için ayarlanmış tedavi yöntemleri gelişmektedir. Bu nedenle, bu tez çalışması, hastalığa neden olabilecek sitokinleri ve otoantikorları incelerken ELISA ve RT-PCR-HRM metodları kullanarak daha kişiselleştirilmiş sonuçlar elde etmeye odaklanmıştır. Böylece obez ve obez olmayan T2DM hastalar arasındaki (sağlıklı kontrol grubu ile de karşılaştırarak), immünopatolojik mekanizmalar açısından farklılıkları değerlendirilerek T2DM’in önlenmesinde ve tedavisinde kullanılmak üzere yeni bilgiler elde edilmesi planlandı. Bağdat’taki Al-Yermuk Eğitim Hastanesi’nin Endokrinoloji polikliniği ve Ulusal Diyabet Araştırma ve Tedavi Merkezi’ne başvuran 35-70 yaş aralığında 29 obez ve 29 obez olmayan T2DM hastası ile 29 sağlıklı gönüllü bu çalışmaya dahil edildi. **Bulgular:** Obez T2DM hastalarda, obez olmayan T2DM hastalara ve sağlıklı kontrollere göre, serum İL-34, İL-37, GADA-65 IgM, TNF- α ve Ghrelin düzeyleri daha yüksek iken, serum İL-34, İL-37, GADA-65 IgM ve TNF- α düzeylerinin daha düşük olduğunu gösterdi. Ayrıca, serum GADA-65 IgG ve Adiponektin düzeyleri obez T2DM hastalarda, obez olmayan T2DM hastalara göre daha düşük bulundu. Ek olarak, GADA-65 IgG serum düzeyleri obez olmayan T2DM hastalarda, sağlıklı kontrollere göre daha yüksek saptandı. İL-37 ve Ghrelin için (sırası ile İL-37 rs 3811047 SNP ve GHRL rs 696217 SNP) gen polimorfizmleri, obez T2DM hastalarda obez olmayan T2DM hastalara ve sağlıklı kontrollere göre artmış bulundu, Ancak GAD-65\GAD-2 ve Adiponektin için (sırası ile GAD-2 rs 2236418 SNP ve GHRL rs 696217 SNP) gen polimorfizmleri, obez T2DM hastalarda obez olmayan T2DM hastalara ve sağlıklı kontrollere göre düşük bulundu. Çalışmada incelenen immünolojik parametreler ile çalışma grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptandı ($p < 0,0001$). **Sonuç olarak;** Çalışmanın gruplarında incelenen immünolojik parametrelerin (İL-34, İL-37, GADA-65 IgM, TNF- α , Ghrelin) serum serumda düzeyleri ile İL-37 ve Ghrelin gen polimorfizmlerinin görülme yüzdeleri obez T2DM hastalarda; obez olmayan T2DM hastalar ve sağlıklı kontroller ile karşılaştırıldığında daha yüksek olarak tespit edildi. GADA-65 IgG, Adiponektin serum düzeyleri ile GAD-65\GAD-2 ve Adiponektin gen polimorfizmlerinin görülme yüzdeleri obez T2DM hastalarda; obez olmayan T2DM hastalar ve sağlıklı kontroller ile karşılaştırıldığında daha düşük olarak tespit edildi. İmmünolojik parametrelerin serum düzeylerindeki artış ile bunların polimorfik genotiplerinin görülme yüzdelerindeki artışın T2DM ve obezite arasındaki ilişkiye işaret ettiği düşünüldü.

Bilim Kodu : 1039.2

Anahtar Kelimeler : Tip 2 Diabetes Mellitus, obezite, sitokin, İL-34, İL-37, GADA-65 IgG\IgM, TNF- α , Adiponektin, Ghrelin, İL-37 rs381107, GAD-2 rs2236418, ADIPOQ rs10937273, GHRL rs 696217, SNP.

Sayfa Adedi : 191

Danışman : Prof. Dr. Ayşegül ATAĞ YÜCEL

COMPARISON OF IMMUNOPATHOLOGICAL MECHANISMS BETWEEN OBESE AND NON-OBESE TYPE 2 DIABETES MELLITUS PATIENTS

(PhD Thesis)

Fadwa Emad Abdalkareem ALHAYALI

GAZI UNIVERSITY
GRADUATE SCHOOL OF HEALTH SCIENCES INSTITUTE

September 2021

ABSTRACT

Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is a chronic inflammatory disease with involvement of pro- and anti-inflammatory cytokines and immune cells. In obesity, persistent low-grade inflammation is considered as a major contributor to the progression to type 2 diabetes mellitus. **The aims of this thesis** are (1) to investigate the association of immunopathological mechanisms with obesity in patients with T2DM, and (2) to obtain results that may help to provide more precise and personalized treatment modalities for T2DM because medicine is becoming more and more personalized day by day, and accordingly more precise treatment modalities are evolving. Therefore, this thesis study focused to obtain more personalized results by using ELISA and RT-PCR-HRM while assessing cytokines and autoantibodies that might cause the disease. It is planned to identify the differences between the immunopathological mechanisms of obese and non-obese patients (also compared to healthy control group) since this interaction might provide new information about the prevention and treatment of T2DM. Twenty nine obese and 29 non-obese T2DM patients as well as 29 healthy volunteers who visited the endocrinology outpatient clinic of Al-Yermuk Educational Hospital and National Center for Diabetes Research and Treatment in Baghdad between 35-70 y.o. were involved in this study. **Results:** Serum levels of IL-34, IL-37, GADA-65 IgM, TNF- α and Ghrelin were higher while serum levels of GADA-65 IgG and Adiponectin were lower in obese T2DM patients compared to non-obese T2DM patients. In addition, serum level of GADA-65 IgG was higher in non-obese T2DM patients compare to healthy controls. The genotype frequencies of IL-37 (IL-37 rs 3811047 SNP) and Ghrelin (GHRL rs 696217 SNP) gene polymorphisms were found to be higher in obese T2DM patients than in non-obese T2DM patients and healthy controls. However, the genotype frequencies of GADA-65/GAD-2 (GAD-2 rs 2236418 SNP) and Adiponectin (ADIPOQ rs 10937273 SNP) gene polymorphisms were found to be lower in obese T2DM patients than in non-obese T2DM patients and healthy control group. Statistically significant differences were detected among study groups for the immunological parameters examined in the study ($p < 0.0001$). **Conclusion:** serum levels of immunological parameters (IL-34, IL-37, GADA-65 IgM, TNF- α , Ghrelin) and frequencies of gene polymorphisms of IL-37 and Ghrelin measured in the groups of this study were higher in obese T2DM patients compared to non-obese T2DM patients and healthy control group. Serum levels of GADA-65 IgG and Adiponectin as well as genotype frequencies of GAD-65/GAD-2 and Adiponectin gene polymorphisms were found to be lower in obese T2DM patients than in non-obese T2DM patients and healthy control group. The findings show the increased levels of these immunological parameters in serum and of genotype frequencies of their gene polymorphisms show a possible relationship between T2DM and obesity.

Science Code : 1039.2

Keywords : Type 2 Diabetes Mellitus, obesity, cytokines, IL-34, IL-37, GADA-65 IgG, IgM, TNF- α , Adiponectin, Ghrelin, IL-37 rs381107, GAD-2 rs2236418, ADIPOQ rs 10937273, GHRL rs 696217, SNP

Pages Numbers : 191

Supervisor : Prof. Dr. Ayşegül ATAK YÜCEL

TEŞEKKÜR

Beni tez çalışmamın en başından en sonuna dek sabırla, maddi ve manevi olarak destekleyen, eğitimim boyunca engin bilgilerinden yararlanmamı sağlayan, bana her konuda destek olan Sayın Hocalarım, Tez Danışmanlarım Prof. Dr. Ayşegül ATAK YÜCEL'e ve Doç. Dr. Zeyneb ASHOOR'a, doktora eğitimim sırasında değerli bilgi ve tecrübelerinden yaralandığım, aynı bölümde çalışmaktan onur duyduğum değerli hocalarım Prof. Dr. E. Ümit BAĞRIAÇIK ve Prof. Dr. Vedat BULUT'a, T.İ.K. üyesi Hocam Prof. Dr. İlhan YETKİN'e, derslerinden çok şey öğrendiğim Prof. Dr. Resul KARAKUŞ'a ve hem Türkiye'de hem de Irak'ta aynı bölümde çalıştığım bütün hocalarıma teşekkür etmeyi bir borç bilirim. Tüm Hocalarıma en derin saygılarımı sunarım.

Gazi Üniversitesi İmmünoloji Anabilim Dalı'ndan sevgili çalışma arkadaşlarım Öğr. Gör. Dr. Melek Yaman'a ve Öğr. Gör. Dr. Nihan Örüklü'ye doktora çalışmalarım sırasında verdiğiniz destek ve her türlü yardımları için teşekkür ederim.

Ayrıca Sağlık Bilimleri Enstitüsü'nde öğrenciliğimin başından itibaren her zaman büyük içtenlikle yardımcı olan, tüm problemleri çözmek için uğraşan Sayın Cengiz Çatal'a teşekkür etmeyi bir borç bilirim.

Irak'ta Ulusal Diabet Merkezi'ndeki sevgili çalışma arkadaşlarım Sali'a ve diğer arkadaşlarıma bütün yardımlarından dolayı ve tez çalışmam sırasında sağlamış oldukları destek için teşekkür ederim.

Özellikle Çok Sevgili Anneme ve Babama ve de kardeşlerime ve bütün diğer arkadaşlarıma doktora sırasına yanımda oldukları ve beni destekledikleri için teşekkür ederim.

İTHAF

Bu tez çalışmamı ithaf ediyorum:

Umuduma, imanıma ve efendime Yüce Allah’a,

Peygamberlerimiz..... Hz. Muhammed’e,

Beni adıyla onurlandıran, beni destekleyen adama Sevgili babamın ruhuna (Allah cennetteki ruhunu kutsasın!),

Beni daha iyiye taşıyan ve bana hayat ışığı veren kadına Sevgili anneme,

Gözyaşı yerine kan ağladığıma, kalbimde her zaman var olana, sevgili kız kardeşime (Fadea’ya) (Allah cennetteki ruhunu kutsasın!),

Zorlukta yanımda olanlara Ablama, Abime ve Enişteme!

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
TEŞEKKÜR	vii
İÇİNDEKİLER	ix
ÇİZELGELERİN LİSTESİ	xvii
ŞEKİLLERİN LİSTESİ	xxi
GRAFİKLERİN LİSTESİ	xxiii
SİMGELER VE KISALTMALAR	xxiv
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	5
2.1. Tip 2 Diabetes Mellitus (T2DM)	5
2.1.1. Epidemiyoloji	6
2.1.2. Belirtiler ve bulgular.....	6
2.1.3. Komplikasyonlar.....	7
2.1.4. T2DM etiyolojisi.....	7
2.2. Tip 2 Diabetes Mellitus Patogenezi	8
2.2.1. İnsülin sekresyonu, işlevi ve bozulması.....	8
2.2.2. İnsülin sekresyonunun temel mekanizması.....	9
2.3. Patofizyoloji.....	10
2.3.1. T2DM ve obezitede insülin direnci.....	10
2.3.2. Beta hücre disfonksiyonu ve insülin direnci	11

2.4. T2DM İlişkili Risk Faktörleri	13
2.4.1. Çevresel faktörlerin rolleri.....	13
Yaşlanma.....	14
Psikolojik stres.....	14
Diyet ve egzersiz.....	15
Obezite.....	15
2.5. Obezite, T2DM, Bağışıklık Sistemi.....	16
2.5.1. T2DM'nin bağışıklık sistemi üzerindeki etkileri.....	16
2.5.2. T2DM ve obezitede doğal (<i>innate</i>) bağışıklık.....	17
2.5.3. T2DM ve obezitede değişen doğal bağışıklık fonksiyonu	18
2.5.4. T2DM ve obezitede adaptif/kazanılmış bağışıklık.....	19
2.5.5. T2DM ve obezitede değişen adaptif bağışıklık fonksiyonu.....	19
2.6. İnsulin Sinyali ve Bağışıklık Sistemi	20
2.7. T2DM'de T lenfositler	22
2.7.1. Yardımcı T (Th).....	22
2.7.1.1. CD4+ T Lenfositler.....	22
2.7.1.2. CD8 + sitotoksik T (CTL) hücreler.....	23
2.7.2. Regülatör T (Treg) hücreleri	23
2.8. Obezite, T2DM ve Enflamasyon.....	24
2.8.1. İnsülin direncinin gelişmesi ve Beta-hücre yetmezliği, obezite ile ilişkili T2DM'nin gelişiminde rol oynar	26

2.9. T2DM, Obezite ve Sitokinler.....	27
2.9.1. DM, obezite, proenflamatuvar ve anti-enflamatuvar sitokinler.....	27
DM, obezite ve İnterlökin 34 (IL-34).....	28
DM, obezite ve İnterlökin 37 (IL-37).....	29
Obezite ve T2DM'ta (TNF- α).....	31
TNF-alfa, obezite ve insülin direnci.....	32
2.10. T2DM'de B Hücreleri.....	34
2.10.1. T2DM, obezite ve otoimmünite.....	35
2.10.2. T2DM 'ta otoantikorlar.....	36
2.10.2.1. T2DM, obezite ve glutamik asid dekarboksilaz.....	36
2.10.2.2. (GAD2) gen polimorfizmi.....	37
2.11. T2DM, Obezite ve Adipokinler (veya adipositokinler).....	38
2.11.1. Adiponektin	38
2.11.2. Adiponektin metabolik yolu ve ilgili genlerin modelleri.....	39
2.11.3. Diğer doğal bağışıklık hücrelerinin adiponektin.....	42
Adiponektin ve eozinofiller.....	42
Adiponektin ve nötrofiller.....	42
Adiponektin ve dendritik hücreler.....	42
T2DM, obezite ve adiponektin gen polimorfizmleri.....	42
2.12. Ghrelin.....	43
2.12.1. Ghrelin hormonunun bağışıklıktaki rolleri	44

2.12.2. Ghrelin'in pankreas ve glikoz homeostazı üzerine etkisi.....	46
2.12.3. T2DM, obezite ve Ghrelin gen polimorfizmleri.....	47
2.13. Yüksek Çözünürlüklü Erime (HRM) Yöntemi.....	47
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	48
3.1. Örnekler.....	48
3.1.1. Örnek grupları.....	48
3.1.2. Veri ve Örnek Toplanması.....	49
Örnekler hakkında bilgiler.....	49
Kan toplaması.....	49
Serum ayırma.....	49
3.2. Kitler	50
3.3. Sitokinlerin ve Hormonların ELISA (enzime bağlı immunosorbent asey) Yöntemleri ile Ölçümü.....	50
3.3.1. Serum interlökin-34 düzeyinin ELISA Yöntemi ile ölçümü.....	50
3.3.2. Serum İnterlökin-37 seviyesinin ELISA yöntemi ile ölçümü.....	53
3.3.3. Serum glutamik asit dekarboksilaz antikoru GADA-65 (IgG ve IgM) düzeyinin ELISA yöntemi ile ölçümü.....	55
3.3.4. Serum Ghrelin seviyesinin ELISA yöntemi ile ölçümü.....	56
3.3.5. Serum Adiponektin seviyesinin ELISAYöntemi ile ölçümü.....	58
3.3.6. Serum (TNF- α) düzeyinin ELISA yöntemi ile ölçümü	59
3.4. Gen polimorfizm belirlenmesi için RT-PCR (HRM) yöntemleri.....	61

Sayfa

3.4.1. DNA Ekstraksiyon kiti (WizPrep™ gDNA Mini Kan Kiti).....	61
3.5. Tip 2 diabetes mellitus ile ilişkili immünolojik genlerin incelenmesinde kullanılan Primer Setleri.....	63
3.5.1. Primer hazırlama.....	63
3.5.2. Primer setleri.....	63
3.5.3. Gen polimorfizmlerinin incelenmesinde kullanılan son aşama: RT-PCR Yüksek Çözünürlüklü Erime (HRM) yöntemi	64
Tip 2 diabetes mellitus gen polimorfizmi (RT-PCR)(HRM) protokolü...	64
WizPure™ qPCR Master (EVA) kit.....	65
3.6. Sonuçların Değerlendirilmesinde Kullanılan İstatistiksel Yöntemler.....	67
3.7. Etik Kurul Onayı.....	67
4. BULGULAR.....	68
4.1. Hasta Seçimi	68
4.2. Deney Gruplarının Sınıflandırılması	68
4.3. Çalışma Gruplarının Yaş ve Cinsiyete Göre Dağılımı.....	69
4.3.1. Çalışma gruplarının yaşa göre dağılımı.....	69
4.3.2. Çalışma gruplarının cinsiyete göre dağılımı.....	69
4.4. Çalışma gruplarının vücut kitle endeksi açısından değerlendirmesi.....	72
4.5. Çalışma Gruplarının Serumda ELISA Yöntemiyle Belirlenen Sitokin Düzeyleri.....	74

4.5.1. Çalışma gruplarının serum İnterlökin-37 (İL-37) düzeylerinin karşılaştırılması.....	72
4.5.2. Çalışma gruplarının serum İnterlökin-34 (İL-34) düzeylerinin karşılaştırılması.....	74
4.5.3. Çalışma gruplarının serum TNF- α düzeylerinin karşılaştırılması.....	77
4.6. Serumda ELISA Yöntemiyle Belirlenen Otoantikör Düzeyleri.....	80
4.6.1. Çalışma gruplarının serum GADA-65 IgG düzeylerinin karşılaştırılması.....	80
4.6.2. Çalışma gruplarının serum GADA-65 IgM düzeylerinin karşılaştırılması.....	83
4.7. ELISA Yöntemiyle Serumda Ölçülen İmmünolojik Hormon Düzeyleri.....	86
4.7.1. Çalışma gruplarının serum Adiponektin düzeylerinin karşılaştırılması.	86
4.7.2. Çalışma gruplarının serum Ghrelin düzeylerinin karşılaştırılması.....	89
4.8. Çalışmada Gruplarında Serumda Ölçülen İmmünolojik Parametrelerin Birbirleri ile İlişkilerinin Değerlendirilmesi.....	92
4.8.1. Çalışma gruplarının serum İL-37 düzeyleri ile çalışmada incelenen diğer parametreler arasındaki ilişkiler.....	92
4.8.2. Çalışma gruplarının serum İL-37 düzeyleri ile yaş/ cinsiyet arasındaki ilişkiler.....	94
4.8.3. Çalışma gruplarının serum İL-34 düzeyleri ile çalışmada incelenen diğer parametreler arasındaki ilişkiler.....	96
4.8.4. Çalışma gruplarının serum İL-34 düzeyleri ile yaş/cinsiyet arasındaki ilişkiler.....	97

4.8.5. Çalışma gruplarının serum TNF- α düzeyleri ile çalışmada incelenen diğer parametreler arasındaki ilişki.....	99
4.8.6. Çalışma gruplarının serum TNF- α düzeyleri ile yaş/cinsiyet arasındaki ilişkiler.....	100
4.8.7. Çalışma gruplarının serum GADA-65 IgG düzeyleri ve çalışmada incelenen diğer parametreler arasındaki ilişkiler.....	102
4.8.8. Çalışma gruplarının serum GADA-65 IgG düzeyleri ile yaş/cinsiyet arasındaki ilişki	103
4.8.9. Çalışma gruplarının GADA-65 IgM düzeyleri ile çalışmada incelenen diğer parametreler arasındaki ilişkiler.....	105
4.8.10. Çalışma gruplarının serum GADA-65 IgM düzeyleri ile yaş/cinsiyet arasındaki ilişki.....	106
4.8.11. Çalışma gruplarının serum Adiponektin (Acrp 30) düzeyleri ile çalışmada incelenen diğer parametreler arasındaki ilişkiler.....	108
4.8.12. Çalışma gruplarının serum Adiponektin düzeyleri ile yaş/cinsiyet arasındaki ilişkiler.....	109
4.8.13. Çalışma gruplarında Ghrelin düzeyi ve diğer parametreleri arasındaki korelasyon.....	111
4.8.14. Çalışma gruplarında Serum Ghrelin değerleri ile yaş/cinsiyet arasındaki ilişkiler.....	112
4.9. İmmünolojik Gen Polimorfizmleri ile T2DM İlişkisinin Analizi.....	114
4.9.1. Çalışma gruplarının İL-37 rs 3811047 SNP genotipinin görülmesi açısından karşılaştırılması.....	114
4.9.2. Çalışma gruplarının GAD-65 (GAD-2) rs 2236418 SNP genotipinin görülmesi açısından karşılaştırılması.....	117

4.9.3. Çalışma gruplarının GHRL rs696217 SNP genotipinin görülmesi açısından karşılaştırılması.....	120
4.9.4. Çalışma gruplarının ADIPOQ rs10937273 SNP genotipinin görülmesi açısından karşılaştırılması.....	123
4.10. Çalışmada serumda incelenen immünolojik parametreler ile gen polimorfizmleri arasındaki ilişkiler.....	126
4.10.1. Serum İL-37 düzeyi ile İL- 37 rs 3811047 SNP genotipi görülmesi arasındaki ilişki.....	126
4.10.2. Serum GADA-65 IgG düzeyi ile GAD-65 (GAD-2) rs 2236418 SNP genotipi görülmesi arasındaki ilişki.....	127
4.10.3. Serum GADA-65 IgM düzeyi ile GAD-65 (GAD-2) rs2236418 SNP genotipi görülmesi arasındaki ilişki.....	128
4.10.4. Serum Adiponektin (Acrp 30) düzeyi ile ADIPOQ rs10937273 SNP genotipi görülmesi arasındaki ilişki.....	129
4.10.5. Serum Ghrelin ng\ml düzeyi ile GHRL rs696217 SNP genotipi görülmesi arasındaki ilişki.....	130
4.10.6. Serum İL-34 pg/ml düzeyi ile İL-37 rs3811047 SNP genotipi görülmesi arasındaki ilişki.....	131
4.10.7. Serum TNF- α pg/ml düzeyi ile İL-37 rs3811047 SNP genotipi görülmesi arasındaki ilişki.....	132
5. TARTIŞMA	134
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	149
KAYNAKLAR.....	152
EKLER	177

Sayfa

EK-1: RT-PCR (HRM) metodu ile İL-37 SNP rs3811047 sonuçları.....	178
EK-2: RT-PCR (HRM) metodu ile GAD-65 (GAD-2) SNP rs2236418 sonuçları.....	180
Ek-3: RT-PCR (HRM) metodu ile Adiponektin SNP rs10937273 sonuçları.....	182
EK-4: RT-PCR (HRM) metodu ile Adiponektin SNP rs10937273 sonuçları.....	184
EK-5: Al-Mustansariya Üniversitesi Ulusal Diyabet Araştırma ve Tedavi Merkezi'nden alınan Etik Kurul onayı.....	186
EK-6: Irak Sağlık Bakanlığı \ Bağdat Sağlık Müdürlüğü \ Al-Yarmuk Eğitim Hastanesi'nden alınan Etik Kurul onayı.....	187
EK-7: Tezden hazırlanan “Comparison of serum interleukin-37 in obese, non-obese and healthy controls” başlıklı makale için “Mustansirya Medical Journal” dergisinden alınan kabul yazısı.....	188
EK-8: Tezden hazırlanan “Comparison of serum interleukin-37 in obese, non-obese and healthy controls” başlıklı makalenin dergiye gönderildiğini gösteren belge.....	189
ÖZGEÇMİŞ.....	191

ÇİZELGELERİN LİSTESİ

Çizelge	Sayfa
Çizelge 3.1. Örnek grupları.....	48
Çizelge 3.2. Obezite sınıfları.....	48
Çizelge 3.3. Kitler ve Tedarikçi Şirketler.....	50
Çizelge 3.4. Kit Bileşenleri	51
Çizelge 3.5. İnsan serum İL-34 ELISA testi standart eğrisi.....	52
Çizelge 3.6. İnsan serum IL-37 ELISA testi standart eğrisi.....	54
Çizelge 3.7. İnsan serum GADA-65 IgG ve IgM ELISA testi standart eğrisi.....	55
Çizelge 3.8. İnsan serum Ghrelin ELISA testi standart eğrisi.....	57
Çizelge 3.9. İnsan serum Adiponektin ELISA testi standart eğrisi.....	58
Çizelge 3.10. İnsan serum TNF- α ELISA testi standart eğrisi.....	60
Çizelge 3.11. DNA Ekstraksiyon kiti içeriği.....	61
Çizelge 3.12. Primer Setleri (HRM)	63
Çizelge 3.13. qPCR Master (EVA) Kit İçerikleri	65
Çizelge 3.14. Reaksiyon Koşulları	66
Çizelge 3.15. PCR Koşulları	66
Çizelge 4.1. Çalışma grupları.....	68
Çizelge 4.2. Çalışma gruplarının yaşa ve cinsiyete göre dağılımı.....	70
Çizelge 4.3. Çalışma gruplarının VKE açısından ikili karşılaştırılması.....	71
Çizelge 4.4. Çalışma gruplarının VKE açısından karşılaştırılması.....	71
Çizelge 4.5. Çalışma gruplarının serum İL-37 düzeylerinin ikili olarak karşılaştırılması...	73

Çizelge**Sayfa**

Çizelge 4.6. Çalışma gruplarının serum İL-34 düzeylerinin ikili olarak karşılaştırılması...	75
Çizelge 4.7. Çalışma gruplarının serum TNF- α düzeylerinin ikili olarak karşılaştırılması.	78
Çizelge 4.8. Çalışma gruplarının serum GADA-65 IgG düzeylerinin ikili olarak karşılaştırılması.....	81
Çizelge 4.9. Çalışma gruplarının serum GADA-65 IgM düzeylerinin ikili olarak karşılaştırılması.....	84
Çizelge 4.10. Çalışma gruplarının serum Adiponektin (Acrp 30) düzeylerinin ikili olarak karşılaştırılması.....	87
Çizelge 4.11. Çalışma gruplarının serum Ghrelin düzeylerinin ikili olarak karşılaştırılması	90
Çizelge 4.12. Çalışma gruplarının serum İL-37 düzeyleri ile çalışmada incelenen diğer parametreler arasındaki ilişkiler.....	93
Çizelge 4.13. Çalışma gruplarının serum İL-37 düzeyleri ile yaş/cinsiyet arasındaki ilişkiler.....	95
Çizelge 4.14. Çalışma gruplarının İL-34 düzeyleri ve çalışmada incelenen diğer parametreler arasındaki ilişkiler.....	96
Çizelge 4.15. Çalışma gruplarının serum İL-34 düzeyleri ile yaş/cinsiyet arasındaki ilişkiler	98
Çizelge 4.16. Çalışma gruplarının serum TNF- α düzeyleri ve çalışmada incelenen diğer parametreler arasındaki ilişkiler.....	99
Çizelge 4.17. Çalışma gruplarının serum TNF- α düzeyleri ile yaş/cinsiyet arasındaki ilişkiler.....	101
Çizelge 4.18. Çalışma gruplarının serum GADA-65 IgG düzeyleri ve çalışmada incelenen diğer parametreler arasındaki ilişkiler.....	102

Çizelge**Sayfa**

Çizelge 4.19. Çalışma gruplarının serum GADA-65 IgG (pg/ml) düzeyleri ile yaş/ cinsiyet arasındaki ilişki:.....	104
Çizelge 4.20. Çalışma gruplarında GADA-65 IgM düzeyleri ve çalışmada incelenen diğer parametreler arasındaki ilişkiler.....	105
Çizelge 4.21. Çalışma gruplarının serum GADA-65 IgM düzeyleri ile yaş ve cinsiyet arasındaki ilişki.....	107
Çizelge 4.22. Çalışma gruplarının serum serum Adiponektin düzeyleri ile çalışmada incelenen diğer parametreler arasındaki ilişkiler.....	108
Çizelge 4.23. Çalışma gruplarında Serum Adiponektin düzeyi ile yaş/cinsiyet arasındaki ilişkiler.....	110
Çizelge 4.24. Çalışma gruplarında Ghrelin düzeyi ve diğer çalışmada incelenen parametreleri arasındaki korelasyon.....	111
Çizelge 4.25. Çalışma gruplarında Serum Ghrelin değerleri ile yaş/cinsiyet arasındaki ilişkiler.....	113
Çizelge 4.26. Çalışma gruplarının İL-37 rs 3811047 SNP genotipi görülmesi açısından karşılaştırılması.....	114
Çizelge 4.27. Çalışma gruplarının GAD-65 (GAD-2) rs2236418 SNP genotipi görülmesi açısından karşılaştırılması.....	117
Çizelge 4.28. Çalışma gruplarının GHRL rs696217 SNP genotipi görülmesi açısından karşılaştırılması.....	120
Çizelge 4.29. Çalışma gruplarının ADIPOQ rs 10937273 SNP genotipi görülmesi açısından karşılaştırılması.....	123
Çizelge 4.30. Serum İL-37 düzeyi ile İL- 37 rs 3811047 SNP genotipi arasındaki ilişki.....	126

Çizelge**Sayfa**

Çizelge 4.31. Serum GADA-65 IgG düzeyi ile GAD-65 (GAD-2) rs2236418 SNP genotipi arasındaki ilişki.....	127
Çizelge 4.32. Serum GADA-65 IgM düzeyi ile GAD-65 (GAD-2) rs 2236418 SNP genotipi arasındaki ilişki.....	129
Çizelge 4.33. Serum Adiponektin düzeyi ile ADIPOQ rs10937273 SNP genotipi arasındaki ilişki.....	130
Çizelge 4.34. Serum Ghrelin düzeyi ile GHRL rs696217 SNP genotipi arasındaki ilişki.....	131
Çizelge 4.35. Serum İL-34 düzeyi ile İL-37 rs 3811047 SNP genotipi arasındaki ilişki.....	132
Çizelge 4.36. Serum TNF- α düzeyi ile İL-37 rs 3811047 SNP genotip arasındaki ilişki.....	133

ŞEKİLLERİN LİSTESİ

Şekil	Sayfa
Şekil 2.1. İnsülin Sekresyonu.....	10
Şekil 2.2. T2DM Patolojisi.....	13
Şekil 2.3. Obezite ve Tip 2 Diabetes Mellitus'ta Değişen Doğal Bağışıklık fonksiyonu..	18
Şekil 2.4. Obezite ve Tip 2 Diabetes Mellitus'ta Değişen Adaptif Bağışıklık fonksiyonu..	20
Şekil 2.5. TLR ve İnsülin sinyallerinin Karışması.....	21
Şekil 2.6. İnsülin direncinin gelişmesi ve beta-hücre yetmezliği.....	26
Şekil 2.7. İL-37, "çift fonksiyonlu" anti-enflamatuvar bir sitokindir.....	30
Şekil 2.8. T2DM patojensinde TNF-a rolü.....	33
Şekil 2.9. Adiponektin immün cevap üzerindeki etkisi.....	40
Şekil 2.10. Adiponektin'in makrofaj çoğalmasının ve polarizasyonu üzerindeki düzenleyici etkisi.....	41
Şekil 2.11. Ghrelin'in bağışıklık rolleri.....	44
Şekil 3.1. İnsan serum IL-34 ELISA testi standart eğrisi.....	55
Şekil 3.2. İnsan serum IL-37 ELISA testi standart eğrisi.....	54
Şekil 3.3. İnsan serum GADA-65 IgG ve I gM ELISA testi standart eğrisi.....	56
Şekil 3.4. İnsan serum Ghrelin (ng/ml) ELISA testi standart eğrisi.....	57
Şekil 3.5. İnsan serum Adiponektin ELISA testi standart eğrisi.....	59
Şekil 3.6. İnsan serum TNF- α ELISA testi standart eğrisi.....	60
Şekil 4.1. VKE açısından çalışma gruplarının karşılaştırılması.....	72
Şekil .4.2. Çalışma gruplarının serum İL-37 pg/ml düzeylerinin karşılaştırılması.....	74

Şekil**Sayfa**

Şekil 4.3. Çalışma gruplarını serum İL-34 düzeylerinin karşılaştırılması.....	76
Şekil 4.4. Çalışma gruplarının serum TNF- α düzeylerinin karşılaştırılması.....	79
Şekil 4.5. Çalışma gruplarının serum GADA-65 IgG düzeylerinin karşılaştırılması.....	82
Şekil 4.6. Çalışma gruplarının serum GADA-65 IgM düzeylerinin karşılaştırılması.....	85
Şekil 4.7. Çalışma gruplarının serum Adiponektin düzeylerinin karşılaştırılması.....	88
Şekil 4.8. Çalışma gruplarının serum Ghrelin düzeylerinin karşılaştırılması.....	91
Şekil 4.9. İL-37 rs 3811047 SNP genotipi görülme yüzdesine göre çalışma gruplarının karşılaştırılması.....	115
Şekil 4.10. GAD-65 (GAD-2) rs 2236418 SNP genotipi görülme yüzdesine göre çalışma gruplarının karşılaştırılması.....	118
Şekil 4.11. GHRL rs 696217 SNP genotipi görülme yüzdesine göre çalışma gruplarının karşılaştırılması.....	121
Şekil 4.12. ADIPOQ rs 10937273 SNP genotipi görülme yüzdesine göre çalışma gruplarının karşılaştırılması.....	124

GRAFİKLERİN LİSTESİ

Grafik	Sayfa
Grafik 4.1. a.b. İL-37 rs 3811047 SNP genotipi için HRM analiz sonucunun değerlendirilmesi.....	116
Grafik 4.2. a.b. GAD-65 (GAD-2) rs 2236418 SNP genotipi için HRM analiz sonucunun değerlendirilmesi.....	119
Grafik 4.3. a.b. GHRL rs 696217 SNP genotipi için HRM analiz sonucunun değerlendirilmesi.....	122
Grafik 4.4. a.b. ADIPOQ rs 10937273 SNP genotipi için HRM analiz sonucunun değerlendirilmesi.....	125

SİMGELER VE KISALTMALAR

Bu çalışmada kullanılmış simgeler ve kısaltmalar, açıklamalar ile birlikte aşağıda sunulmuştur.

Simgeler	Açıklamalar
%	Yüzde
°C	Santigrad derece
cm	Santimetre
Dk	Dakika
dL	Desilitre
g	Gram
Kg	Kilogram
L	Litre
m ²	Metre
mL	Mililitre
mmol	Millimol
ng	Nanogram
nm	Nanomolar
pg	Picogram
rpm	Dakika başına dönme sayısı
S	Saat
Sn	Saniye
U	Ünite

Simgeler	Açıklamalar
----------	-------------

α	Alfa
β	Beta
γ	Gamma
λ	Lambda
μg	Mikrogram
μL	Mikrolitre
κ	Kappa

Kısaltmalar	Açıklamalar
-------------	-------------

AdipoR	Adiponektin Reseptörü
AKT	Protein kinase B (PKB)
AMP	Antimikrobiyal peptitler (Antimicrobial peptides)
APN	Adiponektin
AT	Yağ Dokusu (Adipose Tissue)
ATP	Adinozin trifosfat (Adenosine triphosphate)
BMI	Vücut kitle indeksi (Body mass index)
Ca²⁺	Kalsiyum
CCR	Kemokin Reseptör
CD	İnsan Lökosit Farklılaşma Antijenleri (Cluster of differentiation)
CRP	C-reaktif protein
CSF-1	Koloni uyarıcı faktör (Colony Stimulating Factor-1)

Kısaltmalar	Açıklamalar
CSF-1R	Koloni Uyarıcı Faktör-1 Reseptörü (Colony Stimulating Factor-1 Receptor)
D.W	Distile Su (Distilled Water)
DAG	Diaçilgliserol
DM	Şeker hastalığı (Diabetes Mellitus)
DNA	Deoksiribonükleik asit
ED	Eretil disfonksiyon
ELISA	Enzim Bağlantılı İmmünosorbent Testi (Enzyme Linked Immunosorbent Assay)
eNOS	endotel nitrik oksit sentazını
FDMC	Foliküler dendritik hücre ile uyarılmış monositik hücre (Follicular Dendritic Cell-Induced Monocytic Cell)
FFA	Serbest yağ asitleri (Free fatty acids)
Foxp3	Forkhead kutu P3 (Forkhead box P3)
GABA	Gama Aminobutirik Asit
GAD	glutamik asit dekarboksilaz
GGT	Gama-Glutamiltransferaz
GHSR1	Büyüme Hormonu Sekretagog Reseptörü 1 (Growth Hormone Secretagogue Receptor 1)
GIP	Glikoza bağımlı insülinotropik polipeptit
GLP	Glukagon benzeri peptit-1
GLUT4	İnsülin düzenlenmiş glukoz taşıyıcı (insulin-regulated glucose transporter-4)

Kısaltmalar**Açıklamalar****GPCR**

Membrana bağı G proteini bağı reseptörlerin
(membrane bound G protein-coupled receptors)

hBD - 3

İnsan defensin- 3

HDL

Yüksek-yoğunluklu lipoprotein

HRM

Yüksek Çözünürlüklü Erime (High Resolution Melting)

ICAM1

Hücreler Arası Yapışma Molekülü 1
(Intercellular Adhesion Molecule 1)

IDF

Uluslararası Diyabet Federasyonu
(International Diabetes Federation)

IFN

İnterferon

Ig

İmmünoglobulin

IKK β

I κ B Kinaz β

IL

İnterlökin

ILC-1

İnnate lenfoid hücreleri-1

ILC-2

İnnate lenfoid hücreleri-2

IR

İnsülin Reseptörü

IRAK-M

İnterlökin-1 reseptör ilişkili kinaz 3
(Interleukin-1 receptor-associated kinase 3)

IRS-1

İnsülin reseptör substratı-1 (İnsulin reseptor substrate-1)

IS

İnsülin duyarlılığının (insulin sensitivity)

JNK

Janus Kinaz

K +

Potasyum

Kısaltmalar	Açıklamalar
LADA	Yetişkinlerde gizli otoimmün diyabet (latent autoimmune diabetes in adults)
LDL	Düşük-yoğunluklu lipoprotein
LPL	lipoprotein lipaz
M1	Makrofaj 1
M2	Makrofaj 2
MAPK	Mitojenle Aktifleştirilmiş Protein Kinaz (Mitogen Activated Protein Kinase)
MCP-1	Monosit Kemoatraktan Protein-1 (Monocyte Chemoattractant Protein-1)
MHC	Majör Histokompatibilite karmaşık (Major Histocompatibility Complex)
MODY	Gençlerde olgunluk başlangıçlı diyabet (Maturity onset diabetes of the young)
mRNA	Messenger riboneoklaz asit
mTOR	Rapamisinin Mekanik Hedefi (Mechanistic Target of Rapamycin)
Mϕ	Makrofaj
NCD	Non-bulaşıcı bir hastalıktır (non-communicable disease)
NF-κB	Nükleer Faktör- κ B (Nuclear Factor- κ B)
NK	Doğal öldürücü (Natural killer)
OD	Optik dansite (optical density)

Kısaltmalar	Açıklamalar
PCR	Polimeraz Zincir Reaksiyonu (Polymerase Chain Reaction)
PI3Ks	Phosphoinositide 3-kinases
PKC	Protein kinaz C
PPAR	Peroxisome Proliferator-Activated Reseptör (Peroxisome Proliferator-Activated Receptor)
REN	Resistin
ROS	Reaktif oksijen türleri (Reactive Oxygen Species)
RT-PCR	Ters Transkriptaz-Polimeraz Zincir Reaksiyonu (Reverse Transcriptase-Polymerase Chain Reaction)
SNP	Tek Nükleotid Polimorfizmi (Single Nucleotide Polymorphism)
T2DM	Tip 2 diabetes mellitus
TGF	Transforme edici büyüme faktörü (Transforming Growth Factor)
Th	T yardımcı (T Helper)
TLR	Toll Benzeri Reseptör (Toll-Like Receptor)
TNF	Tümör nekroz faktörü (Tumor Necrosis Factor)
TNFR	Tümör Nekroz Faktörü Reseptörü
Treg	Düzenleyici T (Regulator T)
VCAM	Vasküler Hücre Yapışma Proteini 1 (Vascular Cell Adhesion Protein 1)

1. GİRİŞ

Diabetes Mellitus (DM) halk arasında "Şeker hastalığı" olarak da bilinir; pankreas bezinin yeterli miktarda insülin hormonu üretmemesi ya da ürettiği insülin hormonunun etkili bir şekilde kullanılamaması sonucunda ortaya çıkan ve ciddi komplikasyonlara neden olabilen bir hastalıktır. Gestasyonel diyabet DM vakalarının %2-8'ini meydana getirir. T2DM prevalansının dünya çapındaki artışı çok faktörlü olup, kısmen nüfusun yaşlanması ve yaşlı nüfusun gelişmiş tıbbi bakım hizmetleri sayesinde daha uzun süre hayatta kalmasına bağlanabilir (1). T2DM, pankreastan insülin sekresyonundaki bozukluk veya insülin direnci nedeni ile hiperglisemiye yol açan, küresel önemi olan bir sağlık sorunudur (2). T2DM, genetik ve çevresel faktörler arasındaki etkileşimden kaynaklanan kompleks bir metabolik ve endokrin bozukluk olup, pankreas β hücrelerinin yanı sıra, periferik dokularda da farklı derecelerde insülin fonksiyonlarında değişikliğe sebep olmaktadır (3).

Obezite hem yetişkinleri hem de çocukları etkileyen ve dünya çapında yaygın olarak gözlenen kronik bir metabolik hastalıktır. Obezite, bulaşıcı olmayan birçok hastalık ve özellikle T2DM için temel bir risk faktörü ve önde gelen ölüm nedenlerinden biri haline gelmiştir (4). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ: *World Health Organization - WHO*), obezite ölçütlerinden biri olarak vücut kitle endeksini (VKE) önermektedir (5). Aşırı kilolu ve/veya obez olan herkeste bir çeşit insülin direnci vardır; ancak T2DM sadece insülin direncinin derecesine göre yeterli insülin sekresyonu olmayan kişilerde gelişir. Hem T2DM hem de obezite insülin direnci ile ilişkilidir (6). T2DM hastalarının yaklaşık %80-90'ı obez olduğu için obezite ve T2DM'in birbirleriyle yakın ilişkili oldukları ortaya çıkmıştır. Tip 2 diyabet yaygın olarak obezite ile ilişkilidir, olguların % 80-90'ı obezdır. Obezite insülin direncini ve bu yolla da hiperglisemiyi artırır. Obez ve obez olmayan T2DM de etiyolojik farklılıklar olabilir: Obez T2DM hastalarda insülin direnci, obez olmayan T2DM hastalarda ise insülin sekresyonunda bozukluk ön plandadır (7).

Bazı hücre tiplerinde eksprese olan "sitokinler", bağışıklık sisteminde hücreler arası etkileşimde mediatör ve düzenleyici olarak işlev gören küçük molekül ağırlıklı bir protein grubudur (116). İnterlökin-34 (İL-34), insan monosit proliferasyon deneylerinde koloni uyarıcı faktör (CSF: *Colony Stimulating Factor*)-1 reseptörüne bağlandığı yakın zamanlarda tanımlanmış bir sitokindir (11). İL-34, T2DM dahil, hem hayvan modelleri hem de hastalardaki enflamatuvar bozukluklarda önemli bir rol oynamaktadır. Ek olarak, İL-34

aracılı enflamatuvar ve immün yanıtlar, obezite ile ilişkili komplikasyonların patogenezinde de rol oynarlar. İL-34, makrofajları adipoz dokulara toplayarak T2DM'ta görülen kronik enflamasyona ve insülin direncine yol açar **(12)**.

Anti-enflamatuvar ve bağışıklık baskılayıcı etkileri olan interlökin-37 (İL-37) ise sitokin ailesinin yeni keşfedilen bir üyesidir. Bir çalışmada, İL-37'nin farelerde obeziteye bağlı enflamasyon ve insülin direncine karşı koyurucu olduğu gösterilmiştir. Yakın tarihli çalışmalarda ise İL-37'nin yaşlı T2DM hastalarında da koruyucu rolü olduğu gösterilmiştir **(13)**. Sitokin genlerine ait tek nükleotid polimorfizmlerinin (SNP) genotip bağlantılama analizleri, T2DM ve ilgili komplikasyonları açısından prognostik belirteçlerin geliştirilmesi ve hastalık yatkınlığıyla ilişkili risk haplotiplerinin tanımlanması sayesinde yeni tedavi stratejilerinin belirlenmesine yardımcı olacağı bildirilmiştir. İL-37 gen lokusunda bulunan rs3811047 polimorfizmi analiz edilerek ve bu genin çevre ile etkileşimleri araştırılarak T2DM ile ilişkisi değerlendirilmiştir **(14)**.

Tümör Nekrotize Edici Faktör-alfa (TNF- α), kromozom 6p21.33 üzerindeki HLA III bölgesi içinde yer alan pro-enflamatuvar bir sitokin olup, hücrenin proliferasyon, farklılaşma ve apoptoz işlemlerinin düzenlenmesinde görev yapmaktadır **(168)**. TNF- α , insülin reseptör substrat (IRS)'ındaki serin fosforilasyonunu destekleyerek insülin reseptör (IR) sinyalini baskılar. TNF- α , insülin direnci ve T2DM patogenezindeki rolü belirlenen ilk pro-enflamatuvar sitokindir. Obez T2DM hastalarındaki TNF- α konsantrasyonlarının obez olmayan T2DM hastalar ve kontrol grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı ölçüde yüksek olduğunu gösterilerek TNF- α 'nın T2DM patogenezindeki önemli rolü belirlenmiştir **(166)**.

Enflamasyon ve bağışıklık mekanizmaları konusunda elde edilen yakın zamanlı bulgular T2DM etiyopatogenezi açısından yeni bir hipotezin geliştirilmesine yol açarak, enflamasyonun T2DM'da önemli bir aracı rol oynayabileceğini düşündürmüştür **(8)**. T2DM hastalığıyla otoimmünite ilişkisi, hastaların dolaşımındaki otoantikorların gösterilmesiyle belirlenmiştir. 1997 yılında T2DM hastalarının %12'sinde glutamik asit dekarboksilaz antikoru (GADA-65) tanımlanmıştır **(9)**. GADA IgG alt sınıfları arasında en sık IgG1 görülmektedir. Klinik başlangıçlı T2DM'de ise IgG4 daha yaygın olarak gözlenen bir alt sınıftır. Antijene birincil yanıt sırasında üretilen ilk immünoglobulin IgM olduğundan, yıllar içinde değişen seviyelerde epitop yayılmasının görülebileceği bildirilmiştir **(194)**. 1758 nükleotid uzunluğundaki GAD2 geni, en önemli adacık (*islet*) hücresi otoantijenlerinden biri

olarak kabul edilen 585 amino asitli GAD-65'i kodlar. Daha ileri düzeyli bir çalışmada ise bu gene ait rs2236418 SNP'inin diyabetik hasta popülasyonu ve serum GADA seviyeleri ile önemli ölçüde ilişkisi olduğu gösterilmiştir **(10)**.

Son zamanlarda, yağ dokusundan salgılanan bazı hormonların (adipositokinler veya adipokinler) obezite, insülin direnci ve T2DM patogeneğinde rol oynadığı bulunmuştur. Adipositokinlerin başında “Adiponektin” gelir. Obezite, insülin direnci ve T2DM'de düşük adiponektin düzeyleri görülmekteyken, yüksek adiponektin düzeylerinde T2DM riskinin düştüğü bulunmuştur **(15, 16, 17)**. Anti-enflamatuvar ve endotel koruyucu etkisi de bulunan adiponektinin, TNF- α , interferon-gamma (IFN- γ), IL-10 ve IL-1 reseptör antaganosti (IL-1Ra) de dahil olmak üzere pro-enflamatuvar sitokinlerin salgılanmasını azalttığı gösterilmiştir **(140)**. Adiponektin reseptörü 1 (AdipoR1), adiponektinin NF-kB aktivasyonu üzerindeki baskılayıcı etkisine ve bunu takiben makrofajlarda TNF- α , IL-6 ve IL-8'in transkripsiyonlarına aracılık eder. Adiponektinin anti-enflamatuvar özellikleri, M1 makrofaj aktivasyonunu baskılamak, M2 makrofaj proliferasyonunu desteklemesiyle açıklanabilir **(240)**. Adiponektin geninin farklı bölgelerindeki mutasyonların obezite ve T2DM ile ilişkili olduğu bildirilmiştir **(18)**. Adiponektin geninde (ADIPOQ) bulunan rs10937273 SNP analiz edilerek gen-çevre etkileşimleri araştırılmış ve T2DM ile ilişkilendirilmiştir **(19)**.

Peptid yapıda olup barsakta üretilen ve çok fonksiyonlu bir hormon olan Ghrelin'in düşük plazma konsantrasyonları obezite, T2DM ve hipertansiyon ile ilişkili bulunmuştur. T2DM ya da hiperinsülinemisi olan hastalardaki Ghrelin düzeylerinin, ağırlık ve insülin düzeyleri normal hastalara göre anlamlı derecede düşük olduğu gözlenmiştir **(20, 21)**. Obezitenin kan dolaşımındaki Ghrelin profilini değiştirdiği bulunmuş olduğundan, Ghrelin'in obezitede insülin direnciyle ilişkisi olduğu düşünülmüştür **(22)**. Doğal bağışıklık sisteminde Ghrelin makrofajlar üzerine etki ederek anti-enflamatuvar makrofajları (M2 profili) indükler ve pro-enflamatuvar makrofajları (M1 profili) baskılar. Edinsel/Adaptif bağışıklık sisteminde ise Ghrelin'in anti-enflamatuvar bir rolü bulunur. Ghrelin, yardımcı T lenfosit tip 1 (Th1) hücrelerini baskılamak, Th2 ve düzenleyici/regülatör T (Treg: *regulatory T*) lenfositlerin polarizasyonunu artırır. Bu işlemler, TNF- α , IFN- γ IL-1 β , IL-6, makrofaj kemotaktik protein-1 (MCP-1) gibi pro-enflamatuvar sitokinlerin düzeylerinin azalmasına ancak IL-4, IL-10, TGF- β gibi anti-enflamatuvar sitokinlerin düzeylerinin artmasına katkıda bulunur **(159)**. “GHRL” geninin 2. eksonu tarafından kodlanan matür ghrelin ve obestatinin kodlama

bölgeleri arasında lokalize edilmiş ve obeziteyle ilişkili fenotiplerle ilişkilendirilmiştir (24, 25). Bazı popülasyonlarda rs696217 polimorfizminin T2DM üzerine koruyucu bir etkisi tanımlanmış ve bu SNP'in T2DM gelişme riskini azalttığı belirlenmiştir (23, 26).

Burada sunulan tez çalışmasının amacı, T2DM gibi çok sık görülen ve genellikle obezite ile ilişkilendirilen bir hastalıktaki immunopatolojik mekanizmaların obeziteyle ilişkilerinin araştırılması ve T2DM tedavilerinin hastalarda daha doğru yönlendirilmesine yardımcı olabilecek sonuçların elde edilmesidir. Günümüzde tıp artık kişiselleşmekte ve kişiye göre ayarlanmış tedavilere yönelinmektedir. Bu amaçla immunopatolojik mekanizmalar araştırılarak ve bahsedilen bozukluklara neden olan sitokin ve otoantikorlar ELISA ve RT-PCR (HRM) yöntemleriyle incelenerek sonuçların kişisel veriler şeklinde kullanılabilmesi hedeflenmiştir. Böylelikle obez ve obez olmayan T2DM hastalarının sağlıklı bireylerle karşılaştırılarak immunopatolojik mekanizmalar arasındaki farkların belirlenmesi ve bu sonuçlarla T2DM'in önlenmesi ve tedavisi hakkında yeni bilgilere olarak kullanılması hedeflenmiştir.

Bu çalışmada T2DM ilişkili immünogenetik parametreler değerlendirilmiştir. Bunların arasında:

(1) Obez ve obez olmayan T2DM hastalarıyla sağlıklı bireylerden oluşan kontrol grubunda çeşitli immünolojik parametreler ELISA yöntemiyle ölçülerek karşılaştırmıştır:

- Serum İL-34
- Serum İL-37
- Serum GADA-65
- Serum TNF- α düzeyleri

(2) Obez ve obez olmayan T2DM hastalarıyla sağlıklı bireylerden oluşan kontrol grubunda hormonlarının düzeyleri ELISA yöntemi ile ölçülerek karşılaştırmıştır:

- Serum Adiponektin
- Serum Ghrelin

(3) İmmünolojik parametreler ve hormonların T2DM ile olan ilişkileri aşağıda belirtilen genlere ait polimorfizmlerin RT-PCR (HRM) yöntemi kullanılarak değerlendirilmesiyle belirlenmiştir:

- İL-37 gen polimorfizmi
- Glutamik asit dekarboksilaz GAD-65 (GAD-2) gen polimorfizmi
- Adiponektin gen polimorfizmi
- Ghrelin gen polimorfizmi

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tip 2 Diabetes Mellitus (T2DM)

Halk arasında sıklıkla "şeker hastalığı" olarak da adlandırılan “diabetes mellitus (DM)”, kronik ve bulaşıcı olmayan bir hastalık olup, pankreasta insülin üretimi veya salınması bozukluğundan ya da insülin direncinden kaynaklı hiperglisemiye yol açan önemli bir sağlık sorunudur. DM’un üç ana tipi; Tip1 DM, Tip 2 DM ve Gestasyonel DM olup, vakaların büyük çoğunluğunu Tip 2 DM oluşturmaktadır (2).

Tip 2 diabetes mellitus (T2DM) prevalansı, küresel olarak hızla artmakta ve dünya nüfusunun yaklaşık üçte birini etkilemektedir. T2DM etyolojisinde en çok obezite ve insülin direnci suçlanmaktadır (27). T2DM, “insüline bağımlı olmayan diyabet” veya “erişkin başlangıçlı diyabet” olarak da adlandırılır ve tüm diyabet olgularının % 90-95’ini oluşturur (28, 29). Ayrıca, 1990’ların başından beri "erişkin latent otoimmün diyabeti" (LADA: *Latent Autoimmune Diabetes in Adults*) olarak kullanılan terim, fenotipik olarak erişkin dönemde gelişen T2DM hastalığı bulunan olguları tanımlamak için kullanılmaktadır (194).

T2DM, yaygın olarak insülin direnci ile karakterize heterojen bir hastalık olup, pankreas beta (β) hücrelerinin yetersizliği durumunda insüline direnci vardır (7, 30). Bir başka deyişle T2DM, kalıcı hiperglisemi ile karakterize kronik metabolik bir bozukluktur. Hem insülin sekresyonundaki bozulma hem de insülinin periferik etkilerine karşı direnç gelişiminden kaynaklanabilir. T2DM hastalarında diğer metabolik anormalliklerle birlikte görülebilen kronik hiperglisemi, çeşitli organ sistemlerine zarar verebilir ve hayatı tehdit eden komplikasyonların gelişmesine yol açabilir (6, 31).

T2DM genetik ve çevresel faktörler arasındaki etkileşimden kaynaklanan kompleks bir metabolik ve endokrin bozukluktur; pankreas β hücrelerinin yanı sıra, periferik dokularda insülin işlevselliğinin önemli derecede değişiklik göstermesine sebep olur. Kilo fazlalığı ve obezite, özellikle de android tip obezite gibi altta yatan patolojiler, T2DM gelişimini destekleyen ana faktörlerdendir (3, 32).

2.1.1. Epidemiyoloji

Değişen yaşam tarzı ve artan obezite nedeniyle T2DM yaygınlığı dünya çapında artmış ve prevalansı 2017'de 425 milyona ulaşmıştır. Uluslararası Diyabet Federasyonu'nun (IDF) hesaplarına göre, 2015 yılında Amerikan nüfusunun yaklaşık % 10'unun diyabet hastası olduğu belirtilmiştir (33). T2DM prevalansı son yıllarda aşırı bir artış göstermiştir. Bunun nedenleri arasında yaşlı nüfusun artışı, genetik yatkınlık üzerine yaşam tarzıyla ilişkili faktörlerin eklenmesi sayılmaktadır. Yaşam tarzıyla ilişkili faktörler arasında özellikle metabolizma açısından sağlıklı beslenme alışkanlıklarının T2DM etyolojisi ve ilerlemesinde önemli bir rol oynadığı belirlenmiştir (34).

T2DM hem yaşlı hem de genç nüfusu etkilediği için hastalar, aileleri ve topluma yüksek morbidite ve mortalite oranlarından kaynaklı ciddi sağlık maliyetleriyle yük olmaktadır. 2013 yılında dünyada 382 milyon kişinin (% 7,7) etkilendiği belirlenmiş ve 2030 yılına kadar T2DM olgularının sayısının 483 milyona (% 8,3) ulaşacağı tahmin edilmiştir. Yapılan bir çalışmada, kadınların erkeklere göre T2DM'den daha fazla etkilendiğini bulunmuş, prevalansının erkeklerde ve kadınlarda sırasıyla % 1,6 ve % 1,1 olduğu bildirilmiştir. Kadınlardaki kas kitlesi azlığı yüksek düzeylerde alınan glukoz yükünü desteklemediği ve bunun yanı sıra kadınlardaki insülin duyarlılığının azalmasında rol oynayan yüksek östrojen ve progesteron düzeylerinden dolayı kadınlar erkeklere göre T2DM'den daha çok etkilenirler. Tüm bunlara ek olarak, kadınların, T2DM açısından risk oluşturan vücut yağlarını yakmak için daha az egzersiz yaptıkları ve fiziksel anlamda etkisiz kaldıkları da bildirilmiştir (2).

2.1.2. Belirtiler ve Bulgular

T2DM, geleneksel olarak “sessiz hastalık” olarak bilinir, çünkü hedef organlarda ciddi hasara yol açana kadar hiçbir belirti/semptom göstermez (35, 36). Yaygın diyabet semptomları arasında sık idrara çıkma (poliüri), artmış susuzluk hissi ve su içme (polidipsi), artmış açlık hissi ve çok yeme (polifaji) ile birlikte kilo kaybı bulunmaktadır. Bulanık görme, kaşıntı, periferik nöropati, tekrarlayan vajinal enfeksiyonlar, yorgunluk öyküsü, tat kaybı, ayak veya ayak parmaklarında uyuşma, cilt kuruluğu, aşırı dehidratasyon (çok sıvı kaybetme) da sık görülen belirtilerendir (28).

2.1.3. Komplikasyonlar

T2DM’de sık görülen komplikasyon ve komorbiditeler arasında şunlar sayılabilir: **(38, 39, 40)**

- Tıbbi özgeçmişte:

Diyabetik koma, görme problemleri, iyileşmeyen ülserler, amputasyona gidebilen ekstremiteler, ekstremitelerde eldiven-çorap tarzında uyuşma, geçici iskemik atak / inme, erektil disfonksiyon.

- Oftalmolojik muayenede:

Katarakt, retina dekolmanı, makulopati, glokom, diyabetik retinopati.

- Nörolojik muayenede:

Anormal ayak bileği/diz refleksi, dokunma duyusunda bozulma, anormal ağrılar, anormal titreşim hissi.

- Kardiyometabolik bulgulara:
 - Trigliserit (TG) düzeyinin yüksek olması ($TG \geq 2,26$ mmol/L)
 - Total kolesterol (TC) düzeyinin yüksek olması ($TC \geq 6,22$ mmol/L)
 - Düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) düzeyinin yüksek olması ($LDL \geq 4,14$ mmol/L)
 - Yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) düzeyinin düşük olması ($HDL < 1,03$ /1,3 mol/L, erkek / kadın).

2.1.4. T2DM etiyolojisi

T2DM’in etiyolojisi, pankreas beta hücre fonksiyonunun bozulması veya kitlesinin kaybı yanı sıra insülin direncinin gelişmesini içerir. Genetik yatkınlığa ek olarak, yaşam tarzına bağlı faktörlerin de önemli rolünün olduğu düşünülmektedir. T2DM, kanda anormal derecede yüksek glukoz seviyeleri ile karakterizedir. Plazma glukoz seviyelerinin fizyolojik aralıkta korunması, beta hücreleri tarafından üretilip salınan insülin ve insüline duyarlı dokuların yanıtı arasında negatif bir geri besleme sistemine dayanır. Bir kişide insülin duyarlılığı azaldığında, beta hücre kitlesi ve fonksiyonu glukoz homeostazını korumak için yeni duruma adapte olur ve böylece T2DM gelişimi önlenir **(41)**.

T2DM, bozulmuş insülin sekresyonu, insülin direnci ve obezite, aşırı yeme, egzersiz eksikliği, stres ve yaşlanma gibi çevresel faktörlerin bir araya gelmesinden kaynaklanan heterojen bir hastalık olarak düşünülmektedir. Tipik olarak çok faktörlü bir hastalık olup, değişken boyutlarda birçok gen ve çevresel faktörün hastalık gelişiminin katkısı bulunmaktadır (42).

T2DM gelişimi, yaşam tarzı ve genetik faktörlerin bileşimine dayanır. Bu faktörlerden diyet ve bununla bağlantılı obezite gibi bazıları kişisel kontrol altına alınabilecek etmenlerdendir. Uyku eksikliğinin de T2DM ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Fetal gelişim döneminde maternal beslenme durumunun da DNA metilasyon mekanizması bağlamında T2DM’ta rol oynayabileceği de ileri sürülmektedir (43, 44, 45).

2.2. T2DM patogenezi

T2DM, çeşitli metabolik kusurlarla karakterize, çok sayıda organı etkileyen karmaşık ve ilerleyici bir hastalıktır. T2DM gelişimine katkıda bulunan ana kusurlar, insülin sekresyonunun bozulması ile yağ, kas ve karaciğer gibi periferik dokularda gelişen insülin direncidir (46). Hastalığın başlarında, kan glukoz seviyelerini normal aralıkta tutmak için insülin sekresyonunda kompanse edici bir artış gözlenmektedir. Hastalık ilerledikçe beta hücreleri değişir, insülin sekresyonu glukoz homeostazını koruyamaz hale gelir ve hiperglisemi gelişir (47). Bir çalışmada T2DM gelişiminde genetik faktörlerin çevresel faktörlerden daha önemli olduğu gösterilmiştir. Gençlerde görülen erişkin tip diyabet/gençlerin olgunluk başlangıçlı diyabeti (MODY: *maturity onset diabetes of the young*) dışında, T2DM için kalıtım modeli henüz belirsizdir. MODY ise otozomal dominant olarak aktarılan monogenik kalıtsal bir hastalık olup, kromozom 7p üzerindeki glukokinaz geninde oluşan mutasyonlardan kaynaklanabildiği bildirilmiştir (42).

2.2.1. İnsülin sekresyonu, işlevi ve bozulması

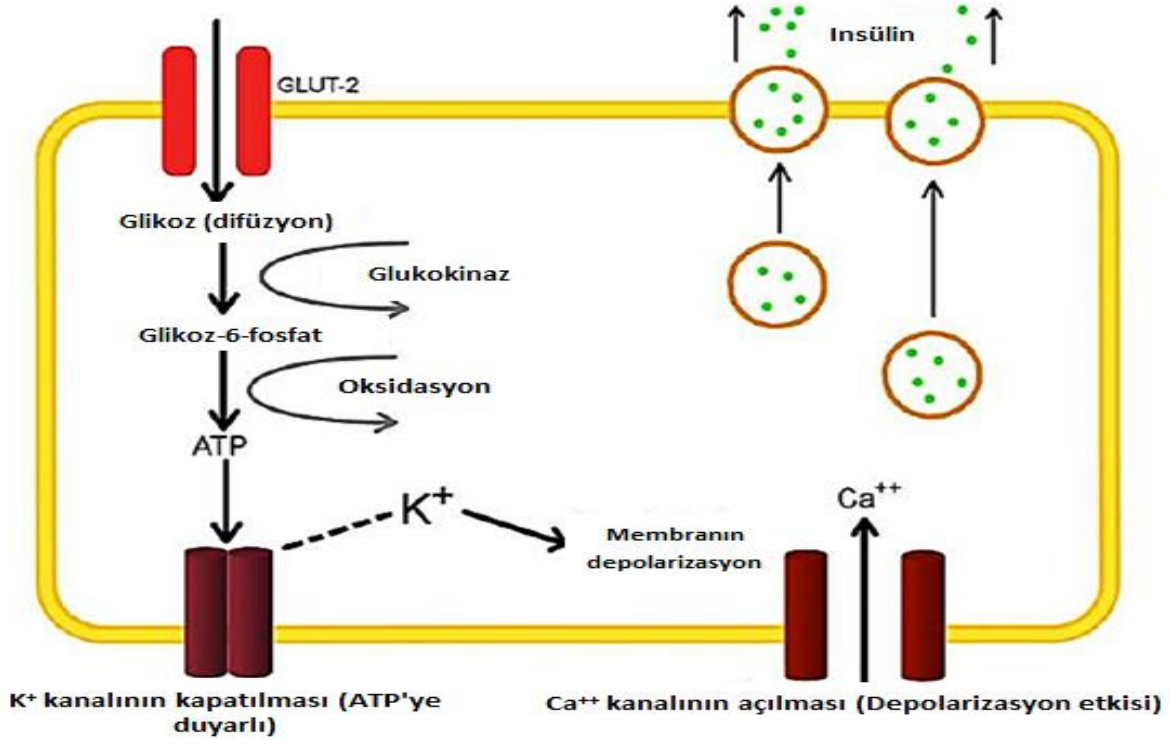
T2DM hastalarda, insülin sekresyonundaki eksiklik patogenezin yapı taşıdır. T2DM hastalarında, insülinin glukozu yanıtındaki eksilme yıllar içinde kötüleşir ve kalıcı hiperglisemi (glikotoksisite) ile sonuçlanır. Kan glukoz düzeyi yükseldiğinde, bir kısır döngü gelişir çünkü glukoz β hücrelerinde değişikliklere neden olur ve insülin sekresyonunu paradoksal olarak yavaşlatır (3).

İnsülin sekresyonundaki azalma, pankreas β hücre fonksiyonundaki kademeli düşüşten kaynaklanmakta ve ayrıca T2DM başlangıcından önce görülen β hücre kitlesinin azalmasıyla bağlantılı bulunmaktadır. Kronik hipergliseminin gelişimi ayrıca β hücre fonksiyonunu ve insülin sekresyonunu bozar. Ek olarak, hem karaciğer üzerinde bozulmuş insülin etkisi hem de aşırı glukagon sekresyonu yanısıra bozulmuş inkretin etkisi nedeniyle de hepatik glukoz üretimi, T2DM'in patofizyolojisinde önemli rol oynar. İnkretinler, kan glukoz düzeylerinde azalmayı uyaran metabolik bir hormon grubudur. Glukagon benzeri peptit 1 (GLP-1) ve glukozla bağımlı insülinotropik polipeptit/gastrik inhibitör peptid (GIP) hormonları, başlıca inkretinlerdir. İnkretinler, intravenöz yolla değil oral yolla verilen glukoz sonrası insülin sekresyonunu daha fazla arttırırlar (46, 48, 49).

T2DM'de, kapsamlı bir şekilde incelenmiş olan morfolojik değişikliklerden biri de Langerhans adacıklarındaki amiloid birikimi olup, β hücrelerinde insülin sekresyonunun azalmasının yanısıra artmış apoptoza yol açabilir. Amiloid varlığının β hücre apoptozunu destekleyerek hiperglisemi ile ters yönde etkileştiği bildirilmiştir (3).

2.2.2. İnsülin sekresyonunun temel mekanizması

Vücutta yağ ve karbonhidrat metabolizmasını düzenleyen ve peptit bir hormon olan insülin, pankreastaki beta hücreleri tarafından sentezlenir. Dolaşımdaki glukozun yağ dokusu ve iskelet kasları tarafından emilimine yardımcı olur. Pankreas β hücreleri, bifazik şekilde insülin salgılar. Birinci fazın kaybolması, T2DM başlangıcının bağımsız bir belirleyicisi olarak kabul edilmektedir. Bu aşamada kısa bir patlamanın ardından yaklaşık 10 dakika süren ani artış görüldükten sonra 2-3 saat süren ikinci faz platosu meydana gelir. Açlık halinde plazmadaki insülin konsantrasyonu genellikle insülin duyarlılığının (IS: *insulin sensitivity*) bir göstergesi sayılır. Glukoz tehdidinden sonra insülin sekresyonundaki akut değişiklik, ilerleyen pankreas defektinin erken bir belirtisidir (50, 51). Hücredeki granüllerin büyük bir kısmı (>% 95), bağlı bir insülin rezerv havuzunda yer almakta olup, insülinin serbestleşmesi için ATP, Ca^{2+} ve sıcaklığa bağlı bir dizi reaksiyonlar gerekir Şekil [2.1] (48, 52).



Şekil 2.1. İnsülin sekresyonu: İnsülin pankreastaki β -hücreleri tarafından sentezlenir ve üretilir. Vücuttaki yağ ve karbonhidrat metabolizmasını düzenleyen bir peptid hormonudur. Yağ dokusu ve iskelet kasları tarafından dolaşımdan glikoz emilimine yardımcı olur (50).

2.3. Patofizyoloji

2.3.1. T2DM ve Obezitede İnsülin Direnci

İnsülin sekresyon defekti, T2DM patofizyolojisinin temelidir. Normal glukoz seviyelerini korumak için gerekli olan insülin sekresyonu, insülin duyarlılığına yanıt olarak geniş bir aralıkta değişmektedir (53).

Kilo fazlalığı olan veya obez kişilerde özellikle karın çevresindeki aşırı yağlanmanın T2DM gelişme riskini daha yükselttiği bilinmektedir. Karın çevresindeki yağ hücrelerinden 'pro-enflamatuvar' kimyasallar salındığında insüline duyarlı hücrelerin işlevi ve insüline tepki verme yetenekleri bozularak vücudun ürettiği insüline daha az duyarlı hale gelebilir. "İnsülin direnci (IR)" olarak bilinen bu durumun T2DM için önemli bir tetikleyici olduğu anlaşılmıştır (7).

Günümüzde, obeziteyi insülin direnciyle ilişkilendiren üç ana teori vardır. Bunlar:

1. Obezitenin enflamatuvar bir durum olduğuna,
2. Adipoz dokunun endokrin bir organ olduğuna (“adipokin teorisi”),
3. Adiposit büyüme kapasitesinin sınırlı olduğuna (“adipoz doku genişleme teorisi”) dayanmaktadır.

Her üç teori de, insülin direncinin ya adipositler tarafından alınmadığı ya da yağ dokusundan salındığı için dolaşımdaki sinyal molekülleri tarafından indüklendiğini kabul eder (54, 55). Daha önceleri, kronik aşırı beslenmeye yanıt olarak, dokuların glukoz alımı için insüline tepki vermesi teorisi önerilmiştir. Bu dokuların insüline dirençli hale gelerek kendilerini besin kaynaklı toksisiteden korudukları ileri sürülmüştür (56, 57).

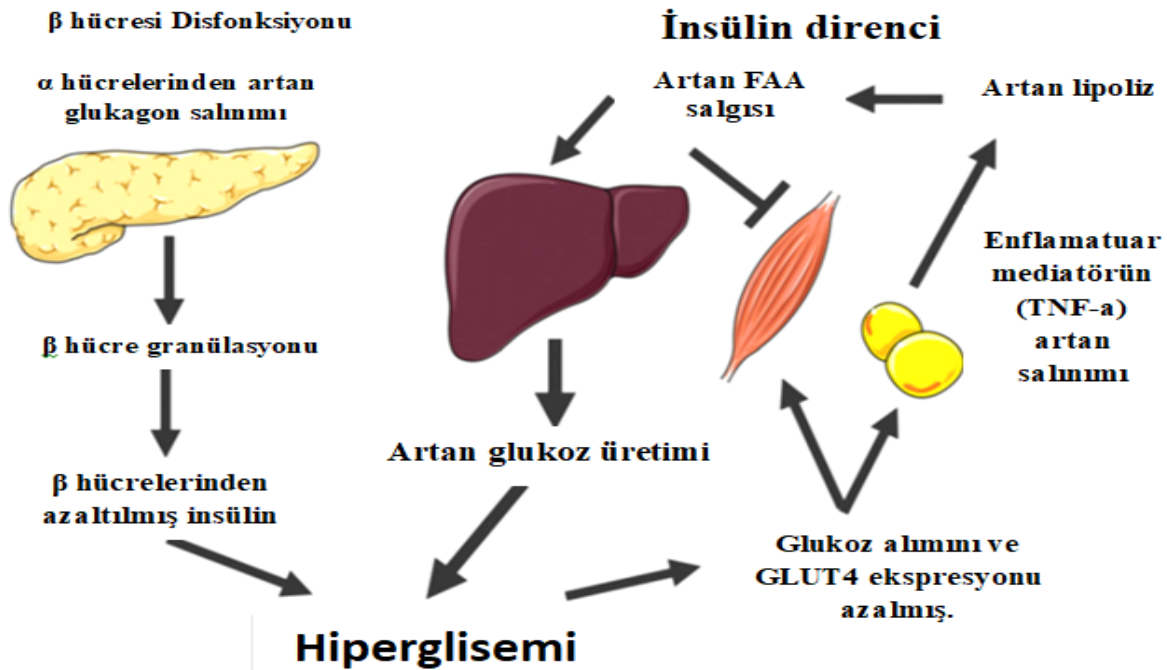
Mitokondri, iskelet kası insülin sinyalinde önemli bir rol oynar ve mitokondrinin normal yapı ve işlevi de iskelet kasının insülin duyarlılığı ile yakından ilişkilidir. Mitokondri, reaktif oksijen türleri (ROS) üretiminin ana bölgesi olup, mitokondriyal disfonksiyon, ROS üretiminde artışa neden olur ve yüksek seviyelerde ROS, insülin sinyal yollarını bozarak iskelet kası insülin direncini indükler (58, 59, 60).

2.3.2. Beta Hücre Disfonksiyonu ve İnsülin Direnci

Serbest yağ asitleri (FFA), karaciğer, böbrek ve iskelet kası için önemli bir enerji kaynağı ve karaciğer tarafından trigliserit üretimi için de önemli bir substrattır. FFA, enerjilerini serbestlemek için esasen kas hücrelerinde oksitlenir veya karaciğer tarafından lipoproteinlere dönüştürülür. Yağ dokusunda trigliseritlerin mobilizasyonu için hız sınırı basamağını kontrol eden enzim hormonal olarak düzenlenir. İnsülin, bu düzenleyici süreçte yer alan en güçlü anti-lipolitik hormondur. İnsülin direncinde, T2DM'nin karakteristik bir özelliği olarak adipositlerin insüline duyarsızlığı yüksek FFA ile sonuçlanır ve insülin direnciyle birlikte beta hücre disfonksiyonu gelişiminde güçlü şekilde rol oynar. Bu nedenle, T2DM hastaların tedavisinde FFA düzeylerinin düşürülmesinin önemli bir hedef olduğu giderek daha belirgin hale gelmektedir. Prospektif epidemiyolojik çalışmalar, yüksek FFA seviyesinin glukoz intoleransı ve sonrasında T2DM gelişimi açısından risk belirteci olduğunu göstermiştir (61, 62).

Beta hücrelerinden insülin salgılanması, ATP'ye duyarlı potasyum (K^+) kanallarının kapatılmasını ve protein kinaz C (PKC) sinyal yolağının aktivasyonunu takiben hücreye kalsiyum (Ca^{2+}) akışının artması nedeniyle oluşur. İskelet kası gibi insüline duyarlı dokularda insülinle uyarılan glukoz alımındaki azalma “insülin direnci” olarak adlandırılır ve ilerleyici hiperglisemiye yol açar. Beta hücrelerinin disfonksiyonu, artan FFA seviyeleri, obezite, insülin direnci ve enflamasyondan kaynaklanır. Hücresel degranülasyondan kaynaklı beta hücrelerinin kitle kaybı, alfa hücrelerinden glukagon salgısında artışa ve insülin sekresyonunda azalmaya neden olur. Plazma insülininin azalması da sonuç olarak glukoz seviyelerinde artışa neden olur. Adipositlerde yağ birikimi artışı, pro-enflamatuvar sitokin salgılanması ve lipolizde artışa neden olur. Bir başka açıdan da, FFA salgılanması karaciğeri glukoz üretimini arttırması için uyarır. Glukoz salgılanmasının sürekliliği sonucu hiperglisemik ortam devam ederek sonuçta T2DM oluşur (63, 64).

İnsülin direncini oluşturan moleküler mekanizmada, PKC ϵ 'nin (protein kinaz C ϵ -tipi) translokasyonu ile serin/treonin kinaz yolunun aktivasyonu ve insülin reseptör substratı-1'in (IRS-1) fosforilasyonu yer alır. IRS-1'in fosforilasyonu, normal insulin sinyaline etkili negatif geri beslemeyi destekler. Membran G proteinlerine bağlı reseptörlerin (GPCR'ler) aktivasyonu ise PKC etkinleşmesi veya cAMP'deki bir artış yoluyla insulin salgılanmasını arttırarak protein kinaz A'yı aktive eder ve Ca^{2+} akışını güçlendirir. T2DM'un bazı hastalarda erken beta hücre fonksiyon bozukluğunun sonucu olarak gelişebileceğini bilmek önemlidir, diğerlerinde ise insulin direnci beta hücrelerindeki problemlerden önce oluşur. Bu nedenlerle T2DM çok heterojen bir hastalık olarak kabul edilmektedir. Şekil [2.2] (65, 66).



Şekil 2.2. T2DM patolojisi: β -hücre bozukluğu, artan FFA seviyesi, obezite, insülin direnci ve enflamasyon ortaya çıkar. Başlangıçta β -hücre insülin salınımını artırarak telafi eder, ancak bu telafi edici mekanizma başarısız olur. β -hücre kütlesi kaybı, hücresel degranülasyondan meydana gelir, bu da α -hücrelerinden glukagon artışına ve insülin sekresyonunda bir azalmaya neden olur. Azalan plazma insülini, glukoz seviyelerinde bir artışa neden olur (63).

2.4. T2DM ilişkili risk faktörleri

2.4.1. Çevresel faktörlerin rolleri

T2DM başlangıcı genetik bileşenler, çevre ve yaşam tarzı ile yakından ilgilidir. T2DM risk faktörleri arasında obezite, sedanter yaşam, aile öyküsü ve psikiyatrik hastalıklar bulunur. Risk faktörleri arasında bulunan obezite T2DM'ye yol açan çok önemli bir faktördür {67}. Yaşlanma, obezite, yetersiz enerji tüketimi, alkol tüketimi ve sigara patogenezdaki bağımsız risk faktörleridir (2, 68). T2DM gelişimindeki ana risk faktörlerinden ikisi yaşlanma ve obezite olup, her ikisinin de hem dokularda hem de sistemik kronik enflamasyonu desteklediği bilinmekte ve sıklıkla enflamasyon ve metaflamasyon olarak adlandırılmaktadır (69).

Yaşlanma

Çok sayıda çalışmada, β hücre fonksiyonu ve insülin salımında yaşa bağlı bir düşüş olduğu gösterilmiştir. Bu veriler yaşlanmayla birlikte T2DM prevalansının artışıyla tutarlıdır **(70)**. Bir çalışmada 61-65 yaş grubunun T2DM hastalığından fazla etkilendiğini gösterilmiştir **(2, 71)**. T2DM'in ortalama başlangıç yaşı 12-16 olup, bu dönem, insülin direncinin fizyolojik olarak ergenlik çağına denk geldiğini göstermektedir. Bu fizyolojik dönemde, yetersiz beta hücre fonksiyonu sadece diğer risk faktörleri (örneğin obezite) ile ilişkili ise T2DM gelişir **(72)**. T2DM en sık olarak 45 yaşından büyük kişilerde görülür, ancak obezite, fiziksel hareketsizlik ve enerji miktarı yoğun beslenme nedeniyle çocuklar, ergenler ve genç erişkinlerde giderek daha fazla görülmektedir **(42, 73)**.

Psikolojik stres

Akut psikolojik stres, uzun yıllardır diyabetin başlangıcına neden olan bir faktör olarak kabul edilmiştir. Bunun nedeni sempatik aktivasyonun pankreas β hücrelerinin işlevselliğini ve insülin salımını azaltmasıdır. Aynı zamanda, kaslarda, glisemiye arttıran ve klinik olarak T2DM gelişimini destekleyen insülin duyarlılığı, glukoz alımı ve glikojen depolamada bir azalma da mevcuttur. Son yıllarda, glukoz metabolizması anormallliği uyku süresi, kalitesi, bölünmesi, obstrüktif uyku apnesi ve sirkadiyen ritm problemleri gibi uyku bozuklukları, solunum fonksiyonları ve hipoksemi ile ilişkilendirilmiştir. Bu durum kortizol, büyüme hormonu, enflamatuvar belirteçler ve adiposit fonksiyonundaki artış ile açıklanmaktadır. Ayrıca obeziteye yol açan ghrelin artışıyla beyin glukoz kullanımında azalma da bulunmaktadır. Bunların hepsi, IR'de artış, β hücre fonksiyonunda ise azalma olarak yansır ve sonuçta hiperglisemi ve sonrasında T2DM oluşumuna neden olur **(3)**. Yaşam tarzı, T2DM ve obezitenin tedavisinde anahtardır. İlk temel adım kilo kaybıdır. Görünüşte basit olan bu adım çok sayıda faydalı etkiye neden olmaktadır: mortalite oranının azalması, lipid profilinin iyileşmesi, kan basıncının düşmesi, hipertansiyon kaynaklı sol ventrikül kitlesinin ve T2DM ilişkili enflamasyon belirteçlerinin azalması **(74)**.

Diyet ve egzersiz

Egzersiz, obezite ve T2DM dahil bulaşıcı olmayan hastalıkların önlenmesinde önemli ve değiştirilebilir bir risk faktörüdür **(75)**. Egzersiz, yaşam tarzı ile ilgili değişikliklerin hepsinin temel bileşenidir. Özellikle yağ kitlesini azaltmak için en iyi egzersiz aerobiktir. Ayrıca, fiziksel aktivitedeki artış karın içi yağları azaltır, yağsız kitleyi artırır, depresyonu azaltır ve glukoz toleransını, insülin duyarlılığını artırır ve fiziksel olarak formda olmaya neden olur **(4, 76)**. Obezite ve fiziksel hareketsizlik, T2DM prevalansının dünya çapında artmasında önemli faktörler olup insülin direnciyle ilişkilidir. Hızla emilebilen karbonhidrattan yüksek diyetler, artmış insülin ve kan şekeri düzeylerine yol açar ve yağın karaciğer ve kaslarda birikmesiyle bu dokularda insülin direnci artar **(70, 77)**. Ayrıca, düşük karbonhidratlı gıdalarla beslenmenin sonradan kilo alımı ve T2DM riskini de etkilediği görülmüştür **(75, 78)**.

Obezite

Obezite, artan adiposit sayısı ve/veya boyutundan kaynaklı beyaz adipoz doku kitlesinin genişlemesi ile karakterizedir. Obezite, kontrol altında tutulması diğerlerinden daha kolay olan diyabetik bir faktördür **(67)**. Obezite, T2DM gelişimi ve aynı zamanda yerleşik diyabetli hastalarda komplikasyonların oluşumu açısından sürekli bir risk faktörüdür **(2, 79, 80)**. Obezitenin ayrıca vücudun metabolizmasındaki değişiklikleri tetiklediği de düşünülmektedir. Bu değişiklikler, yağ dokusundaki moleküllerin kana salınmasına neden olarak, insüline duyarlı hücreleri etkileyebilir ve duyarlılığın azalmasına neden olabilir **(7)**.

Obezitenin T2DM'deki rolü iyi bilinmekte ve en iyi ve hatta tek prediktör olarak kabul edilmektedir. T2DM hastalarının büyük çoğunluğu (>% 85) aşırı kilolu veya obez olduğu için daha çok kardiyovasküler riske sahiptirler **(81)**. T2DM ve obezite, özellikle son on yılda klas II ve III. kategori obezitedeki katlanarak artış nedeniyle dünya çapında ciddi halk sağlığı sorunları haline gelmiştir. Bu bağlamda, özellikle II ve III. kategorideki obezitede T2DM ile ilişkili faktörlerin anlaşılması önemlidir, çünkü en fazla artışlar bu kategorilerde ortaya çıkmıştır **(82)**.

Dünya Sağlık Örgütü'ne göre, VKE değeri 25 ile 29,9 arasında olan bir yetişkin “fazla kilolu” kategorisindedir. Asya nüfusu için standart VKE değerleri ise aşağıdaki şekilde bildirilmiştir:

VKE Ağırlık Durumu: 18,5> : Zayıf, 18,5 - 24,9: Normal, 25,0 – 29,9: Fazla Kilolu, 30,0≤ obez **(83, 86, 174)**.

VKE değerlerinin yüksek olması, özellikle T2DM ilişkili morbidite ve mortalite açısından olumsuz risk profilleriyle ilişkilidir **(74, 85)**. T2DM hastalarının büyük çoğunluğu obezdir ve T2DM riski VKE artışıyla orantılı artar. Wilkin, ilk önce obezite ve kilo alımının β -hücre apoptozunu indüklemek açısından çok önemli olduğu hipotezini ortaya atmıştır **(9)**. Obezitenin birçok bulaşıcı olmayan hastalık, özellikle T2DM için ana risk faktörü olduğu bilindiğinden, ölümün önde gelen nedenlerinden biri haline gelmiştir **(4)**. T2DM’te, kilo kaybının glisemik kontrol ve tedavi gereksinim endeksleri üzerinde yararlı bir etkisi bulunmaktadır; belirgin kilo kaybı sağlayanlar, insülin duyarlılığında ve kan şekeri konsantrasyonlarında normalleşme yaşarlar **(87)**.

2.5. Obezite, T2DM, Bağışıklık Sistemi

2.5.1. T2DM'nin bağışıklık sistemi üzerindeki etkileri

Bağışıklık sistemi genellikle doğal ve adaptif bağışıklık olarak iki ana kolda sınıflandırılır. Adaptif bağışıklığa, antikorlar ve T hücresi üreten B hücreleri aracılık eder. T hücreleri, CD4⁺ yardımcı hücreler ve sitotoksik CD8⁺ hücreleri olarak sınıflandırılır. Anormal immün hücre aktivasyonu nedeniyle oluşan enflamatuvar ortam, T2DM'nin ilerlemesinde önemli bir rol oynamaktadır **(88)**. Bağışıklık sistemi kompleks, dengeli ve organik bir oluşumdur. Normal koşullar altında, bağışıklık sisteminin hücreleri yabancı antijenleri tanır ve yok eder, bağışıklık düzenlemesinde sürekli rol oynar ve dengeli bir bağışıklık tepkisinin sürdürülmesi hayati önem taşır **(89)**. Bağışıklık sistemi, metabolik değişikliklerle yakından ilişkilidir, Obezite ve T2DM’de bağışıklık sistemi bileşenleri değişir. Metabolik doku ve organlarda makrofaj gibi hücrelerin tespit edilmesi, bağışıklık ve metabolizma düzenleyici sistemler arasında var olan dinamik ve sürekli olan bir etkileşim olduğunu göstermektedir. Bu etkileşimler “immünometabolizma” olarak adlandırılır **(90)**. T2DM, dünya çapında bir salgın olan obeziteyle güçlü şekilde bağlantılıdır **(91)**. T2DM gelişimine yol açabilecek yağ dokusu enflamasyonu sürecinde doğal ve adaptif bağışıklık sistemi faktörlerinin anormal şekilde çoğaldığı gözlenmiştir **(92)**.

2.5.2. T2DM ve obezitede doğal bağışıklık

Doğal bağışıklık sistemi, vücudun enfeksiyon, fiziksel veya kimyasal yaralanma gibi çevresel tehditlere karşı hızlı ve ilk savunma hattıdır. Doğal bağışıklığın önemli bir bileşeni, bir dizi sentinel hücredir. Bu hücrelerin arasında klasik olarak makrofajlar, antijen sunan B hücreleri ve dendritik hücreler bulunur, ancak bağırsak epitel hücreleri, endotel, karaciğerdeki Kupffer hücreleri ve adipositlerin de bulunduğu düşünülmektedir. Önceden aktifleştirilmiş doğal bağışıklığın, sitokin kaynaklı insülin direnci ve bozulmuş insülin sekresyonu, artmış kılcal geçirgenlik ve mikroalbüminüri, dislipidemi, hiperkortizolemi, hipertansiyon, merkezi obezite ve aşırı pıhtılaşma durumu dahil olmak üzere T2DM'ye ait özelliklere ne şekilde etki edebileceğini belirtilmiştir (93).

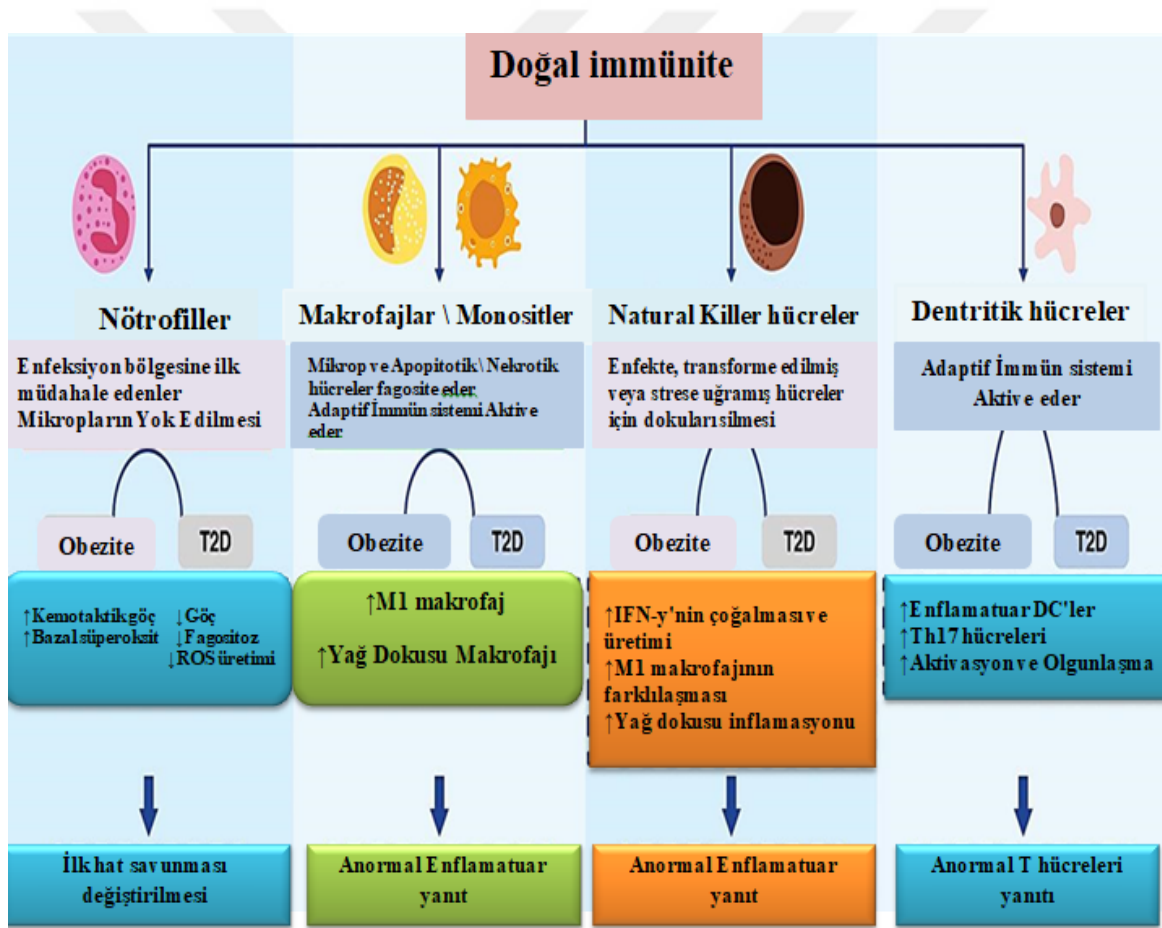
T2DM hastalığının, doğal bağışıklık sisteminin genel aktivasyonunun neden olduğu kronik ve sitokin aracılı enflamasyondan kaynaklandığı bildirilmiştir (94). Son yıllarda, makrofajlar pro-enflamatuvar mediatörlerin ana kaynağı olarak kabul edilmiş ve IR oluşumundan büyük ölçüde sorumlu oldukları ortaya çıkmıştır. Makrofajlar plastik hücrelerdir ve sitokin üretme yetenekleri fenotiplerine göre belirlenir. Klasik olarak aktive edilen "M1" makrofajları yüksek miktarlarda enflamatuvar aracı salgılar, buna alternatif olarak aktive edilen "M2" makrofajları ise düşük miktarda sitokin üreticisidir. Obezitede M1 ve M2 makrofajları arasındaki denge bozulur (95).

Daha önce, doğal lenfoid hücrelerin (ILC'ler), obezite için baskılayıcı ve destekleyici grupta yer alabileceği ve özellikle adipoz doku iltihabıyla ilgili olabilecekleri öne sürülmüştür. Grup 2 ILC'ler (ILC2'ler), anti-enflamatuvar sitokinleri salgılayıp, M2 makrofajların polarizasyonunu destekleyerek anti-obezite ve bağışıklık düzenleyicileri olarak ortaya çıkarılmıştır.

Diğer taraftan, NK hücreleri dahil olmak üzere grup 1 ILC'ler (ILC1'ler), interferon-üretimi yoluyla adipoz doku enflamasyonunu destekleyebilir. Bugüne kadar yapılan çalışmaların çoğu, ILC'ler ile obezite arasındaki patolojik ilişkiyi, adipoz doku enflamasyonu bağlamında göstermiştir (96).

2.5.3. Obezite ve T2DM’de değişen doğal bağışıklık fonksiyonu

Doğal bağışıklık tepkisi, hastalarda ve obez T2DM olan farelerde farklı şekilde ortaya çıkmıştır. Bu değişiklikler arasında nötrofil işlevinde değişim, pro-enflamatuvar M1 makrofaj artışı, doğal öldürücü hücre fenotiplerinde bozukluklar ve enflamatuvar dendritik hücre artışı bulunur. Bu değişiklikler, birinci savunma hattının değişmesine, iltihaplanma tepkisinin artmasına ve anormal T hücrelerinin tepki bozulmasına yol açtıklarından konak için zararlıdır Şekil [2.3] (97).



Şekil 2.3. Obezite ve Tip 2 Diyabette değişen doğal bağışıklık fonksiyonu: Doğal bağışıklık cevabı, obezite ve tip 2 diyabetli hastalarda değişmiştir. Bu değişiklikler; değişmiş nötrofil fonksiyonunun artmış proenflamatuvar M1 makrofajlarını, anormal doğal öldürücü hücre fenotiplerini ve artmış enflamatuvar dendritik hücreleri içerir. Bu değişiklikler ilk savunma hattında bozulmaya, artan enflamatuvar yanıt ve anormal T hücre yanıtına yol açar (97).

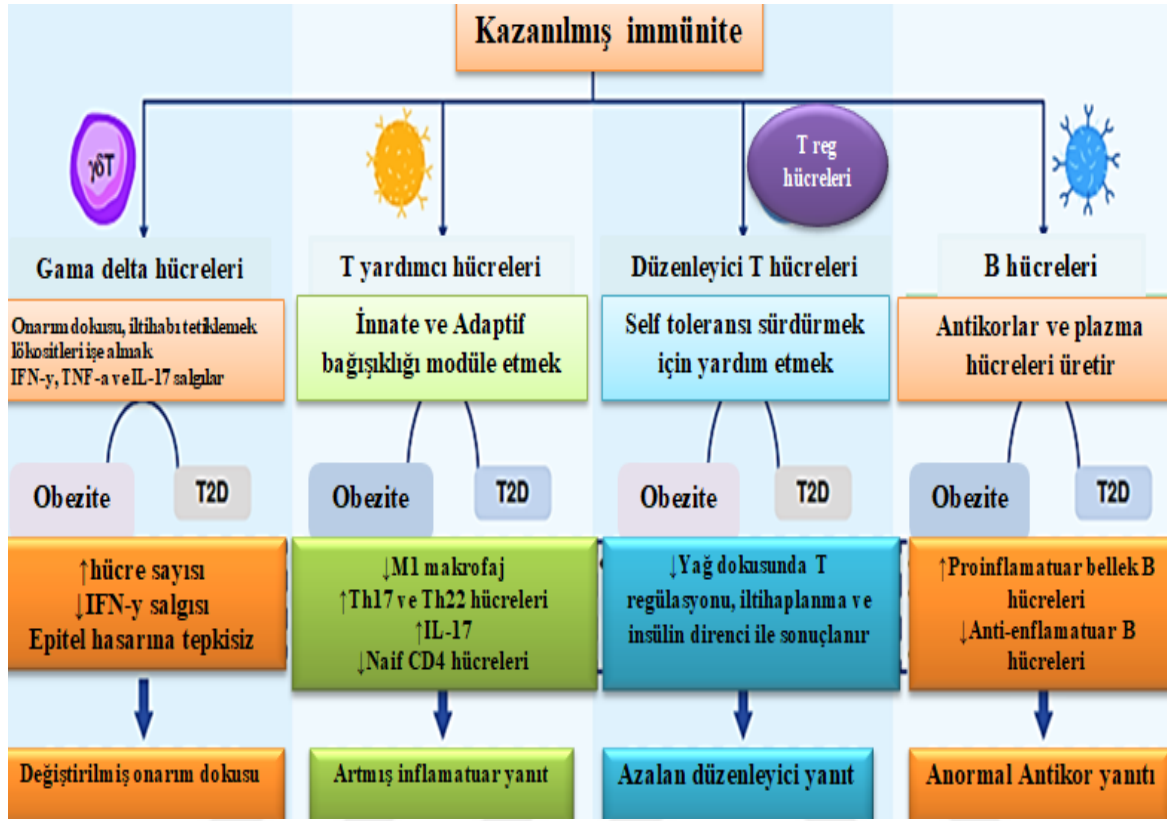
2.5.4. T2DM ve obezitede adaptif/kazanılmış bağışıklık

Son yıllarda, T2DM patogeneğinde adaptif bağışıklık ve otoreaktif mekanizmaların olası rolleri olabileceği görüşü kısmen basite indirgenmiş olsa da, artan kanıtlar T2DM patogeneğinde otoimmünite ve adaptif bağışıklık sisteminin rolünü desteklemektedir (8). Lindsay ve ark. serumdaki toplam gama-globulin düzeyinin yüksekliğinin, adaptif bağışıklık sisteminin özgün olmayan bir ölçüsü olduğunu ve T2DM gelişimini öngördüğünü bildirilmişlerdir. Cseh ve ark. hem doğal hem de adaptif bağışıklığın metabolik regülasyonda ve T2DM’de rolleri olup olmadığını sorgulamıştır (93).

Son zamanlarda T2DM’li hasta lenfositlerinin, İL-8 gibi çok miktarda pro-enflamatuvar sitokin ürettiği ve tam tersine İL-10 gibi anti-enflamatuvar sitokinlerin üretimini azalttığı gösterilmiştir. Bu fonksiyonel değişiklikler daha önce T2DM hastalarının monositlerinde gösterilenlerle tutarlıdır (8). İnsan çalışmalarında bu hücreler tarafından üretilen sitokin profillerinde, özellikle $CD4^+$ T hücrelerinin özgün pro-enflamatuvar Th1 alt-kümesi tarafından oluşturulan fonksiyonel modifikasyonların T2DM patogenezi ile ilişkili olduğuna dair kanıtlar bulunmuştur. Artan yağ dokusu, enflamatuvar hücre ve araçların önemli bir kaynağıdır (98).

2.5.5. Obezite ve T2DM’te değişen adaptif bağışıklık fonksiyonu

Adaptif (kazanılmış) bağışıklık tepkisi hastalarda ve obezitede farklılık göstermektedir. Bu değişiklikler arasında, gama delta T hücresi işlevinde azalma, iltihaplı T yardımcı fenotiplerinde artış, düzenleyici T hücrelerinde azalma ve B hücresi işlevinde bozulma bulunur. Bu değişiklikler, doku onarımının değişmesine, iltihaplanma tepkisinin artmasına, düzenleyici tepkinin azalmasına ve anormal B hücresi tepkisine yol açtığı için konak açısından zararlıdır Şekil [2.4] (97).

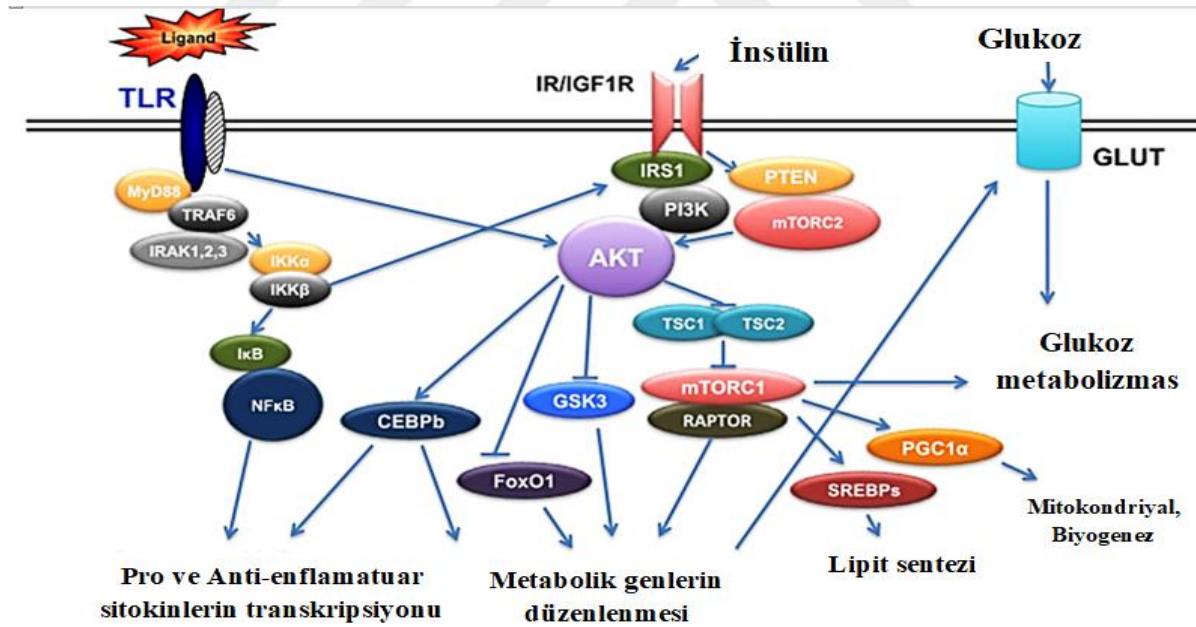


Şekil 2.4. Obezite ve T2DM’de değişen adaptif bağışıklık fonksiyonu: Obezite ve tip 2 diyabetli hastalarda adaptif immün yanıt değişir. Bu değişiklikler; azalmış gama-delta T hücre fonksiyonunu, artmış eflamatuvar yardımcı T lenfosit fenotiplerini, azalmış regülatör T hücrelerini ve bozulmuş B lenfosit fonksiyonunu içerir. Bu değişiklikler, doku onarımının değişmesine, enflamatuvar yanıtın artmasına, düzenleyici yanıtın azalmasına ve anormal bir B hücre yanıtına yol açar (97).

2.6. İnsülin sinyali ve bağışıklık sistemi

Doğal bağışıklık hücrelerinde insülin sinyali, makrofajların insülin sinyal değişikliklerine olan tepkileri nasıl etkilediğine odaklı olup, bir tür doğal bağışıklık eğitimi sağlar. Obezitede, insülin sinyal yolağı düzensizdir ve düşük dereceli sistemik bir enflamasyon durumu oluşmuştur. Makrofajlar, hem Toll-benzeri reseptörler (TLR) hem de insülin sinyallerine tepki verirler. Diaçilgliserol (DAG) gibi yağ asidi ara maddelerinin birikmesi, makrofajlarda Protein Kinaz C (PKC), Janus Kinaz (JNK) ve I κ B Kinaz β (IKK β) gibi çeşitli protein kinazları aktive ederek insülin-reseptör substratı 1’in (IRS-1) inaktivasyonuna ve dolayısıyla insülin sinyalinin engellenmesine neden olur. Obezite bağlamında kronik aşırı beslenmeye

bağlı olarak artan insülin ve pro-enflamatuvar sitokinler, PI3K/AKT yolağına geri bildirim inhibisyonuna aracılık eden mTORC1'i aktive eder. T2DM ve obezite, makrofaj tepkilerini kolayca etkileyen ve onların eğitimini sağlayan hiperglisemiye neden olur. Adipokinler, kültürde ve *in vivo* IRAKM indüksiyonu yoluyla TLR4 yanıtlarını baskılayan adiponektin gibi doğal bağışıklık eğitimini destekler. Adiponektin ayrıca IRS2 yoluyla insülin duyarlılığını artırır. Son olarak, aktive edilmiş bağışıklık hücreleri tarafından salgılanan sitokinler, doğal bağışıklık tepkilerini değiştirerek, makrofajlarda insülin sinyalizasyonunun iltihaplanmasına ve bozulmasına katkıda bulunur. TLR tetiklenmesi, pro- ve anti-enflamatuvar gen ekspresyonu ve ayrıca metabolizmayı düzenleyen NFkB ve AKT gibi genlerin aktivasyonu ile sonuçlanan bir olaylar dizisi başlatır. İnsülin sinyalleri ayrıca AKT'yi aktive ederek metabolik gen ekspresyonunun düzenlenmesine ve aynı zamanda TLR sinyali ile çapraz tepkimeye katkıda bulunur Şekil [2.5] (99).



Şekil 2.5. TLR ve İnsülin sinyalleri Karışması: TLR ve İnsülin sinyallerin çapraz regülasyonu.

TLR tetiklemesi, pro- ve anti-enflamatuvar gen ekspresyonuna yol açar, metabolizmayı düzenleyen genlerin ekspresyonuna neden olan NF-kB ve AKT'nin aktivasyonu ile sonuçlanan bir olaylar dizisi başlatır. İnsülin sinyalleri ayrıca AKT'yi aktive eder ve metabolik gen ekspresyonunun düzenlenmesine yol açar, aynı zamanda TLR sinyali ile çapraz konuşma ile sonuçlanır (99).

2.7. T2DM'de T lenfositler

Doğal bağışıklık hücresi bileşenlerinin yanı sıra, lenfositlerin yağ dokusunun (AT: *adipose tissue*) enflamasyon-metabolizma ekseninin düzenlenmesinde de rol oynadığı gösterilmiştir. CD3⁺ T hücreleri makrofajlardan sonra AT'de en fazla bulunan bağışıklık hücresi popülasyonu olup, artan adipoziteye yanıt olarak bol miktarda bulunur. CD3⁺ 'nın yanı sıra, obezite sırasında CD8⁺ ve CD4⁺ T hücrelerinin seviyeleri de yükselir (100). Son yıllarda, T hücrelerinin T2DM'nin ilerlemesinde anahtar rol oynadığı bildirilmiştir. T2DM'nin aşırı aktif T hücreleri ve enflamatuvar yolların aktivasyonu ile ilişkili olduğunu gösterilmiştir. Efektör T hücrelerinin farklılaşması, farklı efektör sitokin setlerinin üretimini etkileyen düzenleme işlemi ile sıkı şekilde ilişkilidir. T hücreleri T2DM hastalarında anormal şekilde farklılaşır (92).

2.7.1. Yardımcı T (Th) lenfositler

Th1 hücreleri, pro-enflamatuvar interferon- γ (IFN- γ) üretimi ile karakterize farklılaşmış CD4⁺ T hücreleridir. Th2 hücreleri ise Th2 hücre soyunu tanımlayan İL-4, İL-5 ve İL-13 gibi anahtar sitokinlerin üretimini sağlayan aktive edilmiş CD4⁺ T hücrelerinden ayrılır. İL-6, transforme edici büyüme faktörü- β (TGF- β) ile CD4⁺ T hücreleriyle karşılaştığında, Th17 hücrelerine farklılaşma eğiliminde olup çeşitli enflamatuvar bozuklukların patojenezinde rol oynar (8, 92).

CD4⁺ T Lenfositler

CD4⁺ T lenfositler, fonksiyonel profillerine dayanarak pro-enflamatuvar Th1 ve Th17 lenfositler, anti-enflamatuvar Th2 lenfositler ve T düzenleyici (Treg) hücreler şeklinde alt kategorilere ayrılabilir. Obezitede CD3⁺, CD4⁺ ve Th1 hücrelerinin sayısı artarken, obez yağ dokusunda CD3⁺, CD4⁺ ve Th2 hücrelerinin sayısı azalır (101). CD4⁺ T hücreleri, T2DM hastalarında periferik kan ve yağ dokusunda pro-enflamatuvar Th1 hücreleri ve Th17 hücrelerine kutuplaşır. CD4⁺ T hücreleri, obezite ve insülin direnci patolojisinde önemli rol oynarlar. CD4⁺ efektör T hücreleri ayrıca işlevselliklerine ve üretilen sitokin tipine bağlı olarak pro-enflamatuvar Th1, Th17 ve anti-enflamatuvar Th2 ve Foxp3⁺ düzenleyici T (Treg) hücre alt tiplerine ayrılabilir. T2DM olan veya olmayan obez hastalarda CD45⁺ lökosit yüzdesinin önemli ölçüde arttığı bildirilmiştir. Obez T2DM hastalarında CD4⁺ T hücrelerinde farklılaşmada bir dengesizlik olduğuna ait çok sayıda kanıt gösterilmiştir (8, 102).

CD4⁺ (Th1) artışının, obezite ve obeziteye bağlı insülin direncinde patolojik bir rolü olduğu ileri sürülmektedir. Aktive edilmiş CD4⁺ T hücrelerinin (CD4⁺ CD44^{hi}CD62L^{lo}) obez farelerin visceral yağ dokusunda (AT) biriktiği ve hücrel yaşlanma sergilediği gösterilmiştir. Ek olarak, obez AT'deki MHC sınıf 2 indüksiyonu, AT enflamasyonu ve insülin direncini tetikleyen CD4⁺ T hücrelerini aktive eder **(100)**.

CD8⁺ T Lenfositler

CD8⁺ T hücreleri, İFN- γ ve TNF- α gibi sitokinleri salgılar ve enfeksiyonlara karşı adaptif bağışıklık tepkisinde yer alırlar. CD8⁺ T hücrelerinin, insandaki çeşitli enflamatuvar hastalıklarda enflamasyonlu dokulardaki pro-enflamatuvar sitokin İL-17'yi sentezleyebileceği iyi bilinmektedir. Literatürde bu hücrelerin birikmesinin iltihaplanmaya ve insülin direncine neden olduğunu gösterilmiştir. T2DM'li hastalarda CD8⁺ sitokin T hücrelerinin oranı daha yüksektir **(92)**. Yapılan çalışmalar, Treg hücrelerinde yüksek oranda eksprese edilen bir ektoenzim olan CD39'un, T2DM ve obez hastalarda CD4⁺ lenfositlerinde de arttığını göstermiştir **(103)**.

2.7.2. Regülatör T (Treg) hücreleri

Regülatör T (Treg) hücreleri (CD3⁺, CD4⁺, FOXP3⁺), diğer T hücrelerinin veya doğal bağışıklık sisteminin aktivitesini kontrol edebilen ve uygunsuz iltihabı önleyen küçük bir CD4⁺ T lenfosit alt kümesidir **(101)**. T düzenleyici hücreler (Tregler), insülin duyarlılığını koruyarak genellikle uygunsuz enflamatuvar süreçlerin hızlanmasını önlerler **(100)**.

T2DM hastalarının periferik kanında, özellikle yeni teşhis edilen hastalarda, enflamasyon ve insülin direncinin ilerlemesine yol açan Treg hücrelerinin azaldığı belirlenmiştir. T2DM hastalarında hem Treg/Th17 oranının hem de Treg/Th1 oranının düştüğü bildirilmiştir. Diyetle indüklenen obezite modelinde gözlenen yüksek insülin seviyeleri nedeniyle, Treg hücrelerinin İL-10 ekspresyonu ve TNF- α üretimi baskılama yeteneğinin düştüğünü gösteren AKT/mTOR sinyal yolağıyla enflamatuvar yanıtları baskılama yeteneğini bozulmuştur. T2DM obez hastalarda, Treg hücreleri daha da düşük oranda bulunmuştur **(83)**.

Başka bir çalışmada ise T2DM hastalarda Th17/Treg ve Th1/Treg hücre oranlarının önemli ölçüde arttığını gösterilmiştir (69). Tregler obezite sırasında düşük seviyeler gösterirken, obez olmayan AT Treg açısından zengindir (100).

2.8. Obezite, T2DM ve Enflamasyon

Geçtiğimiz yıllardaki araştırmalar, metabolik bozukluklar ve iltihaplanma arasında "metaflamasyon" adı verilen bir kavrama yol açan kritik bir bağlantı ortaya koymuştur. Metaflamasyon, fazla besin ve enerjiyle ilişkili düşük dereceli sistemik ve kronik enflamasyonun bir şeklidir (105). Enflamasyon, obezite ve T2DM arasındaki bağlantı bilinmektedir (106). T2DM'deki enflamasyon, serum, karaciğer ve yağ dokusu gibi önemli metabolik düzenleyici dokulardaki yüksek pro-enflamatuvar sitokin konsantrasyonlarının da gösterdiği gibi çoklu seviyelerde ortaya çıkar (107).

Enflamasyon, T2DM'de önemli bir mediatör rol oynayabilir. Birçok çalışma T2DM, enflamasyon ve doğal bağışıklık sistemi arasında bir korrelasyon olduğunu göstermiştir. Bu kanıtlar, enflamasyon ve bağışıklık mekanizmaları ile ilgili daha yeni bulgularla birlikte, ilk olarak 1997'de Pickup tarafından önerilen yeni bir metabolik sendrom ve T2DM hipotezine yol açmış ve doğal bağışıklık aktivasyonunun, kronik enflamatuvar yanıtla birlikte, diyabetin oluşmasında da çok önemli ve erken bir rol oynayabileceğini düşündürmüştür (8).

Enflamatuvar yanıt, yüksek kan glukoz seviyelerine karşı immün yanıtın yanı sıra yağ dokusunda adipositler ve makrofajlar tarafından üretilen enflamatuvar aracılardan bir sonucu olarak ortaya çıkar. Bu düşük düzeydeki kronik iltihap, pankreas beta hücrelerine zarar verir ve yetersiz insülin üretimine yol açarak hiperglisemiye neden olur (108). T2DM, patojenik aracılar olarak kabul edilen B ve T hücre alt kümeleri de dahil olmak üzere pro-enflamatuvar sitokinlerin ve bağışıklık hücrelerinin dahil olduğu kronik enflamatuvar bir hastalık olarak kabul edilmektedir (98). Obez hastalarda artan yağ kitlesi metabolik düzensizliğe neden olabilir. Ayrıca obezite sırasında insülin direncinin adipoz doku enflamasyonu ile yakından bağlantılı olduğu bilinmektedir (92).

Adiposit seviyesinde düşük dereceli enflamasyon, diyabetik hastalarda karakteristiktir. Enflamatuvar sinyaller, hücresel düzeyde metabolik yollarla etkileşime girer ve periferik dokulardaki insülin sinyal yolunun bozulması da dahil olmak üzere çeşitli etkilere neden olur. Bu şekilde, kronik enflamasyonun obezitede insülin direncini artırabileceği ve böylece T2DM gelişimine katkıda bulunabileceği düşünülmektedir **(69, 109)**.

Obezitede, kronik düşük dereceli iltihap ve insülin direnci T2DM ilerlemesine önemli bir katkıda bulunurken, zayıf kişilerde bağışıklık ortamı enflamatuvar değildir. Obezite geliştikçe pro-enflamatuvar M1 makrofajlar ve T hücre alt kümeleri tarafından yağ dokusu (AT) infiltrasyonu, hem AT hem de interlökin-1, TNF- α , İL-17 ve İL-6 dahil pro-enflamatuvar sitokinlerde birikmeye yol açmakta ve obez fenotipin metabolik sendroma doğru ilerlemesiyle güçlü şekilde ilişkili bulunmaktadır **(110)**.

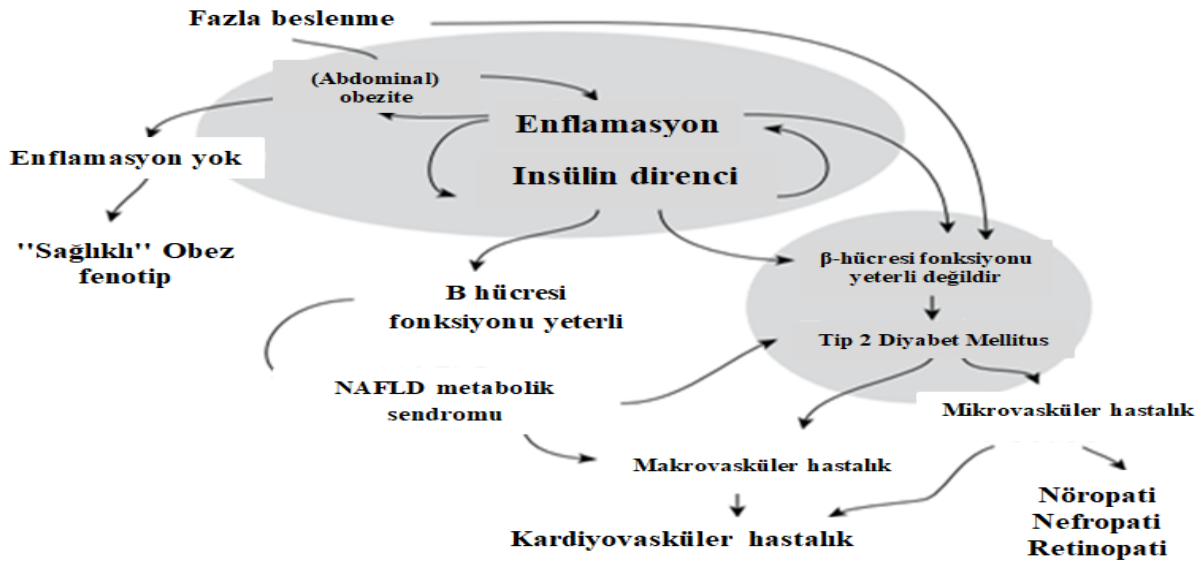
Obezite ile ilişkili olduğu düşünülen enflamatuvar biyo-belirteçler arasında C-reaktif protein (CRP), fibrinojen, ürik asit ve gama-glutamilttransferaz (GGT) bulunur. T2DM, C-reaktif protein (CRP) ve interlökin-6 (İL -6) dahil olmak üzere doğal immün aktivasyonunun dolaşımdaki yüksek biyo-belirteç düzeyleri ile ilişkilidir ve bu değişiklikler diyabet öncesi hastalarda da mevcuttur **(8, 11)**.

İL-1, İL-6 ve TNF- α gibi sitokinler, hepatositler üzerine etki eder ve dislipidemi, obezite, insülin direnci ve T2DM'e neden olur. Ek olarak, sitokin üretimi, transkripsiyon seviyesinde sıkı şekilde kontrol edilir. Transkripsiyon aktivitesini etkileyen promoter polimorfizmleri ve sonuçta ortaya çıkan sitokin sekresyon seviyelerinin T2DM patogenezinin katkıda bulunup bulunmadığı belirlenmeye çalışılmıştır **(67, 112)**.

Diyabet ve obezite, monosit ve makrofaj gibi bazı doğal immün hücrelerde TLR4 aktivasyon yolağını etkileyebilir. Nötrofil, dolaşımda en bol bulunan doğal bağışıklık hücresidir ve enflamasyon bölgesine ulaşan ilk hücre hattıdır **(113)**. T2DM olduğu düşünülen hastalarda yüksek dozlarda steroid olmayan antienflamatuvar ilaçlarla tedavi edilebildiğinin gözlemlenmesi sonucunda diyabet ve enflamasyon 100 yıldan uzun bir süredir birbiriyle ilişkilendirilmiştir **(114)**.

2.8.1. T2DM'nin insülin direncinin gelişmesi ve Beta-hücre yetmezliği obezite ile ilişkili gelişiminde rol oynar

Harcanan enerjiden daha fazla kalori alımı yağ birikimine yol açar. Bu yağ birincil olarak yüzeysel deri altı yağ dokusu deposunda birikirse, düşük dereceli enflamatuvar yanıt büyük olasılıkla minimum olacaktır. Bununla birlikte, genetik ve/veya yaşam tarzı faktörleri nedeniyle, yağ birikimi abdominal yağ ve ektopik depolara doğru kayarsa, kalıcı ve düşük dereceli enflamatuvar yanıt gelişecektir. Bu düşük dereceli enflamatuvar yanıt, hücrel insülin direncine yol açacak ve ayrıca pro-enflamatuvar immün hücreleri, enflamatuvar yanıtı kötüleştirebilecek şekilde yağ dokusuna çekecektir. İnsülin direnci, insülin talebini artırır, ancak pankreatik hücreler yeterli ve kompanse edici insülin üretimi ile yanıt verebildiği sürece, genellikle dislipidemi, hipertansiyon ve hiperinsülinemili bir normoglisemi durumuna yol açar. Bununla birlikte, insülin direncinin kötüleşmesi ve yine bireysel genetik ve/veya yaşam tarzı faktörleri nedeniyle, beta hücrelerinin salgılama kapasitesinin artık yeterli olmaması, hiperglisemi ve dolayısıyla T2DM gelişmesine neden olacaktır. **Şekil [2.6] (115).**



Şekil 2.6. İnsülin direncinin gelişmesi ve beta-hücre yetmezliği: İnsülin direncinin kötüleşmesi ile birlikte bireysel genetik ve/veya yaşam tarzı faktörleri nedeniyle, beta hücrelerinin salgılama kapasitesinin artık yeterli olmaması, hiperglisemi ve T2DM gelişmesine neden olacaktır. İnsülin direncinin gelişmesi ve beta-hücre yetmezliği, obezite ile ilişkili T2DM'nin gelişiminde rol oynar (115).

2.9. T2DM, obezite ve sitokinler

Son yıllarda, enflamatuvar sistemin diyabet patogenezindeki rolü giderek daha fazla araştırılmaktadır. Sitokinler, birkaç hücre tipi tarafından eksprese edilen bir protein grubu olup, bağışıklık mediatörleri ve düzenleyicileri olarak işlev görürler **{116}**. T2DM, aşırı beslenme, artan yaş, genetik veya fetal metabolik ön programlama gibi çeşitli uyarılar altında artan sitokin seviyelerinin bulunduğu kronik bir enflamatuvar hastalıktır. Bu kronik enflamasyon, glukoz intoleransı, diyabet ve diyabetik komplikasyonlara neden olur. Birçok rapor, obezitede enflamatuvar süreç sırasında TNF- α , İL-6 ve adipokinler gibi enflamatuvar sitokinlerin üretim artışlarıyla insülin direncinin gelişmesine yol açan bağlantıyı göstermektedir **(67)**.

Hayvanlarda ve insanlarda son on yılda yapılan kapsamlı araştırmalar diyabette sitokinlerin önemli fonksiyonlarını ortaya çıkarmıştır; adiponektin (APN) ve leptin, hepatik glukoneogenezi azaltabilir, resistin (REN) ise hepatik glukoneogenezi ve glikojenolizi artırabilir, İL-6 glikojen sentezini azaltabilir ve TNF karaciğerde glukoz alımını azaltabilir. Her ikisi de, insülin reseptörü sinyali ve insülin sinyal iletiminin etkileşimi yoluyla hepatik insülin sinyalini bloke edebilir. Bu nedenle, sitokinler, bağışıklık, iltihaplanma ve diyabet gelişiminin her yönüne katılırlar **(116)**. Ayrıca, bu sitokinlerin T2DM'de aşırı üretimi, mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonların gelişimi ile de ilişkilendirilmiş ve diyabet gelişimine neden olabilecekleri ileri sürülmüştür **(117)**.

2.9.1. T2DM, obezite, pro-enflamatuvar ve anti-enflamatuvar sitokinler

Yerel Th0 hücresi, sitokinlerin etkisi altında özgün Th alt-gruplarına (Th1, Th2, Th9, Th17, Th22, Treg) farklılaşabilir. Bir yandan belirli bir alt kümeye farklılaşmayı destekleyebileceği gibi diğer yandan da işlevsel olarak karşıt bir alt kümeye doğru farklılaşmayı engelleyebilir. Pro-enflamatuvar sitokinleri (İL-2, İL-12, İFN- γ) üreten Th1 hücreleri, hücre aracılı bağışıklığı ve sonuç olarak iltihaplanma, sitotoksisite ve gecikmiş tip aşırı duyarlılığı destekler. Buna karşılık, anti-enflamatuvar sitokinleri (İL-4, İL-5, İL-13) salgılayan Th2 hücreleri, humoral bağışıklığı destekler ve Th1 hücrelerinin enflamatuvar etkilerini azaltır **(94)**.

Pro-enflamatuvar sitokin ve adipokinler, obez adipoz dokudaki makrofaj ve adipositlerin aktivasyonu nedeniyle yükselince “kronik iltihaplı yağ dokusu”na yol açar. Aşırı kilo/obezitede bozulmuş bir lipid metabolizması da kronik pro-enflamatuvar durumu indükleyebilir. Özetle, literatür, obezite ve T2DM 'de artmış pro-enflamatuvar sitokin seviyeleri hakkında çok sayıda rapor içermektedir **(106)**. Anti-enflamatuvar M2 makrofajları ve Th alt kümeleri, anti-enflamatuvar sitokinler olan İL-10, İL-5 ve İFN- γ üretmekte olup Th2 ve T-reg hücreleri de dahil olmak üzere zayıf bireylerde AT homeostazının korunmasıyla ilgilidirler **(110)**.

DM, obezite ve İnterlökin-34 (İL-34)

Lin ve ark. 2008 yılında İL-34'ü monosit canlılığını destekleyen seçici bir protein olarak tanımlanmıştır. İL-34 geni 16q22.1 kromozom bölgesinde bulunur. İL-34, endotelial hücreler, adipositler, nöronlar, makrofajlar, fibroblastlar ve epitelyal hücreler dahil olmak üzere farklı hücre popülasyonları tarafından üretilir ve yapısal olarak çeşitli insan dokularında (örn., beyin, timus, kalp, karaciğer, dalak, ince bağırsak, kolon) eksprese edilir **(118)**. İL-34, CSF-1 ile ortak koloni uyarıcı faktör-1 reseptörünü (CSF-1R) paylaşan bir sitokindir **(186)**. Son zamanlarda, foliküler dendritik hücre hattından üretilen İL-34 yoluyla CSF-1R sinyaline bağlı foliküler dendritik hücre ile indüklenen monositik hücreler (FDMC) adı verilen yeni bir monositik hücre tipi tanımlanmıştır **(11, 119)**.

İL-34, T2DM dahil olmak üzere hem hayvan modellerinde hem de hastalarda enflamatuvar bozukluklarda önemli bir rol oynar. Ek olarak, İL-34 aracılı enflamasyon ve bağışıklık tepkileri, obezite ile ilişkili komplikasyonların patogeneğinde rol oynar. Örneğin, adiposit türevi İL-34, adipoz dokulara makrofajları alarak T2DM'de kronik enflamasyon ve insülin direncine yol açar. İL-34, bu hastalıklarda prognoz ve şiddetin potansiyel bir öngörücüsü olarak işlev görebilir **(12)**. Gerçekten de, bazı çalışmalar, otoimmün bozukluklar, enflamasyon, enfeksiyonlar ve metabolik hastalıklar dahil olmak üzere çeşitli hastalıklarda İL-34 ekspresyonunun arttığını doğrulamıştır. İL-34'nün rolü örneğin obezite, insülin direnci ve T2DM gibi kronik hastalıklarda ve patolojik komplikasyonlarda ileri sürülmüştür **(120, 187)**.

İL-34'ün insan yağ dokularında eksprese olduğu ve obez hastalarda dolaşımdaki konsantrasyonunun önemli ölçüde arttığını gösteren bir çalışmanın sonuçları İL-34'ün insülin direnci ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir. Bir çalışmada, IL-34'ün obez yağ dokusunda aşırı eksprese edilebileceği ve obezitenin neden olduğu inflamasyona dahil olabileceği varsayılmıştır **{11}**. Biyolojik özelliklerine dayanılarak, İL-34'ün hastalık tedavisinde terapötik faydalar gösterebileceği düşünülmüştür. Enflamasyonda İL-34, enflamasyonu hafifletmeye, enflamatuvar sitokin üretimini baskılamaya ve enflamasyon lokuslarında M2-polarize $M\phi$ ve T-reg gibi immünosüpresif immün hücrelerin oluşumunu hızlandırmaya yardımcı olabilir **(120)**.

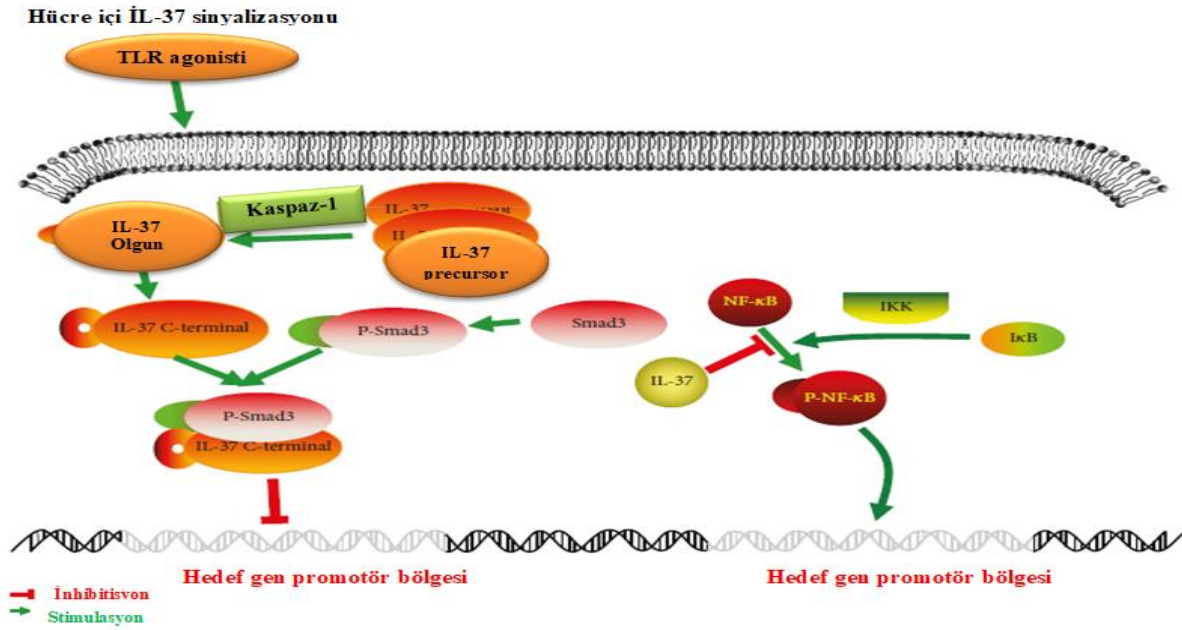
T2DM, obezite ve İnterlökin-37 (İL-37)

İL-1 ailesinin bir üyesi olan İL-37, 2000 yılında *in silico* çalışmalarda izole edilmiş ve doğumsal yanıtları engelleyen anti-enflamatuvar etkileri tanımlanmıştır **(121)**. İL-37a, İL-37b ve İL-37c'nin, doğal öldürücü (NK) hücreler, uyarılmış B hücreleri, monositler, keratinositler, epitel hücreleri, lenf düğümü ve kemik iliği dahil çeşitli normal hücreler ve dokularda eksprese olduğu bulunmuştur **(89)**. Akut ve kronik enflamasyonda, İL-37 sitokin dengesini aşırı enflamasyondan uzaklaştırdığından obezitede enflamatuvar dengeyi geri kazanmak bağlamında önemli bir faktör olabileceği düşünülmektedir. İL-37 geni, kromozom 2'ye lokalize edilmiş olup, beş varyantı (İL-37a – e) bulunmaktadır. İL-37b, altı ekzondan beşini içeren varyanttır. Ekzon 5'teki bir kararsızlık biriminin, İL-37 mRNA ekspresyonunu kontrol ettiği bilinmektedir **(121)**. İlginç bir şekilde, İL-37 “ikili fonksiyon” a sahip bir antienflamasyon sitokini olarak kabul edilir. Diğer yandan, biyolojik bir gereksinimde İL-37'nin çekirdeğe translokasyonu için Smad3 gerekmekte olduğu bildirilmiştir **(122)**.

İL-37a, İL-37b ve İL-37c'nin, doğal öldürücü (*Natural killer: NK*) hücreler, uyarılmış B lenfositler, monositler, keratinositler, epitel hücreler, lenf düğümü ve kemik iliği dahil olmak üzere çeşitli normal hücreler ve dokularda eksprese olduğu bulunmuştur. İL-37 proteini çekirdeğe taşınır, hücre içi ve hücre dışı bölgeler arasında yeniden dağılır ve hücrel yanıtları etkiler, bu da İL-37 seviyesinin serumda azalmasının nedenini açıklamaktadır. Son çalışmalar, MAPK ve PI3K sinyal yollarını, İL-37 ekspresyonunda çeşitli ajanların düzenlenmesinde aracı olarak tanımlamıştır. Yeni bir çalışmada, insan defensin $\beta 3$ 'ün (hBD

β3) keratinositlerde CCR6 yoluyla İL-37 ekspresyonunu arttırdığını gösterilmiştir. İL-37, hem doğal hem de adaptif bağışıklıkta enflamatuvar tepkilerin bir inhibitörüdür (89).

İL-37, "çift fonksiyonlu" bir anti-enflamasyon sitokindir. İL-37, hücre içi nükleer aktivite ile başlayan anti-enflamatuvar yanıtlar verir. İL-37, Smad3'ü sitoplazmada toplayabilir ve sonra İL-37'nin nükleer aktivitesini indükleyen bir Smad3 ve İL-37 kompleksi haline gelir. Daha sonra bu kompleks, TLR ile indüklenen proinflamatuvar sitokini baskılamak için çekirdeğe geçer. NF-κB, sitoplazmada IKK tarafından fosforile edilirse daha sonra ICAM-1, VCAM-1, MCP-1, TNF-α ve İL-6 gibi proinflamatuvar sitokinlerin transkripsiyonunu düzenlemek için nükleere maruz kalabilir. Ancak NF-κB'nin fosforilasyonu İL-37 tarafından inhibe edilebilir ve bu da proinflamatuvar sitokin üretimini azaltır. Şekil [2.7] (122).



Şekil 2.7. İL-37, "çift fonksiyonlu" anti-enflamatuvar bir sitokindir: İL-37, hücre içi nükleer aktiviteleri başlatarak anti-enflamatuvar tepkilerine neden olur. İL-37, sitoplazmada Smad3'ü bir araya toplayabilir ve daha sonra İL-37'nin nükleer aktivitesini indükleyen bir Smad3 ve İL-37 kompleksi haline gelir. Daha sonra bu kompleks, TLR ile indüklenen proenflamatuvar sitokini baskılamak için çekirdeğe transloke olur. Bu arada, NF-κB sitoplazmada IKK tarafından fosforile edilebilir ve daha sonra ICAM-1, VCAM-1, MCP-1, TNF-α ve IL-6 gibi proenflamatuvar sitokinlerin transkripsiyonunu düzenlemek için nükleusa geçer. Ancak NF-κB'nin fosforilasyonu İL-37 tarafından inhibe edilebilir ve bu da proenflamatuvar sitokin üretimini azaltır (122).

Bir çalışmada, İL-37'nin, farelerde obeziteye bağlı enflamasyon ve insülin direncinin gelişiminden koruduğunu göstermiştir. Bununla birlikte, İL-37'nin yaşlı T2DM hastalarında koruyucu fonksiyonlar gösterip göstermediği hala bilinmemektedir. Ancak son sonuçlar, İL-37'nin yaşlı T2DM hastalarında koruyucu bir rol oynadığını göstermektedir **(121, 123)**.

İL-37, geniş anti-enflamatuvar özelliklere sahip olup obezitede de rol oynar. Örneğin, morbid obez insanlarda kilo kaybı İL-37 düzeylerinde artış ile ilişkilidir **(121)**. Son zamanlarda yapılan bir araştırmada yağ dokusunda aşırı eksprese edilen İL-37 mRNA seviyelerinin, daha iyi insülin duyarlılığına yol açabileceği ve obezite ile ilişkili enflamasyonda insülin direncine karşı koruyabileceği gösterilmiştir **(89)**.

Farklı etnik popülasyonlarda sitokin gen polimorfizmlerinin T2DM ile ilişkisinin incelenmesi, sitokin genlerinin T2DM riski ve gelişimindeki rolünün anlaşılmasına yol açacaktır. Sitokin genlerinde bulunan SNP'lerin ilişkilendirme çalışmaları, prognostik belirteçler ve T2DM'le ilgili komplikasyonlar açısından tedavi stratejilerini belirlemeye yol açabilecek olan hastalık duyarlılığı açısından risk haplotiplerini tanımlamaya yardımcı olacaktır **(124)**. İL-37 gen lokusundaki (rs3811047) polimorfizmi analiz edilmiş ve gen-çevre etkileşimleri araştırılmıştır. İL-37 geni rs3811047 polimorfizmi, T2DM ile ilişkilendirilmiştir. İL-37 tedavisi, sistematik olarak ve yağ dokusunda pro- ve anti-enflamatuvar sitokinlerin üretiminde dengenin yeniden sağlanması ile ilişkilendirilmiştir **(125)**.

Obezite ve T2DM'te Tümör Nekroz Faktörü-Alfa (TNF- α)

Tümör Nekroze Edici Faktör-alfa (TNF- α) geni, kromozom 6p21.33'te HLA III bölgesi içinde yer alan ve hücre proliferasyonu, farklılaşması ve apoptozunun düzenlenmesinde görev yapmakta olan pro-enflamatuvar bir sitokindir. Makrofajlar, TNF- α 'nın birincil kaynağıdır. Ayrıca, T ve B lenfositlerin yanı sıra osteoblastlar, düz kas hücreleri, endotelial hücreler, epitel hücreleri ve tümör hücreleri de dahil olmak üzere birden fazla hücre tarafından da salgılanabilir **{168}**. Tip I (TNFR1) ve tip II (TNFR2) olarak adlandırılan iki TNF- α reseptörü, sitoplazmik adaptör proteinleri ile kompleksler oluşturarak TNF- α sinyali aracılık eder. TNF- α reseptörleri VKE ile korelasyon göstermektedir ve TNF- α işlemedeki bozulma, sistemik insülin duyarlılığını artırabilir **(172)**.

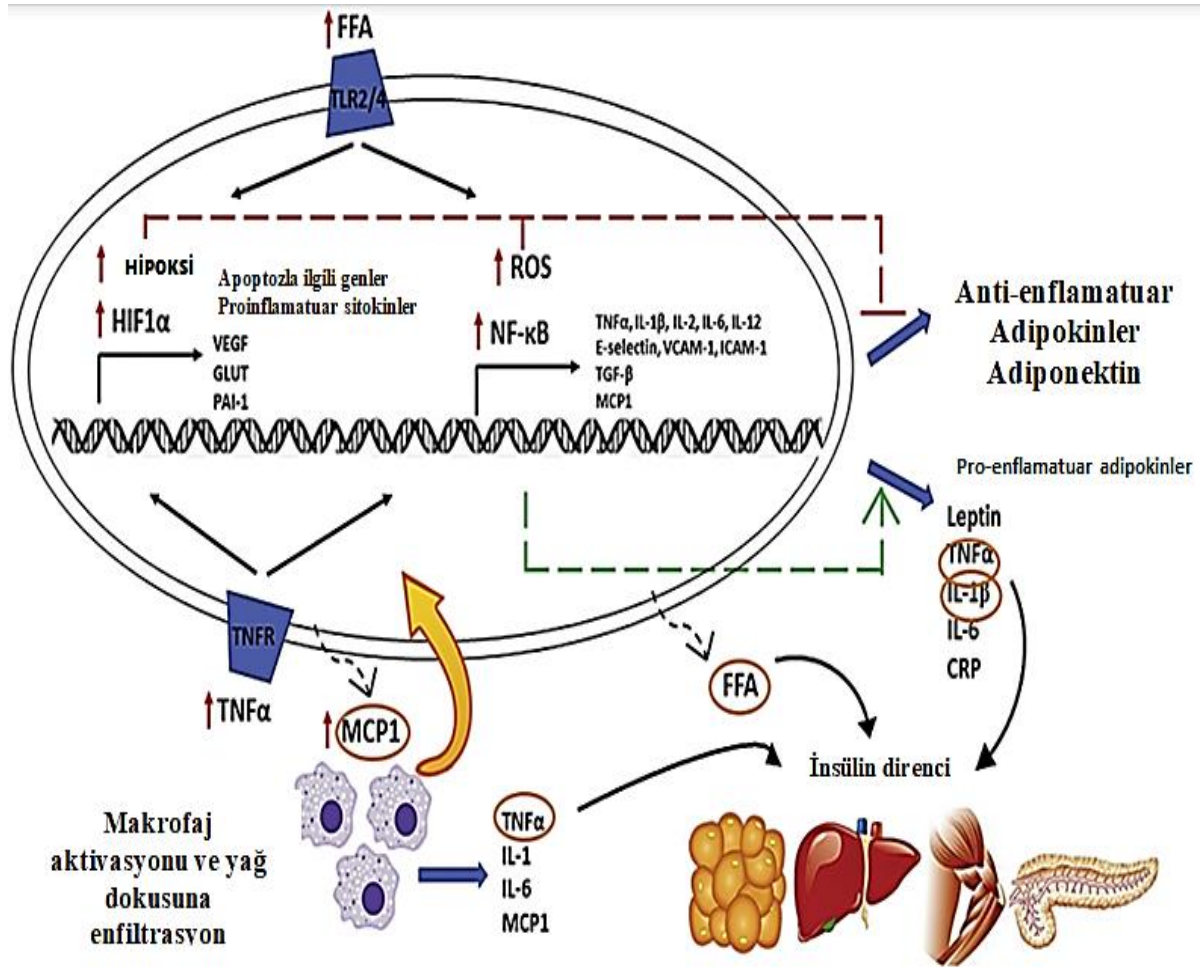
TNF- α ilk olarak 1993 yılında kemirgenlerin yağ dokusunda tanımlanmıştır; obez hayvan modellerinde belirgin şekilde indüklendiği (mRNA ve protein seviyelerinde) gösterilmiştir. Bu bulgunun biyolojik öneminin, TNF- α nötralizasyonunun insülin ile uyarılan glukoz alımındaki önemli etkisiyle altı çizilmiş olup, obez hastalarda TNF- α ile insülin direnci arasındaki ilişkiyi düşündürmektedir **(169)**. Adipositler tarafından sentezlenip salgılanan TNF- α 'nın adipositlerde yüksek düzeylerde ekspresyonu, genetik olarak obez ve insülin direnci oluşturulmuş kemirgen modelleriyle insan obezitesinin ortak bir özelliğidir **(170)**.

Mevcut çalışmalar, NF- κ B tarafından düzenlenen TNF- α 'nın yanı sıra güçlü bir NF- κ B aktivatörü olduğunu göstermiştir. TNF- α , insülin reseptörü substrat (IRS) serin fosforilasyonunu destekleyerek insülin reseptörü (IR) sinyalini inhibe eder. TNF- α , insülin direnci ve T2DM patogenezindeki rolü ile tanınan ilk pro-enflamatuvar sitokindir. TNF- α 'nın, esas olarak adipositler ile iskelet ve kalp kaslarında bulunan insülin tarafından düzenlenen glukoz taşıyıcı tip 4'ün (GLUT4) ekspresyonunu azalttığı bildirilmiştir. Ayrıca, insülin reseptörü substrat-1'in serin fosforilasyonunu indükleyen TNF- α , insülin direncine yol açan periferik insülin eyleminin bir inhibitörü olarak da hareket edebilir. Çalışmada, TNF- α , obezite ve diyabet arasındaki ilişkiye bakılması hedeflenmiştir **(166, 167, 171)**.

TNF- α , obezite ve insülin direnci

Obezite, yağ dokusu düzensizliğine neden olur. Hızlı AT genişlemesi, oksijen kullanılabilirliğinde azalmaya neden olarak, hücreleri hipoksiye maruz bırakır, bu da HIF-1 α 'nın aktivasyonu ile sonuçlanır. Böylelikle apoptozla ilgili genler, VEGF'nin ve glukoz taşıyıcıların transkripsiyonunu aktive eder ve adiponektin gibi anti-enflamatuvar adipokinlerin adiposit sekresyonunu engeller. Adipositlerdeki yağ asidi artmış ROS üretimine neden olur, bu da NF κ B'yi içeren anormal sinyal yollarının ve enflamatuvar sitokinlerin, kemokinlerin, adhezyon moleküllerinin ve vasküler disfonksiyonla enflamasyona neden olan büyüme faktörlerinin indüksiyonunu tetikler. Mitokondriyal disfonksiyon, adiponektinin adipositlerden salgılanmasının azalmasıdır. Aktive edilmiş adipositler, pro veya anti-enflamatuvar etkilerle çok sayıda adipokin ve sitokin salgılar. Bu mekanizmalar, AT'den salgılanan FFA ile birlikte, IR'yi teşvik eden kas, karaciğer ve adipoz hücrelerinde TLR2/4 aracılığıyla sinyal oluşturan IL-1 β ve TNF- α gibi pro-enflamatuvar sitokinlerin transkripsiyonunun daha fazla aktivasyonu ile sonuçlanır. Ayrıca, TNF- α 'nın uyarılması ile

adipositler, makrofaj aktivasyonu ve infiltrasyonunu indükleyen MCP1'i salgılar. Makrofajlar daha sonra TNF- α , İL-1, İL-6 ve MCP-1 salgılar ve ayrıca IR'ye ve makrofajların yağa daha fazla aktivasyonuna ve infiltrasyonuna katkıda bulunur. Şekil [2.8] {173}.



Şekil 2.8. T2DM patojensinde TNF- α 'nın rolü: Adipositlerde aşırı besin ve yağ asitlerinin (FA) işlenmesi mitokondriyal ayrılma ve artan reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretimi ile sonuçlanır. Bu da NF- κ B, enflamatuvar sitokinlerin ve kemokinlerin transkripsiyon faktörlerini içeren anormal sinyal yollarını tetikler. Ayrıca, aktive edilmiş adipositler, adipokinler olarak bilinen sitokin benzeri özelliklere sahip çeşitli biyolojik peptitlerin yanı sıra bir dizi sitokinleri salgılar. Bunların pro-enflamatuvar, anti-enflamatuvar veya dokuya adezyon ile ilişkili rolleri olabilir. (173)

2.10. T2DM'deki B Lenfositler

B lenfositleri, adaptif bağışıklık sistemindeki humoral bağışıklık bileşeninden sorumludur. Antikor salgılanmasının ötesinde, antijenleri de gösterebilir ve sitokin salgılayabilirler. Yerel B hücreleri iki alt gruba ayrılır, en çok bulunan B-2 foliküler ve marjinal bölge B hücreleri, bir enfeksiyon sırasında yüksek afiniteli antikorların çoğunluğunun ve farklı bir gelişim yolundan kaynaklanan T hücresinden bağımsız doğal antikorlar üretebilen daha az sayıdaki B-1 hücrelerinin üretilmesinden sorumludur. Benzer şekilde, hem antikor aracılı hem de temasa bağlı mekanizmaların B hücre dengesizliği ve insülin duyarlılığı kaybı ile ilgili oldukları ileri sürülmüştür. Spesifik B hücre alt popülasyonları ile ilgili olarak, T2DM 'deki dereglasyonları hakkında, özellikle insan verileri dikkate alındığında, daha az şey bilinmektedir. B hücre sayısı ve Ig üretme kapasitesinin yaşla birlikte azaldığı bilinirken, T2DM hastaları için çok az veri bulunmaktadır (69).

Benzer şekilde, T2DM hastalarından türetilen B hücreleri, pro-enflamatuvar sitokinlerin daha bazal salgılarının daha yüksek olmasına rağmen, de novo antikor üretme yeteneklerinin azalması ile karakterizedir, ancak B hücresi repertuarı, diyabetik durumdan çok obeziteden etkilenmiş görünmektedir. Obez deneklerdeki bulgular, B-1 hücrelerinin, yağ dokusundaki (AT) IgM antikorlarının, enflamasyon ve IR ile ters korelasyon gösterdiğini göstermektedir. T2DM hastalarının dolaşımlarındaki B hücre popülasyonları, “B-1 koruyucu, B-2 zararlı” paradigmasını destekler, çünkü B-1 hücre frekansı HbA1c, LDL ve trigliseritlerle ters korelasyon gösterirken, B-2 hücreleri ters eğilim gösterir (92).

T2DM hastalarda B hücresi fonksiyonlarında hastalıkla ilişkili değişiklikler bulunur, ancak bu değişikliklerin hastalık patogenezinde oynadığı rol iyi belirlenmemiştir. Buradaki veriler, obez farelerden alınan B hücrelerinin, zayıf farelerden alınan B hücreleri ile karşılaştırıldığında pro-enflamatuvar bir sitokin profili ürettiğini göstermektedir {126}. B düzenleyici/regülatör hücre (B-reg) olarak adlandırılan ayrı bir B hücresi alt tipi de AT içinde anti-enflamatuvar bir profile sahip kurucu bir alt-küme olarak bildirilmiştir. B-reg doku homeostazını korur, İL-10 üretir ve obezite sırasında işlevleri bozulur. B-reg'in obezite kaynaklı enflamasyonun ilerlemesine merkezi bir katkısı olduğu ve obez AT'de azalan miktarda bulunduğu gösterilmiştir (100).

B lenfositler obez AT'ye katılır ve obez hastalarda artmış B lenfosit aktivasyonu gözlemlenir. Deneysel çalışmalar, obez farelerden alınan B hücrelerinin daha fazla pro-enflamatuvar (İFN- γ , İL-6 ve İL-8) ve daha az anti-enflamatuvar (İL-5 ve İL-10) sitokin salgıladığını göstermiştir. Ek olarak, obezite sırasında, B lenfositler AT enflamasyonunu ve IR'yi teşvik eden IgG2c otoantikorları üretmek için sırasıyla lipide bağlı Toll like-reseptör sinyali veya T hücresine bağlı mekanizmalar yoluyla doğrudan veya dolaylı olarak aktive edilir (127).

B hücrelerinin, IgG antikorları üretimi ve T hücreleri ile makrofajların aktivasyonu yoluyla insülin direncinin gelişmesinde merkezi bir rol oynadığı gösterilmiştir. T2DM veya obez hastaların ve sağlıklı kişilerin periferik kan mononükleer hücrelerindeki (PBMC'ler) B hücrelerinin oranı arasında önemli bir fark olmadığı bulunmuştur (92).

2.10.1. T2DM, obezite ve otoimmünite

Otoimmünite, self-tolerans kaybı, B ve T lenfositlerin kronik aşırı reaktivitesi ile tanımlanan çok faktörlü bir süreçtir ve T2DM 'nin belirtisi olarak tanınmaya başlamıştır. Lökosit sayı artışı T2DM gelişme riski ile ilişkili olup, otoimmünite bu ilişkiyi kısmen açıklayabilir. Şimdiye kadar, T2DM ve obezite ile ilişkili enflamasyonda monositlerin ve yağ dokusu makrofajlarının rolü kapsamlı bir şekilde araştırılmıştır, ancak çok az çalışma, B ve T hücrelerinin ve bunların ürünlerinin T2DM veya obezite üzerindeki rolünü ele almıştır (9, 69).

Otoimmünite, T1DM'de iyi bilinen patojenik bileşenidir. T2DM patogenezinin ait hipotezde β hücreleri ve self-reaktif T hücrelerine karşı otoantikorların varlığı, fakat aynı zamanda T2DM'deki bazı immünomodülatör tedavilerin glukoz düşürücü etkinliğine bağlı olarak giderek artan şekilde tanınan otoimmün yönler de bulunur. T2DM'deki otoimmünite, dolaşan otoantikorların varlığıdır. 1997 yılında T2DM hastalarında islet hücresi otoimmünitesinin kanıtı, T2DM hastalarının %12'sinde glutamik asit dekarboksilaz (GAD) ve islet sitoplazma otoantikorlarının tanımlanması ile bildirilmiştir. 65 yaşından büyük fenotipik T2DM hastaların %12'sinde anti-GAD otoantikorları (GADA) tespit edilmiştir. T2DM'de otoimmün aktivasyon, obezite ile ilişkili kronik yağ dokusu iltihabı ve glukolipotoksisite ile indüklenen β -hücre stresi gibi hastalığa karakteristik birçok patolojik değişikliği, sürekli olarak hem doğal hem de adaptif bağışıklığın aktivasyonuna neden olan tehlike sinyalleri olarak sağlar (9).

Genç bir T2DM popülasyonunda otoimmüniteyi karakterize eden başka bir çalışmada ise otoimmünite sıklığı T2DM 'de T1DM'ye göre anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur **(81)**. İnsüline dirençli veya T2DM durumuna bağlı farklı antikorların varlığı, bu hastalıklar için tanımlanmış bir otoimmün bileşen olduğunu göstermektedir **(128)**.

2.10.2. T2DM’de otoantikorlar

Oto-antikorlar, bağışıklık sistemi tarafından “öz (*self*)” ve “öz olmayan (*non-self*)” ayrımı bozulduğunda oluşur. Normalde vücut kendi hücrelerini tanımak, görmezden gelmek ve çevrede tehdit edici olmayan maddelere aşırı tepki vermemek üzerine eğitilmiştir. Bununla birlikte, bağışıklık sistemine karşı tehdit oluşturan yabancı maddeleri hedef alan ve savaşan antikorlar da oluşturabilmelidir **(129)**.

T2DM, obezite ve glutamyl asit dekarboksilaz (GAD65) antikorları

Glutamik asit dekarboksilaz (GAD), gama aminobutirik asit (GABA) üretimin hızını sınırlayan bir enzimdir. İnsanlarda her biri ayrı genler tarafından kodlanan GAD65 ve GAD67 isminde iki GAD izoformu bulunmaktadır. GAD65 pankreatik adacıklarda baskındır, nöronlarda ise hem GAD65 hem de GAD67 bulunur **(130)**.

Otoimmün diyabetli hastalarda sıklıkla GAD65’e karşı otoantikorlar (GADA) bulunur. İmmünoglobulin (Ig) G1, GADA IgG alt sınıfları arasında en sık görülen alt sınıftır. IgG4 ise T2DM klinik başlangıcında daha yaygın olan alt sınıftır. IgM, bir antijene birincil yanıt sırasında üretilen ilk immünoglobulin alt sınıfı olduğundan, yıllar içinde değişen seviyelerde epitop yayılması görülebilir **(194)**. Hiperglisemi, GAD gibi birkaç β -hücresi antijeninin ekspresyonunun artmasına katkıda bulunur; böylece β hücrelerinin fenotipik T2DM’de en sık saptanan otoantikorlardan olan anti-GAD gibi otoantikoru karşı savunmasızlığını artırır **{9}**. Genç bir T2DM popülasyonundaki otoimmüniteyi tanımlayan bir çalışmada; T2DM 'deki otoimmünite sıklığı T1D'ye göre anlamlı olarak daha düşük görülmüştür, insülin ile tedavi edilmese bile, GAD'ler için pozitif olan T2DM’lu çocuk ve ergenlerin sırasıyla % 8,1, % 30,3 ve % 34,8’inde belirlenmiştir. Benzer şekilde, β -hücresi otoantikorları, T2DM’lu çocuk ve ergenlerin bir alt sınıfında tespit edilmiş **(81)**.

GAD65 antikor pozitifliği, yetişkinlerde T2DM riskinde artış ile ilişkilendirilmiştir **(131)**. Finlandiya'da yapılan geniş nüfus tabanlı aile çalışmasında, T2DM için geleneksel faktörlere ek olarak, GADA pozitifliğinin de riski önemli ölçüde artırdığını gösterilmiştir **(132)**.

GAD65'in immünomodülatör tedavide kullanımı da tartışılmaktadır. Mevcut kanıt, "tolerojenik" bir aşı olarak GAD65'in kullanılmasıyla beta hücre fonksiyonunun korunması üzerinde umut verici etkileri açıklamaktadır **(133)**. Bir çalışmada anti-GAD olan hastaların, anti-GAD olmayan T2DM hastalara kıyasla daha iyi bir lipid profili ve daha düşük VKE'ye sahip oldukları belirtilmiştir **(134)**. Kronik psikotik bozukluğu olan bireylerden oluşan bir popülasyon çalışması, yüksek GAD65Ab seviyelerinin T2DM ile ilişkisini belirlemiştir. Bu çalışmada, T2DM olan ve olmayan kronik psikotik bozukluğu olan bireylerin analizi, GAD65/67 otoantikorlarının varlığı açısından herhangi bir farklılık ortaya koymamıştır **(135)**.

Glutamat Dekarboksilaz 2 (GAD2) Gen polimorfizmi

GAD2 geni (glutamat dekarboksilaz 2), kromozom 10'un (10p12.1) kısa kolu üzerinde yer alır ve glutamat dekarboksilaz enzimini kodlayarak glutamatın γ -aminobütirik aside (GABA) dönüşümünü katalize eder. GABA, hipotalamusun arkuat çekirdeğindeki nöropeptid Y'ye etki eder. Glutamat dekarboksilaz, biri 67kDa (GAD1 geni) ve diğeri 65kDa (GAD2 geni) olmak üzere iki farklı gen tarafından kodlanan iki izoforma sahiptir **(136)**.

GAD2, en önemli islet otoantijenlerinden biri olarak kabul edilen GAD65'i kodlar. GAD2, 585 amino asit kalıntısını kodlayan 1758 nükleotid içerir. Küçük ölçekli klinik testler, GAD2'nin yetişkinlerde önemli bir yan etki olmaksızın gizli otoimmün diyabeti geciktirebileceğini göstermiştir. Daha ileri değerlendirmede, rs2236418 SNP'in diyabetik hasta popülasyonu ve serum GAD-Ab seviyeleri ile önemli ölçüde ilişkili olduğunu gösterilmiştir **{10}**. Benzer veriler, GAD2'nin obezite gelişimindeki rolünü gösteren Prakash ve arkadaşlarının son çalışmasında da gözlenmiştir **(136, 137)**.

GAD-2 rs2236418, ağırlık, vücut yağı yüzdesi, açlık kan şekeri ve insülin gibi obezite ile ilişkili farklı fenotiplerle ilgilidir. En güçlü ilişki ağırlık ve insülin ile bulunmuştur. Ek olarak, GAD2 gen polimorfizmlerinin obez olan ve olmayan kişilerde insülin seviyesi ile anlamlı ilişkisi gösterilmiştir **(138)**.

2.11. T2DM, Obezite ve Adipokinler (veya adipositokinler)

Yağ dokusu tarafından salgılanan sitokin olan adipositokinlerin kapsamında adiponektin ve leptin bulunur (139). Adipokinler, enerji dengesi, insülin duyarlılığı, iştah regülasyonu, enflamatuvar yanıt ve vasküler homeostaz gibi çeşitli fizyolojik fonksiyonları düzenleyen biyoaktif moleküllerdir. Öncelikli olarak adipositler tarafından salgılanırlar, ancak son çalışmalarda barsak epitelyumu, adrenal bez, iskelet kası, lökositler, makrofajlar, hepatositler ve kardiyomiyositlerin de adipositokinleri salgılayabildiğini bulunmuştur (140).

Son zamanlarda, yağ dokusundan salgılanan adipositokinler veya adipokinler obezite, insülin direnci ve T2DM patogenezinde rol oynadığı ortaya çıkmıştır. Adipositokinler arasında başı çeken adiponektin'dir. Adiponektin, glukoz ve lipid metabolizması üzerinde geniş kapsamlı etkileri olan büyük bir adipokindir. Anti-obezite, antidiyabetik, antienflamatuvar ve immünomodülatör etkilere sahip olduğu bilinmektedir. Obezite, insülin direnci ve T2DM patogenezinde rol oynamaktadır (59, 141). Adipositokinler, yağ dokularındaki enflamatuvar yanıtlar üzerindeki etkilerine göre pro- veya anti-enflamatuvar özelliklere sahip olabilir. Pro-enflamatuvar adipositokinler artarken, insülin direnci olan obez insanlarda anti-enflamatuvar adipositokinler azalır (59).

2.11.1. Adiponektin

Adiponektin, 244 amino asitli kollajen benzeri bir proteindir. Adiponektin yağ dokusu tarafından salgılanan büyük bir adipokindir, antienflamatuvar ve insülin duyarlılaştırıcı özelliklerinin yanı sıra glukoz metabolizmasındaki faydalı rolü nedeniyle de oldukça dikkat çekmektedir (140, 142). Adiponektin, tek zincirli küresel alan (sc-gAd) yapısında sırasıyla üç bölüm olan A, B ve C'den oluşur. Adiponektinin proteolitik bölünmeye uğrayarak küresel adiponektin formunu oluşturabileceği ve globüler alanın yağ asidi oksidasyonunu arttırdığı bildirilmiştir. Adiponektin, Acrp30 (30 kDa'lık adiposit komplemente edilmiş protein) olarak da bilinir (144).

Adiponektin bağlanmasına odaklanan bir araştırma, adiponektin reseptörlerinin (AdipoR1 ve AdipoR2) başarılı bir şekilde tanımlanmasını sağlamıştır. AdipoR'ların temel özelliklerinden biri, yeni bulunmuş yedi transmembran reseptörlerinden olmaları ve topolojilerinin, bir hücre içi amino terminali, bir hücre dışı karboksi terminali ile G-proteine bağlı reseptörlerine (GPCR'ler) sahip olmalarıdır (145). Yamauchi ve ark. ilk kez iki adiponektin reseptörü

hakkında bilgi vermişlerdir. Bu reseptörlerden AdipoR1 iskelet kasında bol miktarda eksprese olurken AdipoR2 esas karaciğerde eksprese olur **(144)**.

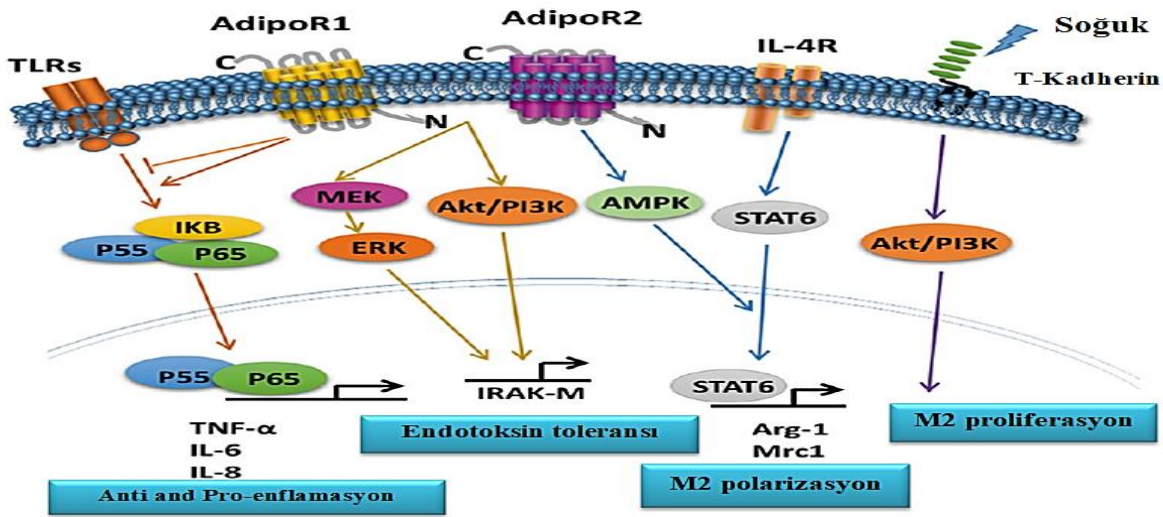
Adiponektinin birkaç anti-enflamatuvar ve endotel koruyucu etkisi bulunmaktadır. Miyelomonositik öncü hücrelerin azalması yönünde düzenlemeyi indükler, matememrofajların fagositik aktivitesini inhibe eder ve TNF- α , İFN-y, İL-10 ve İL-1 reseptör antijenleri (İL-1RA) dahil olmak üzere pro-enflamatuvar sitokinlerin salgılanmasını azaltır **(140)**. Bir insülin duyarlılaştırıcı olarak önemli bir rol oynamasının yanında, yağ asidi oksidasyonunu artırarak obezite ve başlangıç evresindeki T2DM'i de elimine eder. Yağ asidi oksidasyonunun arttırarak ile insülin duyarlılığını artırır **(144)**.

2.11.2. Adiponektin metabolik yolu ve ilgili gen modelleri

Adiponektinin metabolik senkronizasyonda çok işlevli rolleri bulunmaktadır. Adiponektin (ADIPOQ) adiposit türevli bir hormondur, iki adiponektin reseptörü olan ADIPOR1 ve ADIPOR2'yi aktive eder; aynı zamanda PPARy'yi aktive ederek lipid metabolizma için önemli bir yol olan β oksidasyon hızını arttırır. ADIPOR1, NF-k β , TNF- α , İL-1, İL-4 dahil olmak üzere genlerin etkisini arttırır. NF-k β ayrıca enflamasyonla ilgili önemli VCAM1, ICAM1 ve İL-18 genlerin seviyelerini azaltır. ADIPOR1 ayrıca transkripsiyonel işlemlerde yer alan p38MAPK genini aktive eder. PI3K'nın etkisi dolaylı olarak ADIPOR1 tarafından düzenlenir. ADIPOR2, endotel nitrik oksit sentazı (eNOS) arttırıcı yönde düzenleyen AMP ile aktifleştirilmiş protein kinaz 1'i (AMPK1) düzenleyen APPL1'i aktive eder. Nitrik oksit üretimini ve yükseltilmiş AMPK'da PEPCK'nin etkisini artırarak glukoneogenezi arttırır. Adiponektin tarafından uyarılan APPL1, her iki adiponektin reseptörü ile etkileşime girebilir ve glukoz alımının 4 (GLUT4) lipid oksidasyonu ve membran translokasyonu gibi aşağı yöndeki olaylara aracılık ederek glukoz alımını arttırır **(144, 146)**. Düşük adiponektin seviyeleri obezite, insülin direnci ve T2DM'de görülürken, yüksek adiponektin seviyeleri düşük T2DM riski ile ilişkilidir. İnsülin duyarlılaştırıcı anti-diyabetik ilaçlar plazma adiponektin seviyelerinde artışa neden olur. Adiponektin, T2DM'ye yatkınlıkla ilişkili bir genom lokusuyla eşleştirilmiştir **(141, 147)**. Pek çok kesitsel çalışma yapılmış olup, bunların çoğu insanlarda adiponektinin düşük plazma seviyelerinin obezite, insülin direnci ve T2DM ile ilişkili olabileceğini belgelemiştir **(139, 147, 148)**. Dolaşımdaki adiponektin ve AdipoR1/R2 ekspresyon düzeyleri, obezite ve T2DM koşullarında azalır **(90, 145)**. Bazı

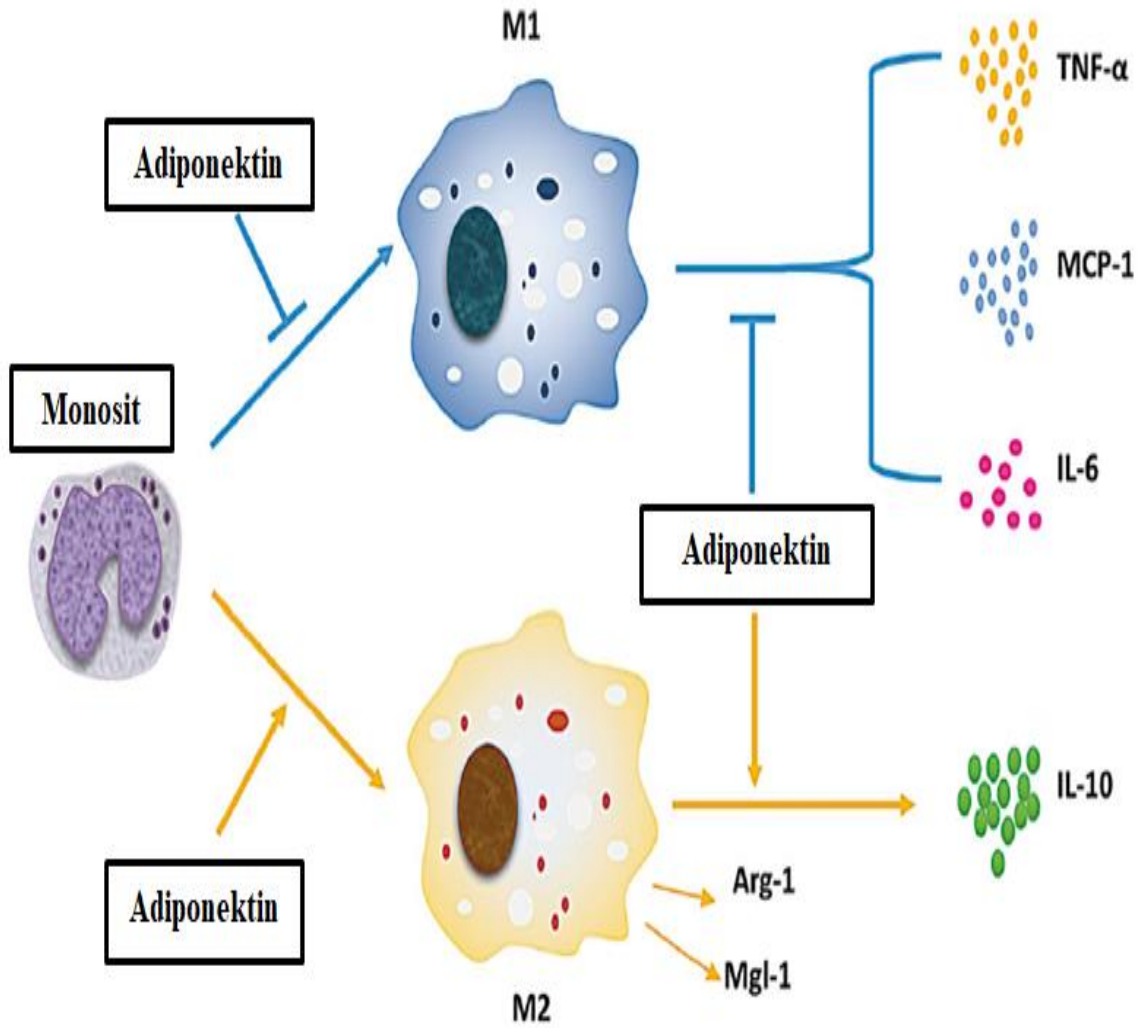
incelemeler adipokinlerin T2DM ve obezite için terapötik hedefler olarak potansiyelini incelemiştir (140).

AdipoR1, adiponektinin NF- κ B aktivasyonu üzerindeki baskılayıcı etkisine ve makrofajlarda TNF- α , İL-6 ve İL-8'in transkripsiyonlarına aracılık eder. AdipoR'ler, Tpl2 / MEK / Erk ve Akt / PI3K yollarının zincirleme aktivasyonuna ve adiponektinin makrofajlarda endotoksin toleransı üzerine destekleyici etkisine aracılık eder. Ek olarak, adiponektin, T-kaderin ve Akt / PI3K'ya bağlı mekanizmalar yoluyla M2 makrofaj proliferasyonunu indükler ve AdipoR2 ve AMPK yoluyla M2 makrofaj aktivasyonunu destekler. Şekil [2.9] (240).



Şekil 2.9. Adiponektin'in immün cevap üzerindeki etkisi: Adiponektin etkisine esas olarak adiponektin reseptörleri ve monositlerde/makrofajlarda aşağı akış sinyal yolları aracılık eder. AdipoR1, adiponektinin NF- κ B aktivasyonunu üzerindeki baskılayıcı etkisine ve makrofajlarda TNF- α , IL-6 ve IL-8'in müteakip transkripsiyonlarına aracılık eder ve anti- ve pro-enflamatuvar sitokinler tetiklenir. AdipoR'ler ve Tpl2/MEK/Erk ve Akt/PI3K yollarının aşağı akış aktivasyonu, adiponektinin makrofajlarda endotoksin toleransı üzerindeki destekleyici etkisine aracılık eder. Ek olarak, adiponektin, T-kadherin ve Akt/PI3K'ya bağlı mekanizmalar yoluyla M2 makrofaj proliferasyonunu indükler ve AdipoR2 ve AMPK yoluyla M2 makrofaj aktivasyonunu destekler (240) .

Adiponektinin M1 makrofaj aktivasyonunu baskılaması ve M2 makrofaj proliferasyonunu desteklemesi antiinflamatuvar özelliklerini açıklar. Bir yandan adiponektin, TNF- α , MCP-1 ve İL-6 gibi M1 makrofaj belirteçlerini azaltarak enflamasyonun aktivasyonunu baskılar. Öte yandan, adiponektin, insan makrofajlarında anti-enflamatuvar M2 belirtgeçleri olan arginaz-1, Mgl-1 ve İL-10'u artırarak ortaya çıkan anti-enflamatuvar yanıtı destekler Şekil [2.10] (240).



Şekil 2.10. Adiponektin'in makrofaj çoğalmasının ve polarizasyonu üzerindeki düzenleyici etkisi: Adiponektin, bir anti-enflamatuvar faktör olarak fonksiyon görür, makrofaj proliferasyonunu ve polarizasyonunu düzenler. Adiponektin bir yandan, makrofajlarda TNF- α , MCP-1 ve IL-6 gibi proenflamatuvar sitokinleri aşağı regüle ederek M1 makrofajların farklılaşmasını ve klasik aktivasyonunu baskımlarken; öte yandan, M2 makrofajların proliferasyonunu ve Arg-1, Mgl-1 ve IL-10 gibi anti-enflamatuvar M2 belirteçlerinin ekspresyonunu destekler (240).

2.11.3. Diğer doğal bağışıklık hücrelerinin adiponektin düzenlemesi

Adiponektin ve eozinofiller

Eozinofil granülositler, genellikle eozinofiller olarak adlandırılır. Son çalışmalar, eozinofillerin yağ dokusuna alındığını ve makrofajların alternatif aktivasyonundan sorumlu olduğunu göstermektedir. Ayrıca, adiponektin, makrofajdan türetilen kemokin CCL11/eotaksin düzenlenmesi yoluyla eozinofil alımını baskılar (240).

Adiponektin ve nötrofiller

Nötrofiller, kandaki en bol bağışıklık hücresi popülasyonudur, mikrobiyal patojenlere karşı ilk savunma görevi görür, fagositoz, degranülasyon, nötrofil hücre dışı tuzaklar (NET'ler) ve reaktif oksijen türleri (ROS) üretimi yoluyla patojenleri ortadan kaldırmak için göç eder. Adiponektin, AMPK'ye bağlı bir şekilde NADPH oksidaz ve ROS üretimini baskılayarak nötrofillerin fagositik kabiliyetini inhibe eder (240).

Adiponektin ve dendritik hücreler

Dendritik hücreler (DC'ler) özellikle özelleşmiş antijen sunan hücrelerdir (APC'ler), ve bağışıklığın başlaması ve toleransı için gereklidir. DC'lerin hem yoğunluğu hem de aktivitesi obezite tarafından indüklenir. Adiponektin, DC'lerin işlevini düzenler gibi görünmektedir. Adiponektin, fosfolipaz C γ /JNK/NF- κ B yolları aracılığıyla DC aktivasyonunu uyarır ve adiponektin reseptörüne bağlı bir mekanizma olan Th1 ve Th17 polarizasyonuna yol açar (240).

2.11.4. T2DM, Obezite ve Adiponektin gen polimorfizmleri

Kromozomal lokus 3q27'de bulunan adiponektin genindeki (ADIPOQ) varyantların T2DM riskiyle ilişkili olabileceğinden yola çıkılarak adiponektinin T2DM'e karşı potansiyel koruyucu etkisi olabileceği düşünülmüştür. Bu nedenle, son yıllarda T2DM gelişiminde ADIPOQ'daki genetik varyasyonların rolüne ilgi artmıştır (149). ADIPOQ geninde çeşitli bozukluklarla ilişkilendirilmiş birçok tekli nükleotid polimorfizmi (SNP) tespit edilmiştir. Bu hastalıkların çoğu metabolik sendromların bir parçasıdır (örn. bozulmuş glukoz toleransı, obezite, dislipidemi ve T2DM) (150, 151).

Adiponektin geninin farklı bölgelerindeki mutasyonların obezite ve tip 2 diyabet ile ilişkili olduğu bildirilmiştir **(150)**. Farklı popülasyonlarda yapılan çalışmalar, ADIPOQ genindeki ^{+45T>} G polimorfizmini T2DM, insülin direnci, obezite, koroner arter hastalığı ve hipoadiponektinemi ile ilişkilendirmiştir. Diğer çalışmalarda ise 45. pozisyonda T/G veya G/G genotipine sahip deneklerin, T/T genotipine kıyasla T2DM gelişme risklerinin daha yüksek olduğunu bildirilmiştir **(152, 153, 154)**.

Adiponektin SNP'leri ve çevresel faktörler arasındaki olası ilişkiler kapsamlı bir şekilde çalışılmadığından, adiponektin gen lokusundaki rs10937273 polimorfizmi analiz edilmiş ve gen-çevre etkileşimleri araştırılmıştır. ADIPOQ genindeki rs10937273 polimorfizmi, T2DM ile ilişkilendirilmiştir. Bulgular, ADIPOQ geni ile merkezi obezite arasında, T2DM'nin önlenmesi ve tedavisi hakkında yeni bilgiler sağlayan bir etkileşim olduğunu göstermiştir **(155)**.

2.12. Ghrelin

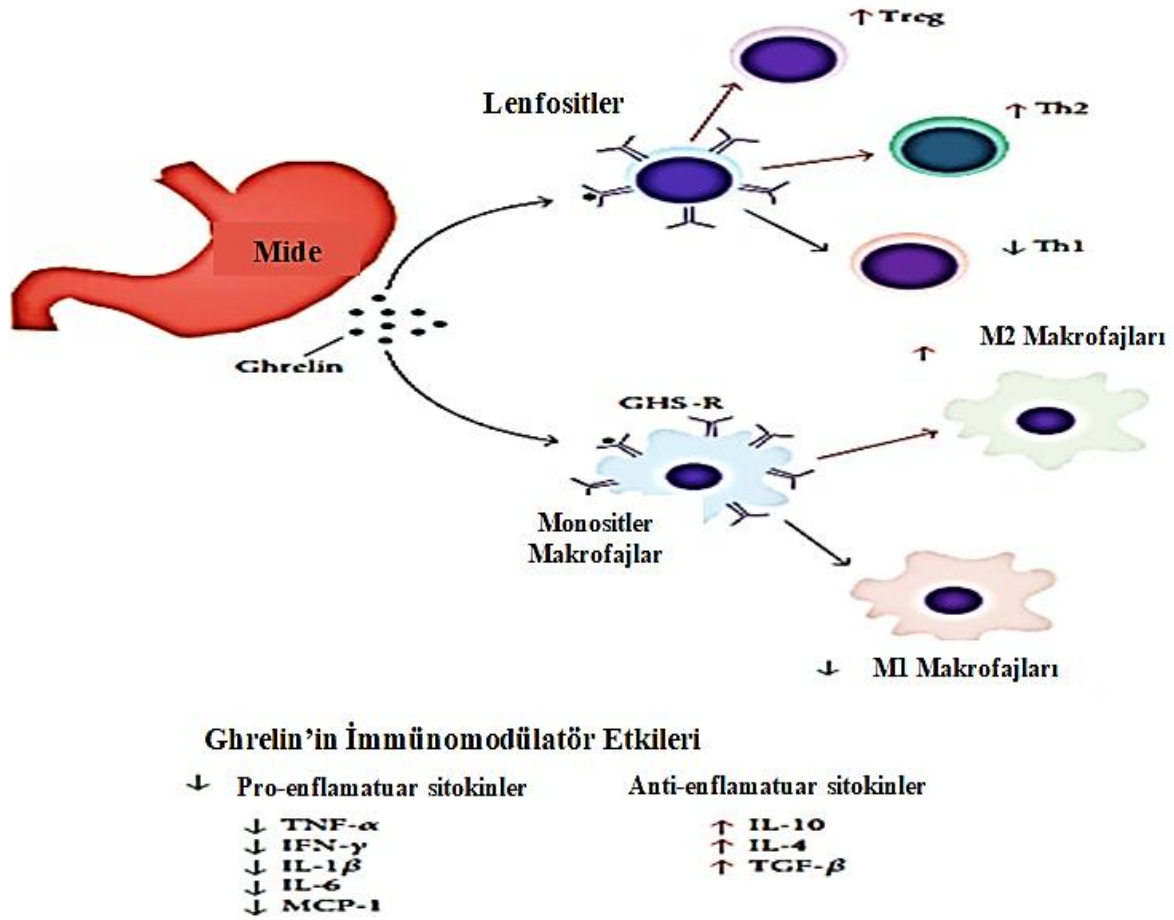
Ghrelin, ilk olarak sıçan midesinden izole edilmiş 28 amino asitli bir peptididir. Sıçan midesi A benzeri hücreleri ve insanlarda P/D1 hücrelerinin hormon ürünüdür. Mide, dolaşımdaki ghrelinin ana kaynağı olup, pankreas ve barsak gibi diğer kaynaklar da buna katkıda bulunur. Birkaç yıl önce, insan adacıklarında beşinci bir hücre tipi olarak islet ghrelin hücreleri (epsilon hücreleri) tanımlanmıştır **(156)**.

Ghrelinin iki formu bulunmaktadır: açıl ghrelin (oktanoillenmiş form) ve dezaçıl ghrelin (oktanoillenmiş olmayan form). Ghrelin oktanoilasyonu, ghrelin O-asiltransferaz (GOAT) katalizasyonuna bağlı fizyolojik fonksiyonlar için kritik olup, ghrelinin %20'si üçüncü karbondan oktanoillenmiş olarak bulunur **(157)**. Ghrelin, hipofiz, pankreatik adacıklar, tiroid bezi, miyokard, hipotalamik eksen çekirdeğinde (ARC) çok yüksek ekspresyonu olan yedi transmembran G proteinine bağlı büyüme hormonu sekretagog 1a reseptörüne (GHSR1a) bağlanarak biyolojik etkisini gösterir **(158)**.

2.12.1. Ghrelin hormonunda bağışıklık rolleri

Ghrelin, sadece CNS etkilerine sahip bir mide peptidi olmayıp, aynı zamanda önemli pleiotropik fonksiyonları olan bir hormon/sitokindir. Birkaç çalışma, ghrelinin immüno-düzenleyici bir rolü olduğunu desteklemektedir. Ghrelin, çeşitli lökosit portföylerine etki eder ve bağışıklık hücresi fonksiyonunu doğrudan değiştirir. Doğal bağışıklık sisteminde, ghrelin makrofajlar üzerine etki eder ve anti-enflamasyonu (M2 profili) indükleyerek pro-enflamatuvar makrofajları (M1 profili) inhibe eder. Adaptif bağışıklık sisteminde, ghrelin anti-enflamatuvar bir rol sergiler. Ghrelin, Th1 hücrelerini inhibe eder; Th2 ve düzenleyici T hücrelerinin polarizasyonunu artırır. Bu eylemler, pro-enflamatuvar sitokin (TNF- α , İFN- γ , İL-1B, İL-6, MCP-1) düzeylerinin azalmasına ve anti-enflamatuvar sitokin (İL-10, İL-4, TGF-B) düzeylerinin artmasına katkıda bulunur Şekil [2.11]. Makrofajlarda ghrelin sinyali, AMPK aktivasyonuna ve peroksizom proliferatör ile aktive edilen reseptör gammaya (PPAR γ) bağlıdır. Her iki protein de anti-enflamatuvar role sahiptir. Obezijenik durumlarda, ghrelin seviyeleri azalır ve pro-enflamatuvar sitokinler ile adipokin seviyeleri yükselir. GHS-R'nin aktivasyonu endotel hücrelerinde NF κ B aktivasyonunu azalttığı için, Ghrelin tedavisi, NF κ B aktivasyonunun inhibisyonu ve sonrasında MCP-1 salgılanması yoluyla immün hücre aktivasyonunu sınırlayabilir. Bu yaklaşımın, T2DM tedavisinde yeni yaklaşımların geliştirilmesine yol açabileceği düşünülmüştür, Şekil [2.11] (159).

Ghrelin reseptörü veya diğer adı ile GHSR (*Growth hormone secretagogue receptor*) yoluyla, insan T lenfositleri ve monositler üzerine etki ederen Ghrelin, anti-enflamatuvar bir sitokin olan İL-10'un ekspresyonunu artırır; böylece İL-1 β , İL-6 ve TNF- α gibi enflamatuvar sitokinlerin mRNA ekspresyonunun inhibe edilmesine neden olur, ayrıca immün hücrelerin apoptozunu inhibe eder. Ghrelin'in, nötrofil migrasyonunu azaltıp, makrofajların apoptotik nötrofillerin fagositozunu destekleyerek çeşitli hastalıklarda enflamasyonu baskıladığı da gösterilmiştir. İnsan Ghrelini CD4⁺ T hücrelerinin çoğalmasında da önemli bir rol oynar. Apotozu inhibe eden, yaşlanma sırasında timopoezi teşvik eden Ghrelin, bağışıklık sistemi zayıflamış deneklerde timik fonksiyonu indüklemek için terapötik bir olanak sağlar (220).



Şekil 2.11. Ghrelin'in bağışıklık cevaptaki rolleri: Doğal bağışıklık sisteminde, Ghrelin makrofajlara etki ederek anti-enflamatuvar makrofajları (M2 profili) indükler, proenflamatuvar makrofajları (M1 profili) ise inhibe eder. Edinsel bağışıklık sisteminde Ghrelin, anti-enflamatuvar bir rol sergiler. Ghrelin, Th1 hücreleri inhibe eder, Th2 ve regülatör T hücrelerinin polarizasyonunu artırır. Böylece, proenflamatuvar sitokin düzeylerinin azalmasına ve anti-enflamatuvar sitokin düzeylerinin artmasına katkıda bulunur (159) .

Mevcut çalışmada, daha önce bildirildiği gibi, vücut ağırlığı ile gösterildiği gibi, plazma ghrelin düzeylerinin obezite ile ters orantılı olduğunu da bulduk. Bununla birlikte, obezite, IR'nin klinik bir tezahürüdür ve adipöz dokuda daha düşük insülin reseptörleri seviyeleri ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Bunun nedeni muhtemelen yüksek ghrelin seviyelerinin toplam vücut yağını azaltması ve sonuç olarak yağ dokusunda insülin reseptörlerinin ekspresyonunu artırmasıdır (219, 232).

2.12.2. Ghrelinin Pankreas ve Glukoz Homeostazi Üzerindeki Etkisi

Ghrelin, karaciğerin hem ekzokrin hem de endokrin fonksiyonlarını etkiler. İnsanlarda ghrelin, insülin salgılanmasını azaltır. GHSR yoluyla Ghrelin, pankreas α hücrelerinde glukagon salgılanmasını doğrudan uyarır. Ghrelin, GHSR veya GOAT'ın ablasyonu ve insülin salgılanmasını artırır. Ghrelin blokajı, obezite ile ilişkili glukoz intoleransını engeller. Obez farelerde ghrelin delesyonu, hiperglisemiye azaltır ve glukozla indüklenen insülin sekresyonunu artırır; böylece periferik dokularda insülin duyarlılığını geliştirir (157). Ghrelin glukoz homeostazının düzenlenmesinde açıkça rol oynasa da, insan adacık hücrelerinin T2DM 'de ghrelinden etkilenip etkilenmediği bilinmemektedir. Uzun süreli hiperglisemi veya T2DM 'nin dolaşımdaki ghrelin düzeyleri üzerindeki etkileri hakkında çok az şey bilinmektedir. Düşük ghrelin seviyeleri T2DM prevalansı ile ilişkili olup, T2DM veya gestasyonel diyabetli hamile kadınların ghrelin seviyeleri, diyabetik olmayan kadınlara göre daha düşük bulunmuştur (156). Bu bulgulara dayanarak ghrelinin, obezite ve T2DM fizyolojisi ve/veya patofizyolojisinde rol oynadığı söylenmiştir. Ghrelin düzeylerinin, T2DM veya hiperinsülinemili hastalarda normal kilodaki normoinsülinemik hastalara göre anlamlı derecede düşük olduğu gözlenmiştir. Ghrelin ve ghrelin reseptör genleri, obezite veya metabolik sendrom ile bağlantılı olabilir (20, 21, 160). T2DM obez kişilerdeki düşük ve T2DM zayıf kişilerdeki yüksek konsantrasyonları, ghrelinin glukoz veya insülin metabolizması ile ilişkili olmadığını işaret etmektedir (20, 161). Obezite ile ghrelin profili arasında farklılık gözlenmiş ve ghrelin obezitede IR ile ilişkilendirilmiştir. Çok sayıda çalışmada obezitede ghrelin ve IR arasında negatif bir korrelasyon olduğunu gösterilmiştir (22, 162).

2.12.3. T2DM, Obezite ve Ghrelin gen polimorfizmleri

Ghrelin geni, obezite ve büyümenin altında yatan genetik varyasyonlara odaklanan birçok çalışmada aday gen olmuştur. Obeziteyle ilgili parametrelerle ilişkili birkaç varyasyon bulunmuştur (20). GHRL geni, 3p25-26'da bulunur ve 4 ekzon ve 3 intron içerir. Dört ekzon, 117 amino asitli preproghrelini kodlar, bunlardan birinci ve ikincisi ise 28 amino asitli matür Ghrelini kodlar. Bugüne kadar incelenen GHRL polimorfizmlerinin çoğu, promotör ve genin kodlama bölgelerinde yer almakta ve bunlardan bazılarının gen aktivitesinde etkili olduğu bilinmektedir (25).

Leu72Met polimorfizmi, GHRL geni ekzon 2'den kodlanan olgun ghrelin ve obestatinin kodlama bölgeleri arasında tanımlanmış ve obezite ile ilişkili çeşitli fenotiplerle ilişkilendirilmiştir. Önceki çalışmalar Leu72Met polimorfizminin obezite ve insülin metabolizması ile ilişkili olduğunu göstermiştir (20, 163, 164).

Ghrelin geni (GHRL), esas olarak midede üretilen ve gıda alımının düzenlenmesinde rol alan 28 amino asitlik bir hormon olan Ghrelin peptidini kodlar. Bazı popülasyonlarda (rs696217) polimorfizminin T2DM için koruyucu bir etkisi tanımlanmıştır. GHRL geninin Leu72Met polimorfizmi, T2DM gelişme riskini azaltır (25, 163).

2.13. Yüksek Çözünürlüklü Erime (HRM) Yöntemi

Yüksek Çözünürlüklü Erime (HRM) yöntemi, genomik araştırmalarda PCR ampliconlarındaki genetik varyasyonların (SNP'ler, mutasyonlar, metilasyonlar) analiz edilmesini sağlayan PCR sonrası bir yöntemdir. PCR ürünlerindeki mutasyonlar, DNA erime (denatürasyon) eğrilerinin şeklini değiştirdikleri için HRM analizi ile tespit edilebilir. HRM analizi, çift sarmallı DNA örneklerinde gerçekleştirilir. İlgilenilen veya mutasyonlu DNA bölgesini çoğaltmak için yapılan PCR'dan sonra kullanılan bir yöntem olan HRM'nin çalışma prensibi nükleik asit örneklerinin erime davranışına dayanmaktadır. Erime sıcaklığının artmasıyla oluşan floresan değişikliklerinin saptanması ile çift zincirli DNA'nın denatürasyonu belirlenir. Yaban tip ile heterozigot tipin veya doğal ile polimorfik genotiplerin farklılıkları erime grafiklerinde kolaylıkla saptanabilmektedir. Bu yöntemde erime eğrisi analiziyle daha fazla bilgi ve detay elde edilebilmektedir. HRM analizi, örneklerin sekans, uzunluk, guanine-sitozin (G-C) içeriğine göre ayrımını yapabilmektedir. Popülasyonda yaygın görülen tek nükleotit değişikliklerinin (SNP) tespiti, hastalıklarla ilişkili gen mutasyon taramaları ve DNA metilasyon analizleri HRM yöntemi ile hızlı ve güvenilir bir şekilde tanımlanabilmektedir. PCR ürünlerindeki nükleotit dizi değişimleri ve çeşitli varyasyonlar DNA erime eğrisi şekilleriyle HRM yönteminde saptanabilmektedir. Kombine yeni nesil DNA boyaları ve geliştirilen gen tarama yazılımları sayesinde güçlü analiz yapabilme kapasitesinin yanı sıra kolay uygulanabilirliği ve düşük maliyetli olma özelliği ile RT-PCR- HRM yöntemi moleküler tanıda gün geçtikçe daha önem kazanmaktadır (184, 233).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Örnekler

Bu çalışmada, 87 kişiden elde edilen örnekler kullanılmıştır (58 tip 2 diabetes mellitus (T2DM) hastası ve 29 sağlıklı birey). Örnekler Bağdat'taki Al-Yermuk Eğitim Hastanesi'nin Endokrinoloji polikliniğinden ve Ulusal Diyabet Araştırma ve Tedavi Merkezi'nden resmi anlaşma ve Etik Kurul izni ile toplanmıştır. Al-Yermuk Eğitim Hastanesi'nin Endokrinoloji polikliniği ve Ulusal Diyabet Araştırma ve Tedavi Merkezi'nin acil servis ve laboratuvarlarından çalışma izni alınmış, örnekler asistan, uzman doktor ve ayrıca immünologların yardımıyla toplanmıştır.

3.1.1. Örnek grupları

Toplanan 87 örnek üç gruba ayrılmıştır. 58 örnek tip 2 diabetes mellitus (T2DM) hastalarına, 29 örnek ise sağlıklı kontrollere aittir. Çizelge [3.1]

Çizelge 3.1. Örnek grupları

Grup sayısı	Grup adı	Örnek sayısı
Grup I	Obez-T2DM Hastalar	29
Grup II	Obez olmayan T2DM Hastalar	29
Grup III	Sağlıklı kontroller	29

Obezite sınıfları: Obezite sınıfları aşağıdaki kategorilere ayrılır: Çizelge [3.2]

Çizelge 3.2. Obezite sınıfları

Sınıf	VKE (kg/m ²)	Algılama aralığı:
Sınıf I	VKE <18	Zayıf
Sınıf II	VKE 18-24	Normal ağırlık
Sınıf III	VKE 25-30	Aşırı kilo
Sınıf IV	VKE > 30	Obezite

3.1.2. Veri ve Örnek Toplanması

Örnekler hakkında bilgiler

T2DM tanısıyla takip edilen hastaların başvurularında rutin muayeneleri yapılmış, boy ve ağırlık ölçümleri alınmıştır. Hastaların ağırlıkları standart hastane terazisinde, boyları bu teraziye monte edilmiş metal metre ile çıplak ayakla ölçülmüştür. VKE, ağırlık (kg)/boy² (cm) formülü kullanılarak hesaplanmıştır **(83)**. Örneklerin alınma sürecinde hastaya aşağıdaki hususlar sorulmuştur: Yaş, ağırlık, boy, sigara kullanımı, kronik hastalıklar, ilaç kullanımı (insülin ve diğer), alerji.

Kan toplaması

Tüm hastalar ve kontrollerden alınan kan örnekleri, tek seferlik 5 ml veya 10 ml'lik plastik enjektörler kullanılarak koldan periferik venden toplanmıştır. ELISA çalışmalarında kullanılmak üzere serum örneği elde etmek için alınan kan örnekleri antikoagülan içermeyen jelli serum ayırma tüpüne alınmış ve oda sıcaklığında pıhtılaşmasına izin verilmiş ve tüpler 1500 rpm'de 10 dakika santrüfjü edilerek serum ayrılmış, her hastadan en az 0,5 ml serum elde edilmiştir. Genetik analizlerde kullanılmak üzere alınan tam kan örnekleri ise pıhtılaşmamaları için EDTA'lı tüplere alınmış ve genetik analizde kullanılıncaya kadar -20°C'da saklanmıştır. Genetik analiz için DNA ekstraksiyonunu yapılmış ve sonrasında RT-PCR yöntemi ile diyabetle ilişkili bazı genlerin polimorfizmleri belirlenmiştir.

Serum ayırma

Tam kan, antikoagülan içermeyen jelli serum ayırma tüpünde (jel vakum tüpü) toplanmış ve 20 dakika boyunca oda sıcaklığında bozulmadan pıhtılaşmaya bırakılmıştır. Pıhtılaşmadan sonradan, tüpler soğuk santrüfjüde 10 dakika boyunca (1500 x g) santrüfjü edilerek serum elde edilmiştir. Santrüfjü işleminin ardından ayrılan serum, bir Pasteur pipeti kullanılarak temiz bir test tüpüne aktarılmıştır. Serum örnekleri, immünolojik parametrelerin ELISA testiyle ölçümünde kullanılıncaya kadar -20°C'da alikotlar halinde saklanmıştır. Birçok serum bileşeni için zararlı olduğundan donma-çözülme döngülerinden kaçınılmıştır.

3.2. Kitler

Çizelge 3.3. Kitler ve Tedarikçi Şirketler

Kit	Şirket
İnsan interlökin-34, 96 kuyucuklu ELISA	Elabscience company/ ABD
İnsan interlökin-37, 96 kuyucuklu ELISA	Elabscience company /ABD
İnsan interlökin-adiponektin, 96 kuyucuklu ELISA	Elabscience company /ABD
İnsan interlökin-Ghrelin 96 kuyucuklu ELISA	Elabscience company /ABD
İnsan interlökin-GADA-65, 96 kuyucuklu ELISA	Elabscience company /ABD
İnsan TNF-a, 96 kuyucuklu ELISA	Elabscience company /ABD
DNA Ekstraksiyonu (WizPrep™ gDNA Mini Kiti (Kan))	Wizbiosolutions Inc.company/Güney KORE
Gerçek zamanlı PCR kit/WizPure™ qPCR Master (EVA)	Wizbiosolutions Inc.company/Güney KORE

Tez çalışmasında kullanılan tüm ELISA kitleri Elabscience Ltd. Şti.'nden (Houston, Texas, ABD); PCR için kullanılan DNA ekstraksiyon kiti ve PCR kiti ise Wizbiosolutions Şti.'den (Jungwon-gu, Seongnam, Güney Kore) alınmıştır.

3.3. Sitokinler ve Hormonların ELISA (Enzime Bağlı İmmunosorbent Assay) Yöntemleri İle Ölçümü

3.3.1. Serum interlökin-34 (IL-34) düzeyinin ELISA yöntemi ile ölçümü

Kit bileşenleri ve Depolama

Açılmamış bir kit 2-8 °C sıcaklıkta 1 ay süreyle saklanabilmektedir. Kitin 1 ay içerisinde kullanılmaması durumunda, aşağıdaki koşullara göre ögeleri ayrı ayrı saklanmıştır, Çizelge [3.4]

Çizelge 3.4. Kit bileşenleri

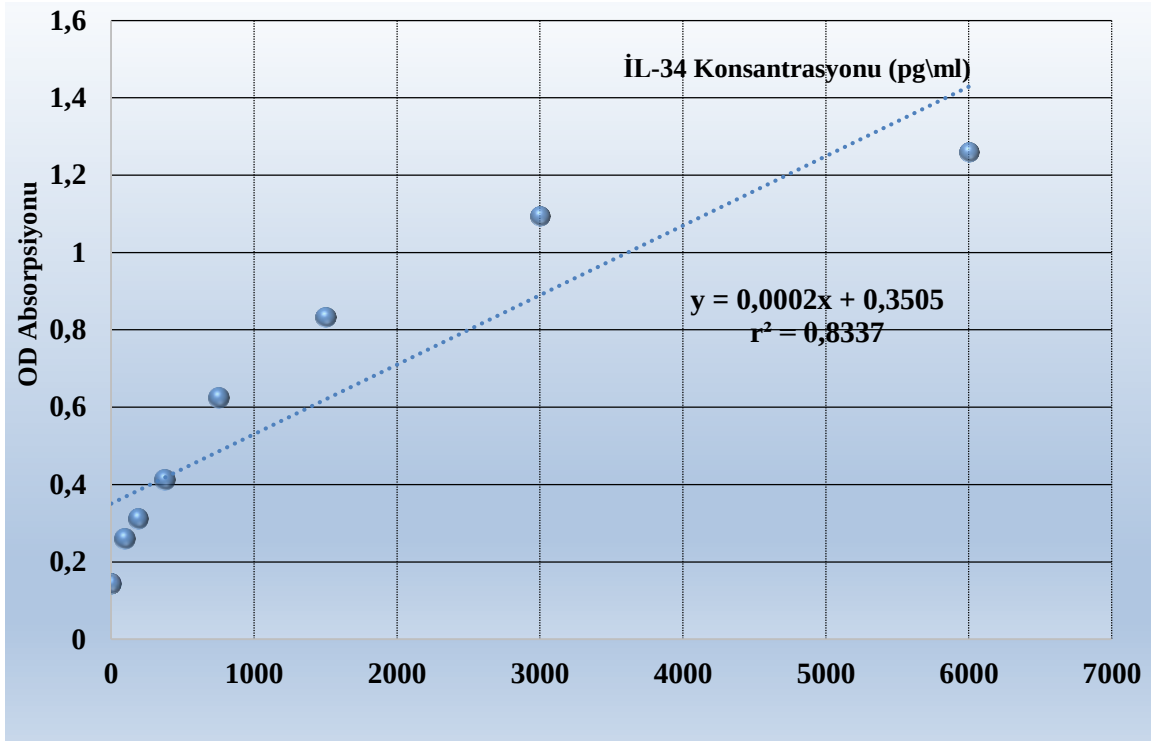
Madde	Özellikler	Depolama
Mikro ELISA plağı	8 kuyucuk x 12 strip	-20°C, 6 ay
Referans standardı	2 şişe	-20°C, 6 ay
Konsantre biyotinlenmiş tespit Antikoru	1 şişe, 120 µL	-20°C, 6 ay
Konsantre HRP konjugatı (100x)	1 şişe, 120 µL	-20°C, 6 ay
Referans standardı ve numune seyreltici	1 şişe, 20 mL	4°C, 6 ay
biyotinlenmiş tespit Antikor seyreltici	1 şişe, 14 mL	4°C, 6 ay
HRP konjugat seyreltici	1 şişe, 14 mL	4°C, 6 ay
Konsantre yıkama tamponu (25x)	1 şişe, 30 mL	4°C, 6 ay
Substrat reaktifi	1 şişe, 10 mL	4°C, 6 ay
Durdurucu (stop) solüsyonu	1 şişe, 10 mL	4°C
Plak kapatıcı	5 parça	4°C

Test işlemleri

İL-34 ölçümü için, Elabscience® İnsan IL-34 ELISA kiti kullanılmıştır. Bu bir sandviç ELISA kitidir ve üretici firma talimatları doğrultusunda şu şekilde çalışılmıştır: Kuyucuklara 100 µl standart ya da örnek yerleştirilmiştir. Plak, 37 °C'de 90 dakika enkübasyona bırakılmış ve yıkama solüsyonu ile 3 kez yıkanmıştır. Her bir kuyucuğa 100 µl biotinlenmiş antikor eklendikten sonra, plak 3 kez daha yıkanmıştır. Kuyucuklara 100 µl Streptavidin-HRP ayırıcı yerleştirilmiştir. Oda sıcaklığında 30 dakikalık enkübasyonun ardından plak 3 kez yıkanmıştır. 90 µl TMB substrat solüsyonu eklendikten sonra, plak oda sıcaklığında 15 dakika daha bekletilmiştir. Her kuyucuğa 50µl durdurucu solüsyon eklenerek reaksiyon sonlandırılmıştır. Optik dansite (OD), 450 nm'de ELISA okuyucusunda (Bio-tek Instruments ELx 800, Winooski, Vermont, ABD) okunmuştur. Test duyarlılığı (*cut-off* değeri): 56,25 pg/ml ve Algılama Aralığı: 93,75-6000 pg/ml'dir. İnsan serum İL-34 ELISA testi standart eğrisi Çizelge 3.5 ve Şekil 3.1'de gösterilmiştir.

Çizelge 3.5. İnsan serum İL-34 ELISA testi standart eğrisi

0	0,144
93,75	0,26
187,5	0,313
375	0,413
750	0,626
1500	0,834
3000	1,094
6000	1,26



Şekil 3.1. İnsan serum IL-34 ELISA testi standart eğrisi

3.3.2. Serum İnterlökin-37 (İL-37) seviyesinin ELISA yöntemi ile ölçümü

Kit bileşenleri ve Depolama

Açılmamış bir kit 2-8 °C sıcaklıkta 1 ay süreyle saklanabilmektedir. Kitin 1 ay içerisinde kullanılmaması durumunda, aşağıdaki koşullara göre ögeleri ayrı ayrı saklanmıştır, Çizelge [3.4].

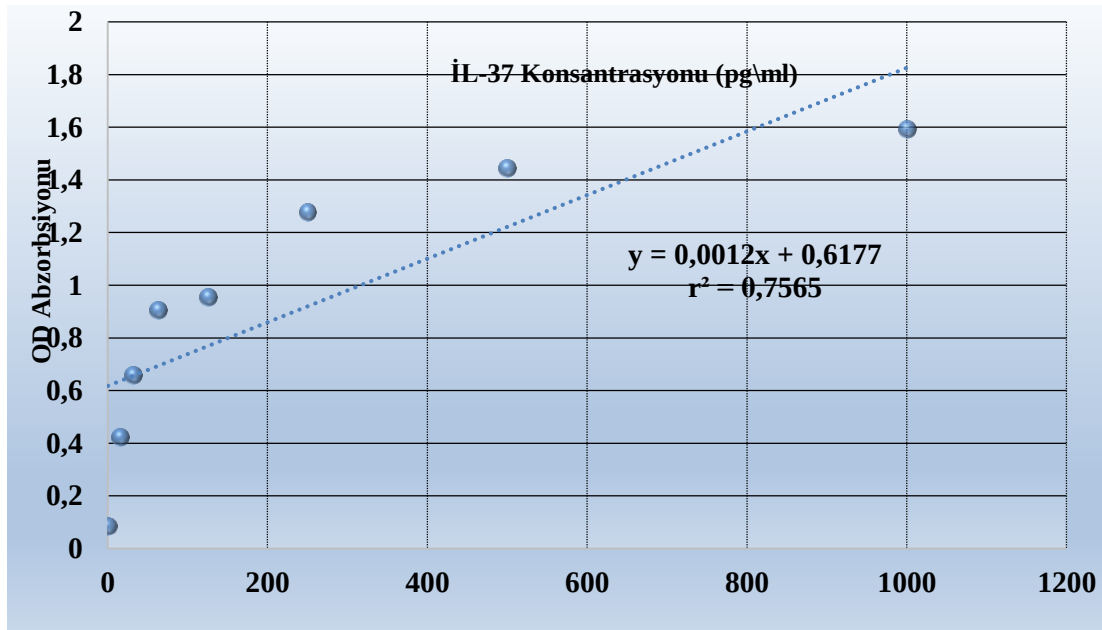
Test işlemleri

İL-37 testi için, Elabscience® İnsan IL-37 ELISA kiti kullanılmıştır. Bu bir sandviç ELISA kitidir ve üretici firma talimatları doğrultusunda şu şekilde çalışılmıştır: Kuyucuklara 100 µl standart ya da örnek yerleştirilmiştir. Plak, 37 ° C'de 90 dakika enkübasyona bırakılmış ve yıkama solüsyonu ile 3 kez yıkanmıştır. Her bir kuyucuğa 100 µl biotinlenmiş antikor eklendikten sonra, plak 3 kez daha yıkanmıştır. Kuyucuklara 100 µl Streptavidin-HRP ayırıcı yerleştirilmiştir. Oda sıcaklığında 30 dakikalık enkübasyonun ardından plak 3 kez yıkanmıştır. 90 µl TMB substrat solüsyonunu eklendikten sonra, plak oda sıcaklığında 15 dakika daha bekletilmiştir. Her kuyucuğa 50 µl durdurucu solüsyon eklenerek reaksiyon

durdurulmuştur. Optik dansite (OD), 450 nm’de ELISA okuyucusunda (Bio-tek Instruments ELx 800) okunmuştur. Test duyarlılığı (*cut-off* değeri): 9,38 pg/ml ve Algılama Aralığı: 15,63-1000 pg/ml’dir. İnsan serum IL-37 ELISA testi standart eğrisi Çizelge 3.6 ve Şekil 3.2’de gösterilmiştir.

Çizelge 3.6. İnsan serum İL-37 ELISA testi standart eğrisi

0	0,084
15,63	0,423
31,25	0,658
62,5	0,906
125	0,955
250	1,277
500	1,444
1000	1,592



Şekil 3.2. İnsan serum İL-37 ELISA testi standart eğrisi

3.3.3. Serum glutamik asit dekarboksilaz antikoru GADA-65 (IgG ve IgM) düzeyinin ELISA yöntemi ile ölçümü

Kit Bileşenleri ve Depolama

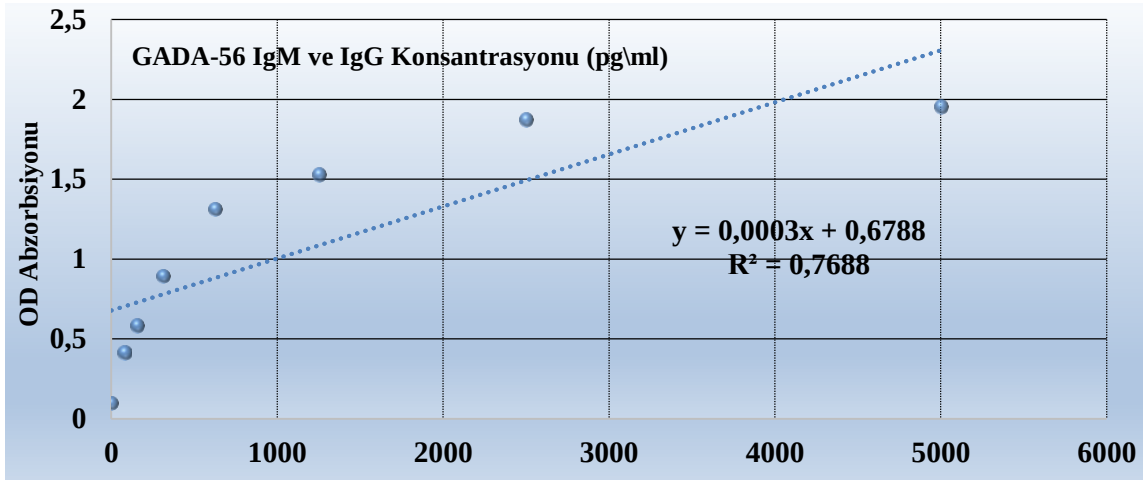
Açılmamış bir kit 2-8 °C sıcaklıkta 1 ay süreyle saklanabilmektedir. Kitin 1 ay içerisinde kullanılmaması durumunda, aşağıdaki koşullara göre ögeleri ayrı ayrı saklanmıştır, Çizelge [3.4]

Test işlemleri

GADA-65 (IgG ve IgM) ölçümü için, Elabscience® İnsan GADA-65 (IgG ve IgM) ELISA kiti kullanılmıştır. Kuyucuklara 100 µl standart ya da örnek yerleştirilmiştir. Plak, 37 ° C'de 90 dakika enkübasyona bırakılmış ve yıkama solüsyonu ile 3 kez yıkanmıştır. Her bir kuyucuğa 100 µl biotinlenmiş antikor eklendikten sonra, plak 3 kez daha yıkanmıştır. Kuyucuklara 100 µl Streptavidin-HRP ayırıcı yerleştirilmiştir. Oda sıcaklığında 30 dakikalık enkübasyonun ardından plak 3 kez yıkanmıştır. 90 µl TMB substrat solüsyonu eklendikten sonra plak oda sıcaklığında 15 dakika daha bekletilmiştir. Her kuyucuğa 50 µl durdurucu solüsyon eklenerek reaksiyon durdurulmuştur. Optik dansite (OD), 450 nm'de ELISA okuyucusunda (Bio-tek Instruments ELx 800) okunmuştur. Test duyarlılığı (*cut-off* değeri) : 46,88 pg/ml ve Algılama Aralığı: 78,13-5000 pg/ml'dir. İnsan serum GADA-65 (IgG ve IgM) ELISA testi standart eğrisi Çizelge 3.7 ve Şekil 3.3'de gösterilmiştir.

Çizelge 3.7. İnsan serum GADA-65 IgG ve IgM ELISA testi standart eğrisi

0	0,098
78,13	0,414
156,25	0,585
312,5	0,895
625	1,315
1250	1,528
2500	1,873
5000	1,956



Şekil 3.3. İnsan serum GADA-65 IgG ve I gM ELISA testi standart eğrisi

3.3.4. Serum Ghrelin seviyesinin ELISA yöntemi ile ölçümü

Kit bileşenleri ve Depolama

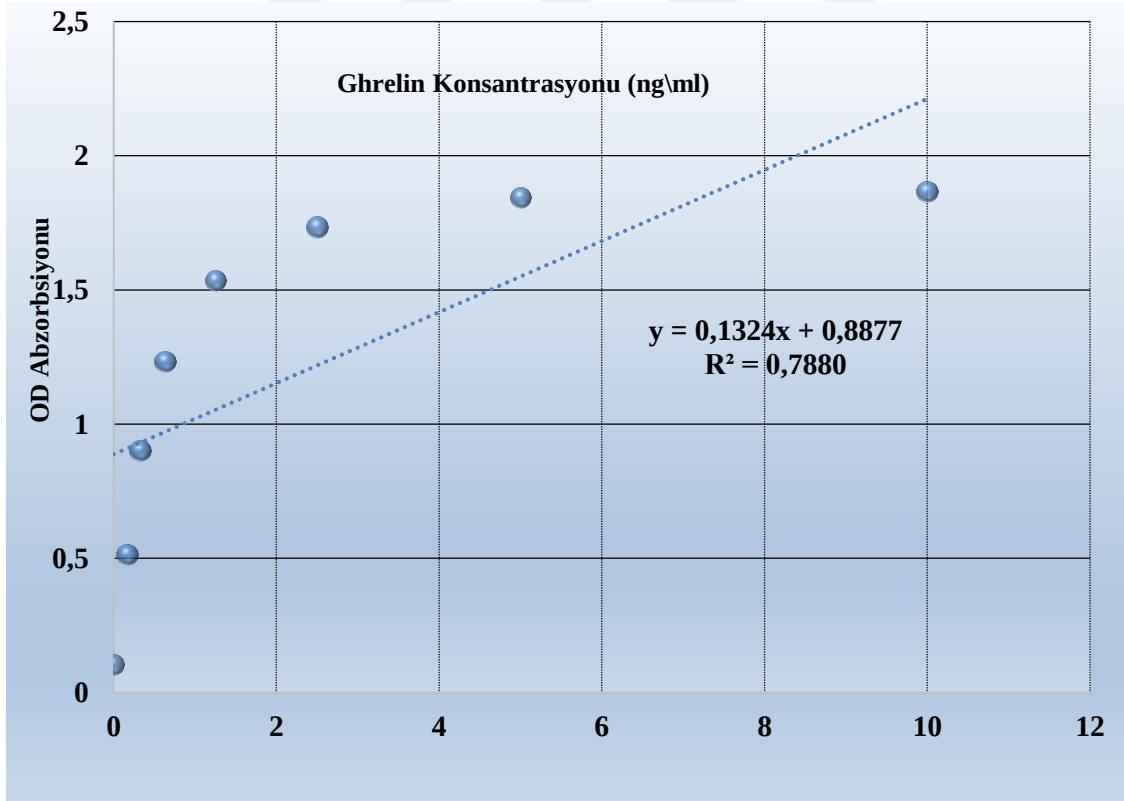
Açılmamış bir kit 2-8 °C sıcaklıkta 1 ay süreyle saklanabilmektedir. Kitin 1 ay içerisinde kullanılmaması durumunda, aşağıdaki koşullara göre ögeleri ayrı ayrı saklanmıştır. Çizelge [3.4]

Test işlemleri

Ghrelin ölçümü için, Elabscience® İnsan Ghrelin ELISA kiti kullanılmıştır. Bu bir sandviç ELISA kitidir ve üretici firma talimatları doğrultusunda şu şekilde çalışılmıştır: Kuyucuklara 100 µl standart ya da örnek yerleştirilmiştir. Plak, 37 ° C'de 90 dakika enkübasyona bırakılmış ve yıkama solüsyonu ile 3 kez yıkanmıştır. Her bir kuyucuğa 100 µl biotinlenmiş antikor eklendikten sonra, plak 3 kez daha yıkanmıştır. Kuyucuklara 100 µl Streptavidin-HRP ayırıcı yerleştirilmiştir. Oda sıcaklığında 30 dakikalık enkübasyonun ardından plak 3 kez yıkanmıştır. 90 µl TMB substrat solüsyonu eklendikten sonra, plak oda sıcaklığında 15 dakika daha bekletilmiştir. Her kuyucuğa 50 µl durdurucu solüsyon eklenerek reaksiyon durdurulmuştur. Optik dansite (OD), 450 nm'de ELISA okuyucusunda (Bio-tek Instruments ELx 800) okunmuştur. Test duyarlılığı (*cut-off* değeri: 0,1 ng/ml ve Algılama Aralığı: 0,16-10 ng/ml'dir. İnsan serum Ghrelin ELISA testi standart eğrisi Çizelge 3.8 ve Şekil 3.4'te gösterilmiştir, Çizelge [3.8] Şekil [3.4].

Çizelge 3.8. İnsan serum Ghrelin ELISA testi standart eğrisi

0	0,103
0,16	0,514
0,32	0,901
0,63	1,233
1,25	1,535
2,5	1,735
5	1,845
10	1,866



Şekil 3.4. İnsan serum Ghrelin (ng/ml) ELISA testi standart eğrisi

3.3.5. Serum Adiponektin (Acrp30) seviyesinin ELISA yöntemi ile ölçümü

Kit bileşenleri ve Depolama

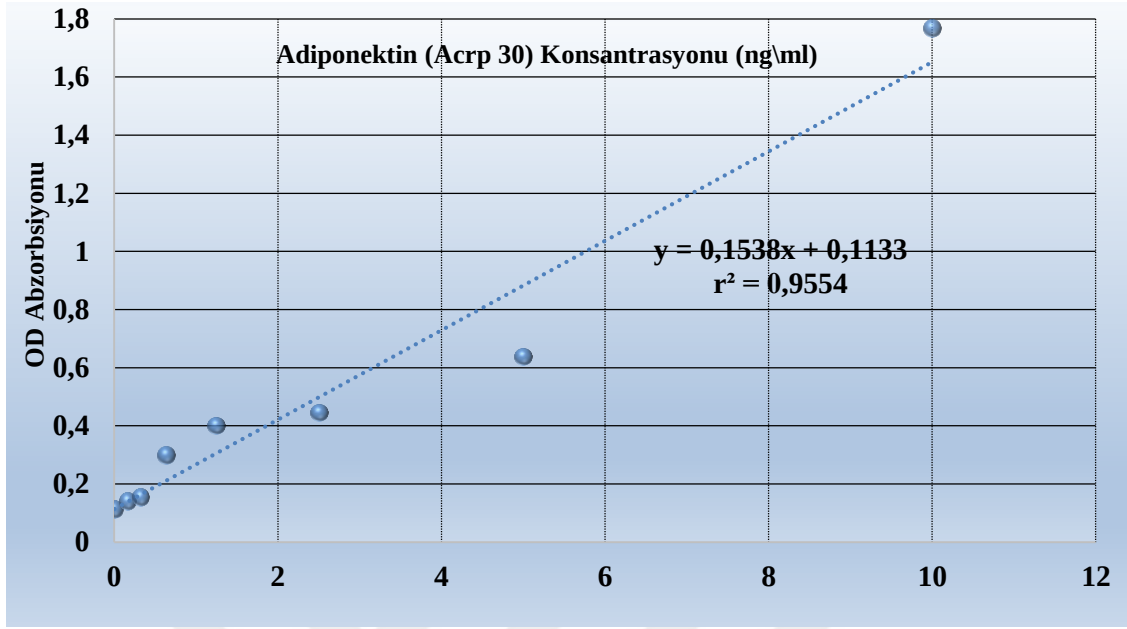
Açılmamış bir kit 2-8 °C sıcaklıkta 1 ay süreyle saklanabilmektedir. Kitin 1 ay içerisinde kullanılmaması durumunda, aşağıdaki koşullara göre ögeleri ayrı ayrı saklanmıştır, Çizelge [3.4].

Test işlemleri

Adiponektin (Acrp30) ölçümü için, Elabscience® İnsan Adiponektin (Acrp30) ELISA kiti kullanılmıştır. Bu bir sandviç ELISA kitidir ve üretici firma talimatları doğrultusunda şu şekilde çalışılmıştır: Bu bir sandviç ELISA kitidir ve üretici firma talimatları doğrultusunda şu şekilde çalışılmıştır: Kuyucuklara 100 µl standart ya da örnek yerleştirilmiştir. Plak, 37 ° C'de 90 dakika enkübasyona bırakılmış ve yıkama solüsyonu ile 3 kez yıkanmıştır. Her bir kuyucuğa 100 µl biotinlenmiş antikor eklendikten sonra, plak 3 kez daha yıkanmıştır. Kuyucuklara 100 µl Streptavidin-HRP ayırıcı yerleştirilmiştir. Oda sıcaklığında 30 dakikalık enkübasyonun ardından plak 3 kez yıkanmıştır. 90 µl TMB substrat solüsyonu eklendikten sonra, plak oda sıcaklığında 15 dakika daha bekletilmiştir. Her kuyucuğa 50 µl durdurucu solüsyon eklenerek reaksiyon durdurulmuştur. Optik dansite (OD), 450 nm'de ELISA okuyucusunda (Bio-tek Instruments ELx 800) okunmuştur. Test duyarlılığı (*cut-off değeri*): 0,1 ng/ml ve Algılama Aralığı: 0,16-10 ng/ml'dir. İnsan serum Adiponektin (Acrp30) ELISA testi standart eğrisi Çizelge 3.9 ve Şekil 3.5'te gösterilmiştir.

Çizelge 3.9. İnsan serum Adiponektin ELISA testi standart eğrisi

0	0,112
0,16	0,14
0,32	0,154
0,63	0,3
1,25	0,401
2,5	0,446
5	0,639
10	1,768



Şekil 3.5. İnsan serum Adiponektin ELISA testi standart eğrisi

3.3.6. Serum Tümör Nekroze Edici Faktör-alfa (TNF- α) düzeyinin ELISA yöntemi ile ölçümü

Kit bileşenleri ve Depolama

Açılmamış bir kit 2-8 °C sıcaklıkta 1 ay süreyle saklanabilmektedir. Kitin 1 ay içerisinde kullanılmaması durumunda, aşağıdaki koşullara göre ögeleri ayrı ayrı saklanmıştır, Çizelge [3.4].

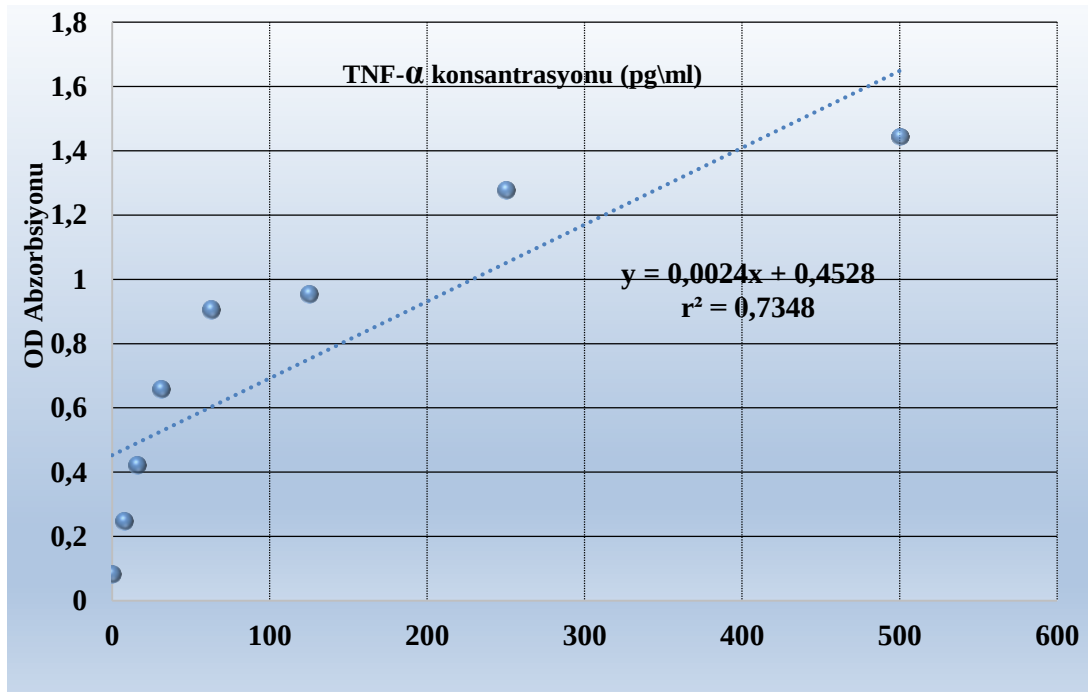
Test işlemleri

TNF- α ölçümü için, Elabscience® İnsan TNF- α ELISA kiti kullanılmıştır. Bu bir sandviç ELISA kitidir ve üretici firma talimatları doğrultusunda şu şekilde çalışılmıştır: Kuyucuklara 100 μ l standart ya da örnek yerleştirilmiştir. Plak, 37 °C'de 90 dakika enkübasyona bırakılmış ve yıkama solüsyonu ile 3 kez yıkanmıştır. Her bir kuyucuğa 100 μ l biotinlenmiş antikor eklendikten sonra, plak 3 kez daha yıkanmıştır. Kuyucuklara 100 μ l Streptavidin-HRP ayırıcı yerleştirilmiştir. Oda sıcaklığında 30 dakikalık enkübasyonun ardından plak 3 kez yıkanmıştır. 90 μ l TMB substrat solüsyonu eklendikten sonra, plak oda sıcaklığında 15 dakika daha bekletilmiştir. Her kuyucuğa 50 μ l durdurucu solüsyon eklenerek reaksiyon durdurulmuştur. Optik dansite (OD), 450 nm'de ELISA okuyucusunda (Bio-tek Instruments

ELx 800) okunmuştur. Test duyarlılığı (*cut-off* değeri): 4,69 pg/ml ve Algılama Aralığı: 7,81-500 pg/ml'dır. İnsan serum TNF- α ELISA testi standart eğrisi Çizelge 3.10 ve Şekil 3.6'da gösterilmiştir.

Çizelge 3.10. İnsan serum TNF- α ELISA testi standart eğrisi

0	0,084
7,81	0,248
15,63	0,423
31,25	0,658
62,5	0,906
125	0,955
250	1,277
500	1,444



Şekil 3.6. İnsan serum TNF- α ELISA testi standart eğrisi

3.4. Gen Polimorfizm Belirlenmesi İçin RT-PCR (HRM) Yöntemleri

3.4.1. DNA ekstraksiyon kiti (WizPrep™ gDNA Mini Kan Kiti)

Kit içeriği aşağıdaki çizelgedeki gibidir, Çizelge [3.11].

Çizelge 3.11. DNA Ekstraksiyon kiti içeriği

GB tamponu	25 ml	65 ml	R\T
W1Tamponu	30 ml	75 ml	R\T
W2 Tamponu	12 ml	30 ml	R\T
Elüsyon tamponu	10 ml	25 ml	R\T
Proteinaz K	22 mg x2	22 mg x 5	4 °C
Spin sütunları	100 parçalar	250 parçalar	R\T
Toplama tüpleri	200 parçalar	500 parçalar	R\T

Kullanılan reaktifler ve ekipman

- % 96 ~ 100 etanol (W2 Tampon hazırlamak için)
- 1,5 ml mikrosantrüf tüpleri
- Steril, RNaz içermeyen pipet uçları ve manüel pipetörler
- Mikrosantrüf cihazı (Gyrozen Low-Speed Centrifuge, Model 406, Hız 18000 RPM (110V, 50/60Hz))
- Örnek parçalama ve homojenizasyon için homojenizatör (“Homogenisator Homogenization Lysis Bead Cell”, 665x1000px, dosya büyüklüğü 747,52 KB)
- Kişisel koruyucu ekipman (laboratuvar önlüğü, eldivenler, gözlükler)

Protokol

Hazırlık işlemleri

İlk kullanımdan önce W1 ve W2 Tamponuna saf etanol eklenmiştir. Her bir Proteinaz K flakonu (22 mg) 1100 µl distile suda (D.W) çözünmüştür. GB Tamponunda bir çökelti oluşmuşsa, kullanmadan önce 56 °C'de enkübe ederek çözölmüştür.

Adım 1: Lizis

1,5 ml mikrosantrifüj tüpüne 200µl tam kan eklenmiştir. 200µl GB Tampon ve 20µl Proteinaz K eklenmiş ve vorteksle karıştırılmıştır. 56 °C'de 10 dakika enkübe edilmiştir. Enküasyon sırasında tüp her 5 dakikada bir ters çevrilmiştir.

Adım 2: Bağlama

Örnek lizatlarına 200 µl % 100 etanol eklenip kısa süre vorteksle karıştırılmıştır. Döndürme kolonu 2,0 ml toplama tüpüne bağlanmıştır. Karışım döndürme kolonuna uygulanmış ve 1 dakika 13.000 rpm'de santrifüj edilmiştir.

Adım 3: Yıkama

Döndürme Kolonuna 500µl W1 Tampon eklenip 13.000 rpm'de 1 dakika santrifüj edilmiştir. Akış atılarak Döndürme Kolonu ile yeniden bağlanmıştır. Döndürme Kolonuna 500µl (etanol eklenmiş) W2 Tamponu eklenmiş ve 13.000 rpm'de 1 dakika santrifüj edilmiştir. Akış atılarak Döndürme Kolonu yeniden bağlanarak 13.000 rpm'de 2 dakika santrifüj edilmiştir.

Adım 4: Elüsyon

Döndürme Kolonu ve yeni 1,5 ml tüp bağlanmıştır. 50 ~ 100µl Elüsyon Tamponu eklenerek R / T'de 1 dakika enkübe edildikten sonra 13.000 rpm'de 1 dakika santrifüj edilmiştir.

Adım 5: DNA'nın Saklanması

Saflaştırılmış DNA örneği birkaç gün –20 °C'de saklanabilmektedir. Uzun süreli saklama için örnekler –70 °C'ye yerleştirilmiştir.

3.5.3. Gen polimorfizmlerinin incelenmesinde Gerçek Zamanlı Polimeraz Zincir Reaksiyonu (RT-PCR) - Yüksek Çözünürlüklü Erime (HRM) yöntemi

Tip 2 diabetes mellitus gen polimorfizmi analizi için RT-PCR-HRM yöntemi protokolü

Yüksek Çözünürlüklü Erime (HRM) yöntemi, genomik araştırmalarda PCR ampliconlarındaki genetik varyasyonların (SNP'ler, mutasyonlar, metilasyonlar) analiz edilmesini sağlayan PCR sonrası bir yöntemdir. HRM yöntemi 1997 yılında Gerçek Zamanlı Polimeraz Zincir Reaksiyonu (real time PCR: RT-PZR) yönteminin kullanıma girmesiyle geliştirilmiş otomatize bir yöntemdir. HRM, DNA'nın ayrışma-erime (melting) kinetiğini görüntülemek için geliştirilen bir yöntemdir. HRM tamamen kapalı tüp sisteminde gerçekleşen ve sadece genel DNA interkalasyon boyalarının araya girdiği bir surece sahiptir. Bu kapalı tüp sistemi sayesinde kontaminasyon riski azaltılmaktadır ve bu HRM yöntemine önemli bir avantaj sağlamaktadır. Çift zincirli DNA örnekleri sıcaklığın artmasıyla ayrışır, boya salınır ve floresan azalır. Bu floresandaki azalış DNA'nın %50'sinin denature (T_m) olmasıyla giderek daha hızla artar. HRM analizi, çift sarmallı DNA örneklerinde gerçekleştirilir. İlgilenilen veya mutasyonlu DNA bölgesini çoğaltmak için yapılan PCR'dan sonra kullanılan bir yöntemdir. Doğal ile polimorfik genotiplerin farklılıkları, SNP'ler erime grafiklerinde kolaylıkla saptanabilmektedir {242}.

Obez T2DM hastalar, obez olmayan T2DM hastalar ve sağlıklı kontrol grubu arasındaki gen polimorfizmlerinin belirlenmesine yönelik son aşamada önce RT-PCR, sonra HRM analizi kullanılmıştır. Bu bölüm yüksek hassasiyet amacıyla, gerçek pozitif ve gerçek negatif sonuçların eldesini sağlamak için hazırlanmıştır. RT-PCR'da PCR Master Mix (Bioland Scientific, Paramount, CA, ABD), qPCR (EVA) Master Mix (Biotium Inc, Hayward, CA, ABD) kullanılmıştır.

WizPure™ qPCR Master (EVA) kit

WizPure™ qPCR Master (EVA), EvaGreen boyasını içeren RT-PCR testleri için optimize edilmiş kullanıma hazır bir çözüldür. qPCR'inin (kantitatif revers-transkriptaz PCR) gerçekleştirilmesi için gereken tüm bileşenleri içermektedir. Bunlar, antikor aracılı sıcak başlangıç Taq DNA Polimeraz, ultra saf dNTP'ler, MgCl₂, Eva Green, güçlendirici ve stabilizatördür.

Su, kalıp ve primer eklemesi yeterlidir. Sıcak başlangıç DNA Polimeraz, 95 °C'de 5 dakikalık bir enkübasyon adımıyla aktive edilir. Bu, qPCR kurulumu sırasında düşük sıcaklıklarda oluşan spesifik olmayan tavlanmış primerlerin ve primer-dimerlerin uzamasını önler, Çizelge [3.13].

Çizelge 3.13. qPCR Master (EVA) kit içeriği

	WizPure™ qPCR Master (EVA)	WizPure™ qPCR Master (EVA) - 8	WizPure™ qPCR Master (EVA) - 1	
qPCR master (EVA)	1 ml	8x1 ml	1 ml	5x1 ml
ROX Boya (50x)	-	-	50 µl	250 µl

Çalışma Protokolü

Deneyden önce, deney koşullarının dikkatlice optimize edilmesi ve her aşamada kontrollerin dahil edilmesi uygun bulunmuştur. Ayrıntılar protokol öncesi işlemlerde verilmiştir.

Bu standart protokol, qPCR Master (EVA) karışımına yalnızca kalıp, primer ve suyun eklenmesi gereken tek bir reaksiyon için geçerli olup, çoklu reaksiyon için, orantılı şekilde reaksiyon bileşenlerinin ölçüğü büyütülmelidir.

1. Reaktifler oda sıcaklığında çözünür. İyiye karıştırılır ve çözüldükten hemen sonra buzun üzerine yerleştirilir.
2. Erken, spesifik olmayan polimeraz aktivitesinden kaçınılması için reaksiyon tüpleri buz üzerinde tutulur.
3. Aşağıdaki çizelge, önerilen bileşen hacimlerini göstermektedir, Çizelge [3.14].

Çizelge 3.14. Reaksiyon koşulları

qPCR master (EVA)	10,0 µl	1x
ROX boya (50x)	0,4 µl	1x
10µM ileri primer	0,2-2,0 µl	0,1-1,0 µM
10µM ters primer	0,2-2,0 µl	0,1-1,0 µM
Şablon DNA	Değişken	<500 ng\reaksiyon
Su, RNaz'sız	20'ye kadar	1x

4. Reaktiflerin pipetleme veya hafifçe vortekslemeyle iyice karıştırıldığından ve ardından mikrosantrüfujde kısa bir döndürüldüğünden emin olunmalıdır. Eğer termal döngüleyicide ısıtılmış kapak kullanılmazsa, yarım hacimli PCR sınıfı mineral yağ ile reaksiyona sokulması uygun olacaktır.

5. Tüpler Gerçek zamanlı PCR cihazına aktarılır ve aşağıdaki çizelgedeki gibi çalıştırılır, Çizelge [3.15].

Çizelge 3.15. PCR koşulları

İlk denatürasyon	95	5 dk	1
Denatürasyon	95	10-30 S	20-40
Tavlama (Annealing)	55-68	10-60 S	20-40
Erime eğrisi analizi	65-95	2-5 S\Aşama	1

3.6. Sonuçların Değerlendirilmesinde Kullanılan İstatistiksel Yöntemler

İstatistiksel analiz

Verilerin analizi, SPSS-27 istatistiksel programı (*Statistical Packages for Social Sciences-version 27*) kullanılarak gerçekleştirilmiştir (BM SPSS Statistics for Windows, Version 27.0.. IBM Corp. in Armonk, NY, ABD) Veriler, frekans, yüzde, ortalama, standart sapma ve aralık (minimum-maksimum değerler) ölçümleri olarak sunulmuştur.

Farklı ortalamaların (nicel veriler) anlamlılığı, iki bağımsız değişken arasındaki fark açısından Students-t-testi kullanılarak test edilmiştir. Farklı yüzdelerin (kalitatif veriler) anlamlılığı, uygulanabilir olduğunda Yate düzeltmesi veya Fisher Exact testi uygulanarak ve Pearson Ki-kare testi (*Chi-square test*) kullanılarak test edilmiştir. p değeri 0,05'e eşit veya daha düşük olduğunda istatistiksel anlamlılık olarak kabul edilmiştir.

İki nicel değişken arasındaki korrelasyon belirlenmesinde Pearson korrelasyonu ve anlamlılık belirlenmesinde t-testi kullanılmıştır. Korelasyon katsayısı değeri (r) $<0,3$ ile pozitif (doğrudan korrelasyon) veya negatif (ters korelasyon) korelasyon, $0,3 - <0,5$ zayıf korelasyonu, $0,5 - <0,7$ orta güçte, $> 0,7$ güçlü korelasyonu yansıtır. Korelasyona ek olarak, r^2 hesaplanmıştır (belirleme katsayısı), değeri $r = 0,58$, ardından $r^2 = 0,34$ olduğunda, bu, y'nin değerlerinde %34'ün x'in değerleri bilinerek açıklanabileceği anlamına gelir veya tam tersi geçerlidir {175, 233}.

3.7. Etik Kurul Onayı

Bu tez çalışması için, Irak-Bağdat Al-Mustansiriya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ulusal Diyabet Araştırma ve Tedavi Merkezi'nin poliklinik ve laboratuvarları Etik Kurulu tarafından 02/02/2020 tarih ve 185 (24) sayılı karar ile ve Al-Yermuk Eğitim Hastanesi'nin Endokrinoloji poliklinik ve laboratuvarları Etik Kurulu tarafından 15/11/2020 tarih ve 69410 sayılı karar ile onay alınmıştır. Çalışmaya katılan tüm hastalara ve sağlıklı kontrol grubundaki bireylere, çalışmanın içeriği hakkında bilgi verilmiş ve her birinin yazılı onamları alınmıştır.

4. BULGULAR

4.1. Hasta Seçimi

Bu çalışmada yer alan hastalar ve sağlıklı kontrol gruplar, (Irak) Bağdat'ın Al-Yermuk Eğitim Hastanesi'nin Endokrinoloji Polikliniği ve Ulusal Diyabet Araştırma ve Tedavi Merkezi'nden resmi anlaşmayla ve Etik Kurul onayı sonucunda çalışmaya dahil edilmişlerdir. Çalışmada kullanılan kan örnekleri gönüllülerden Al-Yermuk Eğitim Hastanesi'nin Endokrinoloji Polikliniği ve Ulusal Diyabet Araştırma ve Tedavi Merkezi'nde alınmış ve laboratuvarında çalışılmıştır.

4.2. Çalışma gruplarının sınıflandırılması

Bu çalışmada toplam 87 gönüllünün yer aldığı üç çalışma grubu bulunmaktadır [Çizelge 4.1]

- i. **Obez T2DM hasta grubu:** Endokrinoloji polikliniği ve Ulusal Diyabet Araştırma ve Tedavi Merkezi'ne başvuran 29 obez tip 2 diabetes mellitus (T2DM) hastasından oluşmaktadır.
- ii. **Obez olmayan T2DM hasta grubu:** Endokrinoloji polikliniğini ve Ulusal Diyabet Araştırma ve Tedavi Merkezi'ne başvuran 29 obez olmayan T2DM hastasından oluşmaktadır.
- iii. **Sağlıklı kontrol grubu:** FBS test sonucu normal olan 29 sağlıklı gönüllü bireyden oluşmaktadır.

Çizelge 4.1. Çalışma grupları

Çalışma Grupları	Örnek sayısı	VKE
Obez T2DM Hastalar	29	VKE>30 kg/m ²
Obez Olmayan T2DM Hastalar	29	VKE<30 kg/m ²
Sağlıklı Kontrol Grubu	29	Normal ağırlık

4.3. Çalışma Gruplarının Yaş ve Cinsiyete Göre Dağılımı

4.3.1. Çalışma gruplarının yaşa göre dağılımı

Çalışma gruplarının yaşa göre dağılımı incelendiğinde aşağıdaki tabloda çalışma gruplarındaki farklı yaş gruplarındaki gönüllülerin sayıları ve yüzdeleri gösterilmektedir [Çizelge 4.2]:

Obez T2DM hasta grubu içinde: 35-40 yaş aralığında 3 (%10,3); 40-49 yaş arasında 9 (%31,0); 50-59 yaş aralığında 11 (%37,9); ≥ 60 yaş grubunda ise 6 (%20,7%) hasta bulunmaktadır. Obez T2DM hastaların yaş ortalaması $51,4 \pm 9,0$ 'dir.

Obez olmayan hasta grubu içinde: 35-40 yaş aralığında 5 (%17,2); 40-49 yaş aralığında 5 (%17,2); 50-59 yaş aralığında 9 (%31,0); ≥ 60 yaş grubunda ise 10 (%34,5) hasta bulunmaktadır. Obez olmayan T2DM hastaların yaş ortalaması $53,7 \pm 10,7$ 'dir.

Sağlıklı kontrol hasta grubu içinde: 35-40 yaş aralığında 12 (%41,4); 40-49 yaş aralığında 16 (%55,2); 50-59 yaş aralığında ise 1 gönüllü (%3,4) bulunmaktadır. Sağlıklı kontrol grubunun yaş ortalaması $40,1 \pm 5,0$ 'dir.

Obez T2DM hastaların ve obez olmayan T2DM hastaların yaş ortalamaları birbirine yakındır, ancak sağlıklı kontrollerin yaş ortalaması diğer gruplara düşüktür, bunun nedeni polikliniğe başvuran ve tamamen sağlıklı olan grupta yaş ortalamasının genç olmasıdır [Çizelge 4.2].

4.3.2. Çalışma gruplarının cinsiyete göre dağılımı

Çalışma gruplarının cinsiyete göre dağılımı incelendiğinde, aşağıdaki tabloda çalışma gruplarındaki kadın ve erkek sayıları gösterilmektedir. Tüm çalışma gruplarındaki hem erkek sayısı eşit ve 14, hem de kadın sayısı eşit ve 15'tir. Cinsiyetlerin gruplar içindeki ortalama dağılımları açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır [Çizelge 4.2].

Çizelge 4.2. Çalışma gruplarının yaşa ve cinsiyete göre dağılımı

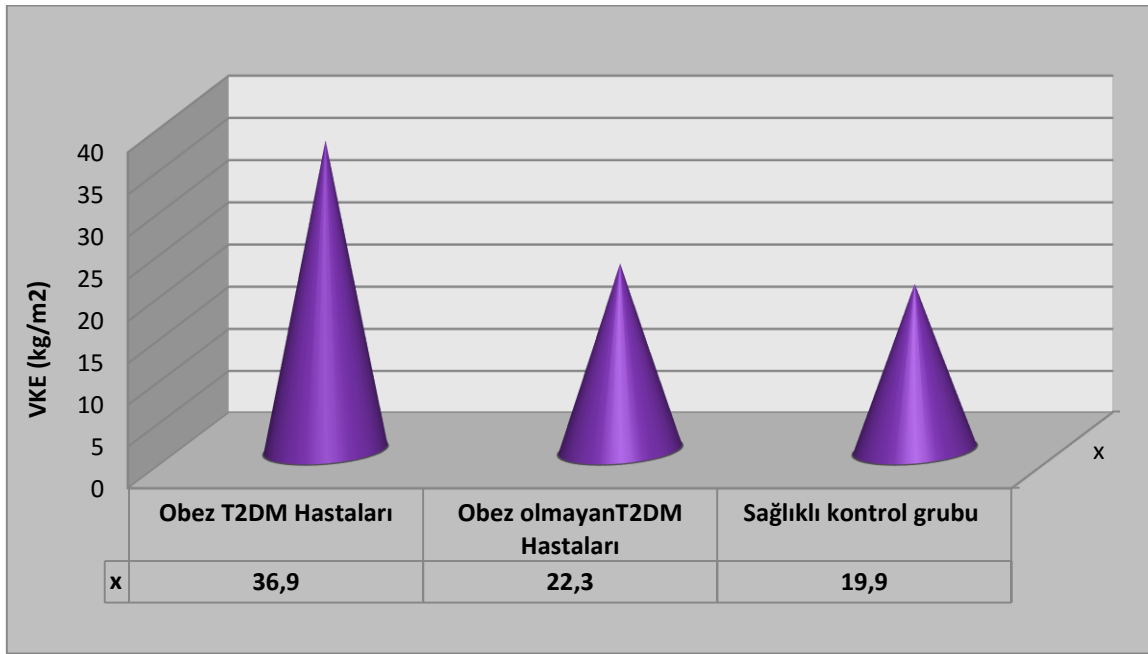
		Obez T2DM Hastalar		Obez Olmayan T2DM Hastalar		Sağlıklı Kontrol Grubu	
		N	%	N	%	N	%
Yaş (yıl)	<40	3	10,3	5	17,2	12	41,4
	40-49	9	31,0	5	17,2	16	55,2
	50-59	11	37,9	9	31,0	1	3,4
	≥60	6	20,7	10	34,5	-	-
	Ortalama±SD (min-max)	51,4±9,0 (36-70)		53,7±10,7 (35-70)		40,1±5,0 (30-50)	
Cinsiyet	Erkek	14	48,3	14	48,3	14	48,3
	Kadın	15	51,7	15	51,7	15	51,7

4.4. Çalışma gruplarının vücut kitle endeksi (VKE) açısından değerlendirmesi

Vücut ağırlığı ve boya göre çalışma gruplarının vücut kitle endeksleri (VKE) hesaplanmıştır. Çalışma gruplarının VKE açısından değerlendirmesi yapıldığında [Çizelge 4.3], [Çizelge 4.4], [Şekil 4.1]:

Çalışma gruplarının VKE ortalaması; obez T2DM hastalarda $36,9 \pm 4,6 \text{ kg/m}^2$, obez olmayan T2DM hastalarda $22,3 \pm 2,0 \text{ kg/m}^2$ ve sağlıklı kontrol grubunda ise $19,9 \pm 1,6 \text{ kg/m}^2$ olarak bulunmuştur, [Çizelge 4.4], [Şekil 4.1]

VKE, obez T2DM hastalarda, obez olmayan T2DM hastalara ve sağlıklı kontrol grubuna göre **yüksek** olarak bulunmuştur. VKE'nin, obez T2DM hastalarda obez olmayan T2DM hastalara göre yüksek olduğu gözlenmiştir; aradaki fark istatistiksel olarak **anlamlıdır** ($p < 0,0001$). Yine obez T2DM hastalarda VKE'nin sağlıklı kontrol grubuna göre de yüksek olduğu gözlenmiştir, aradaki fark istatistiksel olarak **anlamlıdır** ($p < 0,0001$). Obez olmayan T2DM hastalarda da VKE'nin sağlıklı kontrol grubuna göre yüksek olduğu gözlenmiştir, aradaki fark istatistiksel olarak **anlamlıdır** ($p < 0,0001$) [Çizelge 4.3].



Şekil 4.1. VKE açısından çalışma gruplarının karşılaştırılması: Çalışma gruplarının VKE ortalaması; obez T2DM hastalarda $36,9 \pm 4,6$ kg/m², obez olmayan T2DM hastalarda $22,3 \pm 2,0$ kg/m² ve sağlıklı kontrol grubunda ise $19,9 \pm 1,6$ kg/m² olarak bulunmuştur. VKE, obez T2DM hastalarda obez olmayan T2DM hastalara ve sağlıklı kontrollere göre yüksek olarak bulunmuştur.

4.5. Çalışma Gruplarının Serumda ELISA Yöntemiyle Belirlenen Sitokin Düzeyler

4.5.1. Çalışma gruplarının serum İnterlökin-37 (İL-37) düzeylerinin karşılaştırılması

Çalışma gruplarının serum İnterlökin-37 (İL-37) düzeyleri kantitatif ELISA yöntemiyle ölçülmüştür. Ortalama serum İL-37 düzeyi, obez T2DM hastalarda $5,594 \pm 3,421$ pg/ml (min-max: 2,208-14,61 pg/ml), obez olmayan T2DM hastalarda $1,851 \pm 0,417$ pg/ml (min-max: 1,300-2,999 pg/ml) ve sağlıklı kontrol grubunda $0,777 \pm 0,099$ pg/ml (min-max: 0,636-1,009 pg/ml) olarak saptanmıştır.

Obez T2DM hastaların serum İL-37 düzeyleri, obez olmayan T2DM hastalar ile karşılaştırıldığında **daha yüksek** bulunmuştur, aradaki fark istatistiksel olarak **anlamlıdır** ($p < 0,0001$) Çizelge [4.5].

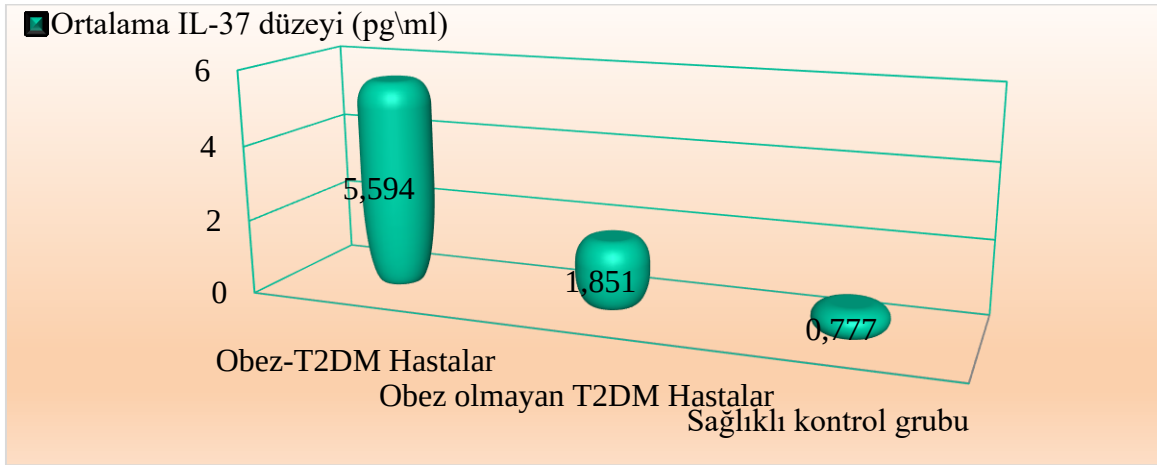
Obez T2DM hastaların serum İL-37 düzeyleri, sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında **daha yüksek** bulunmuştur, aradaki fark istatistiksel olarak **anlamlıdır** ($p<0,0001$) Çizelge [4.5].

Obez olmayan T2DM hastaların serum İL-37 düzeyleri sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında **daha yüksek** bulunmuştur, aradaki fark istatistiksel olarak **anlamlıdır** ($p<0,0001$) Çizelge [4.5].

Çizelge 4.5. Çalışma gruplarının serum İL-37 düzeylerinin ikili olarak karşılaştırılması

İL-37 Düzeyi (pg/ml)	Obez T2DM Hastalar		Obez Olmayan T2DM Hastalar		p değeri
	Ortalama	5,594±3,421	1,851±0,417		<0,0001#
	Aralık	(2,208-14,61)	(1,300-2,999)		
	Obez T2DM Hastalar		Sağlıklı Kontrol Grubu		P değeri
İL-37 Düzeyi (pg/ml)	Ortalama	5,594±3,421	0,777±0,099		<0,0001#
	Aralık	(2,208-14,61)	(0,636-1,009)		
İL-37 Düzeyi (pg/ml)	Obez Olmayan T2DM Hastalar		Sağlıklı Kontrol Grubu		p değeri
	Ortalama	1,851±0,417	0,777±0,099		<0,0001#
	Aralık	(1,300-2,999)	(0,636-1,009)		
# İki yönlü Students-t-testi yapılmıştır; bu testle bulunan p değerini gösteriyor. p< 0,05 anlamlı farka işaret eder.					
Aralık: Min-Max: Grup içinde ölçülen en düşük ve en yüksek değer (ölçüm aralığı)					
İL-37 Düzeyi (pg/ml)	Obez T2DM Hastalar		Obez Olmayan T2DM Hastalar	Sağlıklı Kontrol Grubu	p değeri
	Ortalama	5,594±3,421	1,851±0,417	0,777±0,099	<0,0001*
	Aralık	(2,208-14,61)	(1,300-2,999)	(0,636-1,009)	
* ANOVA testi ile bulunan p değerini göstermektedir. p <0,05 olduğunda ANOVA testi ile ikiden fazla bağımsız ortalama arasında anlamlı fark olduğuna işaret etmektedir.					
Aralık: Min-Max: Grup içinde ölçülen en düşük ve en yüksek değer (ölçüm aralığı)					

Serum İL-37 düzeyleri obez T2DM hastalarda en yüksek, sağlıklı kontrol grubunda en düşüktür. Çalışmada incelenen üç grup arasında serum İL-37 düzeyleri açısından **anlamlı bir fark** bulunmuştur ($p<0,0001$) Çizelge [4.5] , [Şekil 4.2].



Şekil 4.2. Çalışma gruplarının serum İL-37 pg/ml düzeylerinin karşılaştırılması: Ortalama serum İL-37 düzeyi obez T2DM hastalarda $5,594 \pm 3,421$ pg/ml, obez olmayan T2DM hastalarda $1,851 \pm 0,417$ pg/ml ve sağlıklı kontrol grubunda $0,777 \pm 0,099$ pg/ml olarak saptanmıştır. Obez T2DM hastaların serum İL-37 düzeyleri obez olmayan T2DM hastalar on ve sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında daha yüksek bulunmuştur.

4.5.2. Çalışma gruplarının serum İnterlökin-34 (İL-34) düzeylerinin karşılaştırılması

Çalışma gruplarının serum İnterlökin-34 (İL-34) düzeyleri kantitatif ELISA yöntemiyle ölçülmüştür. Ortalama serum İL-34 düzeyi, obez T2DM hastalarda $45,614 \pm 12,158$ pg/ml (min-max: 31,767-77,032 pg/ml), obez olmayan T2DM hastalarda $18,452 \pm 5,521$ pg/ml (min-max: 9,082-29,595 pg/ml) ve sağlıklı kontrol grubunda $3,136 \pm 1,259$ pg/ml (min-max: 1,699-6,135 pg/ml) olarak saptanmıştır.

Obez T2DM hastaların serum İL-34 düzeyleri, obez olmayan T2DM hastalar ile karşılaştırıldığında **daha yüksek** bulunmuştur, aradaki fark istatistiksel olarak **anlamlıdır** ($p<0,0001$), Çizelge [4.6].

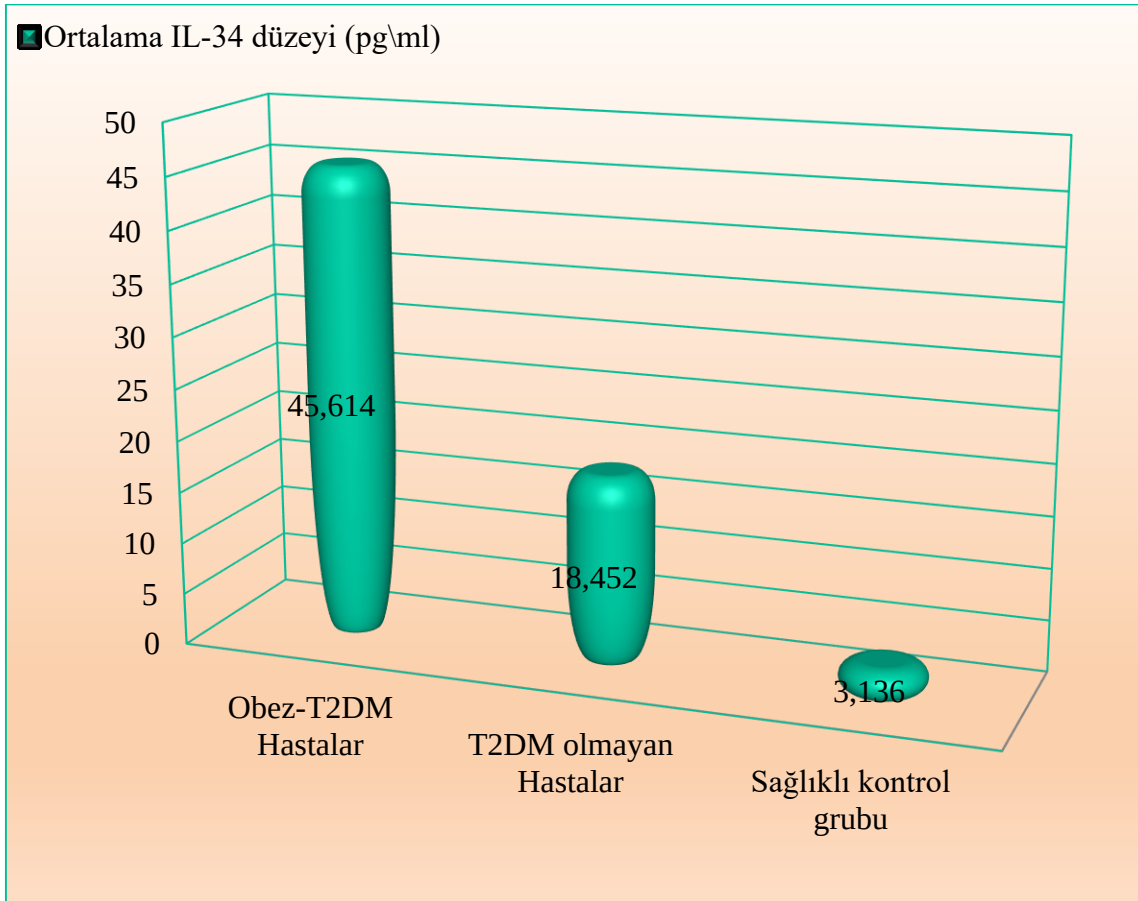
Obez T2DM hastaların serum İL-34 düzeyleri, sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında **daha yüksek** bulunmuştur, aradaki fark istatistiksel olarak **anlamlıdır** ($p<0,0001$), Çizelge [4.6].

Obez olmayan T2DM hastaların ortalama serum İL-34 düzeyi, sağlıklı kontroller ile karşılaştırıldığında **daha yüksek** bulunmuştur, aradaki fark istatistiksel olarak **anlamlıdır** ($p<0,0001$), Çizelge [4.6].

Çizelge 4.6. Çalışma gruplarının serum İL-34 düzeylerinin ikili olarak karşılaştırılması

	Obez T2DM Hastalar		Obez Olmayan T2DM Hastalar	p	
İL-34 Düzeyi (pg/ml)	Ortalama	45,614±12,158	18,452±5,521	<0,0001#	
	Aralık	(31,767-77,032)	(9,082-29,595)		
İL-34 Düzeyi (pg/ml)	Obez T2DM Hastalar		Sağlıklı Kontrol Grubu	p	
	Ortalama	45,614±12,158	3,136±1,259	<0,0001#	
	Aralık	(31,767-77,032)	(1,699-6,135)		
İL-34 Düzeyi (pg/ml)	Obez Olmayan T2DM Hastalar		Sağlıklı Kontrol Grubu	p	
	Ortalama	18,452±5,521	3,136±1,259	<0,0001#	
	Aralık	(9,082-29,595)	(1,699-6,135)		
# İki yönlü Students-t-testi yapılmıştır; bu testle bulunan p değerini gösteriyor. p<0,05 anlamlı farka işaret eder.					
İL-34 Düzeyi (pg/ml)	Obez T2DM Hastalar		Obez Olmayan T2DM Hastalar	Sağlıklı Kontrol Grubu	p
	Ortalama	45,614±12,158	18,452±5,521	3,136±1,259	<0,0001*
	Aralık	(31,767-77,032)	(9,082-29,595)	(1,699-6,135)	
* ANOVA testi ile bulunan p değerini göstermektedir. p <0,05 olduğunda ANOVA testi ile ikiden fazla bağımsız ortalama arasında anlamlı fark olduğuna işaret etmektedir. Aralık: Min-Max: Grup içinde ölçülen en düşük ve en yüksek değer (ölçüm aralığı)					

Serum İL-34 düzeyleri obez T2DM hastalarda en yüksek, sağlıklı kontrol grubunda en düşüktür. Çalışmada incelenen üç grup arasında serum İL-34 düzeyleri açısından **anlamlı bir fark** bulunmuştur ($p<0,0001$), Çizelge [4.6], [Şekil 4.3].



Şekil 4.3. Çalışma gruplarını serum İL-34 düzeylerinin karşılaştırılması: Ortalama serum İL-34 düzeyi, obez T2DM hastalarda $45,614 \pm 12,158$ pg/ml, obez olmayan T2DM hastalarda $18,452 \pm 5,521$ pg/ml ve sağlıklı kontrol grubunda $3,136 \pm 1,259$ pg/ml olarak saptanmıştır. Obez T2DM hastaların ortalama serum İL-34 düzeyi obez olmayan T2DM hastalar ve sağlıklı kontroller ile karşılaştırıldığında daha yüksek bulunmuştur.

4.5.3. Çalışma gruplarının serum Tümör Nekroze Edici Faktör-Alfa (TNF- α) düzeylerinin karşılaştırılması

Çalışma gruplarının serum Tümör Nekroze Edici Faktör-Alfa (TNF- α) düzeyleri kantitatif ELISA yöntemiyle ölçülmüştür. Ortalama serum TNF- α düzeyi, obez T2DM hastalarda $29,410 \pm 6,368$ pg/ml (min-max: 20,003-40,623 pg/ml), obez olmayan T2DM hastalarda $16,879 \pm 4,249$ pg/ml (min-max: 10,999-25,022 pg/ml) ve sağlıklı kontrol grubunda $3,926 \pm 1,138$ pg/ml (min-max: 2,222-6,025 pg/ml) olarak saptanmıştır.

Obez T2DM hastaların serum TNF- α düzeyleri, obez olmayan T2DM hastalar ile karşılaştırıldığında **daha yüksek** bulunmuştur, aradaki fark istatistiksel olarak **anlamlıdır** ($p < 0,0001$), Çizelge [4.7].

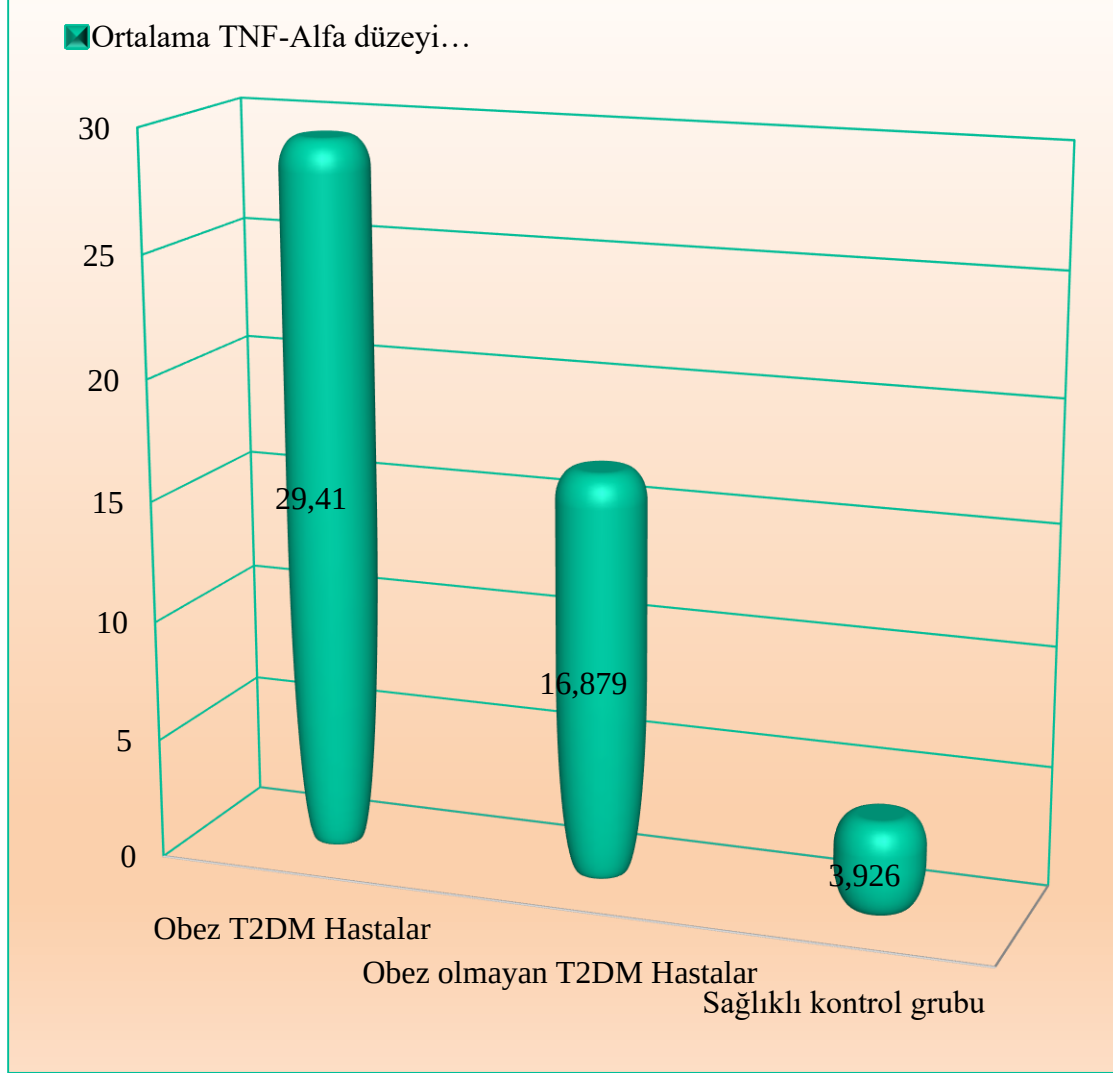
Obez T2DM hastaların serum TNF- α düzeyleri, sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında **daha yüksek** bulunmuştur, aradaki fark istatistiksel olarak **anlamlıdır** ($p < 0,0001$) Çizelge [4.7]

Obez olmayan T2DM hastaların serum TNF- α düzeyleri, sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında **daha yüksek** bulunmuştur, aradaki fark istatistiksel olarak **anlamlıdır** ($p < 0,0001$), Çizelge [4.7].

Çizelge 4.7. Çalışma gruplarının serum TNF- α düzeylerinin ikili olarak karşılaştırılması

	Obez T2DM Hastalar		Obez Olmayan T2DM Hastalar	p	
TNF- α Düzeyi (pg/ml)	Ortalama	29,410 $\pm$ 6,368	16,879 $\pm$ 4,249	<0,0001#	
	Aralık	(20,003-40,623)	(10,999-25,022)		
	Obez T2DM Hastalar		Sağlıklı Kontrol Grubu	p	
TNF- α Düzeyi (pg/ml)	Ortalama	29,410 $\pm$ 6,368	3,926 $\pm$ 1,138	<0,0001#	
	Aralık	(20,003-40,623)	(2,222-6,025)		
	Obez Olmayan T2DM Hastalar		Sağlıklı Kontrol Grubu	p	
TNF- α Düzeyi (pg/ml)	Ortalama	16,879 $\pm$ 4,249	3,926 $\pm$ 1,138	<0,0001#	
	Aralık	(10,999-25,022)	(2,222-6,025)		
# İki yönlü Students-t-testi yapılmıştır; bu testle bulunan p değerini gösteriyor. p< 0,05 anlamlı farka işaret eder.					
	Obez T2DM Hastalar		Obez Olmayan T2DM Hastalar	Sağlıklı Kontrol Grubu	p
TNF- α (pg/ml)	Ortalama	29,410 $\pm$ 6,368	16,879 $\pm$ 4,249	3,926 $\pm$ 1,138	<0,0001*
	Aralık	(20,003-40,623)	(10,999-25,022)	(2,222-6,025)	
* ANOVA testi ile bulunan p değerini göstermektedir. p <0,05 olduğunda ANOVA testi ile ikiden fazla bağımsız ortalama arasında anlamlı fark olduğuna işaret etmektedir.					
Aralık: Min-Max: Grup içinde ölçülen en düşük ve en yüksek değer (ölçüm aralığı)					

Serum TNF- α düzeyleri obez T2DM hastalarda en yüksek, sağlıklı kontrol grubunda en düşük olarak bulunmuştur. Çalışmada incelenen üç grup arasında serum TNF- α düzeyleri açısından **anlamlı bir fark** bulunmuştur ($p<0,0001$), Çizelge [4.7] , [Şekil 4.4].



Şekil 4.4. Çalışma gruplarının serum TNF- α düzeylerinin karşılaştırılması: Ortalama serum TNF- α düzeyi, obez T2DM hastalarda $29,410 \pm 6,368$ pg/ml, obez olmayan T2DM hastalarda $16,879 \pm 4,249$ pg/ml ve sağlıklı kontrol grubunda $3,926 \pm 1,138$ pg/ml olarak saptanmıştır. Obez T2DM hastaların ortalama serum TNF- α düzeyi obez olmayan T2DM hastalar ve sağlıklı kontroller ile karşılaştırıldığında daha yüksek bulunmuştur.

4.6. Serumda ELISA Yöntemiyle Belirlenen Otoantikor Düzeyler

4.6.1. Çalışma gruplarının serum GADA-65 IgG düzeylerinin karşılaştırılması

Çalışma gruplarının serum GADA-65 IgG düzeyleri kantitatif ELISA yöntemiyle ölçülmüştür. Ortalama serum GADA-65 IgG düzeyi obez T2DM hastalarda $7,567 \pm 1,370$ pg/ml (min-max: 5,107-10,15 pg/ml), obez olmayan T2DM hastalarda $17,056 \pm 3,449$ pg/ml (min-max: 11,549-24,603 pg/ml) ve sağlıklı kontrol grubunda $3,074 \pm 1,097$ pg/ml (min-max: 1,251-5,001 pg/ml) olarak saptanmıştır.

Obez T2DM hastaların serum GADA-65 IgG düzeyleri, obez olmayan T2DM hastalar ile karşılaştırıldığında **daha düşük** bulunmuştur, aradaki fark istatistiksel olarak **anlamlıdır** ($p < 0,0001$), Çizelge [4.8].

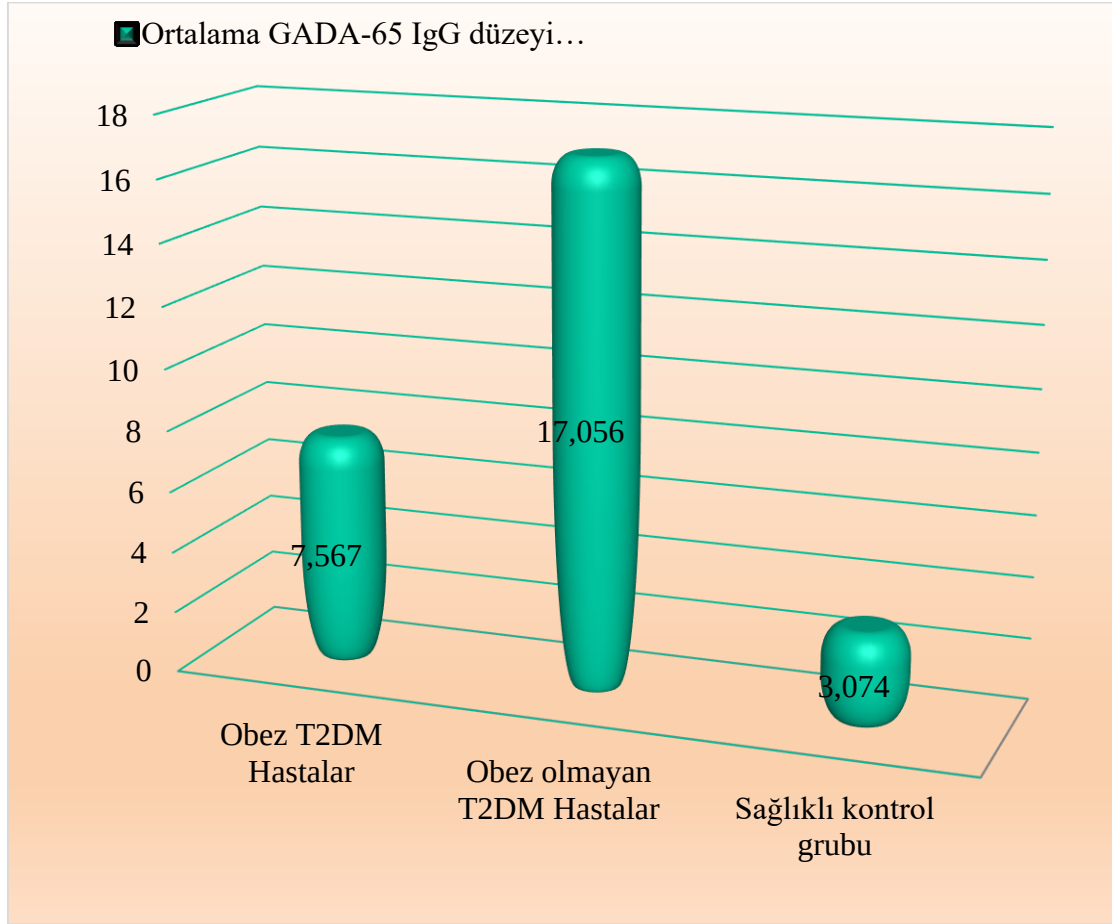
Obez T2DM hastaların serum GADA-65 IgG düzeyleri, sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında **daha yüksek** bulunmuştur, aradaki fark istatistiksel olarak **anlamlıdır** ($p < 0,0001$), Çizelge [4.8].

Obez olmayan T2DM hastaların serum GADA-65 IgG düzeyleri, sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında **daha yüksek** bulunmuştur, aradaki fark istatistiksel olarak **anlamlıdır** ($p < 0,0001$), Çizelge [4.8].

Çizelge 4.8. Çalışma gruplarının serum GADA-65 IgG düzeylerinin ikili olarak karşılaştırılması

	Obez T2DM Hastalar		Obez Olmayan T2DM Hastalar	p	
GADA-65 IgG Düzeyi (pg/ml)	Ortalama	7,567±1,370	17,056±3,449	<0,0001#	
	Aralık	(5,107-10,15)	(11,549-24,603)		
	Obez T2DM Hastalar		Sağlıklı Kontrol Grubu	p	
GADA-65 IgG Düzeyi (pg/ml)	Ortalama	7,567±1,370	3,074±1,097	<0,0001#	
	Aralık	(5,107-10,15)	(1,251-5,001)		
	Obez Olmayan T2DM Hastalar		Sağlıklı Kontrol Grubu	p	
GADA-65 IgG Düzeyi (pg/ml)	Ortalama	17,056±3,449	3,074±1,097	<0,0001#	
	Aralık	(11,549-24,603)	(1,251-5,001)		
# İki yönlü Students-t-testi yapılmıştır; bu testle bulunan p değerini gösteriyor. p< 0,05 anlamlı farka işaret eder.					
	Obez T2DM Hastalar		Obez Olmayan T2DM Hastalar	Sağlıklı Kontrol Grubu	p
GADA-65 IgG (pg/ml)	Ortalama	7,567±1,370	17,056±3,449	3,074±1,097	<0,0001 *
	Aralık	(5,107-10,15)	(11,549-24,603)	(1,251-5,001)	
* ANOVA testi ile bulunan p değerini göstermektedir. p <0,05 olduğunda ANOVA testi ile ikiden fazla bağımsız ortalama arasında anlamlı fark olduğuna işaret etmektedir. Aralık: Min-Max: Grup içinde ölçülen en düşük ve en yüksek değer (ölçüm aralığı)					

Serum GADA-65 IgG düzeyleri obez olmayan T2DM hastalarda en yüksek, sağlıklı kontrol grubunda en düşük olarak bulunmuştur. Çalışmada incelenen üç grup arasında serum GADA-65 IgG düzeyleri açısından **anlamlı bir fark** bulunmuştur ($p<0,0001$), [Şekil 4.5].



Şekil 4.5. Çalışma gruplarının serum GADA-65 IgG düzeylerinin karşılaştırılması: Ortalama serum GADA-65 IgG düzeyi obez T2DM hastalarda $7,567 \pm 1,370$ pg/ml, obez olmayan T2DM hastalarda $17,056 \pm 3,449$ pg/ml ve sağlıklı kontrol grubunda $3,074 \pm 1,097$ pg/ml olarak saptanmıştır. Obez T2DM hastaların ortalama serum GADA-65 IgG düzeyi obez olmayan T2DM hastalar ile karşılaştırıldığında daha düşük bulunmuştur. Obez olmayan T2DM hastaların ortalama serum GADA-65 IgG düzeyi sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında daha yüksek bulunmuştur.

4.6.2. Çalışma gruplarının serum GADA-65 IgM düzeylerinin karşılaştırılması

Çalışma gruplarının serum GADA-65 IgM düzeyleri kantitatif ELISA yöntemiyle ölçülmüştür. Ortalama serum GADA-65 IgM düzeyi obez T2DM hastalarda $4,552 \pm 2,265$ pg/ml (min-max: 1,500-9,002 pg/ml), obez olmayan T2DM hastalarda $3,412 \pm 1,299$ pg/ml (min-max: 1,210-5,310 pg/ml) ve sağlıklı kontrol grubunda $0,901 \pm 0,141$ pg/ml (min-max: 0,699-1,220 pg/ml) olarak saptanmıştır.

Obez T2DM hastaların serum GADA-65 IgM düzeyleri, obez olmayan T2DM hastalar ile karşılaştırıldığında **daha yüksek** bulunmuştur, aradaki fark istatistiksel olarak **anlamlıdır** ($p=0,022$), Çizelge [4.9].

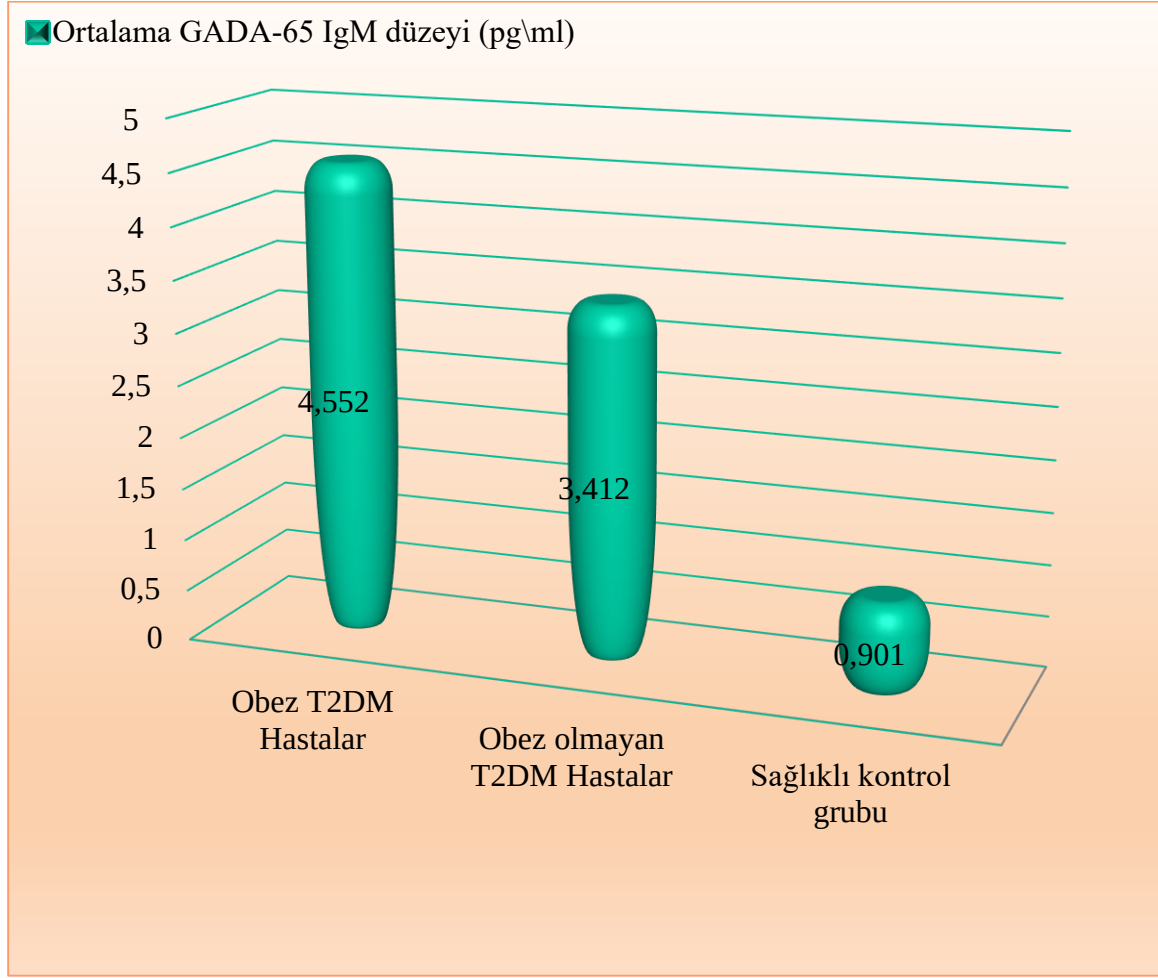
Obez T2DM hastaların serum GADA-65 IgM düzeyleri, sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında **daha yüksek** bulunmuştur, aradaki fark istatistiksel olarak **anlamlıdır** ($p<0,0001$), Çizelge [4.9].

Obez olmayan T2DM hastaların serum GADA-65 IgM düzeyleri, sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında **daha yüksek** bulunmuştur, aradaki fark istatistiksel olarak **anlamlıdır** ($p<0,0001$), Çizelge [4.9].

Çizelge 4.9. Çalışma gruplarının serum GADA-65 IgM düzeylerinin ikili olarak karşılaştırılması

GADA-65 IgM Düzeyi (pg/ml)	Obez T2DM Hastalar		Obez Olmayan T2DM Hastalar	p	
	Ortalama	4,552±2,265	3,412±1,299	<0,022#	
	Aralık	(1,500-9,002)	(1,210-5,310)		
GADA-65 IgM Düzeyi (pg/ml)	Obez T2DM Hastalar		Sağlıklı Kontrol Grubu	p	
	Ortalama	4,552±2,265	0,901±0141	<0,0001#	
	Aralık	(1,500-9,002)	(0,699-1,220)		
GADA-65 IgM Düzeyi (pg/ml)	Obez Olmayan T2DM Hastalar		Sağlıklı Kontrol Grubu	p	
	Ortalama	3,412±1,299	0,901±0141	<0,0001#	
	Aralık	(1,210-5,310)	(0,699-1,220)		
# İki yönlü Students-t-testi yapılmıştır; bu testle bulunan p değerini gösteriyor. p< 0,05 anlamlı farka işaret eder.					
GADA-65 IgM Düzeyi (pg/ml)	Obez T2DM Hastalar		Obez Olmayan T2DM Hastalar	Sağlıklı Kontrol Grubu	p
	Ortalama	4,552±2,265	3,412±1,299	0,901±0141	<0,0001*
	Aralık	(1,500-9,002)	(1,210-5,310)	(0,699-1,220)	
* ANOVA testi ile bulunan p değerini göstermektedir. p <0,05 olduğunda ANOVA testi ile ikiden fazla bağımsız ortalama arasında anlamlı fark olduğuna işaret etmektedir. Aralık: Min-Max: Grup içinde ölçülen en düşük ve en yüksek değer (ölçüm aralığı)					

Serum GADA-65 IgM düzeyleri obez T2DM hastalarda en yüksek, sağlıklı kontrol grubunda en düşüktür. Çalışmada incelenen üç grup arasında serum GADA-65 IgM düzeyleri açısından **anlamlı bir fark** bulunmuştur ($p<0,0001$), Çizelge [4.9], [Şekil 4.6].



Şekil 4.6. Çalışma gruplarının serum GADA-65 IgM düzeylerinin karşılaştırılması: Ortalama serum GADA-65 IgM düzeyi obez T2DM hastalarda $4,552 \pm 2,265$ pg/ml, obez olmayan T2DM hastalarda $3,412 \pm 1,299$ pg/ml ve sağlıklı kontrol grubunda $0,901 \pm 0,141$ pg/ml olarak saptanmıştır. Obez T2DM hastaların ortalama serum GADA-65 IgM düzeyi obez olmayan T2DM hastalar ve sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında daha yüksek bulunmuştur.

4.7. ELISA Yöntemiyle Serumda Ölçülen İmmünolojik Hormon Düzeyleri

4.7.1. Çalışma gruplarının serum Adiponektin (Acrp 30) düzeylerinin karşılaştırılması

Çalışma gruplarının serum Adiponektin (Acrp 30) düzeyleri kantitatif ELISA yöntemiyle ölçülmüştür. Ortalama serum Adiponektin düzeyi, obez T2DM hastalarda $12,816 \pm 0,28$ ng/ml (min-max: 12,125-13,132 ng/ml), obez olmayan T2DM hastalarda $13,758 \pm 0,473$ ng/ml (min-max: 13,758 $\pm$ 0,473 ng/ml) ve sağlıklı kontrol grubunda $14,743 \pm 0,699$ ng/ml (min-max: 12,110-15,999 ng/ml) olarak saptanmıştır.

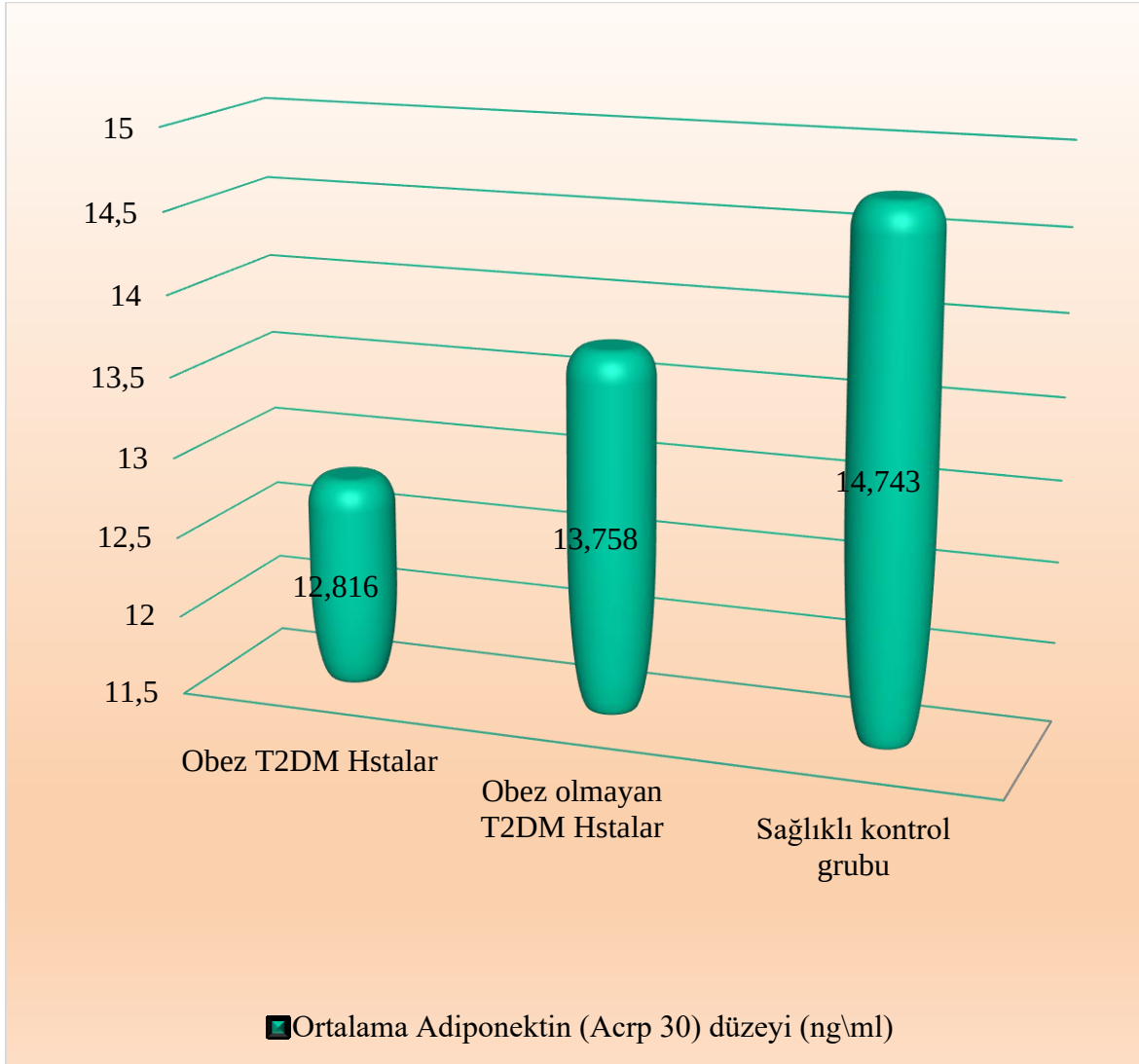
Obez T2DM hastaların serum Adiponektin düzeyleri, obez olmayan T2DM hastalar ile karşılaştırıldığında **daha düşük** bulunmuştur, aradaki fark istatistiksel olarak **anlamlıdır** ($p < 0,0001$). Obez T2DM hastaların serum Adiponektin düzeyleri, sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında **daha düşük** bulunmuştur, aradaki fark istatistiksel olarak **anlamlıdır** ($p < 0,0001$), Çizelge [4.10].

Obez olmayan T2DM hastaların serum Adiponektin düzeyleri, sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında **daha düşük** bulunmuştur, aradaki fark istatistiksel olarak **anlamlıdır** ($p < 0,0001$), Çizelge [4.10].

Çizelge 4.10. Çalışma gruplarının serum Adiponektin (Acrp 30) düzeylerinin ikili olarak karşılaştırılması

Adiponektin Düzeyi (ng/ml)	Obez T2DM Hastalar		Obez olmayan T2DM Hastalar	p	
	Ortalama	12,816±0,28	13,758±0,473	<0,0001#	
	Aralık	(12,125-13,132)	(13,758±0,473)		
Adiponektin Düzeyi (ng/ml)	Obez T2DM Hastalar		Sağlıklı Kontrol Grubu	p	
	Ortalama	12,816±0,2,8	14,743±0,699	<0,0001#	
	Aralık	(12,125-13,132)	(12,110-15,999)		
Adiponektin Düzeyi (ng/ml)	Obez olmayan T2DM Hastalar		Sağlıklı kontroller	p	
	Ortalama	13,758±0,473	14,743±0,699	<0,0001#	
	Aralık	(12,113-14,222)	(12,110-15,999)		
# İki yönlü Students-t-testi yapılmıştır; bu testle bulunan p değerini gösteriyor. p<0,05 anlamlı farka işaret eder					
Adiponektin Düzeyi (ng/ml)	Obez T2DM Hastalar		Obez Olmayan T2DM Hastalar	Sağlıklı Kontrol Grubu	p
	Ortalama	12,816±0,2,8	13,758±0,473	14,743±0,699	<0,0001*
	Aralık	(12,125-13,132)	(12,113-14,222)	(12,110-15,999)	
* ANOVA testi ile bulunan p değerini göstermektedir. p <0,05 olduğunda ANOVA testi ile ikiden fazla bağımsız ortalama arasında anlamlı fark olduğuna işaret etmektedir. Aralık: Min-Max: Grup içinde ölçülen en düşük ve en yüksek değer (ölçüm aralığı)					

Serum Adiponektin düzeyleri sağlıklı kontrol grubunda en yüksek, obez T2DM hastalarda en düşüktür. Çalışmada incelenen üç grup arasında serum Adiponektin düzeyleri açısından **anlamlı bir fark** bulunmuştur ($p<0,0001$), Çizelge [4.10], [Şekil 4.7].



Şekil 4.7. Çalışma gruplarının serum Adiponektin düzeylerinin karşılaştırılması: Ortalama serum Adiponektin düzeyi obez T2DM hastalarda $12,816 \pm 0,28$ ng/ml, obez olmayan T2DM hastalarda $13,758 \pm 0,473$ ng/ml ve sağlıklı kontrol grubunda $14,743 \pm 0,699$ ng/ml olarak saptanmıştır. Obez T2DM hastaların ortalama serum Adiponektin düzeyi obez olmayan T2DM hastalar ve sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında daha düşük bulunmuştur.

4.7.2. Çalışma gruplarının serum Ghrelin düzeylerinin karşılaştırılması

Çalışma gruplarının serum Ghrelin düzeyleri kantitatif ELISA yöntemiyle ölçülmüştür. Ortalama serum Ghrelin düzeyi obez T2DM hastalarda $13,221 \pm 0,823$ ng/ml (min-max: 10,017-14,444 ng/ml), obez olmayan T2DM hastalarda $11,729 \pm 0,653$ ng/ml (min-max: 10,002-12,957 ng/ml) ve sağlıklı kontrol grubunda $15,038 \pm 0,599$ ng/ml (min-max: 13,999-15,994 ng/ml) olarak saptanmıştır.

Obez T2DM hastaların serum Ghrelin düzeyleri, obez olmayan T2DM hastalar ile karşılaştırıldığında **daha yüksek** bulunmuştur, aradaki fark istatistiksel olarak **anlamlıdır** ($p < 0,0001$), Çizelge [4.11].

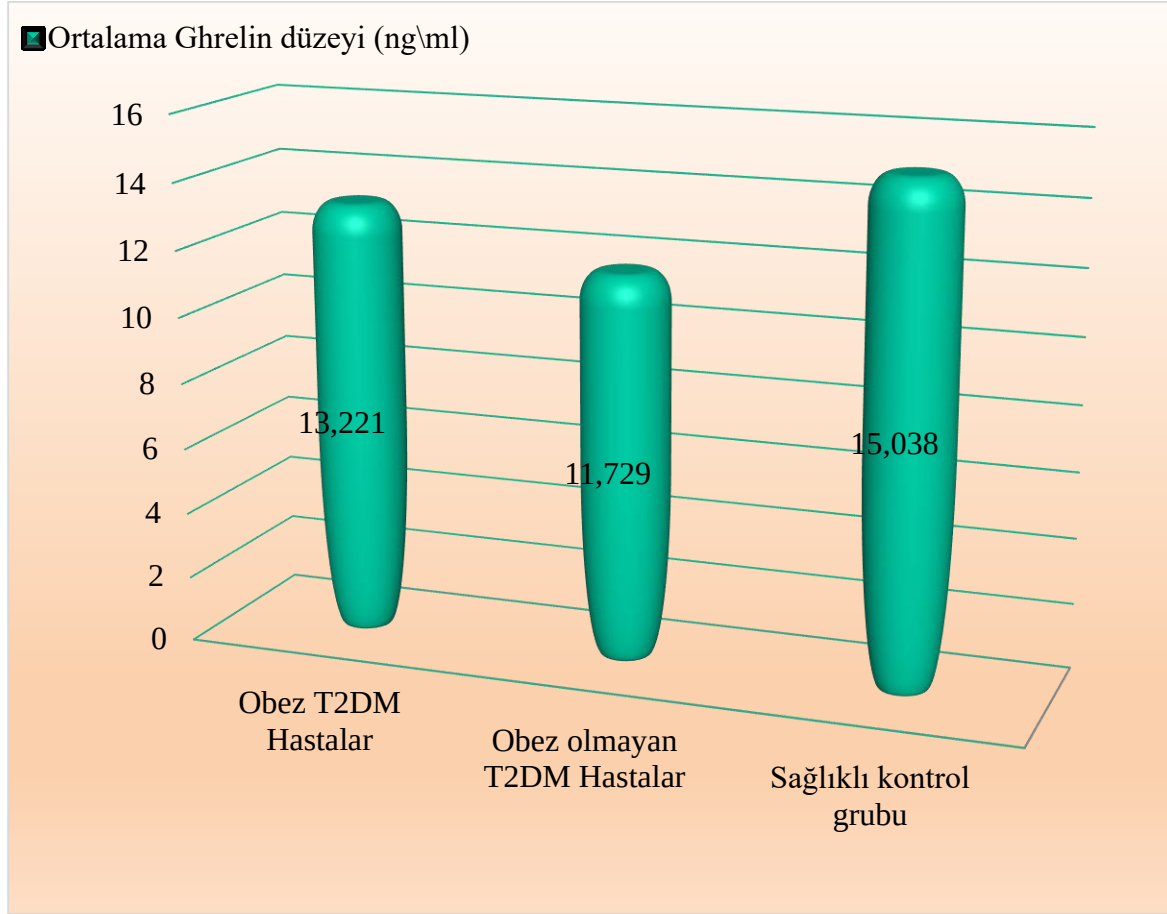
Obez T2DM hastaların serum Ghrelin düzeyleri, sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında **daha düşük** bulunmuştur, aradaki fark istatistiksel olarak **anlamlıdır** ($p < 0,0001$) Çizelge [4.11].

Obez olmayan T2DM hastaların serum Ghrelin düzeyleri, sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında **daha düşük** bulunmuştur, aradaki fark istatistiksel olarak **anlamlıdır** ($p < 0,0001$), Çizelge [4.11].

Çizelge 4.11. Çalışma gruplarının serum Ghrelin düzeylerinin ikili olarak karşılaştırılması

Ghrelin Düzeyi (ng/ml)	Obez T2DM Hastalar		Obez Olmayan T2DM Hastalar	P	
	Ortalama	13,221±0,823	11,729±0,653	<0,0001#	
	Aralık	(10,017-14,444)	(10,002-12,957)		
Ghrelin Düzeyi (ng/ml)	Obez T2DM Hastalar		Sağlıklı Kontrol Grubu	P	
	Ortalama	13,221±0,823	15,038±0,599	<0,0001#	
	Aralık	(10,017-14,444)	(13,999-15,994)		
Ghrelin Düzeyi (ng/ml)	Obez Olmayan T2DM Hastalar		Sağlıklı Kontrol Grubu	P	
	Ortalama	11,729±0,653	15,038±0,599	<0,0001#	
	Aralık	(10,002-12,957)	(13,999-15,994)		
# İki yönlü Students-t-testi yapılmıştır; bu testle bulunan p değerini gösteriyor. p< 0,05 anlamlı farka işaret eder.					
Ghrelin Düzeyi (ng/ml)	Obez T2DM Hastalar		Obez Olmayan T2DM Hastalar	Sağlıklı Kontrol Grubu	p
	Ortalama	13,221±0,823	11,729±0,653	15,038±0,599	<0,0001*
	Aralık	(10,017-14,444)	(10,002-12,957)	(13,999-15,994)	
* ANOVA testi ile bulunan p değerini göstermektedir. p <0,05 olduğunda ANOVA testi ile ikiden fazla bağımsız ortalama arasında anlamlı fark olduğuna işaret etmektedir. Aralık: Min-Max: Grup içinde ölçülen en düşük ve en yüksek değer (ölçüm aralığı)					

Serum Ghrelin düzeyleri sağlıklı kontrol grubunda en yüksek, obez olmayan T2DM hastalarda en düşüktür. Çalışmada incelenen üç grup arasında serum Ghrelin düzeyi açısından **anlamlı bir fark** bulunmuştur ($p<0,0001$), Çizelge [4.11], [Şekil 4.8].



Şekil 4.8. Çalışma gruplarının serum Ghrelin düzeylerinin karşılaştırılması: Ortalama serum Ghrelin düzeyi obez T2DM hastalarda $13,221 \pm 0,823$ ng/ml, obez olmayan T2DM hastalarda $11,729 \pm 0,653$ ng/ml ve sağlıklı kontrol grubunda $15,038 \pm 0,599$ ng/ml olarak saptanmıştır. Obez T2DM hastaların ortalama serum Ghrelin düzeyi obez olmayan T2DM hastalar ile karşılaştırıldığında daha yüksek bulunmuştur. Ancak obez T2DM hastaların ortalama ve obez olmayan T2DM hastalar serum Ghrelin düzeyi sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında daha düşük bulunmuştur.

4.8. Çalışmada Gruplarında Serumda Ölçülen İmmünolojik Parametrelerin Birbirleri ile İlişkilerinin Değerlendirilmesi

4.8.1. Çalışma gruplarının serum İL-37 düzeyleri ile çalışmada incelenen diğer parametreler arasındaki ilişkiler

Çalışma gruplarının serum İL-37 düzeyleri ile çalışmada incelenen diğer parametreler arasında bir takım anlamlı ilişkiler saptanmıştır:

Obez T2DM hastalarda, serum **İL-37** düzeyleri ile **VKE** değerleri arasında yüksek derecede **anlamlı doğrudan korelasyon (bağıntı)** bulunmuştur ($p=0,0001$; $r= 0,627$). Yine obez T2DM hasta grubunda, serum İL-37 düzeyleri ile serum GADA-65 IgM düzeyleri arasında da **anlamlı doğrudan korelasyon** olduğu bulunmuştur ($p=0,030$; $r= 0,404$) [Çizelge 4.12].

Obez olmayan T2DM hastalarda, ise serum **İL-37** düzeyleri ile serum **TNF- α** düzeyleri arasında **anlamlı doğrudan korelasyon** bulunmuştur ($p=0,017$; $r=0,439$). Yine obez olmayan T2DM hasta grubunda serum **İL-37** düzeyleri ile serum **Adiponektin** düzeyleri arasında ise yüksek derecede **anlamlı ters korelasyon** olduğu bulunmuştur ($p=0,0001$; $r=-0,653$), [Çizelge 4.12].

Çalışmada gruplarında serum İL-37 düzeyleri ile aşağı tabloda yer alan ve bu çalışmada incelenen diğer immünolojik parametreler arasında başka herhangi bir anlamlı korelasyon gözlenmemiştir, [Çizelge 4.12].

Çizelge 4.12. Çalışma gruplarının serum İL-37 düzeyleri ile çalışmada incelenen diğer parametreler arasındaki ilişkiler

Karşılaştırılan Diğer Parametreler		Serum İL-37 Düzeyi ile İlişkiler		
		Obez T2DM Hastalar	Obez Olmayan T2DM Hastalar	Sağlıklı Kontrol Grup
VKE	r	0,627**	0,166	0,019
	p	0,0001	0,389	0,923
İL-34	r	-0,252	0,043	-0,078
	p	0,187	0,826	0,689
TNF- α	r	-0,185	0,439*	0,150
	p	0,338	0,017	0,437
GADA-65 IgG	r	-0,208	-0,142	0,015
	p	0,278	0,464	0,940
GADA-65 IgM	r	0,404*	-0,089	0,004
	p	0,030	0,645	0,986
Adiponektin	r	-0,178	-0,653**	0,233
	p	0,356	0,0001	0,224
Ghrelin	r	0,136	-0,259	0,052
	p	0,483	0,174	0,788
* Korelasyon 0,05 düzeyinde anlamlıdır ** Korelasyon 0,01'de yüksek düzeyde anlamlıdır				

4.8.2. Çalışma gruplarının serum İL-37 düzeyleri ile yaş/ cinsiyet arasındaki ilişkiler

(a) Çalışma gruplarında, serum İL-37 düzeyleri ile farklı yaş aralıkları arasında ilişkiler değerlendirildiğinde, [Çizelge 4.13]:

Obez T2DM hasta grubu içinde: ortalama serum İL-37 düzeyleri <40 yaş grubunda $4,124 \pm 2,022$ pg/ml; 40-49 yaş arasında $5,390 \pm 3,188$ pg/ml; 50-59 yaş aralığında $7,919 \pm 3,438$ pg/ml ve ≥ 60 yaş grubunda $6,373 \pm 4,560$ pg/ml olarak, birbirine yakın değerlerde ölçülmüştür. Obez T2DM hastalarda ölçülen ortalama serum İL-37 düzeyi 50-59 yaş aralığında en yüksek ve <40 yaş aralığında en düşük bulunmuştur. Obez T2DM hastalarda serum İL-37 düzeyleri ile yaş aralıkları arasında anlamlı bir bağıntı gözlenmemiştir.

Obez olmayan T2DM hasta grubu içinde: ortalama serum İL-37 düzeyleri <40 yaş grubunda $1,666 \pm 0,305$ pg/ml; 40-49 yaş aralığında $1,811 \pm 0,494$ pg/ml; 50-59 yaş aralığında $1,846 \pm 0,476$ pg/ml ve ≥ 60 yaş grubunda $1,968 \pm 0,393$ pg/ml olarak ölçülmüştür ve görüldüğü gibi obez olmayan T2DM hasta grubunda ortalama serum İL-37 düzeyleri farklı yaş gruplarında birbirine yakındır. Obez olmayan T2DM hastalarda ölçülen ortalamaları serum İL-37 düzeyi ≥ 60 yaş grubunda en yüksek ve <40 yaş aralığında en düşük bulunmuştur. Obez olmayan T2DM hastalarda serum İL-37 düzeyleri ile yaş aralıkları arasında anlamlı bir bağıntı gözlenmemiştir.

(b) Çalışma gruplarında, serum İL-37 düzeyleri ile cinsiyet arasında ilişkili değerlendirildiğinde:

Ortalama serum İL-37 düzeyi, obez T2DM hasta grubu içinde; erkeklerde $5,099 \pm 3,223$ pg/ml; kadınlarda $6,056 \pm 3,646$ pg/ml olarak, birbirine yakın değerlerde ölçülmüştür. Obez T2DM hastalarda serum İL-37 düzeyleri açısından kadın ve erkek arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir.

Ortalama serum İL-37 düzeyi obez olmayan T2DM hasta grubu içinde; erkek hastalarda $1,845 \pm 0,458$ pg/ml, kadın hastalarda $1,856 \pm 0,390$ pg/ml olarak, birbirine yakın değerlerde ölçülmüştür. Obez olmayan T2DM hastalarda serum İL-37 düzeyleri açısından kadın ve erkek arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir.

4.8.3. Çalışma gruplarının serum İL-34 düzeyleri ile çalışmada incelenen diğer parametreler arasındaki ilişkiler

Çalışmada gruplarında ölçülen ortalama serum İL-34 düzeyleri ile çalışmada incelenen diğer immünolojik parametreler arasında herhangi anlamlı bir bağıntı gözlenmemiştir, [Çizelge 4.14].

Çizelge 4.14. Çalışma gruplarının İL-34 düzeyleri ve çalışmada incelenen diğer parametreler arasındaki ilişkiler

Karşılaştırılan Diğer Parametreler		Serum İL-34 Düzeyi ile İlişkiler		
		Obez T2DM Hastalar	Obez Olmayan T2DM Hastalar	Sağlıklı Kontrol Grubu
VKE	r	0,014	0,177	0,085
	p	0,943	0,359	0,663
İL-37	r	-0,252	0,043	-0,078
	p	0,187	0,826	0,689
TNF- α	r	-0,206	-0,206	-0,242
	p	0,283	0,284	0,207
GADA-65 IgG	r	0,050	-0,021	0,057
	p	0,795	0,916	0,769
GADA-65 IgM	r	-0,118	-0,065	-0,188
	p	0,541	0,737	0,330
Adiponektin	r	0,297	-0,053	-0,176
	p	0,118	0,785	0,361
Ghrelin	r	0,224	0,169	0,320
	p	0,244	0,380	0,090

4.8.4. Çalışma gruplarının serum İL-34 düzeyleri ile yaş/cinsiyet arasındaki ilişkiler

(a) Çalışma gruplarında, serum İL-34 düzeyleri ile farklı yaş aralıkları arasında ilişkiler değerlendirildiğinde:

Obez T2DM hasta grubu içinde; ortalama serum İL-34 düzeyleri, <40 yaş aralığında $45,585 \pm 7,608$ pg/ml; 40-49 yaş arasında $47,022 \pm 11,365$ pg/ml; 50-59 yaş aralığında $48,850 \pm 15,465$ pg/ml; ≥ 60 yaş grubunda ise $37,586 \pm 3,952$ pg/ml olarak, birbirine yakın değerlerde ölçülmüştür. Obez T2DM hastalarında ölçülen ortalama serum İL-34 düzeyi 50-59 yaş aralığında en yüksek ve ≥ 60 yaş aralığında en düşük bulunmuştur. Obez T2DM hastalarda serum İL-34 düzeyleri ile yaş aralıkları arasında anlamlı bir bağıntı gözlenmemiştir, [Çizelge 4.15].

Obez olmayan T2DM hasta grubu içinde; ortalama serum İL-34 düzeyleri, <40 yaş aralığında $18,290 \pm 4,587$ pg/ml; 40-49 yaş arasında $17,240 \pm 5,578$ pg/ml; 50-59 yaş aralığında $19,161 \pm 7,271$ pg/ml ve ≥ 60 yaş grubunda $18,502 \pm 4,829$ pg/ml olarak, birbirine yakın değerlerde ölçülmüştür. Obez olmayan T2DM hastalarında ölçülen ortalama serum İL-34 düzeyi 50-59 yaş aralığında en yüksek ve 40-49 yaş aralığında en düşük bulunmuştur. Obez olmayan T2DM hastalarda serum İL-34 düzeyleri ile yaş aralıkları arasında anlamlı bir bağıntı gözlenmemiştir, [Çizelge 4.15].

(b) Çalışma gruplarında, serum İL-34 düzeyleri ile cinsiyet arasında ilişkili değerlendirildiğinde:

Obez T2DM hasta grubu içinde, ortalama serum İL-34 düzeyi; erkek hastalarda ($47,211 \pm 14,189$ pg/ml) kadın hastalara ($44,125 \pm 10,185$ pg/ml) göre daha yüksek ölçülmekle birlikte obez T2DM hastalarda serum İL-34 düzeyleri açısından kadın ve erkek arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir.

Obez olmayan T2DM hasta grubu içinde, ortalama serum İL-34 düzeyi, hasta grubu içinde; erkek hastalarda ($20,526 \pm 4,940$ pg/ml) kadın hastalara ($16,516 \pm 5,475$ pg/ml) göre daha yüksek ölçülmüş ve obez olmayan T2DM hastalarda serum İL-34 düzeyleri açısından kadın ve erkek hastalar arasında **anlamlı bir fark** saptanmıştır ($p=0,049$).

4.8.5. Çalışma gruplarının serum TNF- α düzeyleri ile çalışmada incelenen diğer parametreler arasındaki ilişkiler

Çalışma gruplarının serum TNF- α düzeyleri ile çalışmada incelenen diğer parametreler arasında bir takım ilişkiler saptanmıştır:

Obez olmayan T2DM hastalarda, serum TNF- α düzeyleri ile serum İL-37 düzeyleri arasında **anlamlı doğrudan, ancak zayıf** bir bağlantı (korelasyon) bulunmuştur ($p=0,017$; $r=0,439$). Ancak obez olmayan T2DM hastalarda, serum TNF- α düzeyleri ile, serum İL-37 düzeyi dışında, diğer incelenen parametreler arasında anlamlı bir bağlantı saptanmamıştır. Obez T2DM hastalarda ve sağlıklı kontrol grubunda ortalama serum TNF- α düzeyleri ile aşağıdaki tabloda verilen ve bu çalışmada incelenen diğer immünolojik parametreler arasında herhangi bir anlamlı bağlantı gözlenmemiştir, [Çizelge 4.16].

Çizelge 4.16. Çalışma gruplarının serum TNF- α düzeyleri ve çalışmada incelenen diğer parametreler arasındaki ilişkiler

Karşılaştırılan Diğer Parametreler		Serum TNF- α Düzeyi ile İlişkiler		
		Obez T2DM Hastalar	Obez Olmayan T2DM Hastalar	Sağlıklı Kontrol Grubu
VKE	r	-0,008	0,124	-0,284
	p	0,969	0,523	0,136
İL-37	r	-0,185	0,439*	0,150
	p	0,338	0,017	0,437
İL-34	r	-0,206	-0,206	-0,242
	p	0,283	0,284	0,207
GADA-65 IgG	r	0,165	0,204	-0,107
	p	0,393	0,288	0,580
GADA-65 IgM	r	-0,059	-0,107	-0,072
	p	0,760	0,581	0,712
Adiponektin	r	-0,205	-0,336	-0,014
	p	0,287	0,075	0,943
Ghrelin	r	0,218	-0,314	-0,120
	p	0,256	0,098	0,534
*Korelasyon 0,05 düzeyinde anlamlıdır				
**Korelasyon 0,01'de yüksek düzeyde anlamlıdır				

4.8.6. Çalışma gruplarının serum TNF- α düzeyleri ile yaş/cinsiyet arasındaki ilişkiler

(a) Çalışma gruplarında, serum TNF- α düzeyleri ile farklı yaş aralıkları arasındaki ilişkiler değerlendirildiğinde:

Obez T2DM hasta grubu içinde; ortalama serum TNF- α düzeyleri, <40 yaş aralığında $27,350 \pm 6,343$ pg/ml; 40-49 yaş arasında $31,526 \pm 6,862$ pg/ml; 50-59 yaş aralığında $29,407 \pm 6,859$ pg/ml; ≥ 60 yaş grubunda ise $27,269 \pm 5,044$ pg/ml olarak, birbirine yakın değerlerde ölçülmüştür. Obez T2DM hastalarında ölçülen ortalama serum TNF- α düzeyi 40-49 yaş aralığında en yüksek ve ≥ 60 yaş aralığında en düşük bulunmuştur. Obez T2DM hastalarda serum TNF- α düzeyleri ile yaş aralıkları arasında anlamlı bir bağıntı gözlenmemiştir, [Çizelge 4.17].

Obez olmayan T2DM hasta grubu içinde; ortalama serum TNF- α düzeyleri, <40 yaş aralığında $13,658 \pm 3,664$ pg/ml; 40-49 yaş arasında $18,647 \pm 2,401$ pg/ml; 50-59 yaş aralığında $15,899 \pm 4,750$ pg/ml; ≥ 60 yaş grubunda ise $18,487 \pm 4,032$ pg/ml olarak, birbirine yakın değerlerde ölçülmüştür. Obez olmayan T2DM hastalarında ölçülen ortalama serum TNF- α düzeyleri 40-49 yaş aralığında en yüksek ve <40 yaş aralığında en düşük bulunmuştur. Obez olmayan T2DM hastalarda serum TNF- α düzeyleri ile yaş aralıkları arasında anlamlı bir bağıntı gözlenmemiştir, [Çizelge 4.17].

(b) Çalışma gruplarında, serum TNF- α düzeyleri ile cinsiyet arasındaki ilişkiler değerlendirildiğinde:

Obez T2DM hasta grubu içinde, ortalama serum TNF- α düzeyi erkeklerde ($28,466 \pm 7,218$ pg/ml) kadınlara ($30,290 \pm 5,568$ pg/ml) göre **daha düşük** bulunmuştur ancak obez T2DM hastalarda ortalama serum TNF- α düzeyi açısından kadın ve erkek arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Obez olmayan T2DM hasta grubu içinde; ortalama serum TNF- α düzeyi, erkeklerde ($15,885 \pm 4,305$ pg/ml) kadınlara ($17,807 \pm 4,122$ pg/ml) göre **daha düşük** bulunmuştur. Obez olmayan T2DM hastalarda serum TNF- α düzeyi açısından kadın ve erkek arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Üç çalışma grubundaki **erkek** denekler serum TNF- α düzeyleri açısından karşılaştırıldığında, gruplar arasında **anlamlı bir fark** saptanmıştır ($p<0,0001$): Erkek denekler arasında serum TNF- α düzeyleri, obez T2DM hastalarda en yüksek, sağlıklı kontrol grubunda en düşüktür. Yine üç çalışma grubundaki **kadın** denekler serum TNF- α düzeyleri açısından karşılaştırıldığında da, gruplar arasında **anlamlı bir fark** bulunmuştur ($p<0,0001$): Kadın denekler arasında serum TNF- α düzeyleri, obez T2DM hastalarda en yüksek, sağlıklı kontrol grubunda en düşüktür, [Çizelge 4.17].

Çizelge 4.17. Çalışma gruplarının serum TNF- α düzeyleri ile yaş/cinsiyet arasındaki ilişkiler

Ortalama Serum TNF- α Düzeyi								p
		Obez T2DM Hastalar		Obez Olmayan T2DM Hastalar		Sağlıklı Kontrol Grubu		
		N	TNF- α (pg/ml)	N	TNF- α (pg/ml)	N	TNF- α (pg/ml)	
Yaş (yıl)	<40	3	27,350±6,343	5	13,658±3,664	12	4,069±1,338	0,0001 *
	40-49	9	31,526±6,862	5	18,647±2,401	16	3,875±1,016	0,0001 *
	50-59	11	29,407±6,859	9	15,899±4,750	1	3,039± 1.012	0,0001 *
	≥60	6	27,269±5,044	10	18,487±4,032	0	-	0,0001 *
	P değeri		0,599		0,125		0,677	
Cinsiyet	Erkek	14	28,466±7,218	14	15,885±4,305	14	4,057±1,139	0,0001 *
	Kadın	15	30,290±5,568	15	17,807±4,122	15	3,805±1,162	0,0001 *
	P değeri		0,451		0,230		0,561	
* 0,05'te ANOVA testi kullanılarak ikiden fazla bağımsız ortalama arasında anlamlı fark								
# 0,05'te Student-t-testi kullanılarak iki bağımsız ortalama arasındaki anlamlı fark								

4.8.7. Çalışma gruplarının serum GADA-65 IgG düzeyleri ve çalışmada incelenen diğer parametreler arasındaki ilişkiler

Obez ve obez olmayan T2DM hastalarda, serum GADA-65 IgG düzeyleri ile aşağıdaki tabloda verilen ve bu çalışmada incelenen diğer immünolojik parametreler arasında herhangi anlamlı bir bağlantı saptanmamıştır. Sadece sağlıklı kontrol grubunda serum GADA-65 IgG düzeyleri ile VKE değerleri arasında yüksek düzeyde **anlamlı doğrudan, ancak zayıf korelasyon** bulunmuştur ($p=0,009$; $r=0,479$), [Çizelge 4.18].

Çizelge 4.18. Çalışma gruplarının serum GADA-65 IgG düzeyleri ve çalışmada incelenen diğer parametreler arasındaki ilişkiler

Karşılaştırılan Diğer Parametreler		Serum GADA-65 IgG Düzeyi ile İlişkiler		
		Obez T2DM Hastalar	Obez Olmayan T2DM Hastalar	Sağlıklı Kontrol Grubu
VKE	r	-0,104	0,004	0,479**
	p	0,593	0,983	0,009
İL-37	r	-0,208	-0,142	0,015
	p	0,278	0,464	0,940
İL-34	r	0,050	-0,021	0,057
	p	0,795	0,916	0,769
TNF- α	r	0,165	0,204	-0,107
	p	0,393	0,288	0,580
GADA-65 IgM	r	-0,163	-0,101	-0,231
	p	0,397	0,600	0,227
Adiponektin	r	-0,027	0,288	0,124
	p	0,888	0,130	0,521
Ghrelin	r	0,182	0,071	-0,321
	p	0,344	0,714	0,089
*Korelasyon 0,05 düzeyinde anlamlıdır **Korelasyon 0,01'de yüksek düzeyde anlamlıdır				

4.8.8. Çalışma gruplarının serum GADA-65 IgG düzeyleri ile yaş/cinsiyet arasındaki ilişki

(a) Çalışma gruplarında, serum GADA-65 IgG düzeyleri ile farklı yaş aralıkları arasında ilişkiler değerlendirildiğinde:

Obez T2DM hasta grubu içinde: ortalama serum GADA-65 IgG düzeyleri, <40 yaş grubunda $8,433 \pm 1,198$ pg/ml; 40-49 yaş arasında $7,581 \pm 1,550$ pg/ml; 50-59 yaş aralığında $7,432 \pm 1,292$ pg/ml ve ≥ 60 yaş grubunda $7,361 \pm 1,486$ pg/ml olarak, birbirine yakın değerlerde ölçülmüştür. Obez T2DM hasta grubu içinde; ortalama serum GADA-65 IgG düzeyi <40 yaş aralığında en yüksek ve <60 yaş aralığında en düşük bulunmuştur. Obez T2DM hastalarda serum GADA-65 IgG düzeyleri ile yaş aralıkları arasında anlamlı bir ilişkili gözlenmemiştir, [Çizelge 4.19].

Obez olmayan T2DM hasta grubu içinde: ortalama serum GADA-65 IgG düzeyleri, <40 yaş grubunda $15,017 \pm 1,500$ pg/ml; 40-49 yaş aralığında $19,265 \pm 4,743$ pg/ml; 50-59 yaş aralığında $16,573 \pm 3,345$ pg/ml ve ≥ 60 yaş grubunda $17,405 \pm 3,266$ pg/ml olarak, birbirine yakın değerlerde ölçülmüştür. Obez olmayan T2DM hastalarda ortalama serum GADA-65 IgG düzeyi 40-49 yaş grubunda en yüksek ve <40 yaş aralığında en düşük bulunmuştur. Obez olmayan T2DM hastaların serum GADA-65 IgG düzeyleri ile yaş aralıkları arasında anlamlı bir ilişkili gözlenmemiştir, [Çizelge 4.19].

(b) Çalışma gruplarında, serum GADA-65 IgG (pg/ml) düzeyleri ile cinsiyet arasında ilişkili değerlendirildiğinde:

Obez T2DM hasta grubu içinde; ortalama serum GADA-65 IgG düzeyi, erkek hastalarda $7,689 \pm 1,512$ pg/ml; kadın hastalarda ise $7,453 \pm 1,265$ pg/ml olarak, birbirine yakın değerlerde ölçülmüştür. Obez T2DM hastalarda serum GADA-65 IgG düzeyleri açısından kadın ile erkek arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Obez olmayan T2DM hasta grubu içinde; ortalama serum GADA-65 IgG düzeyi, erkek hastalarda $16,901 \pm 3,802$ pg/ml, kadın hastalardan $17,200 \pm 3,212$ pg/ml daha düşük olduğu bulunmuştur. Obez olmayan T2DM hastalarda serum GADA-65 IgG düzeyleri açısından kadın ile erkek arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır.

4.8.9. Çalışma gruplarının GADA-65 IgM düzeyleri ile çalışmada incelenen diğer parametreler arasındaki ilişkiler

Serum GADA-65 IgM düzeyleri ile çalışmada incelenen diğer bazı immünolojik parametreler arasında anlamlı korelasyonlar gözlenmiştir:

Obez T2DM hastalarda, serum GADA-65 IgM düzeyleri ile **VKE** değerleri arasında yüksek derecede **anlamlı doğrudan korelasyon** bulunmuştur ($p=0,0001$; $r= 0,633$). Yine obez T2DM çalışma grubunda, serum GADA-65 IgM düzeyleri ile serum **İL-37** düzeyleri arasında da **anlamlı doğrudan korelasyon** olduğu bulunmuştur ($p=0,030$; $r= 0,404$). Bu bağıntılar dışında, obez olmayan T2DM hastalarda ve sağlıklı kontrollerde ortalama serum GADA-65 IgM düzeyleri ile aşağı tabloda verilen ve bu çalışmada incelenen diğer immünolojik parametreler arasında herhangi bir anlamlı bağıntı saptanmamıştır, [Çizelge 4.20].

Çizelge 4.20. Çalışma gruplarında GADA-65 IgM düzeyleri ve çalışmada incelenen diğer parametreler arasındaki ilişkiler

Karşılaştırılan Diğer Parametreler		Serum GADA-65 IgM Düzeyi ile İlişkiler		
		Obez-T2DM Hastalar	Obez Olmayan T2DM Hastalar	Sağlıklı Kontrol Grubu
VKE	r	0,633**	0,051	-0,014
	p	0,0001	0,791	0,943
İL-37	r	0,404*	-0,089	0,004
	p	0,030	0,645	0,986
İL-34	r	-0,118	-0,065	-0,188
	p	0,541	0,737	0,330
TNF-α	r	-0,059	-0,107	-0,072
	p	0,760	0,581	0,712
GADA-65 IgG)	r	-0,163	-0,101	-0,231
	p	0,397	0,600	0,227
Adiponektin	r	0,020	-0,053	-0,137
	p	0,916	0,784	0,479
Ghrelin	r	-0,015	-0,134	0,167
	p	0,940	0,489	0,387
*Korelasyon 0,05 düzeyinde anlamlıdır				
**Korelasyon 0,01'de yüksek düzeyde anlamlıdır				

4.8.10. Çalışma gruplarının serum GADA-65 IgM düzeyleri ile yaş/cinsiyet arasındaki ilişki

(a) Çalışma gruplarında, serum GADA-65 IgM düzeyleri ile farklı yaş aralıkları arasında ilişkili değerlendirildiğinde:

Obez T2DM hasta grubu içinde; ortalama serum GADA-65 IgM düzeyleri, <40 yaş grubunda $2,261 \pm 0,403$ pg/ml; 40-49 yaş arasında $4,891 \pm 2,928$ pg/ml; 50-59 yaş aralığında $5,200 \pm 1,966$ pg/ml ve ≥ 60 yaş grubunda $4,003 \pm 1,604$ pg/ml olarak, birbirine yakın değerlerde ölçülmüştür. Obez T2DM hastalarda ölçülen ortalama serum GADA-65 IgM düzeyi 40-49 yaş aralığında en yüksek ve <40 yaş aralığında en düşük bulunmuştur. Obez T2DM hastalarda serum GADA-65 IgM düzeyleri ile yaş aralıkları arasında anlamlı bir ilişkili gözlenmemiştir, [Çizelge 4.21].

Obez olmayan T2DM hasta grubu içinde; ortalama serum GADA-65 IgM düzeyleri, <40 yaş grubunda $3,935 \pm 0,641$ pg/ml; 40-49 yaş aralığında $3,207 \pm 1,214$ pg/ml; 50-59 yaş aralığında $3,418 \pm 1,594$ pg/ml ve ≥ 60 yaş grubunda $3,248 \pm 1,397$ pg/ml olarak, birbirine yakın değerlerde ölçülmüştür. Obez olmayan T2DM hastalarda, ortalama serum GADA-65 IgM düzeyi <40 yaş grubunda en yüksek ve 40-49 yaş aralığında en düşük bulunmuştur. Obez olmayan T2DM hastaların serum GADA-65 IgM düzeyleri ile yaş aralıkları arasında anlamlı bir ilişkili gözlenmemiştir, [Çizelge 4.21].

(b) Çalışma gruplarında, serum GADA-65 IgM (pg/ml) düzeyleri ile cinsiyet arasında ilişkili değerlendirildiğinde:

Obez T2DM hasta grubu içinde; ortalama serum GADA-65 IgM düzeyi, kadın hastalarda $5,462 \pm 2,613$ pg/ml erkek hastalardan $3,578 \pm 1,312$ pg/ml daha yüksek bulunmuştur. Obez T2DM hastalarda serum GADA-65 IgM düzeyleri açısından kadın ve erkek arasında **anlamlı bir fark** saptanmıştır: Kadınların serum GADA-65 IgM düzeyleri daha yüksektir ($p=0,022$).

Obez olmayan T2DM hasta grubu içinde; ortalama serum GADA-65 IgM düzeyi, kadın hastalarda $3,962 \pm 1,235$ pg/ml erkek hastalardan $2,823 \pm 1,128$ pg/ml yüksek gösterilmiştir. Obez olmayan T2DM hastalarda ortalama serum GADA-65 IgM düzeyleri açısından kadın ve erkek arasında **anlamlı bir fark** saptanmıştır: Kadınların serum GADA-65 IgM düzeyleri daha yüksektir ($p=0,015$).

Üç çalışma grubundaki **erkek** denekler serum GADA-65 IgM düzeyleri açısından karşılaştırıldığında, gruplar arasında **anlamlı bir fark** saptanmıştır ($p<0,0001$): Erkek denekler arasında serum GADA-65 IgM düzeyleri, obez T2DM hastalarda en yüksek, sağlıklı kontrol grubunda en düşüktür. Yine üç çalışma grubundaki **kadın** denekler serum GADA-65 IgM düzeyleri açısından karşılaştırıldığında da, gruplar arasında **anlamlı bir fark** bulunmuştur ($p<0,0001$): Kadın denekler arasında serum GADA-65 IgM düzeyleri, obez T2DM hastalarda en yüksek, sağlıklı kontrol grubunda en düşüktür, [Çizelge 4.21].

Çizelge 4.21. Çalışma gruplarının serum GADA-65 IgM düzeyleri ile yaş ve cinsiyet arasındaki ilişki

GADA56 IgM (pg/ml)								p
		Obez T2DM Hastalar		Obez Olmayan T2DM Hastalar		Sağlıklı Kontrol Grubu		
		N	GADA56 IgM	N	GADA56 IgM	N	GADA56 IgM	
Yaş (yıl)	<40	3	2,261±0,403	5	3,935±0,641	12	0,945±0,141	0,0001*
	40-49	9	4,891±2,928	5	3,207±1,214	16	0,867±0,141	0,0001*
	50-59	11	5,200±1,966	9	3,418±1,594	1	0,911±0,143	0,0001*
	≥60	6	4,003±1,604	10	3,248±1,397	0	-	0,0001*
	p değeri		0,213		0,797		0,366	
Cinsiyet	Erkek	14	3,578±1,312	14	2,823±1,128	14	0,910±0,144	0,0001*
	Kadın	15	5,462±2,613	15	3,962±1,235	15	0,892±0,142	0,0001*
	p değeri		0,022 #		0,015 #		0,733	

* 0,05'te ANOVA testi kullanılarak ikiden fazla bağımsız ortalama arasında anlamlı fark.
0,05'te Student-t-testi kullanılarak iki bağımsız ortalama arasındaki anlamlı fark

4.8.11. Çalışma gruplarının serum Adiponektin (Acrp 30) düzeyleri ile çalışmada incelenen diğer parametreler arasındaki ilişkiler

Çalışma gruplarında serum Adiponektin (Acrp 30) düzeyleri ile çalışmada incelenen parametreler arasındaki birtakım ilişkiler bulunmuştur:

Obez olmayan T2DM hastalarda serum Adiponektin düzeyleri ile serum **İL-37** düzeyleri arasında ileri düzeyde **anlamlı ters korelasyon** saptanmıştır ($p=0,0001$; $r= -0,653$). Bunun dışında, obez T2DM hastalarda ve sağlıklı kontrollerde serum Adiponektin düzeyleri ile aşağı tabloda verilen ve bu çalışmada incelenen diğer immünolojik parametreler arasında anlamlı bir bağıntı saptanmamıştır, [Çizelge 4.22].

Çizelge 4.22. Çalışma gruplarının serum serum Adiponektin düzeyleri ile çalışmada incelenen diğer parametreler arasındaki ilişkiler

Karşılaştırılan Diğer Parametreler		Serum Adiponektin Düzeyi ile İlişkiler		
		Obez T2DM Hastalar	Obez Olmayan T2DM Hastalar	Sağlıklı Kontrol Grubu
VKE	r	-0,242	-0,367	-0,115
	p	0,205	0,050	0,553
İL-37	r	-0,178	-0,653**	0,233
	p	0,356	0,0001	0,224
İL-34	r	0,297	-0,053	-0,176
	p	0,118	0,785	0,361
TNF- α	r	-0,205	-0,336	-0,014
	p	0,287	0,075	0,943
GADA-65 IgG	r	-0,027	0,288	0,124
	p	0,888	0,130	0,521
GADA-65 IgM	r	0,020	-0,053	-0,137
	p	0,916	0,784	0,479
Ghrelin	r	0,112	0,036	-0,218
	p	0,563	0,853	0,255
*Korelasyon 0,05 düzeyinde anlamlıdır **Korelasyon 0,01'de yüksek düzeyde anlamlıdır				

4.8.12. Çalışma gruplarının serum Adiponektin düzeyleri ile yaş/cinsiyet arasındaki ilişkiler

(a) Çalışma gruplarında, serum Adiponektin düzeyleri ile farklı yaş aralıkları arasında ilişkili değerlendirildiğinde:

Obez T2DM hasta grubu içinde; ortalama serum Adiponektin düzeyleri, <40 yaş grubunda $12,823 \pm 0,181$ pg/ml; 40-49 yaş aralığında $12,809 \pm 0,305$ pg/ml; 50-59 yaş aralığında $12,786 \pm 0,280$ pg/ml ve ≥ 60 yaş grubunda $12,880 \pm 0,374$ pg/ml olarak, birbirine yakın değerlerde ölçülmüştür. Obez T2DM hastalarda ölçülen ortalama serum Adiponektin düzeyi <60 yaş aralığında en yüksek ve 50-59 yaş aralığında en düşük bulunmuştur. Obez T2DM hastalarda serum Adiponektin düzeyleri ile yaş aralıkları arasında anlamlı bir bağıntı gözlenmemiştir, [Çizelge 4.23].

Obez olmayan T2DM hasta grubu içinde; ortalama serum Adiponektin düzeyleri, <40 yaş grubunda $14,003 \pm 0,103$ pg/ml; 40-49 yaş aralığında $13,832 \pm 0,370$ pg/ml; 50-59 yaş aralığında $13,571 \pm 0,651$ pg/ml ve ≥ 60 yaş grubunda $13,768 \pm 0,426$ pg/ml olarak, birbirine yakın değerlerde ölçülmüştür. Obez olmayan T2DM hastalarda ölçülen ortalamaları serum Adiponektin düzeyi <40 yaş grubunda en yüksek ve 50-59 yaş aralığında en düşük bulunmuştur. Obez olmayan T2DM hastalarda serum Adiponektin düzeyleri ile yaş aralıkları arasında anlamlı bir bağıntı gözlenmemiştir, [Çizelge 4.23].

(b) Çalışma gruplarında, serum Adiponektin düzeyleri ile cinsiyet arasında ilişkili değerlendirildiğinde:

Obez T2DM hasta grubu içinde; ortalama serum Adiponektin düzeyi, erkek hastalarda $12,870 \pm 0,278$ pg/ml; kadın hastalarda ise $12,766 \pm 0,299$ pg/ml olarak, birbirine yakın değerlerde ölçülmüştür. Obez T2DM hastalarda serum Adiponektin düzeyleri açısından kadın ile erkek arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır, [Çizelge 4.23].

Obez olmayan T2DM hasta grubu içinde, ortalama serum Adiponektin düzeyi; erkek hastalarda $13,761 \pm 0,369$ pg/ml, kadın hastalarda $13,756 \pm 0,566$ pg/ml olarak, birbirine yakın değerlerde ölçülmüştür. Obez olmayan T2DM hastalarda serum Adiponektin düzeyleri açısından kadın ile erkek arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır, [Çizelge 4.23].

4.8.13. Çalışma gruplarında Ghrelin düzeyi ve diğer parametreleri arasındaki korelasyon

Çalışma gruplarındaki ortalama Ghrelin düzeyleriyle çalışmada incelenen immünolojik parametreler arasında herhangi bir anlamlı bağıntı bulunamamıştır, [Çizelge 4.24].

Çizelge 4.24 Çalışma gruplarında Ghrelin düzeyi ve diğer çalışmada incelenen parametreleri arasındaki korelasyon

Karşılaştırılan Diğer Parametreler		Serum Ghrelin Düzeyi ile İlişkiler		
		Obez T2DM Hastalar	Obez olmayan T2DM Hastalar	Sağlıklı kontroller
VKE	r	-0,008	-0,099	-0,131
	p	0,967	0,610	0,499
İL-37	r	0,136	-0,259	0,052
	p	0,483	0,174	0,788
İL-34	r	0,224	0,169	0,320
	p	0,244	0,380	0,090
TNF- α	r	0,218	-0,314	-0,120
	p	0,256	0,098	0,534
GADA-65 IgG	r	0,182	0,071	-0,321
	p	0,344	0,714	0,089
GADA-65 IgM	r	-0,015	-0,134	0,167
	p	0,940	0,489	0,387
Adiponektin	r	0,112	0,036	-0,218
	p	0,563	0,853	0,255
*Korelasyon 0,05 düzeyinde anlamlıdır				
**Korelasyon 0,01'de yüksek düzeyde anlamlıdır				

4.8.14. Çalışma gruplarında Serum Ghrelin değerleri ile yaş/cinsiyet arasındaki ilişkiler

(a) Çalışma gruplarında, serum Ghrelin düzeyleri ile farklı yaş aralıkları arasında ilişkili değerlendirildiğinde: [Çizelge 4.25]:

Obez T2DM hasta grubu içinde; ortalama serum Ghrelin düzeyleri, <40 yaş grubunda $12,481 \pm 0,260$ pg/ml; 40-49 yaş arasında $13,265 \pm 0,494$ pg/ml; 50-59 yaş aralığında $13,211 \pm 1,130$ pg/ml ve ≥ 60 yaş grubunda $13,546 \pm 0,603$ pg/ml olarak, birbirine yakın değerlerde ölçülmüştür. Obez T2DM hastalarda ölçülen ortalama serum Ghrelin düzeyi ≥ 60 yaş aralığında en yüksek ve ≥ 40 yaş aralığında en düşük bulunmuştur. Obez T2DM hastalarda serum Ghrelin düzeyleri ile yaş aralıkları arasında anlamlı bir bağıntı gözlenmemiştir, [Çizelge 4.25].

Obez olmayan T2DM hasta grubu içinde; ortalama serum Ghrelin düzeyleri, <40 yaş grubunda $11,978 \pm 0,711$ pg/ml; 40-49 yaş aralığında $11,514 \pm 0,968$ pg/ml; 50-59 yaş aralığında $11,797 \pm 0,621$ pg/ml ve ≥ 60 yaş grubunda $11,649 \pm 0,521$ pg/ olarak, birbirine yakın değerlerde ölçülmüştür. Obez olmayan T2DM hastalarda ölçülen serum Ghrelin düzeyi <40 yaş grubunda en yüksek ve 40-49 yaş aralığında en düşük bulunmuştur. Obez olmayan T2DM hastalarda serum Ghrelin düzeyleri ile yaş aralıkları arasında anlamlı bir bağıntı gözlenmemiştir, [Çizelge 4.25].

(b) Çalışma gruplarında, serum Ghrelin (ng/ml) düzeyleri ile cinsiyet arasında ilişkili değerlendirildiğinde: [Çizelge 4.25]:

Obez T2DM hasta grubu içinde; ortalama serum Ghrelin düzeyi, erkek hastalarda $13,365 \pm 0,570$ pg/ml; kadın hastalarda ise $13,087 \pm 1,007$ pg/ml olarak, birbirine yakın değerlerde ölçülmüştür. Obez T2DM hastalarda serum Ghrelin düzeyleri açısından kadın ile erkek arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Obez olmayan T2DM hasta grubu içinde; ortalama serum Ghrelin düzeyi, erkek hastalarda $11,880 \pm 0,562$ pg/ml, kadın hastalarda $11,587 \pm 0,718$ pg/ml olarak, birbirine yakın değerlerde ölçülmüştür. Obez olmayan T2DM hastalarda ortalama serum Ghrelin düzeyi açısından kadın ile erkek arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır, [Çizelge 4.25].

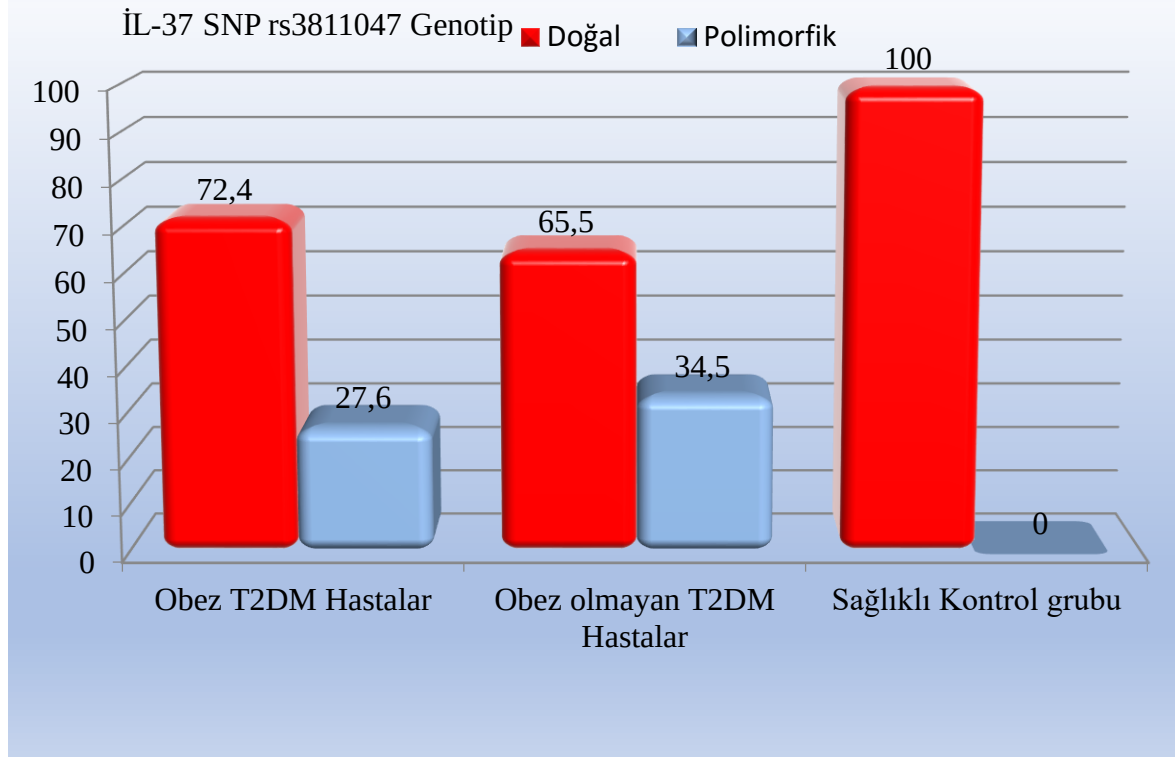
Üç çalışma grubundaki **erkek** denekler serum Ghrelin düzeyleri açısından karşılaştırıldığında, gruplar arasında **anlamlı bir fark** saptanmıştır ($p<0,0001$): Erkek denekler arasında serum Ghrelin düzeyleri, sağlıklı kontrol grubunda en yüksek, obez olmayan T2DM hastalarda en düşüktür. Yine üç çalışma grubundaki **kadın** denekler serum Ghrelin düzeyleri açısından karşılaştırıldığında da, gruplar arasında **anlamlı bir fark** bulunmuştur ($p<0,0001$): Kadın denekler arasında serum Ghrelin düzeyleri, sağlıklı kontrol grubunda en yüksek, obez olmayan T2DM hastalarda en düşüktür, [Çizelge 4.25].

Çizelge 4.25. Çalışma gruplarında Serum Ghrelin değerleri ile yaş/cinsiyet arasındaki ilişkiler

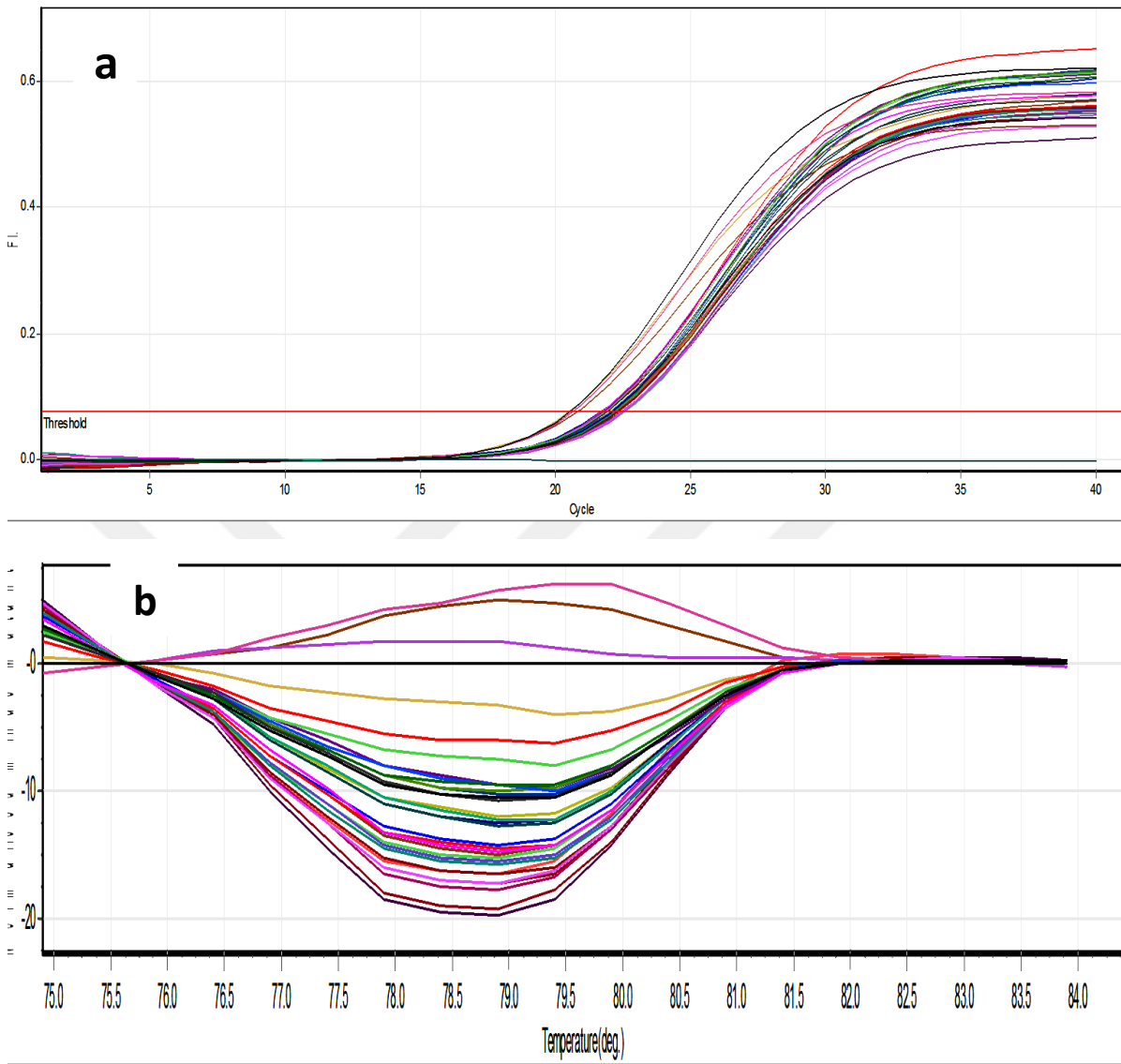
Serum Ghrelin Düzeyi								
		Obez T2DM Hastalar		Obez olmayan T2DM Hastalar		Sağlıklı Kontrol Grubu		P değeri
		N	Ghrelin (ng/ml)	N	Ghrelin (ng/ml)	N	Ghrelin (ng/ml)	
Yaş (yıl)	<40	3	12,481±0,260	5	11,978±0,711	12	15,191±0,712	0,0001*
	40-49	9	13,265±0,494	5	11,514±0,968	16	14,920±0,515	0,0001*
	50-59	11	13,211±1,130	9	11,797±0,621	1	15,081±0,935	0,0001*
	≥60	6	13,546±0,603	10	11,649±0,521	0	-	0,0001*
	P değeri		0,350		0,702		0,512	
Cinsiyet	Erkek	14	13,365±0,570	14	11,880±0,562	14	15,239±0,673	0,0001*
	Kadın	15	13,087±1,007	15	11,587±0,718	15	14,849±0,468	0,0001*
	P değeri		0,374		0,234		0,079	

* 0,05'te ANOVA testi kullanılarak ikiden fazla bağımsız ortalama arasında anlamlı fark.
0,05'te Student-t-testi kullanılarak iki bağımsız ortalama arasındaki anlamlı fark

Çalışmada incelenen üç grup arasında, İL-37 rs 3811047 genotipinin, polimorfik veya doğal genotip olarak görülmesi açısından **anlamlı bir fark** bulunmuştur ($p=0,003$), [Şekil 4.9].

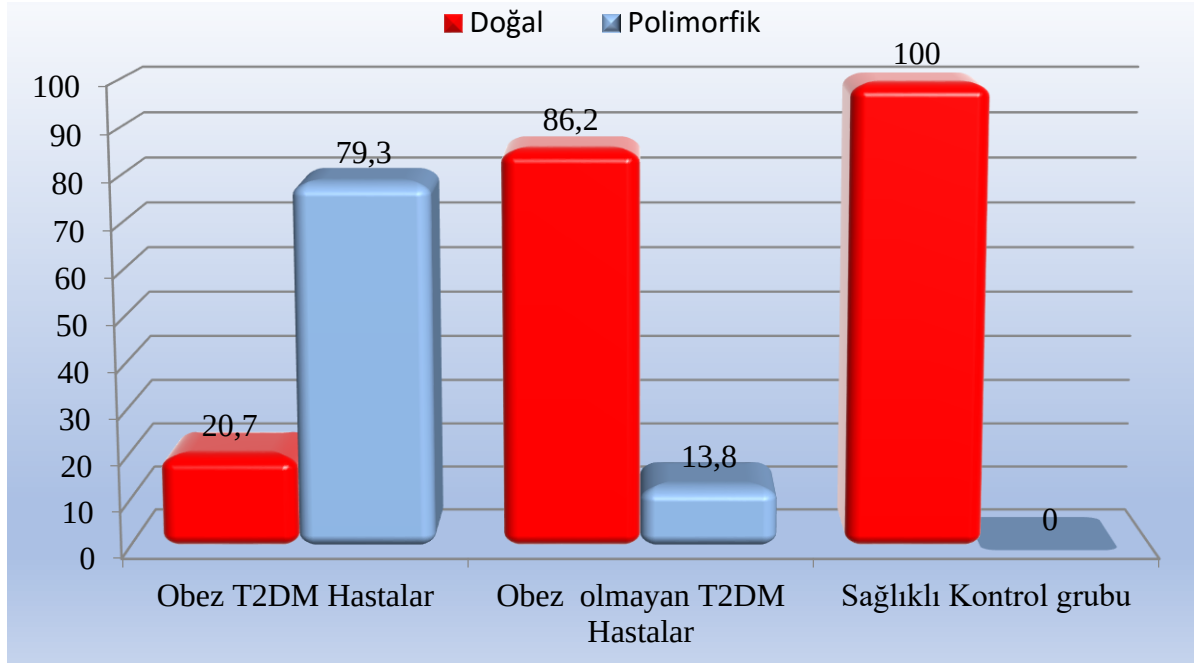


Şekil 4.9. İL-37 rs 3811047 SNP genotipi görülme yüzdesine göre çalışma gruplarının karşılaştırılması: Obez T2DM hastalarda İL-37 rs 3811047 polimorfik genotipinin görülme yüzdesinin (%27,6), doğal genotip yüzdesinden (%72,4) daha az olduğu gösterilmiştir. Obez olmayan T2DM hastalarda da polimorfik genotipin görülme yüzdesi (%34,5) doğal genotip yüzdesinden (%65,5) daha az bulunmuştur. Sağlıklı kontrol grubunda ise polimorfik genotip gözlenmemiştir.

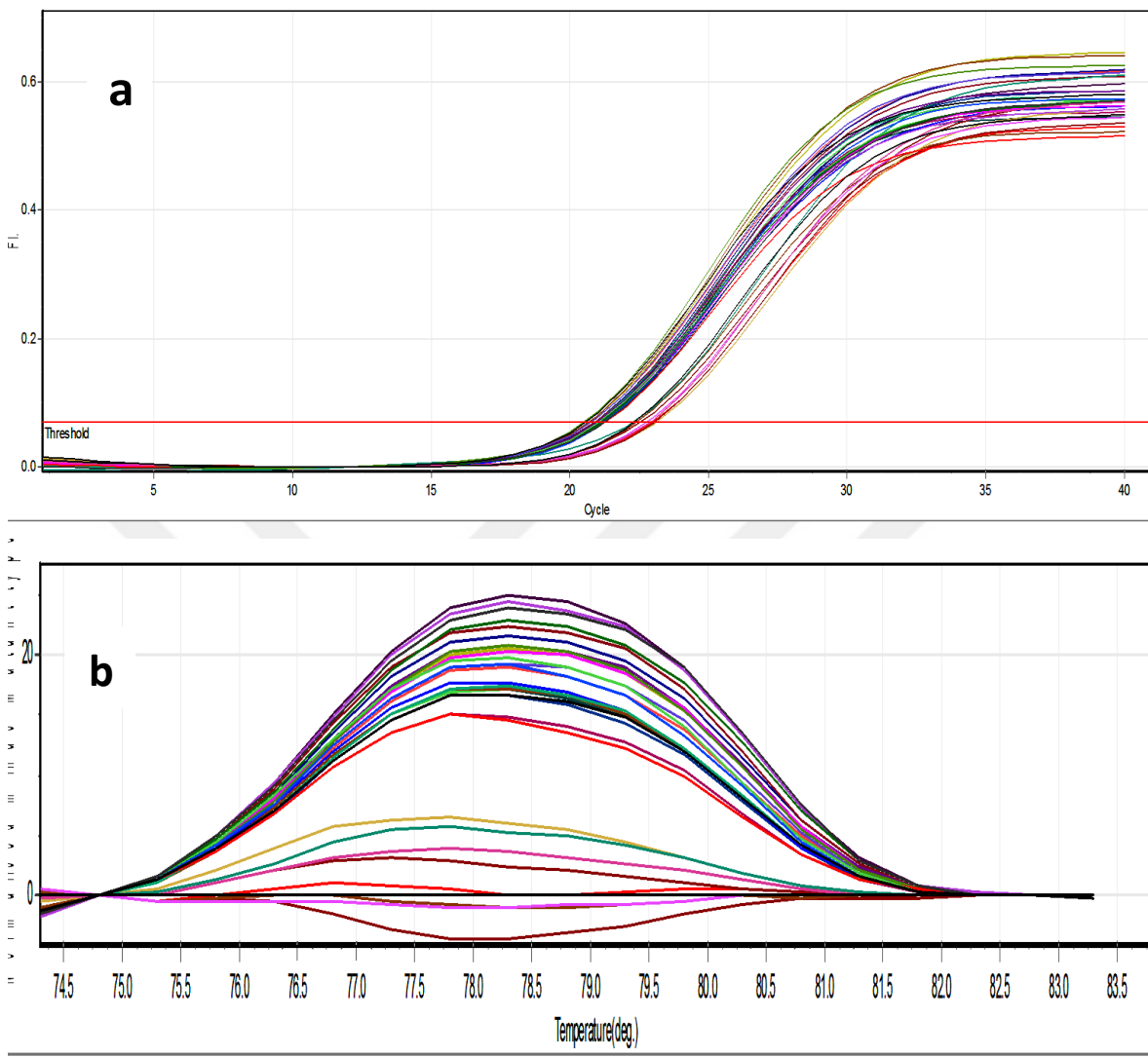


Grafik 4.1. a,b. İL-37 rs 3811047 SNP genotipi için HRM analiz sonucunun değerlendirilmesi: (a) Normalize eğriler, örnek içinde tepkimenin var olup olmadığını göstermektedir. Burada tepkimenin var olduğu görülmektedir. X eksenini siklus sayısını, Y eksenini ise floresan yoğunluğunu göstermektedir. (b) HRM analizinden sonraki türev eğrileri ile doğal tiplerin ve mutasyonların tanımlanması. Bu HRM yöntemi, genetik mutasyonu saptamak için sıcaklıktaki değişimlere dayalı ve kontrole dayalı İL-37 rs 3811047 SNP'nin saptanması için kullanılmıştır. Bu grafikte görülen üç çizgi; üst çizgi; Polimorfik tipi, alt çizgi: Doğal tipi ve orta çizgi: Heterojen tipi göstermektedir. X eksenini siklusların sıcaklığını, Y eksenini ise floresan yoğunluğunu göstermektedir.

Çalışmada incelenen üç grup arasında GAD-65 (GAD-2) rs 2236418 genotipinin, polimorfik veya doğal genotip olarak görülmesi açısından **anlamlı bir fark** bulunmuştur ($p < 0,0001$), [Şekil 4.10].

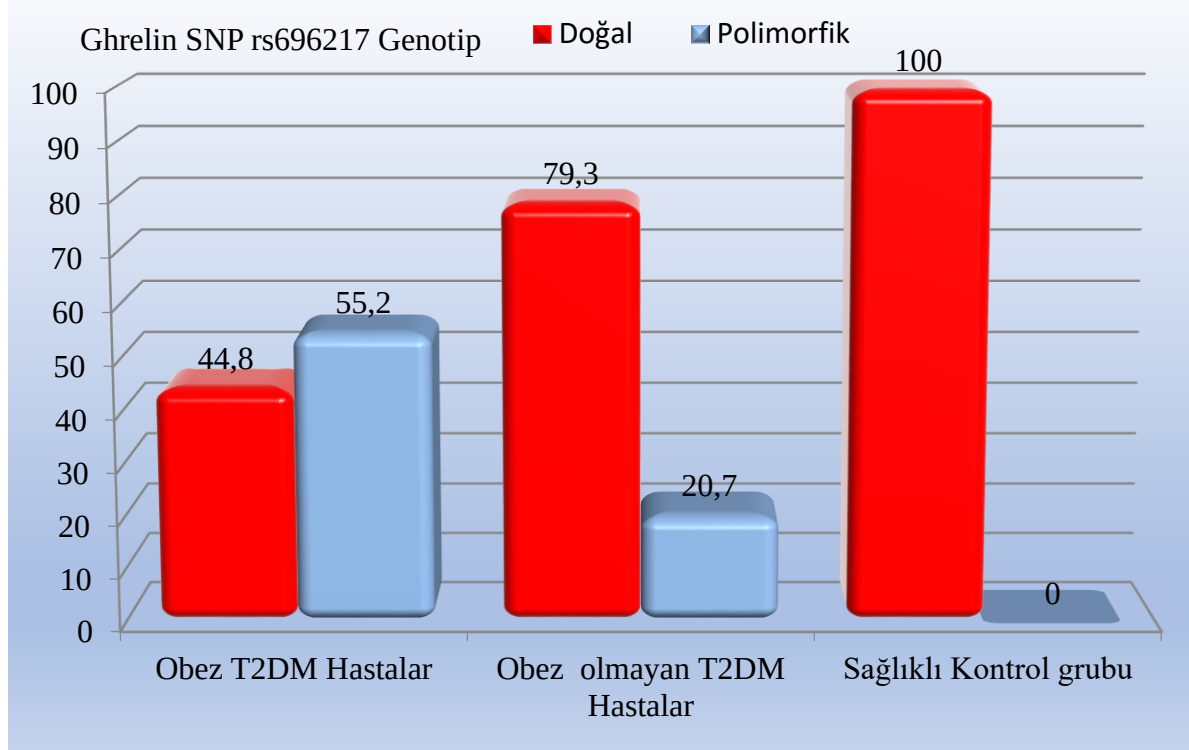


Şekil 4.10. GAD-65 (GAD-2) rs 2236418 SNP genotipi görülme yüzdesine göre çalışma gruplarının karşılaştırılması: GAD-65 (GAD-2) rs 2236418 SNP genotip yüzdesine göre çalışma grupları arasında karşılaştırması yapılmıştır. Obez T2DM hastalarda GAD-65 (GAD-2) rs 2236418 SNP polimorfik genotip yüzdesi (%79,3), doğal genotip yüzdesinden (%20,7) daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Bunu yanına, olmayan T2DM hastalarda GAD-2 rs 2236418 SNP polimorfik genotip yüzdesi (%13,8), doğal genotip yüzdesinden (%86,2) daha düşük bulunmuş olup, sağlıklı kontrol grubunda polimorfik genotip gözlenmemiştir.

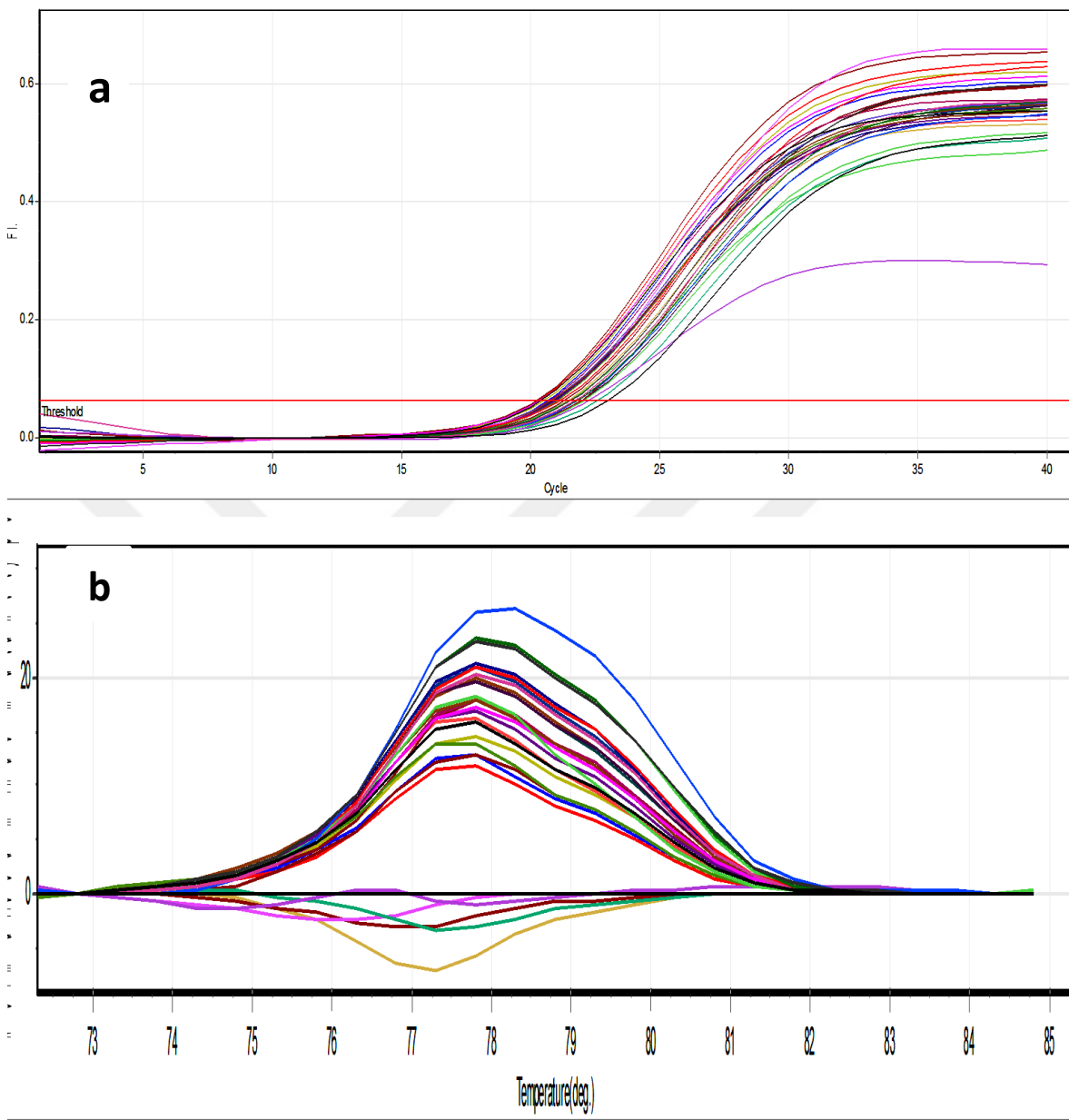


Grafik 4.2. a,b. GAD-65 (GAD-2) rs 2236418 SNP genotipi için HRM analiz sonucunun değerlendirilmesi: (a) Normalize eğriler, örnek içinde tepkimenin var olup olmadığını göstermektedir. Burada tepkimenin var olduğu görülmektedir. X eksenı siklus sayısını, Y eksenı ise flöresan yoğunluğunu göstermektedir. (b) HRM analizinden sonraki türev eğriler ile doğal tiplerin ve mutasyonların tanımlanması. Bu HRM yöntemi, genetik mutasyonu saptamak için sıcaklıktaki değişimlere dayalı ve kontrole dayalı GAD-65 (GAD-2) rs 2236418 SNP'nin saptanması için kullanılmıştır. bu grafikte görülen üç çizgiden; üst çizgi; doğal tipi, alt çizgi: polimorfik tipi ve orta çizgi: Heterojen tipi göstermektedir. X eksenı siklusuların sıcaklığını, Y eksenı ise flöresan yoğunluğunu göstermektedir.

Çalışmada incelenen üç grup arasında GHRL rs 696217 genotipinin, polimorfik veya doğal genotip olarak görülmesi açısından **anlamlı bir fark** bulunmuştur ($p<0,0001$), [Şekil 4.11].

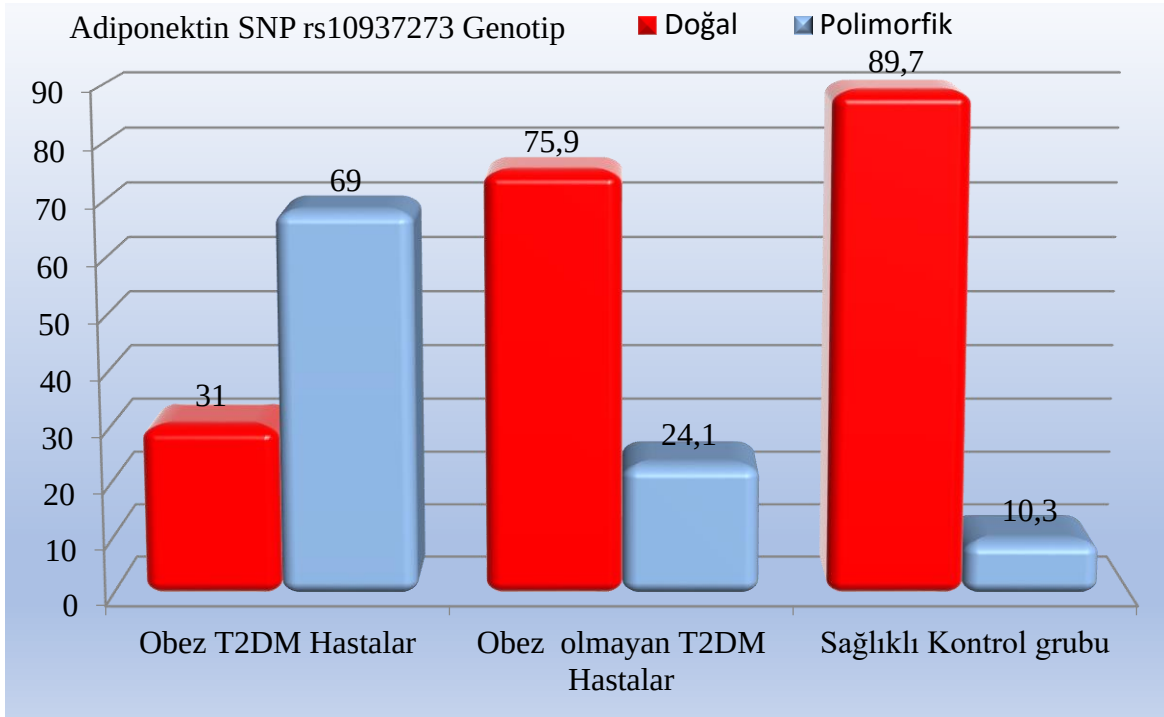


Şekil 4.11. GHRL rs 696217 SNP genotipi görülme yüzdesine göre çalışma gruplarının karşılaştırılması: Obez T2DM hastalarda GHRL rs 696217 SNP polimorfik genotipinin görülme yüzdesinin (%55,2), doğal genotip yüzdesinden (%44,8) yüksek olduğunu gösterilmiştir. Obez olmayan T2DM hastalarda polimorfik genotip (%20,7), doğal genotipten (%79,3) daha düşük bulunmuş olup, sağlıklı kontrol grubunda polimorfik genotip gözlenmemiştir.

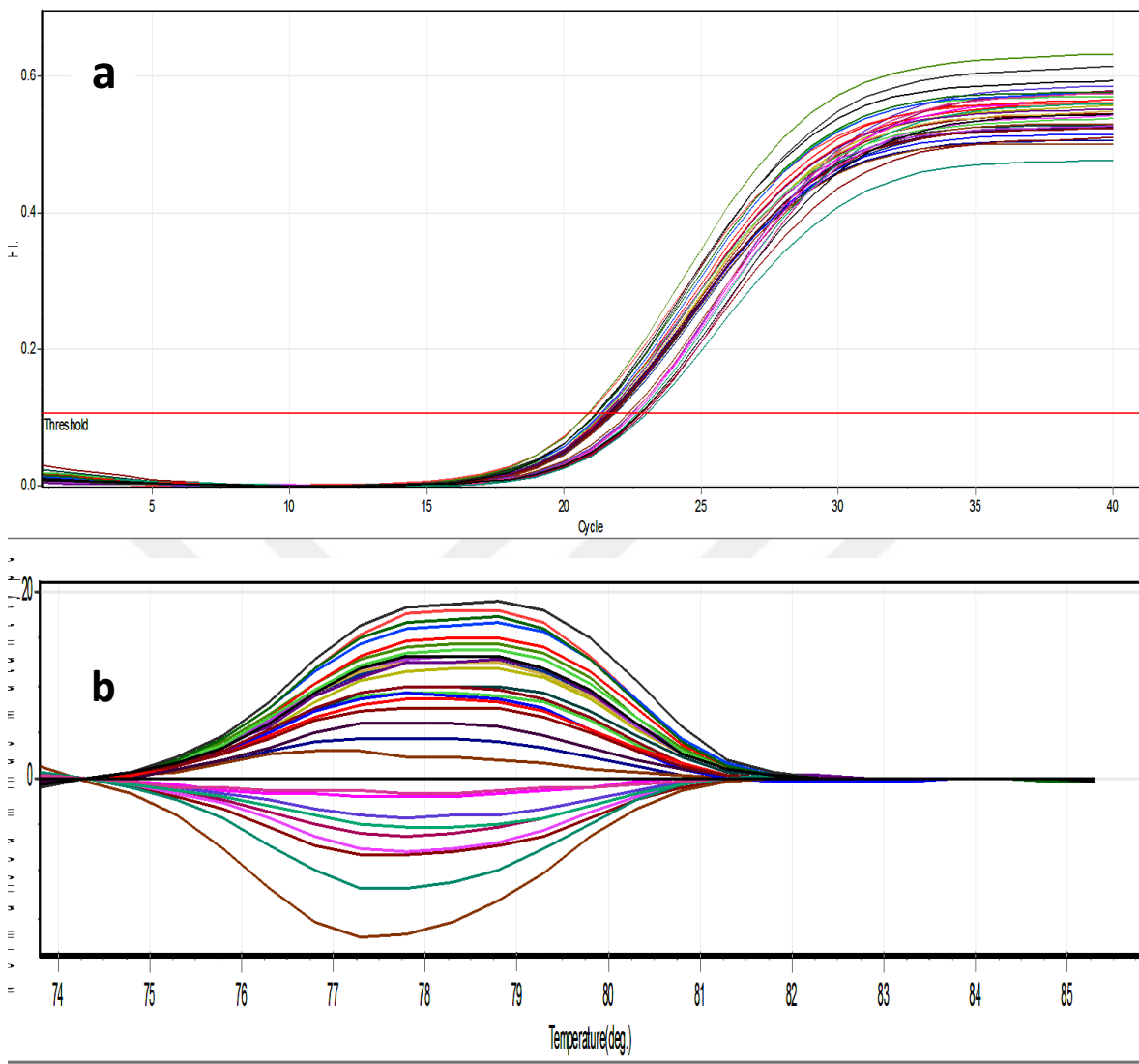


Grafik 4.3. a,b. GHRL rs 696217 SNP genotipi için HRM analiz sonucunun değerlendirilmesi: (a) Normalize eğriler, örnek içinde tepkimenin var olup olmadığını göstermektedir. Burada tepkimenin var olduğu görülmektedir. X eksenini siklus sayısını, Y eksenini ise floresan yoğunluğunu göstermektedir. (b) HRM analizinden sonraki türev eğrileri ile doğal tiplerin ve mutasyonların tanımlanması. Bu HRM yöntemi, genetik mutasyonu saptamak için sıcaklıktaki değişimlere dayalı ve kontrole dayalı GHRL rs 696217 SNP'nin saptanması için kullanılmıştır. Bu grafikte görülen üç çizgi; üst çizgi; doğal tipi, alt çizgi: polimorfik tipi ve orta çizgi: Heterojen tipi göstermektedir. X eksenini siklusların sıcaklığını, Y eksenini ise floresan yoğunluğunu göstermektedir.

Çalışmada incelenen üç grup arasında ADIPOQ rs 10937273 genotipinin, polimorfik veya doğal genotip olarak görülmesi açısından **anlamlı bir fark** bulunmuştur ($p < 0,0001$), [Şekil 4.12].



Şekil 4.12. ADIPOQ rs 10937273 SNP genotipi görülme yüzdesine göre çalışma gruplarının karşılaştırılması: Obez T2DM hastalarda ADIPOQ rs 10937273 SNP polimorfik genotipinin görülme yüzdesinin (%69) doğal genotip yüzdesinden (%31) daha yüksek olduğu görülmüştür. Obez olmayan T2DM hastalarda ise doğal genotip görülme yüzdesi (%75,9) polimorfik genotip yüzdesinden (%24,1) daha yüksek bulunmuştur. Sağlıklı kontrol grubunda da doğal genotip görülme yüzdesi (%89,7) polimorfik genotip yüzdesinden (%10,3) çok daha yüksek bulunmuştur.



Grafik 4.4. a,b. ADIPOQ rs 10937273 SNP genotipi için HRM analiz sonucunun değerlendirilmesi: (a) Normalize eğriler, örnek içinde tepkimenin var olup olmadığını göstermektedir. Burada tepkimenin var olduğu görülmektedir. X eksenini siklus sayısını, Y eksenini ise floresan yoğunluğunu göstermektedir. (b) HRM analizinden sonraki türev eğrileri ile doğal tiplerin ve mutasyonların tanımlanması. Bu HRM yöntemi, genetik mutasyonu saptamak için sıcaklıktaki değişimlere dayalı ve kontrole dayalı ADIPOQ rs 10937273 SNP'nin saptanması için kullanılmıştır. Bu grafikte görülen üç çizgiden; üst çizgi; doğal tipi, alt çizgi: polimorfik tipi ve orta çizgi: Heterojen tipi göstermektedir. X eksenini siklusların sıcaklığını, Y eksenini ise floresan yoğunluğunu göstermektedir.

4.10. Çalışmada serumda incelenen immünolojik parametreler ile gen polimorfizmleri arasındaki ilişkiler

4.10.1. Serum İL-37 düzeyi ile İL- 37 rs 3811047 SNP genotipi görülmesi arasındaki ilişki

Serum İL-37 düzeyi ile İL-37 rs 3811047 SNP genotipi görülmesi arasındaki ilişki incelendiğinde:

Obez T2DM hasta grubu içinde; serum İL-37 düzeyi ile İL-37 geninde doğal veya İL-37 rs 3811047 SNP polimorfik genotip görülmesi arasında istatistiksel olarak fark anlamlı bulunmamıştır. Bunun yanı sıra, obez olmayan T2DM hasta grubu içinde de; serum IL-37 düzeyi ile İL-37 geninde doğal veya İL-37 rs 3811047 SNP polimorfik genotip görülmesi arasında istatistiksel olarak fark anlamlı bulunmamıştır, [Çizelge 4.30].

Üç çalışma grubu arasında, serum İL-37 düzeyi açısından, İL-37 geninde hem doğal genotip hem de İL-37 rs 3811047 SNP polimorfik genotip görülmesine göre karşılaştırılma yapıldığında anlamlı farklar gösterilmiştir (sırası ile $p<0,0001$ ve $p=0,003$), [Çizelge 4.30].

Ancak, hem obez hem de obez olmayan T2DM hasta gruplarında, serum İL-37 düzeyi ve İL-37 rs 3811047 SNP genotipi görülmesi arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Çizelge 4.30. Serum İL-37 düzeyi ile İL- 37 rs 3811047 SNP genotipi arasındaki ilişki

Ortalama Serum İL-37 Düzeyi (pg/ml)				
İL- 37 rs 3811047 SNP genotipi	Obez T2DM Hastalar	Obez Olmayan T2DM Hastalar	Sağlıklı Kontrol Grubu	p değeri
Doğal	5,533±3,504	1,811±0,324	0,777±0,099	0,0001*
Polimorfik	5,755±3,420	1,926±0,566	-	0,003*
p değeri	0,879	0,494	-	
* 0,05'te ANOVA testi kullanılarak ikiden fazla bağımsız ortalama arasında anlamlı fark				
#Students-t-testini 0,05 düzeyinde kullanan iki bağımsız yol arasındaki anlamlı fark				

4.10.2. Serum GADA-65 IgG düzeyi ile GAD-65 (GAD-2) rs 2236418 SNP genotipi görülmesi arasındaki ilişki

Serum GADA-65 IgG düzeyi ile GAD-65 (GAD-2) rs 2236418 SNP genotipi görülmesi arasındaki ilişki incelendiğinde:

Obez T2DM hasta grubu içinde; serum GADA-65 IgG düzeyi ile GAD-65 (GAD-2) geninde doğal veya GAD-65 (GAD-2) rs 2236418 SNP polimorfik genotipi görülmesi arasında istatistiksel olarak fark anlamlı bulunmamıştır. Bunun yanı sıra, obez olmayan T2DM hasta grubu içinde de; serum GADA-65 IgG düzeyi ile GAD-65 (GAD-2) geninde doğal veya GAD-65 (GAD-2) rs 2236418 SNP polimorfik genotipi görülmesi arasında istatistiksel olarak fark anlamlı bulunmamıştır, [Çizelge 4.31].

Üç çalışma grubu arasında, serum GADA-65 IgG düzeyi açısından, GAD-65 (GAD-2) geninde hem doğal genotip hem de GAD-65 (GAD-2) rs 2236418 SNP polimorfik genotip görülmesine göre karşılaştırılma yapıldığında **anlamlı farklar** gösterilmiştir (her ikisi için de $p<0,0001$), [Çizelge 4.31].

Ancak, ancak hem obez hem de obez olmayan T2DM hasta gruplarında serum GADA-65 IgG düzeyi ve GAD-65 (GAD-2) rs 2236418 SNP genotipi görülmesi arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Çizelge 4.31. Serum GADA-65 IgG düzeyi ile GAD-65 (GAD-2) rs2236418 SNP genotipi arasındaki ilişki

Ortalama Serum GADA-65 IgG Düzeyi (pg/ml)				
GAD-65 (GAD-2) rs 2236418 Genotipi	Obez T2DM Hastalar	Obez Olmayan T2DM Hastalar	Sağlıklı Kontrol Grubu	p değeri
Doğal	7,413±1,481	16,786±3,253	3,074±1,097	0,0001*
Polimorfik	7,607±1,371	18,742±4,683	-	0,0001*
p değeri	0,763	0,301		
* 0,05'te ANOVA testi kullanılarak ikiden fazla bağımsız ortalama arasında anlamlı fark				
#Students-t-testini 0,05 düzeyinde kullanan iki bağımsız yol arasındaki anlamlı fark				

4.10.3. Serum GADA-65 IgM düzeyi ile GAD-65 (GAD-2) rs 2236418 SNP genotipi görülmesi arasındaki ilişki

Serum GADA-65 IgM düzeyi ile GAD-65 (GAD-2) rs 2236418 SNP genotipi görülmesi arasındaki ilişki incelendiğinde:

Obez T2DM hasta grubu içinde; serum GADA-65 IgM düzeyi ile GAD-65 (GAD-2) geninde doğal veya GAD-65 (GAD-2) rs 2236418 SNP polimorfik genotipi görülmesi arasında istatistiksel olarak fark anlamlı bulunmamıştır. Bunun yanı sıra, obez olmayan T2DM hasta grubu içinde de; serum GADA-65 IgM düzeyi ile GAD-65 (GAD-2) geninde doğal veya GAD-65 (GAD-2) rs 2236418 SNP polimorfik genotipi görülmesi arasında istatistiksel olarak fark anlamlı bulunmamıştır, [Çizelge 4.32].

Üç çalışma grubu arasında, GADA-65 IgM düzeyi açısından, GAD-65 (GAD-2) geninde doğal genotip görülmesine göre karşılaştırılma yapıldığında **anlamlı farklar** gösterilmiştir ($p<0,001$) [Çizelge 4.30]. Ancak üç çalışma grubu arasında GAD-65 (GAD-2) rs 2236418 SNP polimorfik genotip görülmesine göre karşılaştırılma yapıldığında anlamlı bir fark gösterilmemiştir, [Çizelge 4.32].

Ayrıca hem obez hem de obez olmayan T2DM hasta gruplarında serum GADA-65 IgM düzeyi ve GAD-65 (GAD-2) rs 2236418 SNP genotipi görülmesi arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Çizelge 4.32. Serum GADA-65 IgM düzeyi ile GAD-65 (GAD-2) rs 2236418 SNP genotipi arasındaki ilişki

Ortalama Serum GADA-65 IgM Düzeyi (pg/ml)				
GAD-56 (GAD-2) rs2236418 Genotip	Obez- T2DM Hastalar	Obez olmayan T2DM Hastalar	Sağlıklı kontrol grubu	P değeri
Doğal	3,747±1,649	3,554±1,202	0,901±0,141	0,0001*
Polimorfik	4,763±2,385	2,525±1,728	-	0,087
P değeri	0.337	0.144		
* 0,05'te ANOVA testi kullanılarak ikiden fazla bağımsız ortalama arasında anlamlı fark #Students-t-testini 0,05 düzeyinde kullanan iki bağımsız yol arasındaki anlamlı fark				

4.10.4. Serum Adiponektin (Acrp 30) düzeyi ile ADIPOQ rs10937273 SNP genotipi görülmesi arasındaki ilişki

Serum Adiponektin düzeyi ile ADIPOQ rs 10937273 SNP genotipi görülmesi arasındaki ilişki incelendiğinde:

Obez T2DM hasta grubu içinde; serum Adiponektin düzeyi ile ADIPOQ geninde doğal veya ADIPOQ rs 10937273 SNP polimorfik genotip görülmesi arasında istatistiksel olarak fark anlamlı bulunmamıştır. Bunun yanı sıra, obez olmayan T2DM hasta grubu içinde de; serum Adiponektin düzeyi ile ADIPOQ geninde doğal veya ADIPOQ rs10937273 SNP polimorfik genotip görülmesi arasında istatistiksel olarak fark anlamlı bulunmamıştır, [Çizelge 4.33].

Üç çalışma grubu arasında, serum Adiponektin düzeyi açısından, ADIPOQ geninde hem doğal genotip hem de ADIPOQ rs 10937273 SNP polimorfik genotip görülmesine göre karşılaştırılma yapıldığında **anlamlı farklar** gösterilmiştir (her ikisi için de $p<0,0001$), [Çizelge 4.33].

Ancak, hem obez hem de obez olmayan T2DM hasta gruplarında, serum Adiponektin düzeyi ve ADIPOQ rs 10937273 SNP genotipi görülmesi arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Çizelge 4.33. Serum Adiponektin düzeyi ile ADIPOQ rs10937273 SNP genotipi arasındaki ilişki

Ortalama Serum Adiponektin Düzeyi (ng/ml)				
ADIPOQ rs 10937273 Genotip	Obez T2DM Hastalar	Obez Olmayan T2DM Hastalar	Sağlıklı Kontrol Grubu	p değeri
Doğal	12,917±0,201	13,767±0,499	14,737±0,686	0,0001*
Polimorfik	12,771±0,314	13,731±0,415	14,801±0,981	0,0001*
p değeri	0,212	0,866		
* 0,05'te ANOVA testi kullanılarak ikiden fazla bağımsız ortalama arasında anlamlı fark				
#Students-t-testini 0,05 düzeyinde kullanan iki bağımsız yol arasındaki anlamlı fark				

4.10.5. Serum Ghrelin düzeyi ile GHRL rs 696217 SNP genotipi görülmesi arasındaki ilişki

Serum Ghrelin düzeyi ile ADIPOQ rs 10937273 SNP genotipi görülmesi arasındaki ilişki incelendiğinde:

Obez T2DM hasta grubu içinde; serum Ghrelin düzeyi ile GHRL geninde doğal veya GHRL rs 696217 SNP polimorfik genotip görülmesi arasında istatistiksel olarak fark anlamlı bulunmamıştır. Bunun yanı sıra, obez olmayan T2DM hasta grubu içinde de; serum Ghrelin düzeyi ile GHRL geninde doğal veya GHRL rs 696217 SNP polimorfik genotip görülmesi arasında istatistiksel olarak fark anlamlı bulunmamıştır, [Çizelge 4.34].

Üç çalışma grubu arasında, serum Ghrelin düzeyi açısından, GHRL geninde hem doğal genotip hem de GHRL rs 696217 SNP polimorfik genotip görülmesine göre karşılaştırılma yapıldığında **anlamlı farklar** gösterilmiştir (her ikisi için de $p<0,0001$), [Çizelge 4.34].

Ancak, ancak hem obez hem de obez olmayan T2DM hasta gruplarında, serum Ghrelin düzeyi ve GHRL rs 696217 SNP genotipi görülmesi arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır

Çizelge 4.34. Serum Ghrelin düzeyi ile GHRL rs696217 SNP genotipi arasındaki ilişki

Ortalama Serum Ghrelin Düzeyi (ng/ml)				
GHRL rs696217 Genotipi	Obez T2DM Hastalar	Obez olmayan T2DM Hastalar	Sağlıklı Kontrol Grubu	p değeri
Doğal	13,058±1,085	11,664±0,650	15,038±0,599	0,0001*
Polimorfik	13,354±0,530	11,977±0,661	-	0,0001*
p değeri	0,345	0,304		
* 0,05'te ANOVA testi kullanılarak ikiden fazla bağımsız ortalama arasında anlamlı fark #Students-t-testini 0,05 düzeyinde kullanan iki bağımsız yol arasındaki anlamlı fark				

4.10.6. Serum İL-34 düzeyi ile İL-37 rs 3811047 SNP genotip arasındaki ilişki

Serum İL-34 düzeyi ile İL-37 rs 3811047 SNP genotipi görülmesi arasındaki ilişki incelendiğinde:

Obez T2DM hasta grubu içinde; serum İL-34 düzeyi ile İL-37 geninde doğal veya İL-37 rs 3811047 SNP polimorfik genotip görülmesi arasında istatistiksel olarak fark anlamlı bulunmamıştır. Bunun yanı sıra, obez olmayan T2DM hasta grubu içinde de; serum İL-34 düzeyi ile İL-37 geninde doğal veya İL-37 rs 3811047 SNP polimorfik genotip görülmesi arasında istatistiksel olarak fark anlamlı bulunmamıştır, [Çizelge 4.35].

Üç çalışma grubu arasında, serum İL-34 düzeyi açısından, İL-37 geninde hem doğal genotip hem de İL-37 rs 3811047 SNP polimorfik genotip görülmesine göre karşılaştırılma yapıldığında anlamlı farklar gösterilmiştir (her ikisi için de $p < 0,0001$), [Çizelge 4.35].

Ancak, hem obez hem de obez olmayan T2DM hasta gruplarında, serum İL-34 düzeyi ve İL-37 rs 3811047 SNP genotipi görülmesi arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Çizelge 4.35. Serum İL-34 düzeyi ile İL-37 rs 3811047 SNP genotipi arasındaki ilişki

Ortalama Serum İL-34 Düzeyi (pg/ml)				
İL-37 rs3811047 Genotip	Obez-T2DM Hastalar	Obez Olmayan T2DM Hastalar	Sağlıklı Kontrol Grubu	p değeri
Doğal	45,151±11,710	17,260±5,126	3,136±1,259	0,0001*
Polimorfik	46,831±14,040	20,717±5,794	-	0,0001*
p değeri	0,746	0,110		
* 0,05'te ANOVA testi kullanılarak ikiden fazla bağımsız ortalama arasında anlamlı fark #Students-t-testini 0,05 düzeyinde kullanan iki bağımsız yol arasındaki anlamlı fark				

4.10.7. Serum TNF- α düzeyi ile İL-37 rs3811047 SNP genotipi görülmesi arasındaki ilişki

Serum TNF- α düzeyi ile İL-37 rs 3811047 SNP genotipi görülmesi arasındaki ilişki incelendiğinde:

Obez T2DM hasta grubu içinde; serum TNF- α düzeyi ile İL-37 geninde doğal veya İL-37 rs 3811047 SNP polimorfik genotip görülmesi arasında istatistiksel olarak fark anlamlı bulunmamıştır. Bunun yanı sıra, obez olmayan T2DM hasta grubu içinde de; serum TNF- α düzeyi ile İL-37 geninde doğal veya İL-37 rs3811047 SNP polimorfik genotip görülmesi arasında istatistiksel olarak fark anlamlı bulunmamıştır, [Çizelge 4.36].

Üç çalışma grubu arasında, serum TNF- α düzeyi açısından, İL-37 geninde hem doğal genotip hem de İL-37 rs 3811047 SNP polimorfik genotip görülmesine göre karşılaştırılma yapıldığında **anlamlı farklar** gösterilmiştir (her ikisi için de $p < 0,0001$), [Çizelge 4.36].

Ancak, hem obez hem de obez olmayan T2DM hasta gruplarında, serum TNF- α düzeyi ve İL-37 rs 3811047 SNP genotipi görülmesi arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Çizelge 4.36. Serum TNF- α düzeyi ile İL-37 rs 3811047 SNP genotip arasındaki ilişki

Ortalama Serum TNF- α Düzeyi (pg/ml)				
İL-37 rs 3811047 Genotipi	Obez T2DM Hastalar	Obez Olmayan T2DM Hastalar	Sağlıklı Kontrol Grubu	p değeri
Doğal	29,090 $\pm$ 6,548	17,315 $\pm$ 3,930	3,926 $\pm$ 1,138	0,0001*
Polimorfik	30,249 $\pm$ 6,211	16,050 $\pm$ 4,911	-	0,0001*
p değeri	0,669	0,456		
* 0,05'te ANOVA testi kullanılarak ikiden fazla bağımsız ortalama arasında anlamlı fark #Students-t-testini 0,05 düzeyinde kullanan iki bağımsız yol arasındaki anlamlı fark				

5. TARTIŞMA

Tip 2 diabetes mellitus (T2DM), yirmi birinci yüzyılda küresel bir halk sağlığı sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır. T2DM, genellikle insülin dengesizliğinin bir sonucu olan metabolik bozuklukların yanı sıra kalıcı hiperglisemi ile karakterize bir işlev bozukluğudur. T2DM kapsamındaki metabolik bozukluk enflamatuvar yapıda olup birçok sitokin bu hastalığın patofizyolojisinde rol oynamaktadır. Bu nedenle, pro-enflamatuvar sitokinleri sadece insülin direncini etkilemekle kalmaz, aynı zamanda T2DM'nin ilerlemesine yol açan hücrelerin apoptozuna da doğrudan katkıda bulunur **(178)**. Çalışmalardan elde edilen kanıtlar, enflamasyon ile T2DM, insülin direnci ve diyabetik komplikasyonlar arasında bir bağlantı olduğuna işaret etmektedir. Bununla birlikte, T2DM hastalarında düşük dereceli bir enflamasyon durumunun bulunduğu görülmektedir. T2DM patogenezi, enflamasyon ile ilişkilendirilebilir **(190)**.

Genel olarak obezite, insülin direnci ile ilişkilidir. Yağ kitlesinin merkezi olarak dağıldığı abdominal obezite, özellikle insülin direncinin önemli bir belirticidir. T2DM ve obezite, özellikle son on yılda obezitedeki katlanarak artış nedeniyle, dünya çapında ciddi halk sağlığı sorunu haline gelmiştir **(82)**. Bu bağlamda, obezite ve T2DM ile ilişkili faktörlerin anlaşılması gittikçe daha çok önem kazanmaktadır bu nedenle bizim çalışmamız bu konuda yeni bilgiler elde edilmesi açısından değerlidir. Obez bireylerde, farklı çalışmalarda periferik kanda artmış veya azalmış lenfosit sayısı; azalmış CD8+ T lenfosit; artmış veya azalmış CD4+ lenfosit popülasyonları gözlenmiştir. Ayrıca obez bireylerde NK hücrelerinin hem sayısının hem de sitotoksik aktivitesinin azaldığı gösterilmiştir. Yapılan çalışmalarda obezitenin, baskılayıcı T hücre ve NK hücre sayılarının azalması; lenfositlerin mutajenlere cevaben proliferasyonlarındaki azalma; monosit ve granülositlerin sayılarındaki artış; fagositozun artması; kanda yüksek düzeyde lökosit ve lenfosit bulunması ile ilişkili olduğu bildirilmiştir **(236)**.

Bianca K. Itariu ve ark., T2DM hastalarının çoğunlukla obez olduğunu ve vücut kitle endeksi (VKE) ile T2DM riskinin arttığını göstermişlerdir. Wilkin ise obezite ve kilo alımının β -hücre apoptozunu indüklemek için çok önemli olduğu hipotezini ilk defa ortaya atmıştır **(9)**. Bu bulgularla uyumlu olarak, bizim çalışmamızda da, normal VKE değerleri olan bireylerle karşılaştırıldığında, fazla kilolu ve obez bireyler arasında T2DM tanısı alma riskinin istatistiksel olarak anlamlı şekilde ilişkili olduğu bulunmuştur. Ayrıca bireyin VKE kategorisi

yükseldikçe T2DM tanısı alma riskinin de giderek daha büyük olduğunu tespit ettik. Burada sunduğumuz çalışmada, VKE değerlerine göre farklı çalışma gruplarını karşılaştırıldığımızda; VKE ortalaması, obez T2DM hastalarda $36,9 \pm 4,6$ kg/m²; obez olmayan T2DM hastalarda $22,3 \pm 2,0$ kg/m² ve sağlıklı kontrol gruplarda ise $19,9 \pm 1,6$ kg/m² olarak bulunmuştur. VKE ortalaması obez T2DM hastalarda, obez olmayan hastalara göre anlamlı derecede daha yüksek bulunmuş ($p < 0,0001$) olup sağlıklı kontrol grubundaki değerler normal aralığa daha yakındır ($19,9 \pm 1,6$ kg/m²). Bunun nedeni 'Hızlandırıcı hipotezi' ile açıklanabilir; buna göre, kilo alımı T2DM'de bir değeri temsil eder. Önemli miktarda kilo alan hastalar insüline daha dirençli hale gelir ve hiperglisemileri kötüleşir. Hiperglisemi ayrıca glukotoksisite nedeniyle β -hücrelerinin immünojenik yıkımına da katkıda bulunur **(9)**. Daha önce yapılan başka bir çalışmada, T2DM riskiyle ilişkili olabilecek bir dizi özellik kontrol altına alındıktan sonra, normal VKE'si olan bireyler ile karşılaştırıldığında, fazla kilo ve obezitenin, önceden hastalığa ilişkin başka bir bulgusu olmayan bireylerde, T2DM tanısı konması olasılığı açısından istatistiksel olarak anlamlı risk teşkil ettiği saptanmıştır. Kısaca, daha yüksek VKE kategorilerindeki bireylerin T2DM olma riski, daha düşük VKE kategorisinde olanlara göre daha yüksek olduğu kabul edilmektedir **(85)**.

Obezite ile birlikte ortaya çıkan enflamasyon, başta insülin sinyali ve glukoz metabolizması olmak üzere birçok metabolik işlev için zararlıdır. Bu durum, kilo yönetiminin sürekli olmasının önemini göstermektedir; vücut ağırlığı yönetimi sadece obeziteye bağlı hastalık yükünü azaltmakla kalmaz, aynı zamanda sürecin T2DM'ye doğru ilerleyişini de önleyebilir. Kilo yönetimi, özellikle ağır obezitesi ve T2DM gelişme riski yüksek olan kişiler için önemlidir **(85, 181, 125)**. Metabolizma ve bağışıklık sistemi son derece iç içe geçmiş ve birbirine bağımlı yolları içermekte ve sağkalım açısından temel oluşturmaktadır. Son on yılda, enflamasyonun obezite, insülin direnci, T2DM ve ilişkili morbiditelerin patogeneğinde önemli rol oynadığı ortaya konmuştur. Hayvan deneyi çalışmalarından ve epidemiyolojik çalışmalardan elde edilen kanıtlara dayanarak, TNF- α 'nın obezite kaynaklı enflamasyon ve insülin direncine aracılık ettiği ileri sürülmektedir **(169)**. Çeşitli çalışmalarda, makrofajlar, doğal lenfoid hücreler, T ve B hücreleri gibi çeşitli bağışıklık hücre tiplerinin yağ dokusu içinde yer aldığını göstermiştir. Özellikle NK hücreleri, NKT, B ve T lenfositler gibi lenfoid hücreler, obezite ile ilişkili enflamatuvar süreçte temel rol oynayabilirler **(235)**.

Coşansu G ve ark.'larının çalışmasında denek gruplarında T2DM hastaların yaş ortalamalarının sağlıklı kontrol grubuna göre daha düşük olduğunu çünkü polikliniğe başvuran sağlıklı gönüllülerin genç olduğunu bildirmişlerdi **(180)**. Literatürle uyumlu olarak, bizim çalışmamızda da obez T2DM hastaların yaş ortalamasından obez olmayan T2DM hastalardan yüksek bulunmuştur, sağlıklı kontrollerin yaş ortalaması diğer gruplara göre düşüktür, bunun nedeni polikliniğe başvuran ve tamamen sağlıklı olan grupta 50 yaş üstünde kimse olmamasıdır. İnsanın yaşlanması hem fiziksel hem de fizyolojik kırılganlıkla karakterizedir. İlerleyen yaşla birlikte, bağışıklık sistemi temelden değişir ve bağışıklık patolojilerine eğilim artar. Yaşlılarda zayıflamış bağışıklık cevabı ve antijenlere sürekli maruz kalmanın sonucunda T hücreleri ve makrofajlar tarafından pro-enflamatuvar sitokinlerin üretimindeki artış ve bunun sonucunda kronik olarak düşük seviyeli enflamasyon gözlenir **(237)**. Yaşlanma, fizyolojik ve metabolik fonksiyonlarda giderek kötüleşmeyle karakterize biyolojik bir süreç olarak kabul edilmektedir. Yaşlılarda görülen diyabet, yüksek ölüm oranı ve fonksiyonellikte azalmayla bağlantılıdır **(13)**. Yaşlanmanın bağışıklık sistemi üzerindeki etkileri, kemik iliği ve timusta B ve T hücrelerinin üretiminin azalmasını ve ikincil lenfoid dokularda olgun lenfositlerin işlevinin azalmasını içeren birçok düzeyde kendini gösterir. Sonuç olarak, yaşlı bireylerin bağışıklık sistemleri tehditlere gençler kadar güçlü yanıt veremezler. Dokularda enflamatuvar mediyatörlerin biriktiği enflamasyon da yaşlanma ile ilişkilendirilmiştir **(241)**.

Çalışmamızda incelediğimiz bir takım immünolojik parametrelerin (İL-34, İL-37, TNF- α ve GADA-65 IgM) serum düzeylerinin kadınlarda erkeklerden anlamlı derecede yüksek olduğu gözlenmiştir, ancak cinsiyetlerin obez ve obez olmayan gruplar içindeki ortalama dağılımları açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır. Onun dışında, obez ve obez olmayan T2DM hasta grubu içinde; serum GADA-65 IgM düzeyinin kadın hastalarda erkek hastalardan yüksek olduğu tespit edilmiştir: Obez ve obez olmayan T2DM hasta grubu içinde, serum GADA-65 IgM düzeyleri açısından kadın ve erkek hastalar arasında anlamlı bir fark saptanmıştır (sırasıyla; $p=0,022$ ve $p=0,015$). Bunun yanısıra, obez olmayan T2DM hasta grubu içinde, serum İL-34 düzeyleri açısından kadın ve erkek hastalar arasında anlamlı bir fark saptanmıştır ($p=0,049$). Genel olarak, kadınların doğal ve adaptif (hem hümmoral hem de hücresel) bağışıklık cevaplarının erkeklerden daha güçlü olduğu kabul edilmektedir. Kadınlardaki güçlü bağışıklık sisteminden sorumlu olduğu düşünülen faktörlerin biyolojik (genetik/epigenetik, hormonlar) ve psikososyal (cinsiyet farklılıkları) olabileceği

düşünülmektedir (238). Bu faktörler nedeni ile kadınların enflamatuvar ve otoimmün hastalıklara duyarlılıkları erkeklerden daha fazladır (84). Çalışmamızda incelenen immünolojik parametrelerdeki bu cinsiyete dayalı farklılığın olası açıklamaları arasında cinsiyet hormonlarının immünolojik parametrelerin üretimi üzerindeki etkisi ve vücut yağ kitlesinin erkekler ve kadınlar arasındaki farklı dağılımı yer alabilir. Ölçülen immünolojik parametrelerden bir kısmının temel olarak adipositlerden salgılanmasıyla bağlantılı olarak, yağ hücrelerinin sayı ve boyutlarının bu parametrelerin üretim oranlarının olası belirleyicileri olduğu bildirilmiştir (211).

İnterlökin-37 (İL-37), İL-1 ailesinin yeni bir üyesi olup doğal ve edinsel (adaptif) bağışıklık yanıtını etkilediği düşünülmektedir. İL-37'nin yaygın anti-enflamatuvar bir rolü bulunmaktadır. İL-37, en çok regülör T (Treg) lenfositler ve ayrıca granüllü hücrelerde eksprese edilir. Bu nedenle İL-37 düzeyleri, T2DM hastalığı da dahil olmak üzere enflamatuvar ve otoimmün hastalıklarda anormaldir (179). Bizim çalışmamızda serum İL-37 düzeyi açısından, incelenen üç grup arasında anlamlı bir fark bulunmuştur ($p < 0,0001$): Obez T2DM hastaların serum İL-37 düzeyleri obez olmayan T2DM hastalar ve sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında daha yüksek olarak saptanmıştır. Serum İL-37 düzeyleri obez T2DM hastalarda en yüksek, sağlıklı kontrol grubunda en düşük ölçülmüştür. Bunun nedeni, İL-37 uygulamasının, en azından lokal ve sistemik enflamasyonu azaltarak, obezitenin neden olduğu yerleşmiş metabolik bozuklukları düzelttiğini ve böylece gelişmiş sistemik insülin duyarlılığına katkıda bulunduğunun literatürde gösterildiği bir çalışma sonucu ile açıklanabilir. Ayrıca İL-37, proenflamatuvar sitokinlerin azalmasına da neden olmaktadır. Ek olarak, obezitede adipositler, makrofajları ve diğer bağışıklık hücrelerini çekebilen ve aktive edebilen proenflamatuvar sitokinler ve kemokinler üretir; bu da kronik düşük dereceli enflamasyona neden olur (182).

Dov B. Ballak ve ark.larına göre, İL-37 adipoz dokuda mevcut olmasına rağmen, obezite ve/veya T2DM'li kişilerde enflamasyonu kontrol etmedeki rolü bilinmemektedir. Ancak insan yağ dokusundaki İL-37 ekspresyonu, yağ dokusu iltihabı ile ters orantılıdır. Bu nedenle, bu veriler İL-37 biyolojisi, yağ dokusu iltihabı ve insülin duyarlılığı arasında bir bağlantıyı destekler. Ayrıca, İL-37'nin doğal enflamatuvar tepkileri inhibe eden anti-enflamatuvar etkileri tanımlanmıştır. Akut ve kronik enflamasyon sırasında İL-37, sitokin dengesini aşırı

enflamasyondan uzaklaştırır ve böylece obezitede enflamatuvar dengeyi yeniden sağlamak için anahtar bir faktör olarak çalıştığını gösterir **(121)**.

Bizim çalışmamızda İL-37 geni rs 3811047 tek nükleotid polimorfizmi (SNP) RT-PCR-HRM yöntemi ile analiz edilmiş ve farklı çalışma gruplarında görülme yüzdeleri ölçülmüştür. Çalışma gruplarımız içinde, obez T2DM hastalarda İL-37 rs 3811047 SNP genotipinin görülme yüzdesinin (%27,6), doğal genotip yüzdesinden (%72,4) daha düşük olduğu gösterilmiştir. Aynı şekilde, obez olmayan T2DM hastalarda da polimorfik genotip görülme yüzdesi (%34,5) doğal genotip yüzdesinden (% 65,5) daha düşük bulunmuştur, sağlıklı kontrol grubunda ise hiçbir gönüllüde polimorfik genotip gözlenmemiştir. Üç çalışma grubu içinde, doğal ve polimorfik (İL-37 rs 3811047 SNP) genotip görülme yüzdeleri açısından karşılaştırma yapıldığında anlamlı bir fark saptanmıştır ($p=0,003$): İL-37 rs 3811047 SNP polimorfik genotipinin görülme yüzdesi obez olmayan T2DM hastalarda en yüksek, obez T2DM hastalarda en düşüktür.

Bizim çalışmamız ile İL37 genindeki rs 3811047 polimorfizmler obez olmayan T2DM hastalarda ilk kez değerlendirilmiş ve İL-37 rs 3811047 SNP'nin T2DM gelişimine katkısı ortaya konmuştur. Bunun yanına, İL-37 gen polimorfizmi VKE değerlerindeki artış ile ilişkili bulunmamış ve bunun sonucunda İL-37 genindeki rs 3811047 polimorfizminin, doğrudan obezite ile değil ancak T2DM ile ilişkili olduğu ve obez olmayan T2DM üzerine de etkisi olabileceği düşünülmüştür. Daha önce Suzhao Li ve ark. Tarafından öne sürülen, İL-37'nin obezite ve T2DM'in tedavisi için potansiyel bir terapötik ajan olarak hizmet edebileceği görüşü **(125)** de bizim çalışma sonuçlarımızla uyumludur.

Yakın zamanda keşfedilen ve pro-enflamatuvar bir sitokin olan İL-34, CSF-1R için alternatif bir liganttır. İL-34'ün obez yağ dokusunda aşırı eksprese edilebileceği ve obezitenin neden olduğu enflamasyona dahil olabileceği düşünülmüştür. Eun-Ju Chang ve ark., İL-34'ün insan yağ dokularında yüksek düzeyde eksprese edildiğini ve obez hastalarda serum düzeylerinin de önemli ölçüde yüksek olduğunu gösterdiler **(11)**. Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak, serum İL-34 düzeyi, obez T2DM hastalarda, obez olmayan T2DM hastalara ve sağlıklı kontrol grubuna göre yaklaşık 2 kat daha yüksek bulunmuştur. Üç çalışma grubumuz arasında, serum İL-34 düzeyleri açısından anlamlı bir fark saptanmıştır ($p<0,0001$): Serum İL-34 düzeyleri obez T2DM hastalarda en yüksek, sağlıklı kontrol grubunda en düşük olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamızda obez T2DM hastalarda İL-34

düzeının çok daha yüksek saptanmasının nedeni, daha önceki çalışmalarda bildirildiğı gibi, yağ dokusunda saptanabilen İL-34'ün düzeının obezite hastalarında belirgin şekilde yukarı regüle edilmesi ve yüksek oranda T2DM ile ilişkili olduğunun gösterilmesi olabilir **(243)**. Ancak, bizim çalışmamızda, üç grupta da İL-34 düzeyi ile VKE arasında pozitif ve anlamlı ilişki olduğu tespit edilememiştir.

T2DM'nin aslında, öncelikle C-reaktif protein (CRP) gibi akut faz proteinlerinin ekspresyonlarında görülen değişikliklerle karakterize ve süregiden bir akut faz tepkisinin göstergesi olduğu varsayılmaktadır. Çoğu akut faz proteininin üretiminin uyarıcısı olan yüksek TNF- α düzeyi, diyabet riskini artırır ve enflamatuvar reaksiyonların temel aracısı görevini görür. Sitokinlerin, akut faz proteinlerinin üretimini uyarmada bir ağ olarak çalıştığı iyi bilinmektedir. Hipergliseminin yanı sıra obezite de bu enflamatuvar belirteçlerin artmasına katkıda bulunur. TNF- α , adipoz doku tarafından üretilen başlıca sitokinlerdendir ve diyabetiklerde dolaşımdaki düzeının arttığı gösterilmiştir **(189)**.

Rajeev Goyal ve ark., obez T2DM hastalarda, obez olmayan T2DM hastalara kıyasla daha yüksek düzeyde ölçülen serum TNF- α düzeyi ile birlikte enflamasyonun da daha çok olduğunu göstermişlerdir **(188)**. Beklenildiğı gibi ve daha önceki çalışmalara uyumlu olarak, bizim çalışmamızda da obez T2DM hastaların serum TNF- α düzeylerinin, obez olmayan T2DM hastalara göre iki kat artmış olduğu saptanmıştır. Çalışmada incelenen üç grup arasında serum TNF- α düzeyleri açısından anlamlı bir fark bulunmuştur ($p<0,0001$): Serum TNF- α düzeyleri obez T2DM hastalarda en yüksek, sağlıklı kontrol grubunda en düşük olarak ölçülmüştür. Bunun nedeni, önceki çalışmalarda gösterildiğı gibi, dolaşımdaki TNF- α 'nın ana kaynağının yağ dokusu olması ile ilgili olabilir **(189)**. Yirmi yıldan fazla bir süre önce, TNF- α 'nın obez bireylerin adipoz dokusunda aşırı eksprese edildiğinin gösterilmesi, obezite, diyabet ve kronik enflamasyon arasındaki ilk açık bağlantıyı sağlamıştır. Bu sonuç, TNF- α , insülin reseptörü substrat 1'in (IRS1) tirozin fosforilasyonuna karşı serini teşvik ederek insülin etkisini bozar, böylece reseptörü yoluyla insülin sinyalini bloke eder **(37)**. Ayrıca, Son zamanlarda, artan TNF- α 'nın proinflatuar özelliğinin yanı sıra insülin transdüksiyon mekanizmasını inhibe ederek yetersiz glukoz metabolizması ve obezite ile sonuçlandığı gösterilmiştir. Visceral yağ bir TNF- α kaynağı olduğu için, bu yağdaki (obezite) artış, bu sitokinin üretiminin artmasına yol açar, bu da obeziteyi şiddetlendirir ve T2DM'nin yatkınlığına, başlamasına ve ilerlemesine yol açan bir kısır döngü kurulur. Dolayısıyla, TNF-

a oluşumunun azalmasına yol açabilecek olan obezitenin azaltılması, T2DM'nin oluşumunu, ilerlemesini ve komplikasyonlarını önlemeye yardımcı olabilir **(163)**.

Daha önce yapılan bir çalışmada, T2DM hastaların çoğunda VKE değerlerinin 30kg/m^2 'nin üzerinde olup TNF- α düzeyi ile VKE arasında doğrudan ilişkili bulunmuştur **{138}**; ancak, bu araştırmanın sonucu ile uyumsuz olarak, bizim çalışmamızda, VKE ve serum TNF- α düzeyi arasında herhangi bir doğrudan korelasyon saptanmamıştı. Goyal R. Ve ark. da bizim çalışmamızda olduğu gibi VKE ve TNF- α düzeyleri arasında bir ilişki saptayamamışlardır **(188)**.

Tip 1 diabetes mellituslu (T1DM) hastaların büyük bölümünde anti-glutamik asit dekarboksilaz (GAD) otoantikoru (GADA) olarak bilinen bir otoantikor türü bulunur. Glutamik asit dekarboksilazın %70 aminoasit homolojisi gösteren iki izoformu bulunmaktadır: GAD65 ve GAD67. Diyabette özellikle GAD 65'e karşı GADA yapımı gözlenmektedir **(191, 193)**. Son yıllarda T2DM prevalansında rol oynadığı bildirilen ve GADA'ya benzeyen tipik adacık otoantikorları da klasik T1DM'nin biyobelirteci olarak kabul edilmektedir **(192)**. Son zamanlarda yapılan bazı çalışmalarda, T2DM erişkin hastalarda da GADA otoantikorlarının diyabet gelişimini ve insülin tedavisine ihtiyacı öngören bir belirteç olduğu öne sürülmektedir **(183, 185)**. Diyabetli hastalarda GADA IgG alt sınıfları arasında en sık IgG1 görülürken, IgG4 klinik başlangıç evresindeki T2DM'de daha yaygın görülen bir alt sınıftır **(194)**. GADA, otoimmünitenin belirlenmesi için yaygın olarak kullanılan bir testtir. GADA-65 pozitif olan T2DM hastalar, “yetişkinlerin gizli otoimmün diyabeti (*LADA: latent autoimmune diabetes of adults*)” olarak isimlendirilmektedir. Bu tipteki diyabet yetişkinlikte ortaya çıkar. LADA'nın genellikle çocuklarda tanı konulan tip 1 diyabetten daha geç bir başlangıç tanısı ve daha yavaş bir seyri vardır. LADA, güçlü bir DM aile öyküsü olanlarda ve obez hastalarda klasik T2DM ile çok karışabilmektedir. **(198)**.

Bizim çalışmamızın amaçları arasında obez ve obez olmayan T2DM hastalarda beta hücrelerinin majör bir antijeni olan GAD-65'e karşı serumda GADA-65 IgG ve GADA-65 IgM düzeylerinin ölçülmesi ve sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırılması da bulunmaktaydı. Çalışmamızda serum GADA-65 IgG düzeyinin obez T2DM hastalarda, obez olmayan T2DM hastalar ile karşılaştırıldığında daha düşük olduğu gösterilmiştir; aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,0001$). Bu daha önce Freddy JK Toloza ve ark.larının yaptığı

çalışmanın sonucu ile uyumludur, onlar da yüksek vücut ağırlığının antikor üretiminde azalmayla ilişkili olduğunun düşünülebileceğini bildirmişlerdir **(226)**.

Porte Jr ve ark., obezite ve yüksek GAD-65 antikor (GADA-65) seviyeleri arasında bir ilişki olduğu bulunmuşlardır. Onların sonuçları ile uyumlu olarak, bizim çalışmamızda da obez T2DM hastaların serum GADA-65 IgM düzeyleri, obez olmayan T2DM hastalar ile karşılaştırıldığında daha yüksek bulunmuştur, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,022$). Bunun nedeni olarak Porte Jr ve ark., patojenik sürecin bir beta hücre işlev bozukluğundan kaynaklandığını öne sürmüşlerdir. GAD-65 antikorunun önce beta-hücresi bağışıklık hasarını ve ardından da bozulmuş beta-hücresi fonksiyonunu gösterdiğini belirtmişlerdir. Azalan insülin üretimi, merkezi sinir sisteminde daha az tokluk kontrolüne ve bu da obeziteye yol açabilir **(141)**.

Lindholm E. ve ark., kadın diyabetik hastaların GADA-65 düzeylerinin diyabetik erkek hastalara göre daha yüksek olduğunu ve daha fazla beta hücre fonksiyonu kayıpları olduğunu göstermişti. Bununla uyumlu olarak, bizim çalışmamızda da obez olmayan T2DM hasta grubu içinde; serum GADA-65 IgG düzeyinin, kadın hastalarda, erkek hastalara göre daha yüksek olduğu saptanmıştır ($p<0,0001$). Aynı zamanda, serum GADA-65 IgM düzeyi de hem obez, hem de obez olmayan T2DM hasta gruplarında kadınlarda erkeklere göre daha yüksek ölçülmüştür (sırasıyla; $p=0,022$; $p=0,015$). Bunun nedeni, daha önce öne sürüldüğü gibi, seks steroidlerinin ve/veya GnRH'nin bağışıklık sisteminin düzenlenmesi üzerindeki etkisi olabilir **(161)**. Diyabette GADA-65 pozitifliğine cinsiyetin etkisinin ele alındığı daha önce yapılan çalışmalarda, bizim sonuçlarımız ile uyumlu olarak kadınlardaki GADA-65 pozitifliğinin erkeklere oranla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu belirtilmiştir **(199)**.

Hawa MI ve ark., T2DM hastalarında GADA-65 IgG düzeyinin VKE ile ilişkili olmadığını göstermişlerdir **(195)**. Ama Jing Li ve ark., T2DM hastalarında GADA-65 pozitifliği ile daha düşük VKE değerlerinin ilişkili olduğunu göstermişlerdir **(193)**. Oysa bizim çalışmamızda, obez ve obez olmayan T2DM hastalarda GADA-65 IgG düzeyinin ile VKE arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Ancak, literatürden farklı olarak obez T2DM hastalarda, serum GADA-65 IgM düzeyi ile VKE değeri arasında yüksek derecede anlamlı, doğrudan bir korelasyon saptanmıştır ($p=0,0001$; $r=0,633$).

Daha önce yapılan çalışmada, Chen KC ve ark., T2DM ve obezite ile ilgili olarak genom boyu ilişkilendirme çalışmalarıyla belirlenen ilk gen GAD2'dir. Genetik analizler, T2DM ve obezitenin bu gendeki rs 2236418 tek nükleotid polimorfizmi ile ilişkisini göstermiştir. GAD2 geninin promoter bölgesinde bulunan bu SNP, çeşitli çalışmalarda T2DM ve morbid obezite ile ilişkilendirilmiştir **(196)**. Ayrıca, Prakash J. ve ark., Glutamat dekarboksilaz 2 (GAD2) geninin obezite ile ilişkili olduğu; besin alımını ve insülin seviyesini düzenlediğini bulmuşlardır **(138)**. Bizim çalışmamızda, GAD-65 (GAD-2) rs 2236418 genotipinin analizi için RT-PCR-HRM yöntemi kullanılmış ve bu tek nükleotid polimorfizminin görülme yüzdesi; obez T2DM hastalarda %79,3, obez olmayan T2DM hastalarda ise %13,8 olarak belirlenmiş ve aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu hesaplanmıştır ($p<0,0001$). GAD-65 (GAD-2) rs 2236418 SNP görülme yüzdesi, obez T2DM hastalarda, obez olmayan T2DM hastalar ve sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştığında anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p<0,0001$). GAD-65 (GAD-2) rs 2236418 SNP obez T2DM hastalarda en yüksek, obez olmayan T2DM hastalarda en düşük olarak bulunmuştur. Bunun nedeni, daha önce rapor edildiği gibi pankreas adacıklarındaki GABA birikintilerinin GAD2 SNP görülmesindeki artış ile bağlantılı ve gıda alımıyla ilgisi olması olabilir **(197)**. GAD2, glutamik asitten γ -amino-bütirik asit (GABA) oluşumunu düzenler. Pankreas adacıklarındaki GABA havuzunun GAD2 SNP ile ilişkili artışı da gıda alımına katkıda bulunur. Merkezi sinir sisteminde artan GABA seviyesinin, artan gıda alımını ve obeziteyi teşvik ettiği bildirilmiştir **(138)**.

Adiponektin, obezite, değişmiş vücut yağ dokusu dağılımı ve insülin direnci ile yakından ilişkili adiposit türevli bir sitokindir **(201)**. Adiponektin, doğal bağışıklık sisteminin önemli bir düzenleyicisi olarak görev yapar; yağ dokusunda yüksek düzeyde bulunur, anti-enflamatuvar etkileri vardır; enflamasyon ve metabolik bozuklukların seyrinde önemli rol oynayan bir hormondur **(208)**. Adiponektin, TNF- α , İFN- γ , İL-10 ve İL-1 reseptör antagonisti (İL-1Ra) dahil olmak üzere çeşitli pro-enflamatuvar ve anti-enflamatuvar sitokinlerin salınımını azaltır **(140)**. Adiponektin, endotel hücrelerinde TNF- α ile indüklenen adezyon molekülü ekspresyonunu azaltır **(210)**. Yamauchi T ve ark.ları, Adiponektin'in kasta serbest yağ asidi oksidasyonu ve enerji kullanımını iyileştirebileceğini, hepatosit ve iskelet kası hücrelerinde trigliserid düzeyini, böylelikle de insülin direncini azaltabileceğini tespit etmişlerdir **(207)**. T2DM hastalığına ciddi katkısı olan visceral obezite, adipokin salgılanmasında büyük rol oynamaktadır **(203)**.

Daimon M ve ark., Adiponektin düzeylerinin, Afrika kökenli Amerikalılar ve erkeklerde daha düşük olduğunu, bireylerin VKE değerleri arttıkça ile serum Adiponektin düzeyinin daha da düştüğünü bildirilmişlerdir **(205)**. T2DM hastaların serum Adiponektin düzeyleri sağlıklı bireylere göre düşüktür. Düşük adiponektin düzeylerinin yetişkinlerde T2DM gelişimindeki rolü ile ilgili daha fazla kanıt sağlayan çalışmalar mevcuttur **(204, 209)**. Bizim çalışmamızda da bunlarla uyumlu olarak, obez T2DM hastaların serum Adiponektin düzeyleri obez olmayan T2DM hastalar ile karşılaştırıldığında daha düşük olduğu gösterilmiştir: Bu iki grup arasında serum Adiponektin düzeyleri açısından anlamlı bir fark bulunmuştur ($p<0,0001$). Çalışma gruplarımız içinde serum Adiponektin düzeyleri sağlıklı kontrol grubunda en yüksek, obez T2DM hastalarda en düşük ölçülmüştür. Bunun nedeni, Adiponektin, insan deneklerde obezite sırasında ekspresyonu ve dolaşımdaki seviyeleri aşağı regüle olan ve anti-diyabetik etkiler gösteren bir adipokindir. Ek olarak, adiponektin, T2DM'nin gelişiminde kritik bir patojenik aracı olan inflamasyon gibi immün yanıtların düzenlenmesinde önemli bir rol oynar **(240)**. Viseral yağlanma ve adiponektin seviyeleri arasındaki bu ilişki için çeşitli açıklamalar önerilmiştir. Büyük viseral adipositler, küçük subkutan adipositlerden daha az adiponektin üretebilir ve viseral adipositler, adiponektin sentezini azaltan faktörler üretebilir. Örneğin yağ dokusu tarafından salgılanan sitokinler, adiponektin salgısını azaltabilir. Alternatif olarak, adiponektin sitokin salgılanmasını engelleyebilir. Bu eylemler birlikte adiponektin ile obezite ve enflamasyon belirteçleri arasındaki ters ilişkiyi açıklayabilir **(4)**. *In vitro* çalışmalarda Adiponektin'in makrofajlardaki enflamasyonu asıl olarak AMPK ve siklik AMP-protein kinaz A (cAMP-PKA) aktivasyonu ile azalttığı gösterilmiştir. Adiponektin, reaktif oksijen radikallerini baskılayan ve TNF- α içeren enflamatuvar yanıtları aşağı yönde regüle eden enflamatuvar hücreler üzerinde doğrudan etkilere sahip olabilir **(220)**.

Ancak bir çalışmada uyumsuz olarak, Shereen Aleidi ve ark'larının, Adiponektin esas olarak adipositlerden salgılandığı için yağ hücrelerinin sayı ve boyutlarının Adiponektin üretiminin olası belirleyicileri olduğu bildirilmişlerdir. Yaşla birlikte adiponektin düzeylerindeki artışın, yaşla birlikte steroid temelli hormonlardaki düşüş ile bağlantılı olabileceği ileri sürülmüştür **(211)**. Ayrıca, Adiponektin, kaslarda serbest yağ asidi oksidasyonunu ve enerji kullanımını iyileştirir; hepatositlerde ve iskelet kası hücrelerinde trigliserid seviyesini azaltarak insülin direncini düşürür **(206, 212)**.

Aksu M. ve ark'larının, Adiponektin'in vücut ağırlığı ve abdominal obezite ile ters orantılı olduğunu bildirmişlerdir. Adiponektin düzeylerindeki düşüşleri VKE'den bağımsız bulmuşlardır **(200)**. Bunun yanına, Nigro E. ve ark., Adiponektin düzeyinin obezitede azaldığını, kilo kaybından sonra arttığını bildirmişler; ayrıca, Adiponektin düzeyleri ile VKE'nin ters orantılı olduğunu göstermişlerdir. Uyumlu olarak, bizim çalışmamızda, serum Adiponektin düzeyleri ile VKE arasındaki bir ilişkili saptanmamıştır. Bunun nedeni, ayrıca obezitede adiponektin salgısının azaldığı tespit edilmiştir. Bu azalmanın kesin nedeni bilinmemekle birlikte, önerilen nedenler arasında artan TNF- α ve IL-6 üretimi yer aldığı düşünülmüştür **(163)**. Bulgularımıza göre ve daha önce yapılan bir çalışmada uyumlu olarak, adiponektin düzeylerinin diyabet riski ile güçlü ve ters orantılı olduğunu gösterilmiştir **(213)**.

Adiponektin geni (ADIPOQ), insanda T2DM ve metabolik sendrom ile bağlantılı olduğu belirlenen kromozom 3q27 bölgesinde bulunur **(206)**. Bizim çalışmamızda; ADIPOQ rs 10937273 SNP genotipinin analizi için RT-PCR-HRM yöntemi kullanılmıştır. Bulgularımız ADIPOQ rs 10937273 SNP ile, obezitenin neden olduğu T2DM'nin ilişkili olduğunu düşündürmektedir. Cui M. ve ark'larının, çalışmalarında ADIPOQ rs 10937273 SNP geninin bir bölgesindeki mutasyonların obezite ve T2DM ile doğrudan ilişkili olduğu bildirilmiş, obez hastalarda ADIPOQ rs 10937273 SNP görülme yüzdesinin yüksek olduğu bildirilmiştir **(155)**. Onların sonuçları ile uyumlu olarak, bizim çalışmamızda da obez T2DM hastalarda ADIPOQ rs 10937273 SNP polimorfizminin görülme yüzdesinin, obez olmayan T2DM hastalar ve sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında daha yüksek olduğu bulunmuştur. Üç grup arasında ADIPOQ rs 10937273 genotipinin, polimorfik genotip olarak görülmesi açısından anlamlı bir fark bulunmuştur ($p < 0,0001$). Ayrıca, bizim çalışmamızda, ADIPOQ rs 10937273 SNP polimorfizminin görülmesinin yüksek VKE ile ilişkili olduğunu gösterilmiştir. Bunun nedeni, adipositlerde bulunan PPAR- γ transkripsiyon faktörünün, adiponektin gen ekspresyonu üzerinde pozitif bir düzenleyici role sahip olduğu ve adiponektin sentezinde ve salgılanmasında yer alan Erol-La ve DsbA-L gibi proteinlerin üretiminin artmasına yol açtığı gösterilmiştir **(163)**. Bunun yanına, Meng Cui ve ark'larının, ADIPOQ rs 10937273 SNP gen polimorfizmi ile obezite arasında bir etkileşim olduğunu ve bunun T2DM'nin önlenmesi ve tedavisine yeni bakış açıları sağladığını belirtmektedir **(19)**.

Ghrelin, gastrointestinal endokrin hücreler tarafından salgılanan bir hormondur, enerji dengesinin koordinasyonunda ve vücut ağırlığı regülasyonunda önemli rol oynar; obezitede

ve T2DM'de daha çok salınır. İnsanlarda kronik kilo kaybından sonra serum Ghrelin seviyelerinin yükseldiği gözlenmiştir (224, 231). Şimdiye kadar T2DM'li hastalarda Ghrelin'in insülin salgılanması üzerindeki etkisi değerlendirilmemiştir (214). İnsanlarda yapılan bir çalışmada, gece boyunca yüksek dozda Ghrelin infüzyonu, bazı obez T2DM deneklerde insülin duyarlılığını iyileştirmiştir (218). Ortalama VKE'si 43 kg/m² olan obez bireylerde %60 daha düşük ghrelin düzeyleri ölçülmüştür (228). Doğal bağışıklık sisteminde, Ghrelin makrofajlar üzerine etki ederek, anti-enflamatuvar makrofajları (M2) indükler ve pro-enflamatuvar makrofajları (M1) inhibe eder. Adaptif bağışıklık sisteminde, Ghrelin anti-enflamatuvar bir rol oynamaktadır. Ghrelin, Th1 hücrelerini inhibe ederek Th2 ve Treg hücrelerinin polarizasyonunu artırır. Ghrelin'in bu etkileri, pro-enflamatuvar sitokinlerin (TNF- α , İFN- γ , İL-1 β , İL-6 MCP-1) düzeylerinin azalmasına ve anti-enflamatuvar sitokinlerin (İL-10, İL-4, TGF- β) düzeylerinin artmasına katkıda bulunur (159).

Erdmann J ve ark., Ghrelin'in salgılanmasının insülin tarafından engellenebildiğini, bu nedenle yüksek kan glukoz seviyelerine sahip obez bireylerin daha düşük Ghrelin seviyelerine sahip olduğunu bildirmişlerdir (216). Onların sonuçlarının aksine bizim çalışmamızda, serum Ghrelin düzeyleri obez T2DM hastaların, obez olmayan T2DM hastalar ile karşılaştırıldığında daha yüksek bulunmuştur, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0,0001$). Bunun nedeni, Yağ dokusu makrofajları, GHS-R'yi eksprese eder ve enerji durumundaki değişiklikleri tespit eder. Bu nedenle, Ghrelin'in yağ dokusu makrofajları üzerindeki etkisi, doku homeostazının korunmasında rol oynayabilir, bu da obeziteye yanıt olarak bağışıklık sistemi ile sistemik metabolizma arasında bir bağlantı olduğunu düşündürür. Dolayısıyla obezite ile birlikte görülen T2DM gelişiminde adipoz doku makrofaj fonksiyonu önemli bir role sahiptir (41). Ayrıca Ghrelin, plazma immünoglobulinlerine (Ig) fizyolojik olarak bağlanır ve değişen beslenme koşulları, Ghrelin'in IgG'ye afinitesini etkiler. Özellikle, plazma Ghrelin-reaktif IgG oto-antikorlarının, Ghrelin'in biyoaktivitesini artırabilecek taşıyıcı proteinler olarak hizmet ettiği ve böylece Ghrelin'in obezitede artmış oreksijenik aktivitesi fenomenini açıkladığı öne sürülmüştür. Oreksijenik hormonlar içerisinde gastrointestinal sistem kaynaklı olan ve mideden salınan tek hormon Ghrelin'dir. Oreksijenik peptidler iştah açıcıdır. Açlık, kilo kaybı ve hipoglisemi ile üretimleri artar, ancak beslenme veya hiperglisemi ile salınımları inhibe edilir (123).

Prodan F. ve ark. (123), ile Jawed M. ve ark. (160), Ghrelin'in vücut kütlelerini ve/veya vücut enerji metabolizmasını etkileyen patolojik koşullarda yaygın olarak değiştiğini ve VKE ile negatif bir korelasyonu olduğunu rapor etmişlerdir. Bizim çalışmamızda da, T2DM hastalarda serum Ghrelin düzeylerinin VKE değerleri ile ilişkili olup olmadığı araştırılmış, ancak VKE değerleri ile serum Ghrelin düzeyleri arasında bir bağlantı gösterilememiştir. Bunun nedeni, dolaşımdaki Ghrelin'in düzeyinin aşırı kilolu veya obez kişilerde normal bireylere göre daha düşük olması ile açıklanabilir. Bizim bulgularımızın aksine, Erdmann J ve ark'ları, Ghrelin düzeylerinin azalmasının, daha yüksek VKE seviyeleri ile doğrudan ilişkili olduğunu göstermişlerdir (216).

Anderwald C. ve ark.larının çalışmalarında, serum Ghrelin düzeyinin kadınlarda erkeklerden daha yüksek olduğu tespit edilmişlerdir (228). Oysa bizim çalışmamızda hem obez hem de obez olmayan T2DM hastalarında serum Ghrelin düzeyi ile cinsiyetle arasında anlamlı bir bağlantı saptanmamıştır.

Pöykko S.M. ve ark'larının, T2DM deneklerinde Ghrelin düzeylerinin düşük olduğunu bulmuşlar, ancak serum Ghrelin düzeyleri ile T2DM prevalansı arasındaki ters bağlantının yaştan bağımsız olduğunu saptamış; düşük Ghrelin düzeyi ile T2DM prevalansı arasındaki ilişkinin cinsiyet, VKE ve yaştan bağımsız olduğunu göstermişlerdir. Bununla uyumlu olarak, bizim çalışmamızda da hem obez hem de obez olmayan T2DM hastalarda serum Ghrelin düzeyleri ile yaş arasında anlamlı bir bağlantı gözlenmemiştir. Başka çalışmalarda ise yaşlılarda azalan Ghrelin ekspresyonunun, yaş ve hiposomatotropizm ile ilişkili olduğu öne sürülmüştür. İnsan obezitesi, büyüme hormonu (GH) eksikliği ile karakterizedir. Obezitenin hiposomatropizmi ve obezite ile ilişkili metabolik bozuklukların çoğu, öncelikle merkezi (abdominal) yağ dağılımı modeli ile ilişkili görünmektedir (227).

GHRL (*Ghrelin And Obestatin Prepropeptide*) geni 3p25-26' lokasyonun bulunur, 4 ekzon ve 3 intron içerir. Dört ekzon, 117 amino asit ile Preproghrelin'i kodlar, bunlardan birinci ve ikincisi olgun 28 amino asitli Ghrelin'i kodlar. Mireia Mora ve ark., yaşlı İspanyol bireylerde Ghrelin gen varyantlarının T2DM ve özellikle merkezi obezite ile ilişkili olduğunu gösterilmişlerdir (217). Bizim çalışmamızda, Ghrelin rs 696217 SNP genotipinin analizi için RT-PCR-HRM yöntemi kullanılmıştır. Ghrelin rs 696217 tek nükleotid polimorfizminin obez

T2DM hastalarda görülme yüzdesinin (%55,2), doğal genotipten (%44,8) daha fazla olduğu gösterilmiştir. Obez olmayan T2DM hastalarda ise doğal genotipin (%79,3), polimorfik genotipten (%20,7) daha fazla görüldüğü saptanmıştır. Çalışmamızda incelenen üç grup arasında GHRL rs 696217 genotipinin, polimorfik veya doğal genotip olarak görülmesi açısından anlamlı bir fark bulunmuştur ($p<0,0001$): GHRL rs 696217 SNP görülme yüzdesi obez T2DM hastalarda en düşük, obez olmayan T2DM hastalarda en yüksek olarak saptanmıştır. Ghrelin gen sistemi bileşenlerinin genetik ablasyonunun, diyetle bağlı obez hastalarda glukoz toleransı gelişmesine etkisi bu durumu açıklayabilir **(229)**. T2DM'de, serumdaki düşük Ghrelin seviyelerinin, glukoz seviyelerindeki artışa karşı telafi edici bir mekanizma olması ve bu düzeylerin GHRL polimorfik genotipinin etkisinden bağımsız olması da mümkündür **(221)**.

Kuzuya M., GHRL alleli, Japon yetişkinlerde ve İtalyan ergenlerde VKE artışı ve erken obezite gelişimi ile ilişkilendirilmiştir **(222)**. Ancak başka yapılan bir çalışmada, Rong Huang ve ark., GHRL gen polimorfizminin beyaz ırkta T2DM'ye karşı koruyucu olabileceğini, sarı ırkta ise T2DM'ye yatkınlığı desteklediğini gösterilmiştir **(163)**. Başka bir çalışmada, Ghrelin'in yağ dokusunda adipogenez ve enerjinin depolanmasında önemli bir rol oynayabileceği öne sürülmüştür **(164)**. Rivera-León E.A. ve ark., GHRL gen polimorfizminin, T2DM gelişme riskini azalttığını göstermişlerdir. GHRL polimorfizmi genotipinden bağımsız olarak T2DM hastalarda serum Ghrelin seviyelerini azaltır **(26)**.

Bazı tedavi stratejileri olmasına rağmen, yaşlı popülasyonda T2DM'nin morbidite ve prevalansı artmaktadır **(176)**. Bu bağlamda, altta yatan mekanizmaların ortaya çıkarılması ve yeni terapötik hedefler geliştirilmesi için her geçen gün daha fazla çaba gösterilmektedir **(177)**.

Sonuç olarak; çalışmamızda serumda ölçtüğümüz immünolojik (İL-34, İL-37, TNF- α ve GADA-65 IgM) parametrelerin ve onlarla ilgili immünogenetik polimorfizmlerinin (GADA-65\GAD-2 rs 2236418 SNP, GHRL rs 696217 SNP ve ADIPOQ rs 10937273 SNP) görülme yüzdelerinin, obez T2DM hastalarda obez olmayan T2DM hastalara göre daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Bu immünolojik parametrelerin serum seviyelerinin ve immünolojik gen polimorfizmlerinin görülme yüzdelerinin, T2DM hastalarda vücut kitle endeksi artışı ile pozitif yönde bağlantılı olduğu saptanmıştır. Bu bilgiler kişiye özel ve ince ayarlanmış T2DM tedavilerin seçilmesine destek olabilir, ayrıca T2DM hastaların ideal VKE aralığında tutulmasının ve obezitenin indüklediği enflamasyonun baskılanmasının mevcut tedavilerine destek sağlayacağı düşünülebilir. Bizim bulgularımız, incelediğimiz pro- ve anti-enflamatuvar parametrelerdeki değişikliklerin T2DM gelişiminde sorumlu etkenlerden olabileceğini düşündürmektedir.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Burada sunulan tez çalışmasında aşağıdaki sonuçlara ulaşılmıştır:

- Bu çalışmamızda, Vücut Kitle Endeksi'ne (VKE) göre farklı çalışma grupları karşılaştırılmış ve T2DM'nin obezite ile ilişkili olduğuna dair kanıtlar elde edilmiştir. Çalışmamıza katılan T2DM hastalarının büyük çoğunluğunun obez olduğu saptanmıştır; T2DM gelişme riskinin VKE yüksekliği ile ilişkili olduğu düşünülmüştür.
- Çalışmamızda incelediğimiz bazı immünolojik parametrelerin (İL-34, İL-37, TNF- α ve GADA-65 IgM) serum düzeylerinin kadınlarda erkeklerden anlamlı derecede yüksek olduğu gözlenmiştir. Ancak diğer immünolojik parametrelerin serum düzeyleri, erkeklerde ve kadınlarda birbirine yakın bulunmuştur. İmmünolojik parametrelerdeki bu cinsiyete dayalı farklılığın olası açıklaması net ve tek bir nedene bağlanamamıştır.
- Çalışmamızda serum İL-37 düzeyinin, obez T2DM hastalarda, obez olmayan T2DM hastalar ve sağlıklı kontrol grubuna göre çok daha yüksek olduğu saptanmıştır. T2DM'de serum İL-37 ekspresyonu ile VKE değerleri arasında doğrudan anlamlı bir korelasyon bulunmuştur. İL-37 rs 3811047 SNP genotipinin görülme yüzdesi, obez T2DM hastalarda, obez olmayan T2DM hastalar ve sağlıklı kontrol grubuna göre yüksek olarak saptanmıştır. Ancak bu polimorfizmin (İL-37 rs 3811047 SNP) obezite ve T2DM ilişkisiyle ilgili olarak tutarsız sonuçlar elde edilmiştir.
- Çalışmamızdan elde edilen sonuçlara göre serum İL-34 düzeyinin, obez T2DM hastalarda, obez olmayan T2DM hastalar ve sağlıklı kontrol grubuna göre önemli ölçüde yüksek olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle, İL-34'ün T2DM patogenezinde önemli bir rol oynadığı düşünülmüştür.
- Çalışmamızdan elde edilen sonuçlara göre TNF- α düzeyinin, obez T2DM hastalarda, obez olmayan T2DM hastalar ve sağlıklı kontrol grubuna göre önemli ölçüde yüksek

olduğu gösterilmiştir. Bu sonuç, TNF- α 'nın T2DM etiyolojisinde yer alabileceği hipotezini desteklemektedir.

- Çalışmamızdan elde edilen sonuçlara göre; obez T2DM hastalarda GADA-65 IgG serum düzeyi, obez olmayan T2DM hastalara göre daha düşük olarak saptanmıştır. Ancak obez olmayan T2DM hastalarda GADA-65 IgG serum düzeyi sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında göre iki kat yüksek olarak ölçülmüştür. Ancak obez T2DM hastalarda GADA-65 IgM serum düzeyinin, obez olmayan T2DM hastalar ve sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında daha yüksek olduğu saptanmıştır. İmmünogenetik çalışmalarımız ile obez T2DM hastalarda GAD-2 gen polimorfizminin (GAD-2 rs 2236418 SNP) görülme yüzdesinin obez olmayan T2DM hastalara göre düşük olduğu gözlenmiştir. Ancak bu polimorfizmin obezite ve T2DM ilişkisiyle ilgili tutarsız sonuçlar elde edilmiştir.
- Çalışmamızdan elde edilen sonuçlara göre obez T2DM hastalarda serum Adiponektin düzeyinin, obez olmayan T2DM hastalar ve sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında daha düşük olduğu saptanmıştır. Ayrıca obez T2DM hastalarda ADIPOQ rs10937273 SNP görülme yüzdesinin, obez olmayan T2DM hastalara ve sağlıklı kontrol grubuna göre düşük olduğu saptanmıştır. Ancak bu polimorfizmin obezite ve T2DM ilişkisiyle ilgili tutarsız sonuçlar elde edilmiştir.
- Çalışmamızdan elde edilen sonuçlara göre serum Ghrelin düzeyinin, obez T2DM hastalarda, obez olmayan T2DM hastalara göre daha yüksek olduğu saptanmıştır, ancak obez T2DM hastalarda serum Ghrelin düzeyinin sağlıklı kontrol grubuna göre daha düşük olduğu gözlenmiştir. T2DM'li hastalarda serum Ghrelin düzeylerinin vücut kitle endeksi (VKE) ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ayrıca GHRL rs 696217 SNP görülme yüzdesi, obez T2DM hastalarda, obez olmayan T2DM hastalara ve sağlıklı kontrol grubuna göre Daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Ancak bu polimorfizmin obezite ve T2DM ilişkisiyle ilgili tutarsız sonuçlar elde edilmiştir.

Bu çalışmadan elde edilen sonuçlar ve bu alandaki son çalışmalara dayanarak;

- İnsanlarda immunolojik parametreleri hedefleyen terapötik müdahalelerin potansiyeli hakkında bir sonuca varmak için henüz erken olduğu düşünülmüştür. Obezite ve insülin direnci için spesifik ilaç hedeflerini belirlemek amacıyla kompleks yapılar içinde yer alan çoklu yolaklar ve molekülleri etkileyen yeni araştırma yaklaşımlarından yararlanan, daha büyük sayılarda yaş ve cinsiyet uyumlu deneğin katıldığı, daha çok yeni çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.
- İL-37'nin yaşlılar ve obez bireylerde T2DM tedavisinde yeni bir terapötik hedef olarak klinik potansiyele sahip olabileceği düşünülebilir.



KAYNAKLAR

1. Rojo-Martínez, G., Valdés, S., Soriguer, F., Vendrell, J., Urrutia, I., Pérez, V., ... & Calle-Pascual, A. (2020). Incidence of diabetes mellitus in Spain as results of the nation-wide cohort di@ bet. es study. *Scientific Reports*, 10(1), 2765.
2. Asimwe, D., Mauti, G.O., Godfrey, O., and Kiconco, R. (2020). Prevalence and Risk Factors Associated with Type 2 Diabetes in Elderly Patients Aged 45-80 Years at Kanungu District. *Journal of Diabetes Research*, 2020 (5152146), 1-5.
3. Durruty, P., Sanzana , M., Sanhueza, L. (2018). Chapter: Pathogenesis of Type 2 Diabetes Mellitus. In Siderova, M. (Ed.), *Type 2 Diabetes - From Pathophysiology to Modern Management*, 1-18. IntechOpen, eBook (PDF): ISBN:978-1-83962-914-3.
4. Leitner, D. R., Frühbeck, G., Yumuk, V., Schindler, K., Micic, D., Woodward, E., & Toplak, H. (2017). Obesity and type 2 diabetes: two diseases with a need for combined treatment strategies-EASO can lead the way. *Obesity Facts*, 10(5), 483-492.
5. Al-Quwaidhi, A. J., Pearce, M. S., Critchley, J. A., & O'Flaherty, M. (2013). Obesity and type 2 diabetes mellitus: A complex association. *Saudi Journal of Obesity*, 1(2), 49-56.
6. Al-Goblan, A. S., Al-Alfi, M. A., & Khan, M. Z. (2014). Mechanism linking diabetes mellitus and obesity. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*, 7, 587–591.
7. Parmar, M. Y. (2018). Obesity and Type 2 diabetes mellitus. *Integrative Obesity and Diabetes*, 4(4), 1-2.
8. Pedicino, D., Giglio, A. F., Galiffa, V. A., Trotta, F., & Liuzzo, G. (2012). Chapter 3: Type 2 diabetes, immunity and cardiovascular risk: a complex relationship. In Oguntibeju, O. (Ed.), *Pathophysiology and Complications of Diabetes Mellitus*, 45-70. IntechOpen, eBook (PDF). eBook ISBN:978-953-51-7040-2.
9. Itariu, B. K., & Styling, T. M. (2014). Autoimmune aspects of type 2 diabetes mellitus-a mini-review. *Gerontology*, 60(3), 189-196.
10. Li, Q., Qiao, Z. R., Liu, D. B., Zeng, J. T., Zhang, J., Bo, Y. ...& Dong, S. S. (2015). Relationship between serum GAD-Ab and the genetic polymorphisms of GAD2 and type 2 diabetes mellitus. *Genetics and Molecular Research*, 14(2), 3002-3009.

11. Chang, E. J., Lee, S. K., Song, Y. S., Jang, Y. J., Park, H. S., Hong, J. P., ... & Heo, Y. S. (2014). IL-34 is associated with obesity, chronic inflammation, and insulin resistance. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 99(7), E1263-E1271.
12. Ge, Y., Huang, M., & Yao, Y. M. (2019). Immunomodulation of interleukin-34 and its potential significance as a disease biomarker and therapeutic target. *International Journal of Biological Sciences*, 15(9), 1835-1845.
13. Li, T., Li, H., Li, W., Chen, S., Feng, T., Jiao, W., ... & Wei, X. (2019). Interleukin-37 sensitizes the elderly type 2 diabetic patients to insulin therapy through suppressing the gut microbiota dysbiosis. *Molecular Immunology*, 112, 322-329. ISSN: 0161-5890.
14. Banerjee, M., & Saxena, M. (2014). Genetic polymorphisms of cytokine genes in type 2 diabetes mellitus. *World Journal of Diabetes*, 5(4), 493-504.
15. Okoro, N., Okpara, H., Azinge, E., & Builders, M. (2019). Serum Total Adiponectin and its Relationship with Glycemic Control and Markers of Lipoprotein Metabolism in Nigerians with Type 2 Diabetes Mellitus. *Annals of Medical and Health Sciences Research*. 9, 478-483.
16. Farooq, R., Majid, S., Ahmad Bhat, S., Amin, S., Hayat Bhat, M., Ahmad Wani, H., & Ahmad Shah, P. (2018). Association of adiponectin gene polymorphism with type 2 diabetes and metabolic syndrome. *Translational Metabolic Syndrome Research*, 1, 39–47. ISSN: 2588-9303.
17. Abdelghany, H. M., Abdelrhheim, S. R., Bekheet, M. S., Abdalla, N. H., & Ahmed, R. F. (2017). Frequency of Adiponectin gene polymorphism in Type 2 Diabetes Mellitus. *Journal of Biochemistry International*, 4(1), 24-30. ISSN: 2454-4760.
18. Biswas, D., Vetrivel, V., Choudhury, J., & Jothimalar, R. (2011). Adiponectin gene polymorphism and its association with type 2 diabetes mellitus. *Indian Journal of Clinical Biochemistry*, 26(2), 172-177.
19. Cui, M., Gao, Y., Zhao, Y., Pang, H., Chen, L., Wang, Z. ... & Li, M. (2020). Association between adiponectin gene polymorphism and environmental risk factors of type 2 diabetes mellitus among the Chinese population in Hohhot. *BioMed Research International*, 2020 (6383906), 1-9.
20. Vartiainen, J. (2009). Ghrelin, obesity and type 2 diabetes Genetic, metabolic and epidemiological studies. In Olli V. (Ed), *ACTA Universitatis Ouluensis D Medica*, (1009), 15-114. eBook. ISBN 978-951-42-9065-7 (PDF),

21. Al Qarni, A. A., Joatar, F. E., Das, N., Awad, M., Eltayeb, M., Al-Zubair, A. G. ... & Giha, H. A. (2017). Association of plasma ghrelin levels with insulin resistance in type 2 diabetes mellitus among Saudi subjects. *Endocrinology and Metabolism*, 32(2), 230-240.
22. Zhang, C. S., Wang, L. X., Wang, R., Liu, Y., Song, L. M., Yuan, J. H., ... & Dong, J. (2018). The correlation between circulating ghrelin and insulin resistance in obesity: a meta-analysis. *Frontiers in Physiology*, 9, (1308), 1-8.
23. Pulkkinen, L., Ukkola, O., Kolehmainen, M., & Uusitupa, M. (2010). Ghrelin in diabetes and metabolic syndrome. *International Journal of Peptides*, (248948), 1-11.
24. Huang, R., Tian, S., Cai, R., Sun, J., Shen, Y., & Wang, S. (2018). Ethnicity-specific association between ghrelin Leu72Met polymorphism and type 2 diabetes mellitus susceptibility: an updated meta-analysis. *Frontiers in Genetics*, 9, (541), 1-9.
25. Li, Y. Y., Lu, X. Z., Yang, X. X., Wang, H., Geng, H. Y., Gong, G., ... & Yang, Z. J. (2019). GHRL gene Leu72Met polymorphism and type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis involving 8,194 participants. *Frontiers in Endocrinology*, 10, (559), 1-8.
26. Rivera-León, E. A., Llamas-Covarrubias, M. A., Sánchez-Enríquez, S., Martínez-López, E., González-Hita, M., & Llamas-Covarrubias, I. M. (2020). Leu72Met polymorphism of GHRL gene decreases susceptibility to type 2 diabetes mellitus in a Mexican population. *BMC Endocrine Disorders*, 20(1), 1-5.
27. Shim, K., Begum, R., Yang, C., & Wang, H. (2020). Complement activation in obesity, insulin resistance, and type 2 diabetes mellitus. *World Journal of Diabetes*, 11(1), 1-12.
28. American Diabetes Association (2019). 2. Classification and diagnosis of diabetes: Standards of medical care in diabetes 2019. *Diabetes Care*. Jan: 42 (Suppl): S13-S28.
29. Zhao, C., Yang, C., Wai, S. T. C., Zhang, Y., P. Portillo, M., Paoli, P. ... & Cao, H. (2019). Regulation of glucose metabolism by bioactive phytochemicals for the management of type 2 diabetes mellitus. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 59(6), 830-847.
30. Cătoi, A. F., Pârvu, A., Mureșan, A., & Busetto, L. (2015). Metabolic mechanisms in obesity and type 2 diabetes: insights from bariatric/metabolic surgery. *Obesity Facts*, 8(6), 350-363.

31. Malek, R., Hannat, S., Nechadi, A., Mekideche, F. Z., & Kaabeche, M. (2019). Diabetes and Ramadan: a multicenter study in Algerian population. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 150, 322-330.
32. Nieto-Martínez, R., González-Rivas, J. P., Medina-Inojosa, J. R., & Florez, H. (2017). Are eating disorders risk factors for type 2 diabetes? A systematic review and meta-analysis. *Current Diabetes Reports*, 17(12), 1-12.
33. Eckstein, M. L., Williams, D. M., O'Neil, L. K., Hayes, J., Stephens, J. W., & Bracken, R. M. (2019). Physical exercise and non- insulin glucose- lowering therapies in the management of Type 2 diabetes mellitus: a clinical review. *Diabetic Medicine*, 36(3), 349-358.
34. Pot, G. K., Battjes-Fries, M. C., Patijn, O. N., Pijl, H., Witkamp, R. F., de Visser, M., ... & Voshol, P. J. (2019). Nutrition and lifestyle intervention in type 2 diabetes: pilot study in the Netherlands showing improved glucose control and reduction in glucose lowering medication. *BMJ Nutrition, Prevention & Health*, 2(1), 43-50.
35. Jovanovski, E., Khayyat, R., Zurbau, A., Komishon, A., Mazhar, N., Sievenpiper, J. L., ... & Vuksan, V. (2019). Should viscous fiber supplements be considered in diabetes control? Results from a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Care*, 42(5), 755-766.
36. Singh, S., Usman, K., & Banerjee, M. (2016). Pharmacogenetic studies update in type 2 diabetes mellitus. *World Journal of Diabetes*, 7(15), 302-315.
37. McLaughlin, T., Ackerman, S. E., Shen, L., & Engleman, E. (2017). Role of innate and adaptive immunity in obesity-associated metabolic disease. *The Journal of Clinical Investigation*, 127(1), 5-13.
38. Ekoru, K., Doumatey, A., Bentley, A. R., Chen, G., Zhou, J., Shriner, D., ... & Rotimi, C. (2019). Type 2 diabetes complications and comorbidity in Sub-Saharan Africans. *EClinicalMedicine -by The Lancet-*, 16, 30-41.
39. Patoulas, D., Papadopoulos, C., Stavropoulos, K., Zografou, I., Doumas, M., & Karagiannis, A. (2020). Prognostic value of arterial stiffness measurements in cardiovascular disease, diabetes, and its complications: The potential role of sodium-glucose co- transporter- 2 inhibitors. *The Journal of Clinical Hypertension*, 22(4), 562-571.
40. Parveen, N., Roy, A., & Prasad, P. (2017). Diabetes Mellitus–pathophysiology & herbal management. *Pharmaceutical and Biosciences Journal*, 5(5), 34-42.

41. Chowen, J. A., & Argente, J. (2017). Ghrelin: A link between energy homeostasis and the immune system. *Endocrinology*, 158(7), 2077-2081.
42. Ozougwu, J. C., Obimba, K. C., Belonwu, C. D., & Unakalamba, C. B. (2013). The pathogenesis and pathophysiology of type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Journal of Physiology and Pathophysiology*, 4(4), 46-57.
43. Hilawe, E. H., Yatsuya, H., Kawaguchi, L., & Aoyama, A. (2013). Differences by sex in the prevalence of diabetes mellitus, impaired fasting glycaemia and impaired glucose tolerance in sub-Saharan Africa: a systematic review and meta-analysis. *Bulletin of the World Health Organization*, 91, 671-682D.
44. Cagliero, E., Jameson JL, De Groot LJ, de Kretser DM, et al, eds. (2016). Chapter 51: Diabetes and long-term complications. In Jameson J.,L., De Groot, L., J. (Eds), *Endocrinology E-book: Adult and Pediatric.*. 7th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders. 2704.
45. Deepthi, B., Sowjanya, K., Lidiya, B., Bhargavi, R. S., & Babu, P. S. (2017). A modern review of diabetes mellitus: an annihilatory metabolic disorder. *J In Silico In Vitro Pharmacol*, 3(1), 3030-3033.
46. Pratley RE. (2013). The early treatment of type 2 diabetes. *Am J Med*. 126 (9 Suppl 1):S2-S9.
47. Marte, J. L. C., Ruiz-Matuk, C., Mota, M., Pérez, S., Recio, N., Hernández, D., ... & Ramos, A. (2019). Quality of life and metabolic control in type 2 diabetes mellitus diagnosed individuals. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, 13(5), 2827-2832.
48. Seino, S., Shibasaki, T., & Minami, K. (2011). Dynamics of insulin secretion and the clinical implications for obesity and diabetes. *The Journal of Clinical Investigation*, 121(6), 2118-2125.
49. Olokoba, A. B., Obateru, O. A., & Olokoba, L. B. (2012). Type 2 diabetes mellitus: a review of current trends. *Oman Medical Journal*, 27(4), 269-273.
50. AlSaraj, F. (2015). Chapter: Pathogenesis of Type 2 Diabetes Mellitus, Treatment of Type 2 Diabetes. In Croniger, C. (Ed.), *Treatment of Type 2 Diabetes*. IntechOpen, E-Book (PDF). ISBN: 978-953-51-7236-9, 61-104

51. Donath, M. Y., & Halban, P. A. (2004). Decreased beta-cell mass in diabetes: significance, mechanisms and therapeutic implications. *Diabetologia*, 47(3), 581-589.
52. Cantley, J., & Ashcroft, F. M. (2015). Q&A: insulin secretion and type 2 diabetes: why do β -cells fail?. *BMC Biology*, 13(1), 1-7.
53. Skyler, J. S., Bakris, G. L., Bonifacio, E., Darsow, T., Eckel, R. H., Groop, L., ... & Ratner, R. E. (2017). Differentiation of diabetes by pathophysiology, natural history, and prognosis. *Diabetes*, 66(2), 241-255.
54. Alonso-Magdalena, P., Quesada, I., & Nadal, A. (2011). Endocrine disruptors in the etiology of type 2 diabetes mellitus. *Nature Reviews Endocrinology*, 7(6), 346-353.
55. Ndisang, J. F., Vannacci, A., and Rastogi, S. (2017). Insulin Resistance, Type 1 and Type 2 Diabetes, and Related Complications 2017. *Journal of Diabetes Research*, 2017(1478294), 1-3. ISSN: 23146753
56. Nolan, C. J., & Prentki, M. (2019). Insulin resistance and insulin hypersecretion in the metabolic syndrome and type 2 diabetes: Time for a conceptual framework shift. *Diabetes and Vascular Disease Research*, 16(2), 118-127.
57. Taylor, R. (2012). Insulin resistance and type 2 diabetes. *Diabetes*, 61(4), 778-779.
58. Shou, J., Chen, P. J., & Xiao, W. H. (2020). Mechanism of increased risk of insulin resistance in aging skeletal muscle. *Diabetology & Metabolic Syndrome*, 12(1), 1-10.
59. Strombom, A., & Rose, S. (2017). The Prevention and Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus with a Plant-Based Diet. *Endocrinology & Metabolism International Journal (EMIJ)*, 5 (5): 310-319.
60. Hoeks, J., & Schrauwen, P. (2012). Muscle mitochondria and insulin resistance: a human perspective. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 23(9), 444-450.
61. Hussain, A., & Hydrie, M. Z. I. (2010). Type 2 Diabetes and obesity : A review strongly implicated in the development of insulin. *Journal of Diabetology*, 2(1), 1–7.
62. Saxton, S. N., Clark, B. J., Withers, S. B., Eringa, E. C., & Heagerty, A. M. (2019). Mechanistic links between obesity, diabetes, and blood pressure: role of perivascular adipose tissue. *Physiological Reviews*, 99(4), 1701-1763.

63. Riddy, D. M., Delerive, P., Summers, R. J., Sexton, P. M., & Langmead, C. J. (2018). G protein-coupled receptors targeting insulin resistance, obesity, and type 2 diabetes mellitus. *Pharmacological Reviews*, 70(1), 39-67.
64. Cnop, M., Welsh, N., Jonas, J. C., Jörns, A., Lenzen, S., & Eizirik, D. L. (2005). Mechanisms of pancreatic β -cell death in type 1 and type 2 diabetes: many differences, few similarities. *Diabetes*, 54 (Suppl 2), S97-S107.
65. Suchethakumari, N., & Shetty, S.S. (2019). Correlation between APOB100/APOA1 ratio and insulin resistance in Type 2 Diabetes Mellitus. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, 13(2), 79-83.
66. Tsalamandris, S., Antonopoulos, A. S., Oikonomou, E., Papamikroulis, G. A., Vogiatzi, G., Papaioannou, S., ... & Tousoulis, D. (2019). The role of inflammation in diabetes: current concepts and future perspectives. *European Cardiology Review*, 14(1), 50-59.
67. Shih, Y. L., Ho, K. T., Tsao, C. H., Chang, Y. H., Shiau, M. Y., Huang, C. N., & Yang, S. C. (2013). Role of cytokines in metabolism and type 2 diabetes mellitus. *The International Journal of Biomedical Laboratory Sciences*, 2(1), 1-6.
68. Wu, Y., Ding, Y., Tanaka, Y., & Zhang, W. (2014). Risk factors contributing to type 2 diabetes and recent advances in the treatment and prevention. *International Journal of Medical Sciences*, 11(11), 1185-1200.
69. De Candia, P., Prattichizzo, F., Garavelli, S., De Rosa, V., Galgani, M., Di Rella, F., ... & Matarese, G. (2019). Type 2 Diabetes: How Much of An Autoimmune Disease? *Frontiers in Endocrinology (Lausanne)*, 10, (451), 1-14. ISSN: 16642392.
70. Cornell, S. (2015). Continual evolution of type 2 diabetes: an update on pathophysiology and emerging treatment options. *Therapeutics and Clinical Risk Management*, 11, 621-632. ISSN: 1178203X.
71. Franz, M. J., Boucher, J. L., Rutten-Ramos, S., & Van Wormer, J. J. (2015). Lifestyle weight-loss intervention outcomes in overweight and obese adults with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*, 115(9), 1447-1463.
72. Baynes, H. W. (2015). Classification, pathophysiology, diagnosis and management of diabetes mellitus. *Journal of Diabetes & Metabolism*, 6(5), 1-9.

73. Hussain, S., & Chowdhury, T. A. (2019). The impact of comorbidities on the pharmacological management of type 2 diabetes mellitus. *Drugs*, 79(3), 231-242.
74. Ezquerro, E. A., Vázquez, J. M. C., & Barrero, A. A. (2008). Obesity, metabolic syndrome, and diabetes: cardiovascular implications and therapy. *Revista Española de Cardiología (English Edition)*, 61(7), 752-764.
75. Bhupathiraju, S. N., & Hu, F. B. (2016). Epidemiology of obesity and diabetes and their cardiovascular complications. *Circulation Research*, 118(11), 1723-1735.
76. Maruthur, N. M., Tseng, E., Hutfless, S., Wilson, L. M., Suarez-Cuervo, C., Berger, Z., ... & Bolen, S. (2016). Diabetes medications as monotherapy or metformin-based combination therapy for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Annals of Internal Medicine*, 164(11), 740-751.
77. Kohei, K. A. K. U. (2010). Pathophysiology of type 2 diabetes and its treatment policy. *JMAJ (Japan Medical association Journal)*, 53(1), 41-46.
78. Reynolds, A., Mann, J., Cummings, J., Winter, N., Mete, E., & Te Morenga, L. (2019). Carbohydrate quality and human health: a series of systematic reviews and meta-analyses. *The Lancet*, 393(10170), 434-445.
79. Franz, M. J., Boucher, J. L., Rutten-Ramos, S., & VanWormer, J. J. (2015). Lifestyle weight-loss intervention outcomes in overweight and obese adults with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*, 115(9), 1447-1463.
80. Damian, D. J., Kimaro, K., Mselle, G., Kaaya, R., & Lyaruu, I. (2017). Prevalence of overweight and obesity among type 2 diabetic patients attending diabetes clinics in northern Tanzania. *BMC Research Notes*, 10(1), 1-6.
81. Khawandanah, J. (2019). Double or hybrid diabetes: A systematic review on disease prevalence, characteristics and risk factors. *Nutrition & Diabetes*, 9(1), 1-9.
82. Silveira, E. A., de Souza Rosa, L. P., de Souza Cardoso, C. K., & Noll, M. (2020). Type 2 diabetes mellitus in class II and III obesity: prevalence, associated factors, and correlation between glycemic parameters and body mass index. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17(11), 3930, 1-13.

83. Al-Quwaidhi, A. J., Pearce, M. S., Critchley, J. A., & O'Flaherty, M. (2013). Obesity and type 2 diabetes mellitus: A complex association. *Saudi Journal of Obesity*, 1(2), 49-56.
84. Klein, S. L., & Flanagan, K. L. (2016). Sex differences in immune responses. *Nature Reviews Immunology*, 16(10), 626-638.
85. Ganz, M. L., Wintfeld, N., Li, Q., Alas, V., Langer, J., & Hammer, M. (2014). The association of body mass index with the risk of type 2 diabetes: a case-control study nested in an electronic health records system in the United States. *Diabetology & Metabolic Syndrome*, 6(1), 1-8.
86. Yaturu, S. (2011). Obesity and type 2 diabetes; Section of Endocrinology and Metabolism. *Journal of Diabetes Mellitus*, 1(4), 79-95.
87. Daousi, C., Casson, I. F., Gill, G. V., MacFarlane, I. A., Wilding, J. P. H., & Pinkney, J. H. (2006). Prevalence of obesity in type 2 diabetes in secondary care: association with cardiovascular risk factors. *Postgraduate Medical Journal*, 82(966), 280-284.
88. Daryabor, G., Atashzar, M. R., Kabelitz, D., Meri, S., & Kalantar, K. (2020). The effects of type 2 diabetes mellitus on organ metabolism and the immune system. *Frontiers in Immunology*, 11, (1582), 1-22. ISSN: 16643224.
89. Wang, L., Quan, Y., Yue, Y., Heng, X., & Che, F. (2018). Interleukin-37: A crucial cytokine with multiple roles in disease and potentially clinical therapy. *Oncology Letters*, 15(4), 4711-4719.
90. Shi, J., Fan, J., Su, Q., & Yang, Z. (2019). Cytokines and abnormal glucose and lipid metabolism. *Frontiers in Endocrinology*, 10(703), 1-16.
91. Shu, C. J., Benoist, C., & Mathis, D. (2012). The immune system's involvement in obesity-driven type 2 diabetes. *Seminars in Immunology*, 24(6), 436-442.
92. Zhou T, Hu Z, Yang S, Sun L, Yu Z, Wang G. (2018). Role of Adaptive and Innate Immunity in Type 2 Diabetes Mellitus. *The Journal of Diabetes Research*, 2018(7457269), 1-9.
93. Pickup, J. C. (2004). Inflammation and activated innate immunity in the pathogenesis of type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 27(3), 813-823.

94. Nekoua, M. P., Fachinan, R., Atchamou, A. K., Nouatin, O., Amoussou-Guenou, D., Amoussou-Guenou, M. K., ... & Yessoufou, A. (2016). Modulation of immune cells and Th1/Th2 cytokines in insulin-treated type 2 diabetes mellitus. *African Health Sciences*, 16(3), 712-724.
95. Fuentes, L., Roszer, T., & Ricote, M. (2010). Inflammatory mediators and insulin resistance in obesity: role of nuclear receptor signaling in macrophages. *Mediators of Inflammation*, (219583),1-10. ISSN: 09629351.
96. Saetang, J., & Sangkhathat, S. (2018). Role of innate lymphoid cells in obesity and metabolic disease. *Molecular Medicine Reports*, 17(1), 1403-1412.
97. Frydrych, L. M., Bian, G., O'Loone, D. E., Ward, P. A., & Delano, M. J. (2018). Obesity and type 2 diabetes mellitus drive immune dysfunction, infection development, and sepsis mortality. *Journal of Leukocyte Biology*, 104(3), 525-534.
98. Francisco, C. O., Catai, A. M., Moura-Tonello, S. C., Arruda, L. C., Lopes, S. L., Benze, B. G., Del Vale, A. M., Malmegrim, K. C., & Leal, A. M. (2016). Cytokine profile and lymphocyte subsets in type 2 diabetes. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research (Revista Brasileira de Pesquisas Medicas e Biologicas)*, 49(4), (e5062), 1-5.
99. Ieronymaki, E., Daskalaki, M. G., Lyroni, K., & Tsatsanis, C. (2019). Insulin signaling and insulin resistance facilitate trained immunity in macrophages through metabolic and epigenetic changes. *Frontiers in Immunology*, 10, (1330), 1-8.
100. Pinheiro-Machado, E., Gurgul-Convey, E., & Marzec, M. T. (2020). Immunometabolism in type 2 diabetes mellitus: tissue-specific interactions. *Archives of Medical Science*, (92674), 1-17.
101. Lee, Y. S., Wollam, J., & Olefsky, J. M. (2018). An integrated view of immunometabolism. *Cell*, 172 (1-2), 22-40.
102. Inácio, D. P., Amado, T., Silva-Santos, B., & Gomes, A. Q. (2018). Control of T cell effector functions by miRNAs. *Cancer Letters*, 427, 63-73.
103. Xia, C., Rao, X., & Zhong, J. (2017). Role of T Lymphocytes in Type 2 Diabetes and Diabetes-Associated Inflammation. *Journal of Diabetes Research*, (6494795), 1-6. ISSN: 23146753
104. Lee, C. H., & Lam, K. S. (2019). Obesity- induced insulin resistance and macrophage infiltration of the adipose tissue: A vicious cycle. *Journal of Diabetes Investigation*, 10(1), 29.

105. Zhong, J., Gong, Q., & Mima, A. (2017). Inflammatory Regulation in Diabetes and Metabolic Dysfunction. *Journal of Diabetes Research*, (5165268), 1-6.
106. Perez- Galarza , J., Özcan, B., Baldereon, L., de Wit,H., Aguirre, D., Alulema, V., ...& Drexhage, H. (2020). Pro-inflammatory cytokines, Leptin and HGF in obese and Type 2 Diabetic patients. ECRONICON- Open Access: *EC Diabetes and Metabolic Research*; 4.1, 147-158.
107. Nikolajczyk, B. S., Jagannathan- Bogdan, M., & Denis, G. V. (2012). The outliers become a stampede as immunometabolism reaches a tipping point. *Immunological Reviews*, 249(1), 253-275.
108. Berbudi, A., Rahmadika, N., Tjahjadi, A. I., & Ruslami, R. (2020). Type 2 diabetes and its impact on the immune system. *Current Diabetes Reviews*, 16(5), 442-449.
109. Saboor, SA., Reddy. N., Smith, E., Barber, TM. (2014) Obesity and Type 2 Diabetes Mellitus. *Intern Med: Open Access*. 1(4), S6-002, 1-6.
110. Pirola, L., & Ferraz, J. C. (2017). Role of pro-and anti-inflammatory phenomena in the physiopathology of type 2 diabetes and obesity. *World Journal of Biological Chemistry*, 8(2), 120-128.
111. Jackson, S. H., Bellatorre, A., McNeel, T., Nápoles, A. M., & Choi, K. (2020). Longitudinal Associations between Obesity, Inflammation, and the Incidence of Type 2 Diabetes Mellitus among US Black and White Adults in the CARDIA Study. *Journal of Diabetes Research*, (2767393), 1-10.
112. Badawi, A., Klip, A., Haddad, P., Cole, D. E., Bailo, B. G., El-Soheymy, A., & Karmali, M. (2010). Type 2 diabetes mellitus and inflammation: Prospects for biomarkers of risk and nutritional intervention. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*, 3, 173-186.
113. Kuwabara, W. M. T., Yokota, C. N. F., Curi, R., & Alba-Loureiro, T. C. (2018). Obesity and type 2 diabetes mellitus induce lipopolysaccharide tolerance in rat neutrophils. *Scientific Reports*, 8(1), 1-13.
114. Febbraio, M. A. (2014). Role of interleukins in obesity: implications for metabolic disease. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 25(6), 312-319.

115. Van Greevenbroek, M. M., Schalkwijk, C. G., & Stehouwer, C. D. (2013). Obesity-associated low-grade inflammation in type 2 diabetes mellitus: causes and consequences. *Neth J Med*, 71(4), 174-87.
116. Xiao, J., Li, J., Cai, L., Chakrabarti, S., & Li, X. (2014). Cytokines and diabetes research. *Journal of Diabetes Research*, (920613), 1-2.
117. Gupta, S., Maratha, A., Siednienko, J., Natarajan, A., Gajanayake, T., Hoashi, S., & Miggin, S. (2017). Analysis of inflammatory cytokine and TLR expression levels in Type 2 Diabetes with complications. *Scientific Reports*, 7(1), 1-10.
118. Franzè, E., Stolfi, C., Troncone, E., Scarozza, P., & Monteleone, G. (2020). Role of Interleukin-34 in Cancer. *Cancers (Basel)*, 12(1), 252, 1-12.
119. Ogawa, S., Matsuoka, Y., Takada, M., Matsui, K., ..., & Magari, M. (2019). Interleukin 34 (IL-34) cell-surface localization regulated by the molecular chaperone 78-kDa glucose-regulated protein facilitates the differentiation of monocytic cells. *The Journal of Biological Chemistry*, 294(7), 2386–2396.
120. Baghdadi, M., Umeyama, Y., Hama, N., Kobayashi, T., Han, N., Wada, H., & Seino, K. I. (2018). Interleukin- 34, a comprehensive review. *Journal of Leukocyte Biology*, 104(5), 931-951.
121. Ballak, D. B., Van Diepen, J. A., Moschen, A. R., Jansen, H. J., Hijmans, A., Groenhouf, G. J., ... & Stienstra, R. (2014). IL-37 protects against obesity-induced inflammation and insulin resistance. *Nature Communications*, 5(1), 1-13.
122. Yan, X., Xie, B., Wu, G., Hu, J., Wang, D., Cai, X., & Li, J. (2019). Interleukin-37: the effect of anti-inflammatory response in human coronary artery endothelial cells. *Mediators of Inflammation*, (2650590), 1-12.
123. Prodam, F., & Filigheddu, N. (2014). Ghrelin gene products in acute and chronic inflammation. *Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis*, 62(5), 369-384.
124. Banerjee, M., & Saxena, M. (2014). Genetic polymorphisms of cytokine genes in type 2 diabetes mellitus. *World Journal of Diabetes*, 5(4), 493.
125. Ballak, D. B., Li, S., Cavalli, G., Stahl, J. L., Tengesdal, I. W., van Diepen, J. A., ... & Dinarello, C. A. (2018). Interleukin-37 treatment of mice with metabolic syndrome improves insulin sensitivity and reduces pro-inflammatory cytokine production in adipose tissue. *Journal of Biological Chemistry*, 293(37), 14224-14236.

126. DeFuria, J., Belkina, A. C., Jagannathan-Bogdan, M., Snyder-Cappione, J., Carr, J. D., Nersesova, Y. R., ... & Nikolajczyk, B. S. (2013). B cells promote inflammation in obesity and type 2 diabetes through regulation of T-cell function and an inflammatory cytokine profile. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 110(13), 5133-5138.
127. Seijkens, T., Kusters, P., Chatzigeorgiou, A., Chavakis, T., & Lutgens, E. (2014). Immune cell crosstalk in obesity: a key role for costimulation?. *Diabetes*, 63(12), 3982-3991.
128. Tsai, S., Clemente-Casares, X., Revelo, X. S., Winer, S., & Winer, D. A. (2015). Are obesity-related insulin resistance and type 2 diabetes autoimmune diseases? *Diabetes*, 64(6), 1886-1897.
129. Pihoker, C., Gilliam, L. K., Hampe, C. S., & Lernmark, A. (2005). Autoantibodies in diabetes. *Diabetes*, 54 (Suppl 2), S52–S61.
130. Yarlagadda, A., Taylor Jr, J. H., Hampe, C. S., Alfson, E., & Clayton, A. H. (2011). GAD65 antibodies, chronic psychosis, and type 2 diabetes mellitus. *Innovations in Clinical Neuroscience*, 8(8), 34-36.
131. Koopman, A. D., Beulens, J. W., Voerman, E., Rauh, S. P., van der Heijden, A. A., McDonald, T. J., ... & Rutters, F. (2019). The association between GAD65 antibody levels and incident Type 2 Diabetes Mellitus in an adult population: A meta-analysis. *Metabolism*, 95, 1-7.
132. Lundgren, V. M., Isomaa, B., Lyssenko, V., Laurila, E., Korhonen, P., Groop, L. C., ... & Botnia Study Group. (2010). GAD antibody positivity predicts type 2 diabetes in an adult population. *Diabetes*, 59(2), 416-422.
133. Towns, R., & Pietropaolo, M. (2011). GAD65 autoantibodies and its role as biomarker of Type 1 diabetes and Latent Autoimmune Diabetes in Adults (LADA). *Drugs Future*, 36(11), 847,1-14.
134. Römken, T. E., Kusters, G. C., Netea, M. G., & Netten, P. M. (2006). Prevalence and clinical characteristics of insulin-treated, anti-GAD-positive, type 2 diabetic subjects in an outpatient clinical department of a Dutch teaching hospital. *The Netherlands Journal of Medicine*, 64(4), 114–118.

135. Yarlagadda, A., Taylor, J. H., Jr, Hampe, C. S., Alfson, E., & Clayton, A. H. (2011). GAD65 antibodies, chronic psychosis, and type 2 diabetes mellitus. *Innovations in Clinical Neuroscience*, 8(8), 34–36.
136. Camelia, A., and Diana, M. (2019). Is there a correlation between GAD2 gene -243 A>G polymorphism and obesity? *Revista Română de Medicină de Laborator*, 27(4), 413-420.
137. Prakash, J., Mittal, B., Awasthi, S., & Srivastava, N. (2016). Association of the -243A>G, +61450C>A Polymorphisms of the Glutamate Decarboxylase 2 (GAD2) Gene with Obesity and Insulin Level in North Indian Population. *Iranian Journal of Public Health*, 45(4), 460–468.
138. Piao, C., Wang, X., Peng, S., Guo, X., Zhao, H., He, L., ... & Wang, Y. (2019). IL-34 causes inflammation and beta cell apoptosis and dysfunction in gestational diabetes mellitus. *Endocrine Connections*, 8(11), 1503.
139. Diwan, A. G., Kuvalekar, A. A., Dharamsi, S., Vora, A. M., Nikam, V. A., & Ghadge, A. A. (2018). Correlation of serum adiponectin and leptin levels in obesity and type 2 diabetes mellitus. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*, 22(1), 93-99.
140. El Husseny, M. W., Mamdouh, M., Ahmed, O. M.,... & Abdel-Daim, M. M. (2017). Adipokines: Potential Therapeutic Targets for Vascular Dysfunction in Type II Diabetes Mellitus and Obesity. *Journal of Diabetes Research*, (8095926), 1-11.
141. Schölin, A., Björklund, L., Borg, H., Arnqvist, H., Björk, E., Blohme, G., ... & Sundkvist, G. (2004). Islet antibodies and remaining β - cell function 8 years after diagnosis of diabetes in young adults: a prospective follow- up of the nationwide Diabetes Incidence Study in Sweden. *Journal of Internal Medicine*, 255(3), 384-391.
142. Wang, Y., Meng, R. W., Kunutsor, S. K., Chowdhury, R., Yuan, J. M., Koh, W. P., & Pan, A. (2018). Plasma adiponectin levels and type 2 diabetes risk: a nested case-control study in a Chinese population and an updated meta-analysis. *Scientific Reports*, 8(1), 1-13.
143. Li, S., Shin, H. J., Ding, E. L., & van Dam, R. M. (2009). Adiponectin levels and risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *The Journal of the American Medical Association (JAMA)*, 302(2), 179-188.
144. Ghoshal, K., & Bhattacharyya, M. (2015). Adiponectin: Probe of the molecular paradigm associating diabetes and obesity. *World Journal of Diabetes*, 6(1), 151.

145. Iwabu, M., Okada-Iwabu, M., Yamauchi, T., & Kadowaki, T. (2019). Adiponectin/AdipoR research and its implications for lifestyle-related diseases. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 6, (116), 1-7.
146. Ramya, K., Ayyappa, K. A., Ghosh, S., Mohan, V., & Radha, V. (2013). Genetic association of ADIPOQ gene variants with type 2 diabetes, obesity and serum adiponectin levels in south Indian population. *Gene*, 532(2), 253-262.
147. Faith, C., Tan, V., Korina, M., Dakis, A., Delos, C.,.... & Pineda-Cortel, B. (2015). Adiponectin as a Biomarker of Type 2 Diabetes Mellitus. *International Journal of Scientific and Research Publications*, 5(7), 1-4. ISSN: 2250-3153,
148. Al-Hamodi, Z., Molham, A. H., Al-Meer, A., & Saif-Ali, R. (2014). Association of adipokines, leptin/adiponectin ratio and C-reactive protein with obesity and type 2 diabetes mellitus. *Diabetology & Metabolic Syndrome*, 6(1), 1-8.
149. Goto, A., Noda, M., Goto, M., Yasuda, K., Mizoue, T., Yamaji, T., ... & JPHC Study Group. (2017). Plasma adiponectin levels, ADIPOQ variants, and incidence of type 2 diabetes: A nested case-control study. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 127, 254-264.
150. Biswas, D., Vetriselvi, V., Choudhury, J., & Jothimalar, R. (2011). Adiponectin gene polymorphism and its association with type 2 diabetes mellitus. *Indian Journal of Clinical Biochemistry*, 26(2), 172-177.
151. Prakash J, Mittal B, Awasthi S, & Srivastava N. (2018). Association of adiponectin gene polymorphism with type 2 diabetes and metabolic syndrome. *Translational Metabolic Syndrome Research*. 6(1), 39-47.
152. Sánchez, M. P., Prieto, C., Mujica, E., Vergara, K., Valancia, E.,.... & Bermudez, V. (2019). Association between +45T>G adiponectin polymorphism gene and type 2 diabetes mellitus and metabolic syndrome in a Venezuelan population. *F1000Research*, 8, (292), 1-15.
153. Li, Y. Y., Yang, Z. J., Zhou, C. W., Wang, X. M., Qian, Y., Xu, J., ... & Wu, J. (2013). Adiponectin-11377CG gene polymorphism and type 2 diabetes mellitus in the Chinese population: a meta-analysis of 6425 subjects. *PloS One*, 8(4), (e61153), 1-10.
154. Abdelghany, M., Abdelrhaim, H. R., Barkheet, M., Abdalla, N., & Rasha, F.A. (2017). Frequency of Adiponectin gene polymorphism in Type 2 Diabetes Mellitus. *Journal of Biochemistry International*, 4(1), 24-30. ISSN: 2454-476.

155. Cui, M., Gao, Y., Zhao, Y., Pang, H., Chen, L., Wang, Z., Zhao, L., & Li, M. (2020). Association between Adiponectin Gene Polymorphism and Environmental Risk Factors of Type 2 Diabetes Mellitus among the Chinese Population in Hohhot. *BioMed Research International*, (6383906), 1-9.
156. Lindqvist, A., Shcherbina, L., Prasad, R. B., Miskelly, M. G., Abels, M., Martínez-Lopéz, J. A., ... & Wierup, N. (2020). Ghrelin suppresses insulin secretion in human islets and type 2 diabetes patients have diminished islet ghrelin cell number and lower plasma ghrelin levels. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 511, (110835), 1-5. ISSN: 0303-7207. 511,
157. Akalu, Y., Molla, M. D., Dessie, G., & Ayelign, B. (2020). Physiological effect of ghrelin on body systems. *International journal of endocrinology*, ISSN: 1687-8337, 2020, 1385138.
158. Poher, A. L., Tschöp, M. H., & Müller, T. D. (2018). Ghrelin regulation of glucose metabolism. *Peptides*, 100, 236–242.
159. Pereira, J. A. D. S., Silva, F. C. D., & de Moraes-Vieira, P. M. M. (2017). The impact of ghrelin in metabolic diseases: an immune perspective. *Journal of Diabetes Research*, 2017, 4527980.
160. Jawed, M., Saeed, M. S., Shahid, A., & Jawed, S. (2017). Ghrelin Level in Type 2 Diabetes Mellitus and Obesity. *Annals of King Edward Medical University*, 23(3), 312-319.
161. Lindholm, E., Hallengren, B., & Agardh, C. D. (2004). Gender differences in GAD antibody-positive diabetes mellitus in relation to age at onset, C- peptide and other endocrine autoimmune diseases. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, 20(2), 158-164.
162. Sharifi, F., Yamini, M., Esmaeilzadeh, A., Mousavinasab, N., & Shajari, Z. (2013). Acylated ghrelin and leptin concentrations in patients with type 2 diabetes mellitus, people with prediabetes and first degree relatives of patients with diabetes, a comparative study. *Journal of Diabetes & Metabolic Disorders*, 12(1), 1-6.
163. Chakraborti, C. K. (2015). Role of adiponectin and some other factors linking type 2 diabetes mellitus and obesity. *World Journal of Diabetes*, 6(15), 1296.

164. Pulkkinen, L., Ukkola, O., Kolehmainen, M., & Uusitupa, M. (2010). Ghrelin in diabetes and metabolic syndrome. *International Journal of Peptides*. 2010, (248948), 1-11.
165. Freedman, D. S., Horlick, M., & Berenson, G. S. (2013). A comparison of the Slaughter skinfold-thickness equations and BMI in predicting body fatness and cardiovascular disease risk factor levels in children. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 98(6), 1417-1424.
166. Alzamil, H. (2020). Elevated serum TNF- α is related to obesity in type 2 diabetes mellitus and is associated with glycemic control and insulin resistance. *Journal of Obesity*, 2020 (5076858), 1-5.
167. Akash, M. S. H., Rehman, K., & Liaqat, A. (2018). Tumor necrosis factor- α : role in development of insulin resistance and pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Journal of Cellular Biochemistry*, 119(1), 105-110.
168. Ayelign, B., Genetu, M., Wondmagegn, T., Adane, G., Negash, M., & Berhane, N. (2019). TNF- α (– 308) Gene Polymorphism and Type 2 Diabetes Mellitus in Ethiopian Diabetes Patients. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*, 12, (12), 2453–2459.
169. Tzanavari, T., Giannogonas, P., & Karalis, K. P. (2010). TNF- α and obesity. *Current Directions in Autoimmunity*, 11, 145–156.
170. Miyazaki, Y., Pipek, R., Mandarino, L. J., & DeFronzo, R. A. (2003). Tumor necrosis factor α and insulin resistance in obese type 2 diabetic patients. *International Journal of Obesity*, 27(1), 88-94.
171. Bashir, H., Bhat, S. A., Majid, S., Hamid, R., Koul, R. K., Rehman, M. U., ... & Masood, A. (2020). Role of inflammatory mediators (TNF- α , IL-6, CRP), biochemical and hematological parameters in type 2 diabetes mellitus patients of Kashmir, India. *Medical Journal of the Islamic Republic of Iran*, 34, 5.
172. Nieto-Vazquez, I., Fernández-Veledo, S., Krämer, D. K., Vila-Bedmar, R., Garcia-Guerra, L., & Lorenzo, M. (2008). Insulin resistance associated to obesity: the link TNF- α . *Archives of Physiology and Biochemistry*, 114(3), 183-194.
173. Gonzalez, L. L., Garrie, K., & Turner, M. D. (2018). Type 2 diabetes—An autoinflammatory disease driven by metabolic stress. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*, 1864(11), 3805-3823.

174. Jawed, M., Saeed, M. S., Shahid, A., & Jawed, S. (2017). Ghrelin Level in Type 2 Diabetes Mellitus and Obesity. *Annals of King Edward Medical University*, 23(3).
175. Daniel, W.W., Cross, C.L. (2018). Biostatistics: A Foundation for Analysis in the Health Sciences, 720. 11th Edition. eBook. ISBN: 978-1-119-49657-1.
176. Strachan, M. W., Reynolds, R. M., Marioni, R. E., & Price, J. F. (2011). Cognitive function, dementia and type 2 diabetes mellitus in the elderly. *Nature Reviews Endocrinology*, 7(2), 108-114.
177. Shaw, J. E., Sicree, R. A., & Zimmet, P. Z. (2010). Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 87(1), 4–14.
178. Abdel-Moneim, A., Abd El-Twab, S. M., Nabil, A., & El Kazafy, S. A. (2020). Effect of antidiabetic therapy on TNF- α , IL-18, IL-23 and IL-35 levels in T2DM patients with coincidental *Helicobacter pylori* infection. *Journal of Taibah University for Science*, 14(1), 1377-1385.
179. Hussain, A. A., Al-Rawi, K. F., & Hameed, A. K. (2020). Exploration of the Relationship between Interleukin 37 and Folic Acid in Type 2 Diabetic Patients. *Systematic Reviews in Pharmacy*, 11(9), 143-148.
180. Coşansu, G., Çelik, SG., Olgun, N., Özcan, Ş., Demir, HG. (2013). Erişkinlerde Tip-2 Diyabet risk faktörlerinin belirlenmesi. *İstanbul Üniversitesi F.N.H.Y.O. Dergisi*, 3(52), 103-120.
181. Nguyen, N. T., Nguyen, X. M. T., Lane, J., & Wang, P. (2011). Relationship between obesity and diabetes in a US adult population: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999–2006. *Obesity Surgery*, 21(3), 351-355.
182. Jia, H., Liu, J., & Han, B. (2018). Reviews of Interleukin-37: Functions, Receptors, and Roles in Diseases. *BioMed Research International*, (3058640), 1-14.
183. Amin, K., Qadr, S. H., Hussein, R. H., Ali, K. M., & Rahman, H. S. (2020). Levels of cytokines and GADA in type I and II diabetic patients. *Primary Care Diabetes*, 14(1), 61-67.
184. Dwight, Z., Palais, R., & Wittwer, C. T. (2011). uMELT: prediction of high-resolution melting curves and dynamic melting profiles of PCR products in a rich web application. *Bioinformatics*, 27(7), 1019-1020.

185. Lundgren, V. M., Isomaa, B., Lyssenko, V., Laurila, E., Korhonen, P., Groop, L. C.,... & Botnia, T. (2010). Study Group GAD antibody positivity predicts type 2 diabetes in an adult population. *Diabetes*, 59(2), 416-422.
186. Felix, J., Elegheert, J., Gutsche, I., Shkumatov, A. V., Wen, Y., Bracke, N., ... & Savvides, S. N. (2013). Human IL-34 and CSF-1 establish structurally similar extracellular assemblies with their common hematopoietic receptor. *Structure*, 21(4), 528-539.
187. Ge, Y., Huang, M., & Yao, Y. M. (2019). Immunomodulation of interleukin-34 and its potential significance as a disease biomarker and therapeutic target. *International Journal of Biological Sciences*, 15(9), 1835-1345.
188. Goyal, R., Faizy, A. F., Siddiqui, S. S., & Singhai, M. (2012). Evaluation of TNF- α and IL-6 levels in obese and non-obese diabetics: pre-and postinsulin effects. *North American Journal of Medical Sciences*, 4(4), 180.
189. Mirza, S., Hossain, M., Mathews, C., Martinez, P., Pino, P., Gay, J. L., ... & Fisher-Hoch, S. P. (2012). Type 2-diabetes is associated with elevated levels of TNF-alpha, IL-6 and adiponectin and low levels of leptin in a population of Mexican Americans: a cross-sectional study. *Cytokine*, 57(1), 136-142.
190. Al-Sharif, F. M. (2016). Association between insulin resistance and inflammatory cytokines among obese Saudi type 2 diabetic with vitamin D deficiency. *European Journal of General Medicine*, 13(4), 91-96.
191. Tohid, H. (2016). Anti-glutamic acid decarboxylase antibody positive neurological syndromes. *Neurosciences Journal*, 21(3), 215-222.
192. Gao, X., Sun, W., Wang, Y., Zhang, Y., Li, R., Huang, J., & Yang, Y. (2019). Prevalence of positive islet autoantibody in type 2 diabetes patients: a cross-sectional study in a Chinese community. *Endocrine Connections*, 8(11), 1493-1502.
193. Li, J., Lin, S., Deng, C., & Xu, T. (2021). Predictive Value of GAD Antibody for Diabetes in Normal Chinese Adults: A Retrospective Cohort Study in China. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*, 14, 885–893.
194. Hillman, M., Törn, C., Landin- Olsson, M., & DISS study group. (2009). The glutamic acid decarboxylase 65 immunoglobulin G subclass profile differs between adult- onset type 1 diabetes and latent autoimmune diabetes in adults (LADA) up to 3 years after clinical onset. *Clinical & Experimental Immunology*, 157(2), 255-260.

195. Fourlanos, S., Perry, C., Stein, M. S., Stankovich, J., Harrison, L. C., & Colman, P. G. (2006). A clinical screening tool identifies autoimmune diabetes in adults. *Diabetes Care*, 29(5), 970–975.
196. Prakash, J., Mittal, B., Awasthi, S., Agarwal, C. G., & Srivastava, N. (2013). K121Q ENPP1/PC-1 gene polymorphism is associated with insulin resistance in a North Indian population. *Journal of Genetics*, 92(3), 571-576.
197. Chen, K. C., Lin, Y. C., Chao, W. C., Chung, H. K., Chi, S. S., Liu, W. S., & Wu, W. T. (2012). Association of genetic polymorphisms of glutamate decarboxylase 2 and the dopamine D2 receptor with obesity in Taiwanese subjects. *Annals of Saudi Medicine*, 32(2), 121-126.
198. Amin, K., Qadr, S. H., Hussein, R. H., Ali, K. M., & Rahman, H. S. (2020). Levels of cytokines and GADA in type I and II diabetic patients. *Primary Care Diabetes*, 14(1), 61-67.
199. Ghanem AI, Bassyounia AA, Omar GA. (2021). Glutamic acid decarboxylase auto-antibodies prevalence among patients with type 2 diabetes mellitus and their clinical characteristics in a sample of the Egyptian population. *Journal of Medical Sciences and Research*, 2, 257-64.
200. Aksu, N.,M., Yazgan Aksoy, D., Akkaş, M., Çınar, N., Uçar, F., Yildiz, O. B., & Usman, A. (2020). Adiponectin levels decrease independently of body mass index and diabetes type after the normalization of hyperglycemia. *Turkish Journal of Medical Sciences*, 50(2), 312–315.
201. Adiyaman, S. C., Ozer, M., Saydam, B. O., & Akinci, B. (2020). The role of adiponectin in maintaining metabolic homeostasis. *Current Diabetes Reviews*, 16(2), 95-103.
202. Ahlstrom, P., Rai, E., Chakma, S., Cho, H. H., Rengasamy, P., & Sweeney, G. (2017). Adiponectin improves insulin sensitivity via activation of autophagic flux. *Journal of Molecular Endocrinology*, 59(4), 339-350.
203. Ismail, M. M., Abdel Hamid, T. A., Ibrahim, A. A., & Marzouk, H. (2017). Serum adipokines and vitamin D levels in patients with type 1 diabetes mellitus. *Archives of Medical Science (AMS)*, 13(4), 738–744.
204. Duncan, B. B., Schmidt, M. I., Pankow, J. S., Bang, H., Couper, D., Ballantyne, C. M., ... & Heiss, G. (2004). Adiponectin and the development of type 2 diabetes: the atherosclerosis risk in communities study. *Diabetes*, 53(9), 2473-2478.

205. Daimon, M., Oizumi, T., Saitoh, T., Kameda, W., Hirata, A., Yamaguchi, H., ... & Kato, T. (2003). Decreased serum levels of adiponectin are a risk factor for the progression to type 2 diabetes in the Japanese Population: the Funagata study. *Diabetes Care*, 26(7), 2015-2020.
206. Sharma, R., Satyanarayana, P., Anand, P., & Kumari, G. A. (2020). Adiponectin Level Association with MDA in the Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Biomedical and Pharmacology Journal*, 13(2), 943-955.
207. Achari, A. E., & Jain, S. K. (2017). Adiponectin, a therapeutic target for obesity, diabetes, and endothelial dysfunction. *International Journal of Molecular Sciences*, 18(6), (1321), 1-17.
208. Bidulescu, A., Dinh, P. C., Sarwary, S., Forsyth, E., Luetke, M. C., King, D. B., ... & Correa, A. (2020). Associations of leptin and adiponectin with incident type 2 diabetes and interactions among African Americans: the Jackson heart study. *BMC Endocrine Disorders*, 20(1), 1-11.
209. Yamamoto, S., Matsushita, Y., Nakagawa, T., Hayashi, T., Noda, M., & Mizoue, T. (2014). Circulating adiponectin levels and risk of type 2 diabetes in the Japanese. *Nutrition & Diabetes*, 4, (e130), 1-5.
210. Hotta, K., Funahashi, T., Arita, Y., Takahashi, M., Matsuda, M., Okamoto, Y., ... & Matsuzawa, Y. (2000). Plasma concentrations of a novel, adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 20(6), 1595-1599.
211. Aleidi, S., Issa, A., Bustanji, H., Khalil, M., & Bustanji, Y. (2015). Adiponectin serum levels correlate with insulin resistance in type 2 diabetic patients. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 23(3), 250-256.
212. Ljubic, S., Jazbec, A., Tomic, M., Piljac, A., Jurisic Erzen, D., Novak, B., ... & Brkljacic, N. (2015). Inverse levels of adiponectin in type 1 and type 2 diabetes are in accordance with the state of albuminuria. *International Journal of Endocrinology*, 2015 (372796), 1-8.
213. Palit, S. P., Patel, R., Jadeja, S. D., Rathwa, N., Mahajan, A., Ramachandran, A. V., ... & Begum, R. (2020). A genetic analysis identifies a haplotype at adiponectin locus: association with obesity and type 2 diabetes. *Scientific Reports*, 10(1), 1-10.

214. Yada, T., Damdindorj, B., Rita, R. S., Kurashina, T., Ando, A., Taguchi, M., ... & Dezaki, K. (2014). Ghrelin signalling in β - cells regulates insulin secretion and blood glucose. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 16(S1), 111-117.
215. Jang, Y. S., Hwang, D. J., Yang, Y. J., Park, J. H., & Lee, D. Y. (2004). Serum ghrelin concentrations in type 2 diabetes mellitus. *Journal of Korean Society of Pediatric Endocrinology*, 9(1), 59-65.
216. Erdmann, J., Lippl, F., Wagenpfeil, S., & Schusdziarra, V. (2005). Differential association of basal and postprandial plasma ghrelin with leptin, insulin, and type 2 diabetes. *Diabetes*, 54(5), 1371-1378.
217. Mora, M., Adam, V., Palomera, E., Blesa, S., Díaz, G., Buquet, X., Serra-Prat, M., Martín-Escudero, J. C., ... & Mataró Aging Study Group (2015). Ghrelin Gene Variants Influence on Metabolic Syndrome Components in Aged Spanish Population. *PloS One*, 10(9), (e0136931), 1-17.
218. Heppner, K. M., & Tong, J. (2014). Regulation of glucose metabolism by the ghrelin system: multiple players and multiple actions. *European Journal of Endocrinology*, 171(1), R21-32.
219. Al Qarni, A. A., Joatar, F. E., Das, N., Awad, M., Eltayeb, M., Al-Zubair, A. G., ... & Giha, H. A. (2017). Association of plasma ghrelin levels with insulin resistance in type 2 diabetes mellitus among Saudi subjects. *Endocrinology and Metabolism*, 32(2), 230-240.
220. Nigro, E., Scudiero, O., Monaco, M. L., Palmieri, A., Mazzaella, G., Costagliola, C., ... & Daniele, A. (2014). New insight into adiponectin role in obesity and obesity-related diseases. *BioMed Research International*, 2014 (658913), 1-14.
221. Sun, Y., Asnicar, M., Saha, P. K., Chan, L., & Smith, R. G. (2006). Ablation of ghrelin improves the diabetic but not obese phenotype of ob/ob mice. *Cell Metabolism*, 3(5), 379-386.
222. Kuzuya, M., Ando, F., Iguchi, A., & Shimokata, H. (2006). Preproghrelin Leu72Met variant contributes to overweight in middle-aged men of a Japanese large cohort. *International Journal of Obesity*, 30(11), 1609-1614.
223. Hawa, M. I., Fava, D., Medici, F., Deng, Y. J., Notkins, A. L., De Mattia, G., & Leslie, R. D. (2000). Antibodies to IA-2 and GAD65 in type 1 and type 2 diabetes: isotype restriction and polyclonality. *Diabetes Care*, 23(2), 228-233.

224. Stepień, M., Rosniak-Bak, K., Paradowski, M., Misztal, M., Kujawski, K., Banach, M., & Rysz, J. (2011). Waist circumference, ghrelin and selected adipose tissue-derived adipokines as predictors of insulin resistance in obese patients: preliminary results. *Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research*, 17(11), PR13-R18.
225. Poher, A. L., Tschöp, M. H., & Müller, T. D. (2018). Ghrelin regulation of glucose metabolism. *Peptides*, 100, 236-242.
226. Mendivil, C. O., Toloza, F. J., Ricardo-Silgado, M. L., Morales-Álvarez, M. C., Mantilla-Rivas, J. O., Pinzón-Cortés, J. A., & Lemus, H. N. (2017). Antibodies against glutamic acid decarboxylase and indices of insulin resistance and insulin secretion in nondiabetic adults: a cross-sectional study. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*, 10, 179-185.
227. Pöykkö, S. M., Kellokoski, E., Hörkkö, S., Kauma, H., Kesäniemi, Y. A., & Ukkola, O. (2003). Low plasma ghrelin is associated with insulin resistance, hypertension, and the prevalence of type 2 diabetes. *Diabetes*, 52(10), 2546-2553.
228. Anderwald, C., Brabant, G., Bernroider, E., Horn, R., Brehm, A., Waldhäusl, W., & Roden, M. (2003). Insulin-dependent modulation of plasma ghrelin and leptin concentrations is less pronounced in type 2 diabetic patients. *Diabetes*, 52(7), 1792-1798.
229. Mani, B. K., Shankar, K., & Zigman, J. M. (2019). Ghrelin's relationship to blood glucose. *Endocrinology*, 160(5), 1247-1261.
230. Katsuki, A., Urakawa, H., Gabazza, E. C., Murashima, S., Nakatani, K., Togashi, K., ... & Sumida, Y. (2004). Circulating levels of active ghrelin is associated with abdominal adiposity, hyperinsulinemia and insulin resistance in patients with type 2 diabetes mellitus. *European Journal of Endocrinology*, 151(5), 573-578.
231. Shiiya, T., Nakazato, M., Mizuta, M., Date, Y., Mondal, M. S., Tanaka, M., ... & Matsukura, S. (2002). Plasma ghrelin levels in lean and obese humans and the effect of glucose on ghrelin secretion. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 87(1), 240-244.
232. Hiba S. A., Mahdi H. H. et al., (2020). Assesment of serum Ghrelin and cytokines profiling levels in Type 2 Diabetic Iraqi patients. *Plant Archives*, 20 (Suppl. 1), 3426-3430. e-ISSN:2581-6063 (online),ISSN:0972-5210.

233. Dirican, E., & Akkiprik, M. (2017). Moleküler Tanıda Yüksek Çözünürlüklü Erime Yöntemi ve Klinik Önemi. *Clinical and Experimental Health Sciences*, 7(1), 20-26.
234. Swaroop, J. J., Rajarajeswari, D., & Naidu, J. N. (2012). Association of TNF- α with insulin resistance in type 2 diabetes mellitus. *The Indian Journal of Medical Research*, 135(1), 127.
235. Pangrazzi, L., Naismith, E., Miggitsch, C., Carmona Arana, J. A., Keller, M., Grubeck-Loebenstien, B., & Weinberger, B. (2020). The impact of body mass index on adaptive immune cells in the human bone marrow. *Immunity & Ageing*, 17, 1-11.
236. Mohammed Al-Allaff, Rojan. (2020). The Correlation between Body mass index and Humoral Immune Response. *The Scientific Journal of King Faisal University*, Volume 21 (2), 60-63.
237. Fuentes, E., Fuentes, M., Alarcon, M., & Palomo, I. (2017). Immune system dysfunction in the elderly. *Anais da Academia Brasileira de Ciências*, 89, 285-299.
238. Ortona, E., Pierdominici, M., & Rider, V. (2019). Sex hormones and gender differences in immune responses. *Frontiers in Immunology*, 10(1076), 1-2.
239. Tete, S., Tripodi, D., Rosati, M., Conti, F., Maccauro, G., Saggini, A., ... & Theoharides, T. C. (2012). IL-37 (IL-1F7) the newest anti-inflammatory cytokine which suppresses immune responses and inflammation. *International Journal of Immunopathology & Pharmacology*, 25(1), 31-38.
240. Luo, Y., & Liu, M. (2016). Adiponectin: a versatile player of innate immunity. *Journal of Molecular & Cellular Biology*, 8(2), 120-128.
241. Montecino-Rodriguez, E., Berent-Maoz, B., & Dorshkind, K. (2013). Causes, consequences, and reversal of immune system aging. *The Journal of Clinical Investigation*, 123(3), 958-965.



EK-1. RT-PCR (HRM) metodu ile IL-37 SNP rs3811047 sonuçları

No.	Color	Name	Genotype	Confidence %
1		9	Wilde Type	99.27
2		11	Wilde Type	74.87
3		17	Wilde Type	79.80
4		19	Mutant Type	75.90
5		23	Wilde Type	97.67
6		25	Wilde Type	94.70
7		27	Mutant Type	74.55
8		30	Wilde Type	88.78
9		34	Wilde Type	77.42
10		36	Wilde Type	99.40
11		37	Wilde Type	95.10
12		40	Wilde Type	87.25
13		47	Wilde Type	97.01
14		48	Mutant Type	91.36
15		52	Wilde Type	80.03
16		53	Wilde Type	99.69
17		54	Wilde Type	83.26

No.	Color	Name	Genotype	Confidence %
18		55	Wilde Type	91.83
19		56	Mutant Type	92.52
20		58	Wilde Type	95.32
21		62	Mutant Type	89.83
22		64	Mutant Type	57.75
23		67	Wilde Type	99.40
24		72	Mutant Type	66.67
25		73	Wilde Type	90.18
26		74	Mutant Type	87.37
27		77	Wilde Type	95.72
28		90	Wilde Type	76.69
29		97	Wilde Type	86.46
30		Wilde	Wilde Type	100.00
31		Mutant	Mutant type	100.00

LM 2012 Real-time PCR Analyzer V8.0.1.8

IL-37....SNP rs3811047 (Non-Obese Diabetic patients)

No.	Color	Name	Genotype	Confidence %
1		2	Mutant Type	80.72
2		3	Mutant Type	97.61
3		10	Wilde Type	82.27
4		16	Mutant Type	55.90
5		21	Wilde Type	97.67
6		24	Wilde Type	91.50
7		26	Wilde Type	99.79
8		33	Wilde Type	99.79
9		39	Wilde Type	93.35
10		43	Mutant Type	69.40
11		71	Wilde Type	90.10
12		75	Wilde Type	87.25
13		76	Wilde Type	97.01
14		78	Mutant Type	51.36
15		80	Wilde Type	90.06
16		81	Mutant Type	49.69

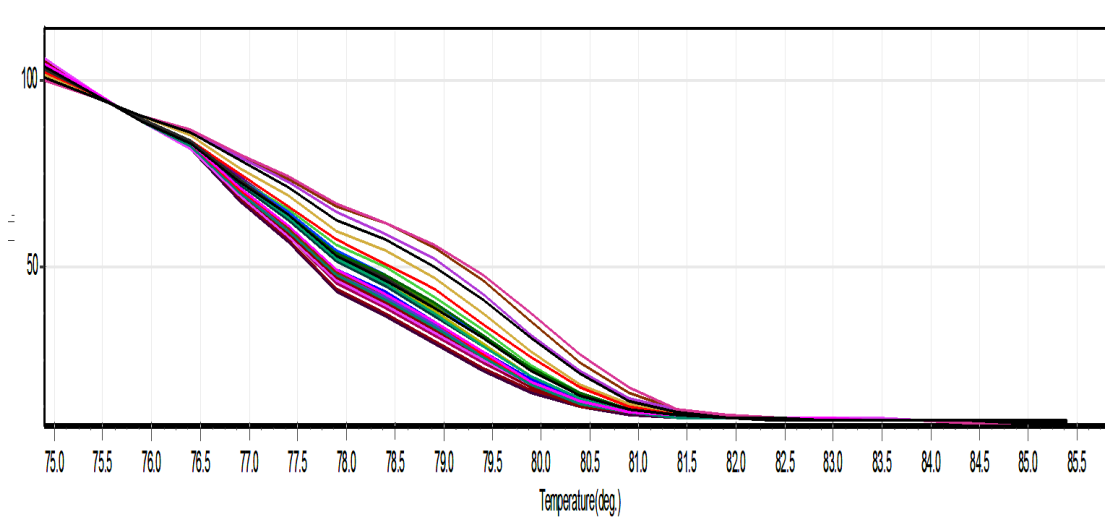
No.	Color	Name	Genotype	Confidence %
17		82	Wilde Type	98.76
18		83	Wilde Type	91.83
19		85	Wilde Type	99.95
20		86	Wilde Type	85.32
21		98	Mutant Type	59.83
22		99	Wilde Type	99.71
23		101	Wilde Type	97.66
24		104	Wilde Type	98.40
25		105	Wilde Type	96.67
26		106	Mutant Type	79.25
27		109	Mutant Type	60.90
28		110	Wilde Type	88.79
29		111	Mutant Type	77.79
30		Wilde	Wilde Type	100.00
31		Mutant	Mutant type	100.00

LM 2012 Real-time PCR Analyzer \

EK-1. (devamı) RT-PCR (HRM) metodu ile IL-37 SNP rs3811047 sonuçları

IL-37....SNPrs3811047 (Healthy controls)				
No.	Color	Name	Genotype	Confidence %
1		35	Wilde Type	71.27
2		49	Wilde Type	89.55
3		51	Wilde Type	89.80
4		57	Wilde Type	65.90
5		59	Wilde type	87.67
6		60	Wilde Type	87.50
7		66	Wilde type	94.55
8		68	Wilde Type	97.70
9		69	Wilde Type	83.35
10		79	Wilde type	79.40
11		84	Wilde type	65.35
12		87	Wilde Type	87.25
13		88	Wilde type	77.01
14		89	Wilde type	98.02
15		91	Wilde type	99.80
16		92	Wilde Type	80.90
17		93	Wilde Type	83.26
18		94	Wilde type	91.83
19		95	Wilde type	92.87
20		96	Wilde type	98.67
21		100	Wilde Type	79.83
22		102	Wilde Type	89.71
23		103	Wilde type	61.40
24		107-1	Wilde Type	88.40
25		107-2	Wilde Type	96.67
26		108	Wilde Type	95.25
27		112	Wilde Type	90.90
28		113	Wilde Type	88.79
29		114	Wilde Type	97.79
30		Wilde	Wilde Type	100.00
31		Mutant	Mutant type	100.00

RT-PCR (HRM) Normalized Grafik\ IL-37 SNP rs3811047



EK-2. RT-PCR (HRM) metodu ile GAD-65 (GAD-2) SNP rs2236418 sonuçları

No.	Color	Name	Genotype	Confidence %
1		9	Mutant Type	91.27
2		11	Wilde Type	97.87
3		17	Wilde Type	69.80
4		19	Mutant Type	75.90
5		23	Mutant Type	67.67
6		25	Wilde Type	94.70
7		27	Mutant Type	74.55
8		30	Mutant Type	68.78
9		34	Mutant Type	99.42
10		36	Mutant Type	79.40
11		37	Mutant Type	55.10
12		40	Mutant Type	87.25
13		47	Wilde Type	67.01
14		48	Mutant Type	77.36
15		52	Mutant Type	95.03

16		53	Mutant Type	99.69
17		54	Mutant Type	83.26
18		55	Mutant Type	71.83
19		56	Mutant Type	82.52
20		58	Mutant Type	85.32
21		62	Mutant Type	89.83
22		64	Mutant Type	57.75
23		67	Mutant Type	98.40
24		72	Mutant Type	66.67
25		73	Mutant Type	99.18
26		74	Mutant Type	99.37
27		77	Wilde Type	99.72
28		90	Mutant Type	93.69
29		97	Wilde Type	95.46
30		Wilde	Wilde Type	100.00
31		Mutant	Mutant type	100.00

No.	Color	Name	Genotype	Confidence %
1		2	Mutant Type	91.72
2		3	Wilde Type	68.61
3		10	Wilde Type	97.27
4		16	Wilde Type	85.90
5		21	Wilde Type	87.67
6		24	Wilde Type	91.50
7		26	Wilde Type	77.79
8		33	Wilde Type	78.79
9		39	Wilde Type	93.35
10		43	Mutant Type	79.40
11		71	Wilde Type	90.10
12		75	Wilde Type	87.25
13		76	Wilde Type	67.01
14		78	Wilde Type	81.36
15		80	Wilde Type	97.06

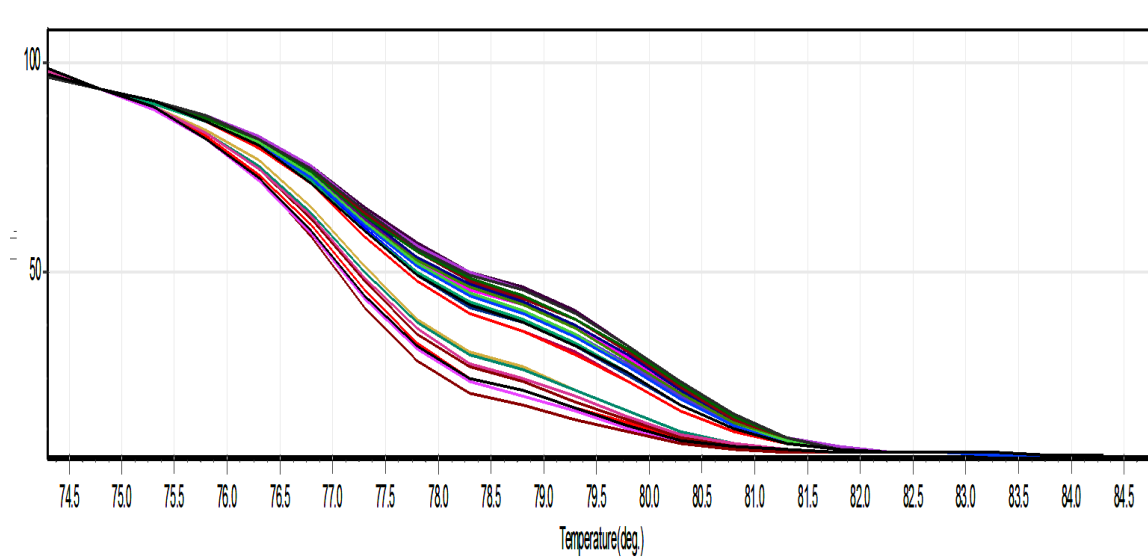
17		82	Wilde Type	89.76
18		83	Mutant Type	71.83
19		85	Wilde Type	90.95
20		86	Mutant Type	85.32
21		98	Wilde Type	79.83
22		99	Wilde Type	99.71
23		101	Wilde Type	94.66
24		104	Wilde Type	98.40
25		105	Wilde Type	96.67
26		106	Wilde Type	99.25
27		109	Wilde Type	90.90
28		110	Wilde Type	88.79
29		111	Wilde Type	77.79
30		Wilde	Wilde Type	100.00
31		Mutant	Mutant type	100.00

EK-2. (devamı) RT-PCR (HRM) metodu ile GAD-65 (GAD-2) SNP rs2236418 sonuçları

No.	Color	Name	Genotype	Confidence %
1		35	Wilde Type	91.27
2		49	Wilde Type	94.55
3		51	Wilde Type	89.80
4		57	Wilde Type	85.90
5		59	Wilde type	87.67
6		60	Wilde Type	91.27
7		66	Wilde type	94.55
8		68	Wilde Type	84.70
9		69	Wilde Type	83.35
10		79	Wilde type	79.40
11		84	Wilde type	80.35
12		87	Wilde Type	87.25
13		88	Wilde type	77.01
14		89	Wilde type	91.02
15		91	Wilde type	99.80

16		92	Wilde Type	97.90
17		93	Wilde Type	83.26
18		94	Wilde type	71.83
19		95	Wilde type	88.87
20		96	Wilde type	87.67
21		100	Wilde Type	79.83
22		102	Wilde Type	89.71
23		103	Wilde type	66.40
24		107-1	Wilde Type	98.40
25		107-2	Wilde Type	96.67
26		108	Wilde Type	99.25
27		112	Wilde Type	90.90
28		113	Wilde Type	88.79
29		114	Wilde Type	77.79
30		Wilde	Wilde Type	100.00
31		Mutant	Mutant type	100.00

RT-PCR (HRM) Normalized Grafik\ GAD-56 (GAD-2) SNP rs2236418



EK-3. RT-PCR (HRM) metodu ile Adiponektin SNP rs10937273 sonuçları

No.	Color	Name	Genotype	Confidence %
1		9	Wilde Type	91.27
2		11	Mutant Type	81.36
3		17	Mutant Type	69.80
4		19	Mutant Type	75.90
5		23	Mutant type	67.67
6		25	Wilde Type	94.70
7		27	Mutant type	94.55
8		30	Mutant Type	68.78
9		34	Mutant Type	71.83
10		36	Wilde type	79.40
11		37	Mutant type	75.10
12		40	Wilde Type	87.25
13		47	Wilde type	67.01
14		48	Mutant type	69.69
15		52	Mutant type	73.26

No.	Color	Name	Genotype	Confidence %
16		53	Wilde Type	99.69
17		54	Wilde Type	83.26
18		55	Mutant type	91.83
19		56	Mutant type	46.90
20		58	Wilde type	85.32
21		62	Mutant Type	89.83
22		64	Mutant type	57.75
23		67	Wilde Type	98.40
24		72	Mutant Type	66.67
25		73	Mutant Type	80.25
26		74	Mutant Type	19.92
27		77	Mutant Type	85.32
28		90	Mutant Type	67.01
29		97	Mutant type	90.10
30		Wilde	Wilde Type	100.00
31		Mutant	Mutant type	100.00

No.	Color	Name	Genotype	Confidence %
1		2	Mutant Type	98.72
2		3	Mutant Type	89.83
3		10	Wilde Type	96.97
4		16	Wilde Type	85.90
5		21	Wilde type	87.67
6		24	Mutant Type	97.75
7		26	Wilde type	77.79
8		33	Mutant Type	88.79
9		39	Wilde Type	93.35
10		43	Wilde type	79.40
11		71	Wilde type	90.10
12		75	Wilde Type	87.25
13		76	Wilde type	67.01
14		78	Wilde type	81.36
15		80	Wilde type	90.90

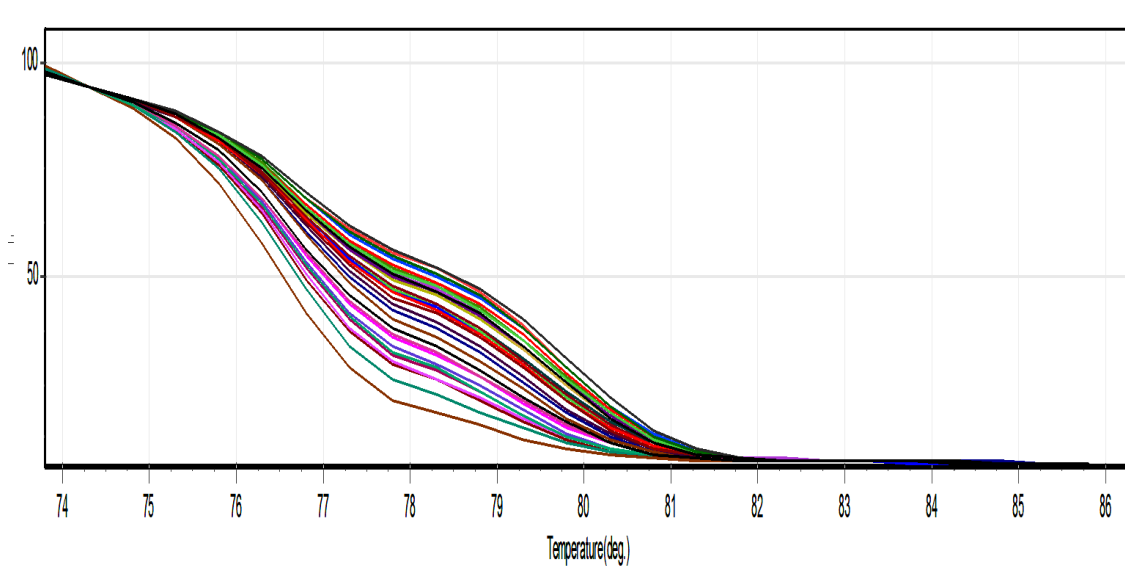
No.	Color	Name	Genotype	Confidence %
16		81	Mutant Type	89.69
17		82	Wilde Type	99.71
18		83	Mutant type	71.83
19		85	Wilde type	98.40
20		86	Wilde type	85.32
21		98	Mutant Type	79.83
22		99	Wilde Type	99.71
23		101	Wilde type	99.25
24		104	Wilde Type	98.40
25		105	Wilde Type	96.67
26		106	Wilde Type	99.25
27		109	Wilde Type	90.90
28		110	Wilde Type	88.79
29		111	Wilde Type	77.79
30		Wilde	Wilde Type	100.00
31		Mutant	Mutant type	100.00

EK-3. (devamı) RT-PCR (HRM) metodu ile Adiponektin SNP rs10937273 sonuçları

No.	Color	Name	Genotype	Confidence %
1		35	Wilde Type	91.27
2		49	Mutant Type	94.55
3		51	Wilde Type	99.80
4		57	Wilde Type	85.90
5		59	Wilde type	87.67
6		60	Wilde Type	91.27
7		66	Wilde type	94.55
8		68	Wilde Type	94.70
9		69	Wilde Type	93.35
10		79	Wilde type	79.40
11		84	Wilde type	93.35
12		87	Wilde Type	87.25
13		88	Wilde type	67.01
14		89	Wilde type	99.02
15		91	Wilde type	99.80

No.	Color	Name	Genotype	Confidence %
16		92	Wilde Type	85.90
17		93	Wilde Type	83.26
18		94	Wilde type	71.83
19		95	Wilde type	88.87
20		96	Mutant type	87.67
21		100	Wilde Type	99.83
22		102	Wilde Type	99.71
23		103	Mutant type	79.40
24		107-1	Wilde Type	98.40
25		107-2	Wilde Type	96.67
26		108	Wilde Type	99.25
27		112	Wilde Type	90.90
28		113	Wilde Type	88.79
29		114	Wilde Type	77.79
30		Wilde	Wilde Type	100.00
31		Mutant	Mutant type	100.00

RT-PCR (HRM) Normalized Grafik\ Adiponektin SNP rs10937273



EK-4. RT-PCR (HRM) metodu ile Adiponektin SNP rs10937273 sonuçları

No.	Color	Name	Genotype	Confidence %
1		9	Wilde Type	99.27
2		11	Wilde Type	96.87
3		17	Mutant Type	79.80
4		19	Mutant Type	75.90
5		23	Mutant Type	67.67
6		25	Wilde Type	94.70
7		27	Wilde Type	74.55
8		30	Mutant Type	88.78
9		34	Mutant Type	96.42
10		36	Wilde Type	79.40
11		37	Wilde Type	65.10
12		40	Mutant Type	87.25
13		47	Wilde Type	77.01
14		48	Mutant Type	81.36
15		52	Mutant Type	95.03

16		53	Mutant Type	99.69
17		54	Wilde Type	83.26
18		55	Mutant Type	71.83
19		56	Mutant Type	92.52
20		58	Wilde Type	85.32
21		62	Mutant Type	89.83
22		64	Mutant Type	57.75
23		67	Wilde Type	99.40
24		72	Mutant Type	66.67
25		73	Wilde Type	91.18
26		74	Wilde Type	96.37
27		77	Mutant Type	95.72
28		90	Wilde Type	94.69
29		97	Mutant Type	97.46
30			Wilde Wilde Type	100.00
31			Mutant Mutant type	100.00

No.	Color	Name	Genotype	Confidence %
1		2	Wilde Type	86.72
2		3	Mutant Type	98.61
3		10	Wilde Type	82.27
4		16	Mutant Type	55.90
5		21	Wilde Type	87.67
6		24	Wilde Type	97.50
7		26	Wilde Type	65.79
8		33	Wilde Type	64.79
9		39	Wilde Type	93.35
10		43	Mutant Type	69.40
11		71	Wilde Type	90.10
12		75	Wilde Type	87.25
13		76	Wilde Type	67.01
14		78	Wilde Type	81.36
15		80	Wilde Type	40.06

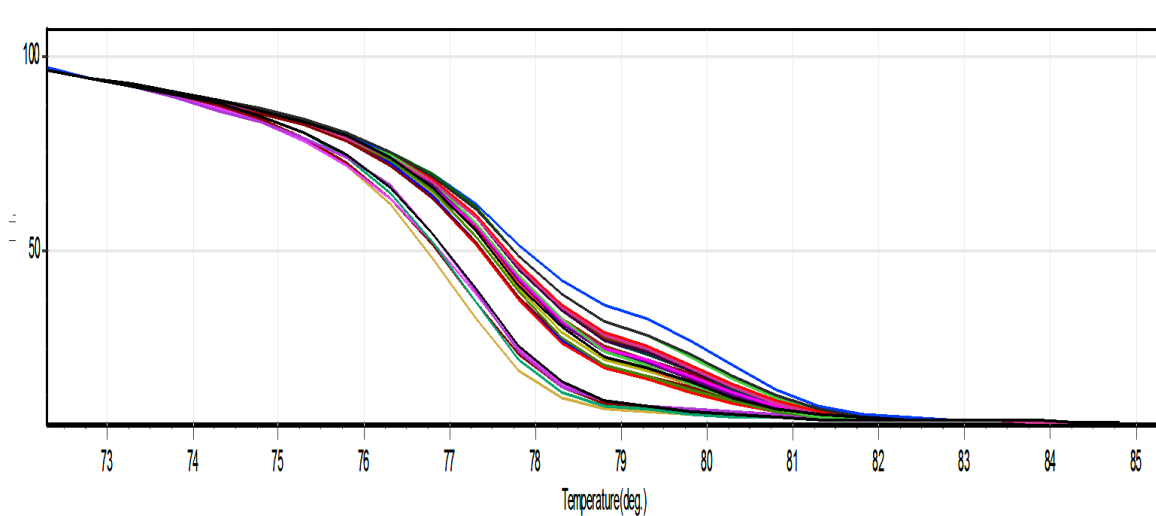
16		81	Wilde Type	89.69
17		82	Wilde Type	99.76
18		83	Mutant Type	71.83
19		85	Wilde Type	97.95
20		86	Wilde Type	85.32
21		98	Mutant Type	79.83
22		99	Wilde Type	99.71
23		101	Wilde Type	97.66
24		104	Wilde Type	98.40
25		105	Wilde Type	96.67
26		106	Wilde Type	99.25
27		109	Wilde Type	90.90
28		110	Wilde Type	88.79
29		111	Mutant Type	77.79
30			Wilde Wilde Type	100.00
31			Mutant Mutant type	100.00

EK-4. (devamı) RT-PCR (HRM) metodu ile Adiponektin SNP rs10937273 sonuçları

No.	Color	Name	Genotype	Confidence %
1		35	Wilde Type	71.27
2		49	Wilde Type	89.55
3		51	Wilde Type	89.80
4		57	Wilde Type	65.90
5		59	Wilde type	87.67
6		60	Wilde Type	65.50
7		66	Wilde type	64.55
8		68	Wilde Type	90.70
9		69	Wilde Type	83.35
10		79	Wilde type	79.40
11		84	Wilde type	86.35
12		87	Wilde Type	87.25
13		88	Wilde type	77.01
14		89	Wilde type	99.02
15		91	Wilde type	84.80

16		92	Wilde Type	99.90
17		93	Wilde Type	83.26
18		94	Wilde type	71.83
19		95	Wilde type	95.87
20		96	Wilde type	81.67
21		100	Wilde Type	79.83
22		102	Wilde Type	89.71
23		103	Wilde type	89.40
24		107-1	Wilde Type	88.40
25		107-2	Wilde Type	96.67
26		108	Wilde Type	95.25
27		112	Wilde Type	90.90
28		113	Wilde Type	88.79
29		114	Wilde Type	77.79
30		Wilde	Wilde Type	100.00
31		Mutant	Mutant type	100.00

RT-PCR (HRM) Normalized Grafik\ Ghrelin SNP rs696217



EK-5. Al-Mustansariya Üniversitesi Ulusal Diyabet Araştırma ve Tedavi Merkezi'nden alınan Etik Kurul onayı

Mustansiriya University
National Diabetes Center
mobile :- 009647736343443
009647810252346

رئاسة الجامعة المستنصرية
المركز الوطني لعلاج وبحث السكري
موبايل :- ٠٠٩٦٤٧٧٣٦٣٤٣٤٤٣
٠٠٩٦٤٧٨١٠٢٥٢٣٤٦

Ref :
Date :

العدد : ٨٥
التاريخ : ٢٠٢٠ / ٢ / ٢٠

الى / الجامعة المستنصرية / كلية الطب

م/ تسهيل مهمة

تحية طيبة ...

اشارة الى كتابكم المرقم ٢٤ في ٢٠٢٠/١/٢.

نود اعلامكم لامانع لدينا من تسهيل مهمة طالبة الدكتوراه (فدوى عماد عبد الكريم) لاكمال بحثها على ان يكون (ا.د عبد الكريم يحيى جواد) احد تدريسي مركزنا مشرفا استشاريا على البحث واجابتنا بكتاب رسمي بذلك من قبلكم ،للتفضل بالاطلاع.

.. مع التقدير..

أ.د. عباس مهدي رحمة
مدير المركز

نسخة منه الى :-
- ملف الكتب الصادرة .

د.ج ٢٠٢٠/٢/٢

EK-6. Irak Sağlık Bakanlığı \ Bağdat Sağlık Müdürlüğü \ Al-Yarmuk Eğitim Hastanesi'nden alınan Etik Kurul onayı

جمهورية العراق
وزارة الصحة / البيئة
دائرة صحة بغداد / الكرخ
مركز التدريب والتنمية البشرية
العدد : ٦٩٤١٠
التاريخ : ٢٠٢٠/١١/١٥

إلى / مستشفى اليرموك التعليمي
م/ تسهيل مهمة

تحية طيبة

حصلت موافقة دائرتنا على تسهيل مهمة الباحثة فدوى عماد عبد الكريم (بحث دكتوراه - اختصاص الاحياء المجهرية) لاكمال بحثها العلمي و الموسوم Comparative study of immunopathologic mechanisms between non - obese , obese diabetic type2 and healthy controls وحسب الضوابط والامكانيات المتاحة دون تحمل دائرتنا أي تبعات مادية مع التأكيد على ضرورة استحصال موافقة المستشفى لتزويدها بعينات مختبرية (دم) واستخدام أجهزة مختبرية أو أجهزة تبريد مختبرية (ELISA).

لاتخاذ مايلزم ...مع الاحترام

الدكتور
جاسب لطيف علي
المدير العام

الدكتورة / الزهراء محمد علي
12-11-2020
معاون المدير العام / طبيبة

نسخة منه الى:
- وزارة التعليم العالي والبحث العلمي / الجامعة المستنصرية / عمادة كلية الطب كتابكم ذي العدد ٤٤٠٠ في ٢٠٢٠/١١/١٠ مع الاحترام .
- قسم الامور الفنية / للعلم ...مع الاحترام.
- مركز التدريب والتنمية البشرية/ مع الاوليات لطفاً .

kbhoffice@yahoo.com

الدكتور / السيد /

EK-7. Tezden hazırlanan “Comparison of serum interleukin-37 in obese, non-obese and healthy controls” başlıklı makale için “Mustansiriya Medical Journal” dergisinden alınan kabul yazısı

Ministry of Higher Education & Scientific Research Al-Mustansiriya University College of Medicine Mustansiriya Medical Journal		وزارة التعليم العالي والبحث العلمي رئاسة الجامعة المستنصرية صنادع كلية الطب مجلة المستنصرية الطبية		
<table border="0" style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 60%;"> No.: Date: / / 2021 </td> <td style="width: 40%; text-align: right;"> العدد: 19 التاريخ: 2021/3/3 </td> </tr> </table>			No.: Date: / / 2021	العدد: 19 التاريخ: 2021/3/3
No.: Date: / / 2021	العدد: 19 التاريخ: 2021/3/3			
Letter of Acceptance				
Manuscript Serial No. : 21 -02 Title : Comparison of serum interleukin-37 in Obese, Non-obese Type II Diabetic Patients and healthy controls				
Author(s) , 1- Fadwa Emad AL-HAYALI . Department of Immunology, Faculty of medicine, Gazi University, Turkiye, Ankara 2- Prof. Dr. Aysegul ATA K YUCEL. MD, phd Department of Immunology, Faculty of medicine \President of Immunology Department, Gazi University, Turkiye, Ankara 3-Assistant prof.Dr. Zainab Fadhel ASHOOR. Phd Department of Microbiology, Faculty of medicine \President of Microbiology Department, Al-Mustansiriya University, Iraq, Baghdad				
Date of Submission :28 -01-2021 Date of Acceptance: 03-03-2021				
This is to certify that the above mentioned manuscript has been accepted for publication in Mustansiriya Medical Journal. It should be understood that papers included in MMJ are subjected for editorial revision and that the right of republication in any form or language is reserved to the Editorial Board of MMJ.				
s/ Dr. Ammar Waham Ashor Executive Editor Mustansiriya Medical Journal Mustansiriya Medical Journal College of Medicine				
Address: Iraq/ Baghdad/ College of Medicine/ Al-Mustansiriya University/ P.O. Box: 14132/ Tel.: 5413485/ Fax: 5410584/ e-mail: mmj.mcom@yahoo.com				

EK-8. Tezden hazırlanan “Comparison of serum interleukin-37 in obese, non-obese and healthy controls” başlıklı makalenin dergiye gönderildiğini gösteren belge

Manuscript Information (mj_9_21 , Comparison of serum interleukin-37 (IL-37) level in Obese, Non-obese Type II Diabetic Patients and healthy controls)

Type, Title, & Abstract

Manuscript ID: mj_9_21	Manuscript Type: Original Article
Manuscript Title: Comparison of serum interleukin-37 (IL-37) level in Obese, Non-obese Type II Diabetic Patients and healthy controls	Manuscript Short Title : Comparison of serum interleukin-37 (IL-37) level in Obese, Non-obese Type II Diabetic Patients and healthy controls
Keywords : Type 2 Diabetes Mellitus, obesity, Interleukin-37	Subjects : Not Available

Abstract : Abstract Type 2 Diabetes Mellitus (DM2) is a metabolic disease resulting from the genetic and environmental factors and which cause insulin dysfunction on peripheral tissues, as well as in the pancreatic β cell. Underlying pathologies such as overweight and obesity are these main factors for the development of T2DM. Interleukin-37 is an anti-inflammation cytokine and also called as a "dual function". This study has been demonstrated that interleukin (IL-37) level was elevated in the obese T2DM patients and IL-37 protects from obesity induced inflammation that leading to development of T2DM. Fifty-eight (58) patients who visited to the National Center for Diabetes Research and Treatment in the Iraq (Baghdad) with the age of (<40->60) years were employed in this study. Patient groups were 29 obese T2DM and 29 non-obese T2DM patients and they when compared with 29 individuals as healthy control group. In this study, we were determined serum interleukin-37 by ELISA assay. The results findings: In obese T2DM patients, the serum level of IL-37 mean was elevated and significantly higher (mean $\pm$ SD, 5.594 $\pm$ 3.421 pg/ml; $p < 0.0001$) in comparison with non-obese T2DM patients (mean $\pm$ SD, 1.851 $\pm$ 0.417 pg/ml; $p < 0.0001$) and healthy control group (mean $\pm$ SD, 0.777 $\pm$ 0.099 pg/ml). Conclusions: In this study, obese T2DM patients had higher serum interleukin-37 level but lower serum interleukin-37 levels in non-obese Diabetic patients as compared to the healthy controls. This result led to the supposition that the rise in serum interleukin-37 level is related with obesity. Also, it suggests that interleukin-37 being an anti-inflammatory mediator might be responsible for some underline changes which may develop the progress of T2DM.

Authors & Institutions

Activate Windows



ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı: Fadwa Emad

Soyadı : ALHAYALI

Uyruğu: I.C

Tel:

Eğitim Düzeyi

Derece Tarihi	Eğitim Birimi	Mezuniyet
Doktora	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İmmünoloji Anabilim Dalı	Devam ediyor
Yük.Lis.	Al-Mustansirya University\ Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ABD	2014
Lisans	Baghdad University\ Biyoloji Fakültesi	2011

İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayın)

Görevi	Kurum	Süre
Asistanlık	Al-Israa University	2019.10.1- 2021.3.25
Laboratuvar Asistanlığı	Özel hastanelerde ve özel laboratuvarlarda	2014-2016
Araştırma Asistanı	Özel teknoloji fakültesi	2015-2016

Yabancı Dilleri Puanı	Okuduğunu Anlama	Konuşma	Yazma	KPDS/ÜDS
İngilizce \TOFEL\ İBT	Çok iyi	Çok iyi	Çok iyi	90 (A)
Türkçe	İyi	İyi	İyi	80 (B)
GRE	İyi	İyi	İyi	85(B)

Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma Becerisi
Microsoft Office Uygulamaları	Çok iyi
SPSS	İyi
Excel	İyi



GAZİLİ OLMAK AYRICALIKTIR...

