



**METABOLİK SENDROM ve TİP 2 DİYABET  
HASTALIĞI ile İRİSİN ve ASPROSİN  
DÜZEYLERİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN  
ARAŞTIRILMASI**

**SELAY DURAN  
1188203101**

**TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI  
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**DANIŞMAN  
Dr. Öğr. Üyesi Aliye ÇELİKKOL**

**2021-TEKİRDAĞ**

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ**  
**TEKİRDAĞ NAMIK KEMAL ÜNİVERSİTESİ**  
**SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**METABOLİK SENDROM ve TİP 2 DİYABET HASTALIĞI ile**  
**İRİSİN ve ASPROSİN DÜZEYLERİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN**  
**ARAŞTIRILMASI**

**SELAY DURAN**

**1188203101**

**TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI**  
**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**DANIŞMAN**

**Dr. Öğr. Üy. Aliye ÇELİKKOL**

**Bu tez Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri**  
**Komisyonu tarafından.02.YL.20.237 proje numarası ile desteklenmiştir.**

**Tez No:2021/123**

**2021-TEKİRDAĞ**

## TEŞEKKÜR

Çalışmamın bütün aşamalarında bana destek olan, yetişmemde büyük emekleri geçen bilgi ve deneyimleri ile rehberlik eden değerli danışman hocam Sayın Dr. Öğr. Üy. Aliye ÇELİKKOL' a saygı ve sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmam sırasında her konuda desteğini esirgemeyen, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Savaş GÜZEL'e, Doç. Dr. Bülent Bilir' e, Arş. Gör. Ahsen YILMAZ' a, teşekkürlerimi sunarım.

Yüksek lisans öğrenimim boyunca yardımlarını esirgemeyen Başak TÜRKMEN'e teşekkürlerimi sunarım.

Hayatım boyunca desteklerini eksik etmeyen, öğrenimim boyunca maddi ve manevi olarak beni destekleyen ve hep yanımda olan başta annem Fatma İDİK olmak üzere eşim Kâmil DURAN' a ve tüm aileme teşekkürlerimi borç bilirim.

Selay DURAN

## ÖZET

**DURAN, S. Metabolik Sendrom ve Tip 2 Diyabet Hastalığı ile İrisin ve Asprosin Düzeyleri Arasındaki İlişkinin Araştırılması, Namık Kemal Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Yüksek Lisans Tezi, Tekirdağ, 2021.** Metabolik sendrom (MetS), insülin direncinin öncülük ettiği, obezite, dislipidemi, hiperglisemi, yüksek kan basıncı ve koroner arter hastalığını (KAH) içeren bir klinik özellikler kümesidir. MetS'nin hızla artan yaygınlığı (genel dünya nüfusunun%20-30'u) ve olası zararlı sonuçları göz önüne alındığında, öngörücü faktörlerini ve mekanizmalarını ortaya çıkarmak için daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir. Tip 2 diyabet mellitus (T2DM), çok sinsi seyreden bir hastalık olup diyabetin en yaygın tipidir ve dünya genelinde yaşam sürelerini olumsuz etkilemektedir. T2DM ve obezite gibi metabolik hastalıklar vücutta birçok sağlık sorununa sebebiyet verdiği için iyileştirilmesinde salgılanan hormonların ilişkisi önemlidir. Çalışmamızda Metabolik Sendrom (MetS), obezite ve Tip 2 (T2DM) diyabet hastalarında irisin ve asprosin düzeylerinin insülin direnci belirteçleri ve kardiyovasküler hastalık riski ile arasındaki ilişkiyi saptayarak ortaya koymayı amaçladık. Çalışmamıza 120 hasta grubu ve 25 kontrol grubu dahil edildi. Metabolik sendromlu hastalarda asprosin, bel çevresi, sistolik kan basıncı, diastolik kan basıncı, trigliserit, insülin, HDL, HOMA, VKİ kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu (sırasıyla  $p=0,000$ ,  $p=0,000$ ,  $p=0,000$ ,  $p=0,000$ ,  $p=0,000$ ,  $p=0,000$ ,  $p=0,000$ ,  $p=0,000$ ,  $p=0,000$ ,  $p=0,000$ ). Metabolik Sendromlu hastalarda irisin ise anlamlı olarak düşük bulundu ( $p=0,000$ ). T2DM 'li hastalarda asprosin, bel çevresi, sistolik kan basıncı (SKB), diastolik kan basıncı (DKB), trigliserit (TG), insülin, HDL, HOMA, VKİ kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu (sırasıyla  $p=0,000$ ,  $p=0,000$ ,  $p=0,000$ ,  $p=0,000$ ,  $p=0,007$ ,  $p=0,000$ ,  $p=0,000$ ,  $p=0,000$ ). T2DM 'li hastalarda irisin ise anlamlı olarak düşük bulundu ( $p=0,000$ ). Sonuç olarak araştırmamızda gruplar içerisinde irisin düzeyleri düşük, asprosin düzeyleri yüksek bulundu. Bu durum ile yeni keşfedilen irisin ve asprosin belirteçlerinin obezite, MetS ve Tip2 DM hastalıklarındaki düzeylerinin ortaya konması ile bu hastalıkların nedenleri ve tedavi konularında cevaplar verilebilecektir.

**Anahtar Kelimeler:** Metabolik Sendrom, Obezite, Tip 2 diyabet, İnsülin direnci, Asprosin, İrisin

## ABSTRACT

**DURAN, S. Investigation of the Relationship Between Metabolic Syndrome and Type 2 Diabetes Disease and Irisin and Asprosin Levels, Namık Kemal University, Institute of Health Sciences, Department of Medical Biochemistry, Master Thesis, Tekirdağ, 2021.** Metabolic syndrome (MetS), led by insulin resistance It is a set of clinical features that includes obesity, dyslipidemia, hyperglycemia, high blood pressure, and coronary artery disease (CAD). Given the rapidly increasing prevalence of MetS (20-30% of the general world population) and possible harmful consequences, further research is needed to uncover its predictive factors and mechanisms. Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is a very insidious disease, the most common type of diabetes, and negatively affects life expectancy worldwide. Since metabolic diseases such as T2DM and obesity cause many health problems in the body, the relationship between the hormones secreted is important in their improvement. In our study, we aimed to determine the relationship between irisin and asprosin levels and insulin resistance markers and cardiovascular disease risk in patients with Metabolic Syndrome (MetS), obesity and Type 2 (T2DM) diabetes. Our study included 120 patient groups and 25 control groups. Asprosin, waist circumference, systolic blood pressure, diastolic blood pressure, triglyceride, insulin, HDL, HOMA, BMI were found to be significantly higher in patients with metabolic syndrome compared to the control group (respectively  $p=0.000$ ,  $p=0.000$ ,  $p=0.000$ ,  $p=0.000$ ,  $p=0.000$ ,  $p=0.000$ ,  $p=0.000$ ,  $p=0.000$ ,  $p=0.000$ ,  $p=0.000$ ). In patients with Metabolic Syndrome, irisin was found to be significantly lower ( $p=0.000$ ). Asprosin, waist circumference, systolic blood pressure (SBP), diastolic blood pressure (DBP), triglyceride (TG), insulin, HDL, HOMA, BMI were found to be significantly higher in patients with T2DM compared to the control group (respectively  $p=0.000$ ,  $p=0.000$ ,  $p=0.000$ ,  $p=0.000$ ,  $p=0.007$ ,  $p=0.000$ ,  $p=0.000$ ,  $p=0.000$ ). In patients with T2DM, irisin was found to be significantly lower ( $p=0.000$ ). In conclusion, irisin levels were found to be low and asprosin levels were found to be high within the groups in our study. With this situation, by revealing the levels of the newly discovered irisin and asprosin markers in obesity, MetS and Type 2 DM diseases, answers will be given about the causes and treatment of these diseases.

**Keywords:** Metabolic Syndrome, Obesity, Type 2 diabetes, Insulin resistance, Asprosin, Irisin

## İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iv
ÖZET.....	v
ABSTRACT.....	vi
İÇİNDEKİLER .....	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ .....	ix
ŞEKİLLER ve GRAFİKLER DİZİNİ .....	xii
TABLOLAR DİZİNİ.....	xiii
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Obezite.....	3
2.1.1. Tanım .....	3
2.1.2. Sınıflandırma .....	3
2.1.3. Epidemiyoloji.....	4
2.1.4. Patofizyolojisi .....	5
2.1.5. Tedavisi .....	5
2.1.6. Obeziteye Eşlik Eden Hastalıklar .....	7
2.2. Metabolik Sendrom .....	8
2.2.1. Tanım .....	8
2.2.2. Epidemiyoloji.....	8
2.2.3. Patofizyoloji.....	10
2.2.4. Tanı Kriteri.....	11
2.3. Diyabet.....	13
2.3.1. Tanım .....	13
2.3.2. Sınıflandırılması.....	14
2.3.3. Epidemiyoloji.....	19
2.3.4. Tanı Kriteri.....	20
2.3.5. Komplikasyonları.....	23
2.3.6. İnsülin ve İnsülin Direnci .....	25
2.4. İrisin.....	26
2.4.1. İrisinin Keşfi ve Biyokimyası .....	26
2.4.2. İrisinin Sentezi ve Salgılanması .....	26

2.5. Asprosin .....	28
2.5.1. Asprosinin Keşfi ve Biyokimyası .....	28
2.5.2. Asprosinin Sentezi ve Salgılanması .....	29
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	31
4. BULGULAR.....	37
5. TARTIŞMA.....	50
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	55
KAYNAKLAR .....	56
ÖZGEÇMİŞ .....	63
EKLER.....	64



## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

T2DM	Tip 2 Diabetes Mellitus
MetS	Metabolik Sendrom
KKH	Koroner Kalp Hastalığı
apoB	Apolipoprotein B
HDL	Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein
FBN1	Profibrilin 1
VKİ	Vücut Kitle İndeksi
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
TEMĐ	Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği
OECD	Ekonomik İş Birliği ve Kalkınma Örgütü
TNF	Tümör Nekroz Faktörü
TEKHARF	Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalıkları ve Risk Faktörleri
NCEP ATP III	Ulusal Kolesterol Eğitim Programı Üçüncü Erişkin Tedavi Paneli
METSAR	Türkiye Metabolik Sendrom Araştırması
PURE	İleriye Dönük Kentsel ve Kırsal Epidemiyoloji Çalışması
CRP	C-Reaktif Protein
FFA	Serbest Yağ Asitleri
IL-6	İnterlökin 6
PAI-1	Plazminojen Aktivatör İnhibitörü 1
LDL	Düşük Dansiteli Lipoprotein Kolesterol
IDF	Uluslararası Diyabet Federasyonu
EGIR	İnsülin Direnci Avrupa Çalışma Grubu
AACE	Amerikan Klinik Endokrinologlar Birliği
AHA	Amerikan Kalp Derneği
AKŞ	Açlık Kan Şekeri



CD4 +	Yardımcı T Hücreleri
CD8 +	Sitotoksik T Hücreleri
IGT	Bozulmuş Glikoz Toleransı
GDM	Gestasyonel diabetes mellitus
HNF-1a:	Hepatosit nükleer faktör-1a
HNF-1b	Hepatosit nükleer faktör-1b
HNF-4a	Hepatosit nükleer faktör-4a
NeuroD1	Nörojenik diferansiyasyon 1,
MODY1-11	Gençlerde görülen erişkin tipi diyabet formları 1-11
IPF-1	İnsülin promotör faktör-1
BLK	Beta lenfosit-spesifik kinaz
DNA	Deoksiribonükleik asit
HIV	İnsan immun eksiklik virusu
DIDMOAD	Diabetes İnsipidus, Diabetes Mellitus, Optik Atrofi ve Sağırılık (Deafness) ile Seyreden Sendrom (Wolfram Sendromu)
KLF11	Kruppel Faktör 11
CEL	Karboksil ester lipaz
PAX4	Paired box4
ABCC8	ATP-binding cassette C8
KCNJ11	Potassium inwardly-rectifying channel J11
INS	İnsülin
TURDEP- I	Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Çalışması I
TURDEP- II	Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokronolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması II
APG	Açlık Plazma Glukozu
OGTT	Oral Glukoz Tolerans Testi
PG	Plazma Glukozu
BAG	Bozulmuş Açlık Glukozu
BGT	Bozulmuş Glukoz Toleransı
PCOS	Polikistik Over Sendromu

HAPO	Hiperglisemi ve Olumsuz Gebelik Sonucu
IADPSG	Uluslararası Diyabet ve Gebelik Çalışma Grupları Birliği
DKA	Diyabetik Ketoasidoz
HHNK	Hiperglisemik Hiperozmolar Nonketotik Koma
FNIII	N-terminal fibronektin III
PPAR $\gamma$	Peroksizom proliferatör ile aktive olan reseptör
UCP1	Ayırıcı Protein 1
cAMP	Siklik Adenozin Monofosfat
PKA	Protein Kinaz A
NPS	Konjenital Parsiyel Lipodistrofi, Fasiyal Dismorfizm, Yüz ve Ekstremitte Anomalileri
OLFR734	Olfaktör Reseptör
AC	Adenilil Siklaz
AgRP +	Agouti ile İlişkili Nöropeptid
PMOC	Pro-opiomelanokortin
HOMA-IR	İnsülin Direnci Testi
GABA	Gama-Aminobütrik Asit

**ŞEKİLLER ve GRAFİKLER DİZİNİ**

<b>Şekil 2.1</b> MetS patofizyolojisi (Magge ve diğ. 2017).....	10
<b>Şekil 2.2</b> Hepatositte asprosin yolu (Luís ve diğ. 2020).....	29
<b>Şekil 3.1</b> İrisin kalibrasyon eğrisi .....	33
<b>Şekil 3.2</b> Asprosin kalibrasyon eğrisi .....	35
<b>Şekil 4.1</b> Roc eğrisi .....	39
<b>Şekil 4.2</b> HT Gruplarına göre asprosin düzeylerinin dağılımı.....	46
<b>Şekil 4.3</b> HT Gruplarına göre irisin düzeylerinin dağılımı .....	47
<b>Şekil 4.4</b> HOMA gruplarına göre irisin düzeylerinin dağılımı .....	47
<b>Şekil 4.5</b> HOMA gruplarına göre asprosin düzeylerinin dağılımı.....	48
<b>Şekil 4.6</b> Obezite grupları arasında irisin düzeylerinin dağılımı .....	48
<b>Şekil 4.7</b> Obezite grupları arasında asprosin düzeylerinin dağılımı .....	49

## TABLOLAR DİZİNİ

<b>Tablo 2.1</b> VKİ'ye göre Andropometrik Değerlendirme.....	4
<b>Tablo 2.2</b> Obezitenin neden olduğu hastalıklar .....	7
<b>Tablo 2.3</b> Metabolik Sendrom tanı kriterleri .....	11
<b>Tablo 2.4</b> Kılavuzların metabolik sendrom tanı kriterlerinin karşılaştırılması .....	13
<b>Tablo 2.5</b> Tip 1 diyabetin belirtileri .....	15
<b>Tablo 2.6</b> Tip 2 diyabetin belirtileri .....	16
<b>Tablo 2.7</b> Spesifik Sebeplerin Oluşturduğu Diyabet.....	17
<b>Tablo 2.8</b> Diyabet tanı kriterleri .....	20
<b>Tablo 2.9</b> Prediyabet tanı kriterleri.....	21
<b>Tablo 3.1</b> Kullanılan Cihaz ve Teknik Malzemeler .....	32
<b>Tablo 4.1</b> Roc Hesaplaması .....	39
<b>Tablo 4.2</b> Metabolik sendromlu hastaların kontrol grubuna göre değerlendirilen değişkenlerin istatistiksel analizi .....	41
<b>Tablo 4.3</b> Tip 2 diyabetli hastaların kontrol grubuna göre değerlendirilen değişkenlerin istatistiksel analizi .....	41
<b>Tablo 4.4</b> VKİ normal(n) ve VKİ fazla kilolu (fk) kontrollü gruplar arasında değerlendirilen değişkenlerin istatistiksel analizi .....	42
<b>Tablo 4.5</b> VKİ normal(n) ve VKİ hafif obez kontrollü gruplar arasında değerlendirilen değişkenlerin istatistiksel analizi .....	42
<b>Tablo 4.6</b> VKİ normal(n) ve VKİ orta dereceli obez kontrollü gruplar arasında değerlendirilen değişkenlerin istatistiksel analizi .....	43
<b>Tablo 4.7</b> VKİ normal(n) ve VKİ morbid obez kontrollü gruplar arasında değerlendirilen değişkenlerin istatistiksel analizi .....	44
<b>Tablo 4.8</b> HOMA-IR Grupta Değişkenler.....	44
<b>Tablo 4.9</b> HT Grupta Değişkenler .....	45
<b>Tablo 4.10</b> Bel Çevresi Grupta Değişkenler .....	45
<b>Tablo 4.11</b> Metabolik Sendrom Korelasyon .....	45
<b>Tablo 4.12</b> T2DM Korelasyon .....	46

## 1. GİRİŞ

Obezite dünya çapında giderek artan bir salgın haline geldi. Bununla beraber, insülin direnci, metabolik sendrom (MetS), Tip 2 Diabetüs Mellitus (T2DM), hipertansiyon, kronik böbrek rahatsızlığı, kardiyovasküler hastalık, kalp yetmezliği, kanser ve demans dahil olmak üzere obezite ile ilişkili komorbid durumların yaygınlığı da artmıştır (Shoukry ve diğ. 2016).

Obezite, normalden fazla beslenmenin ve sedanter yaşam tarzının olağan bir sonucudur. Kalıcı obezite, insülinin glikoz-lipid içermeyen yağ asidi metabolizması üzerindeki etkisi dahil olmak üzere metabolik süreçleri düzensizleştirir ve kan şekerini, kan basıncını ve lipidleri kontrol eden süreçleri ciddi şekilde etkiler. Böylece; metabolik sendrom olarak bilinen disglisemi, dislipidemi, hipertansiyon ve prokoagülan durum gibi koşullar kümesi başlar. (Misra ve Khurana 2008).

Metabolik sendrom (MetS), dünyada salgın olarak bilinen, sosyoekonomik maliyeti oldukça fazla olan kompleks bir hastalıktır. Metabolik Sendrom, Tip 2 Diabetes Mellitus riskini arttıran Koroner Kalp Hastalığı (KKH) ve diğer kardiyovasküler aterosklerotik hastalıklar ile ilişkili bir dizi faktörle tanımlanır. Esas bileşenleri düzensiz glukoz homeostazı, arteriyel kan basıncının yükselmesi ve dislipidemi; abdominal obezite ve / veya insülin direncidir (Kassi ve diğ. 2011).

Tip 2 diyabet (T2DM), pankreas  $\beta$  -hücrelerini, yağ dokusunu, karaciğeri ve diğer organları etkileyen çok yönlü bir hastalıktır. Hiperglisemi, insülin direnci ve obezite T2DM'nin karakteristik özellikleridir ve hastalığın patogenezinde önemli rol oynar (Li ve diğ. 2018).

Tip 2 Diabetüs Mellitus (T2DM), çeşitli akut ve kronik komplikasyonlara sebep olabilen ve insan sağlığını ciddi şekillerde tehlikeye sokabilen yaygın metabolik bir hastalık haline gelmiştir. Dünyadaki önemli halk sağlığı sorunlarından biridir. Egzersiz eksikliği, obezite, dislipidemi ve insülin direnci, T2DM gelişimi için ana risk faktörleri olarak kabul edilir (Xuan ve diğ 2020).

Asprosin, yağ dokusu tarafından salgılanan ve karaciğer tarafından toplanan, açlıkla indüklenen bir protein hormonudur. Protein hormonları, hedef hücreye bağlanmak için genellikle bir hücre yüzeyi reseptörü kullanan ve hızlı sinyal iletimini

uyaran ikincil bir mesajlaşma sistemi kullanan bir hormon alt sınıfıdır. Protein hormonlarının çoğu, daha büyük proteinlerin bölünmesinden kaynaklanır; Asprosin, profibrilinin (FBN1 tarafından kodlanan) C-terminal bölünme ürününün bir sonucudur ve bir glukojenik protein hormonuna örnek teşkil eder. Asprosin ile obezite, insülin bozukluğu, T2DM ve iltihaplanma gibi MetS ile doğrudan ilintili patolojiler arasındaki korelasyon, bilim camiasında farklı çalışmalara konu olmuştur. Uğur ve arkadaşları, asprosin konsantrasyonunun VKİ'ye göre arttığını gösteren net bir kanıt bulmuş, yöntemin hem kanda hem de tükürükte uygulandığını ve tükürük bezlerinin de Asprosin sentezlediğini açıklamışlardır (Luís ve diğ. 2020).

Irisin, ilk olarak Boström ve ark. tarafından bulunmuş ve adını Yunan mitolojisinde Tanrılar arasında bir haberci olarak görev yapan eski Tanrıça İris'ten almıştır (Boström ve diğ. 2012). Başlangıçta bir miyokin olarak tanımlanan küçük miktarlarda irisin de sentezlenir ve karaciğer veya yağ dokusundan salgılanır. Irisin, farelerde ve insanlarda yapılan egzersizle indüklenir. Irisin'in, tanımlanan beyaz yağ dokusunun "kahverengileşmesini" indüklediği ve enerji tüketimini artıran bir süreç olduğu öne sürülmektedir. In vitro ve ex vivo sonuçlara dayanarak, birkaç insan araştırması, dolaşımdaki irisin seviyeleri ile obezite arasındaki potansiyel korelasyonlara odaklandı. Irisin, enerji tüketimini, glukoz alımını ve glikojenolizi tetikleyerek ve glukoneogenez, adipogenez ve lipid birikimini azaltarak glukoz homeostazı ve insülin duyarlılığı üzerinde potansiyel çoklu olumlu etkilere sahiptir (Polyzos diğ. 2017).

Bu çalışma, serum İrisin ve Asprosin düzeylerinin tespiti ile obezite ve T2DM gibi MetS hastalıklarının tedavisinde etkili olabileceğinin gösterilmesi açısından önemlidir.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Obezite

#### 2.1.1. Tanım

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) obeziteyi, en çok ihmal edilen halk sağlığı sorunlarından biri olarak görmektedir (Haslam ve James 2005). Obezite geleneksel olarak, kişinin vücut kitle indeksinin  $30 \text{ kg/ m}^2$  'den daha büyük olan fiziksel bir durum olarak bilinirken (<http://themedicalbiochemistrypage.org/obesity.php>; Zhang ve ark. 2016), DSÖ tarafından sağlığı tehlikeye atacak miktarda normalin üzerinde yağ birikmesi olarak tanımlanmaktadır (Haslam ve James 2005); (Akbulut ve ark. 2017).

#### 2.1.2. Sınıflandırma

19. yüzyılda Quetelet endeksi olarak bilinen ve Adolphe Quetelet aracılığıyla ortaya konulan VKI, yetişkin bireylerde beslenmenin vücuda etkisini gösteren bir ölçüt olarak belirlenmiştir. (<http://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/nutrition/a-healthy-lifestyle/body-mass-index-bmi>).

VKI, bir kişinin ağırlığının (kg), kişinin boyunun metre karesine bölünmesi ile hesaplanır. DSÖ tarafınca ortaya konulan derecelendirme sisteminde  $30 \text{ kg/m}^2$  ve daha üzeri bir VKI şişmanlık olarak ifade edilmektedir. Şişmanlık seviyesinin altında bir VKI ve bu seviyenin üstünde kilo almayı önlemeyi engellemek amacıyla DSÖ derecelendirme sistemine ilave edilen ilk aşırı kilo sınıflandırılmasına "pre-obez" denir (Antıpatıs ve Gıll, 2001).

TEMD 2019 kılavuzu incelendiğinde, obezite tanım ve derecelendirmesinin vücut kitle indeksi (VKİ)'ne dayanarak "VKİ= Ağırlık (kg)/Boy (m<sup>2</sup>)" formülü ile hesaplanır. Yetişkin, çocuk ve ergenlerde VKİ'ye göre zayıf, normal ve fazla kiloluluk ile genel olarak obezite ve dereceleri Tablo 2.1'de gösterilmiştir (TEMD, 2019).

**Tablo 2.1** VKİ'ye göre Andropometrik Değerlendirme (TEMD, 2019).

Gruplar	VKİ, kg/m <sup>2</sup>
Zayıf	<18,50
Normal	18,5 – 24,99
Fazla kilolu	25,00 – 29,99
Obez	≥30,00
Hafif obez	30,00 – 34,99
Orta dereceli obez	35,00 – 39,99
Morbid obez	40,00 – 49,99
Süper obez	≥50,00

### 2.1.3. Epidemiyoloji

Obezite küresel dünyanın üçte birinden daha fazlasını artan kilo ile beraber tehdit eden karmaşık fakat önemli ölçüde önlenebilir bir hastalıktır. Eğer kilo alma eğilimi bu şekilde devam ederse 2030 yılına kadar dünyadaki yetişkin nüfusun ortalama %38'inin aşırı kilolu, %20'sinin obez olacağı belirtilmektedir (Hruby ve Hu, 2015).

2015 yılında Küresel Hastalık Yüğü Obezite İş birliği Grubu'nun yayınladığı rapora göre, dünya genelinde obez olan kişi sayısı 711,4 milyonu (107,7 milyon çocuk ve 603,7 milyon yetişkin) bulmuştur. DSÖ öngörülerine göre, 2016 yılında dünyada, yetişkinlerin %39'u fazla kilolu ve %13'ü obezdir (TEMD, 2019).

Dünyadaki her yaştan kadının biyolojik sebeplerden ileri gelen genel olarak BMI ve obezite oranlarının erkeklerden daha fazla olduğu saptanmıştır (Haslam ve James 2005).

Dünya geneline bakıldığında çocuklukta oluşabilecek obezite oranları, gelişmiş ülkelerde daha yüksektir. DSÖ kayıtlarına bakıldığında 1990 yılı içinde çocuklarda aşırı kilo ve obezite prevalansı 2010 yılı içerisinde %6,7' ye çıkmıştır. Asya' da 2000-2013 yılları içerisinde 5 yaşından küçüklerde obezite prevalansının %3' ten %7'ye çıktığı belirtilmektedir (Önal ve ark. 2016).

Ülkemizde yaşam şeklinin hızla değişmesiyle beraber obezite, halk sağlığını önemli düzeyde etkisi altına alan ve frekansı gittikçe fazlalaşan bir sorun olmaya



başlamıştır. Ülkemizde toplumun yetişkin kısmında obezite prevalansı, %30'luk kritik noktayı geçmiştir. Obezitenin kadınlarda görülme sıklığı oranı daha fazla olmakla birlikte, son yıllarda erkek bireylerdeki hızlı artış da dikkati çekmektedir (TEMD, 2019).

DSÖ ise 2016 yılında, Türkiye'de 16.092.644 obez bireyin olduğunu ve %29,5 prevalans ile Türkiye'nin, Avrupa'da ilk sıraya yerleştiğini bildirmektedir. Ekonomik İş birliği ve Kalkınma Örgütü (OECD)'nin 2017 yılında yayınladığı raporda, 2015 yılında 20-79 yaş arası yetişkinlerde 34 ülkenin ortalama obezite ve fazla kiloluluk prevalansı sırasıyla %19,4 ve %34,5 iken, Türkiye'de %22,3 ve %33,1 olduğu bildirilmiştir (TEMD, 2019).

#### **2.1.4. Patofizyolojisi**

Obezitenin patofizyolojisi büyümüş yağ hücrelerinden salgılanan faktörler ile alakalıdır. Serbest yağ asidi salınımındaki artış sonuçta karaciğer ve periferik dokuya yağ asidi girişini artırır. Karaciğer tarafından insülin yıkımı azalırken, dolaşımdaki insülin seviyesinde gözlenir. Aynı zamanda karaciğer hücrelerinde yağ asitleri depolanması da artar. Bu durum insülin direncinin gelişmesine yol açar. Bir başka benzer durum ise kasa giden fazla miktarda serbest yağ asitlerinin kas trigliseridini artırması sonucu kasta insülin direncinin gelişmesidir. Yağ hücrelerinin oluşturduğu sitokinlerin de patofizyolojik olarak önemi vardır. Karaciğere TNF-alfa ve interlökin-6'nın ulaşması ile inflamasyon açığa çıkar. Bu durum santral yağlanma, kardiyovasküler hastalık ve inflamasyon göstergesi olan C-reaktif protein üretimini artırır. Yağ hücrelerinin artışı ile birlikte artan anjiyotensinojen miktarı hipertansiyon gelişmesinde rol oynayabilir. Yağ hücreleri artarken adiponektin seviyelerindeki azalmalar insülin direncinin artması ile ilişkilidir (Şemin, 2014).

#### **2.1.5. Tedavisi**

Obezitenin tedavisi, enerji harcamasının altında enerji girdisinin azaltılmasına ve istenen kilo kaybına ulaşılmaya kadar sürdürülebilir negatif enerji dengesi oluşturulmasına bağlıdır. (Guyton ve Hall, 2006). Obezite tedavisinde amaç, vücuduna uygun bir ağırlık hesaplanarak, obezite ile alakalı yaşam süresi riskini

indirmek, kişiye düzenli beslenme alışkanlığı kazandırarak yaşam kalitesini yükseltmektir (Kayar ve Utku, 2013).

Obez hastalarda, obezitenin ilerlemesinde yer alan genetik, hormonal ve nöroendokrin faktörlerin incelenmesi ve doğru enerji dengesinin sağlanması (alınan enerji < harcanan enerji) obezite tedavisinin ilk kısmını oluşturmaktadır. Tedavide bireyin vücut ağırlığında ilk altı aylık dönemde %10 azalma olması, obezitenin neden olduğu sağlık sorunlarının giderilmesinde önemli yararlar sağlamaktadır (Kayar ve Utku, 2013).

Obezitenin sağlıklı beslenme tedavisinde amaç, vücudun yağ depolarının azalmasının sağlanarak kas kütle kaybı olmadan enerji eksikliği oluşturarak olması gereken kiloya ulaşmak ve bu kiloyu korumaktır. Sağlıklı beslenme tedavisi, obez bireyler için uygulanabilmesi kolay, ucuz ve aynı zamanda güvenlidir (Kayar ve Utku, 2013).

Sedanter yaşam olarak bilinen fiziksel aktivite eksikliği, yetişkin ve çocuklarda obeziteye neden olarak gösterilmektedir. Sağlıklı beslenme ile beraberinde düzenli egzersizin, vücut kaslarının korunmasına, yağ dokusunda azalmaya ve olması gereken VKİ'nin korunmasını sağladığı yapılan araştırmalarda belirtilmektedir (Kayar ve Utku, 2013).

Davranış değişikliği tedavisi, vücudun idealinden daha fazla kilo almasına sebebiyet veren dengesiz ve sağlıksız beslenme ile sedanter yaşam gibi olumsuz davranışları olumlu şekilde değiştirmeyi veya azaltmayı, olumlu davranışları ise destekleyerek yaşamın bir parçası haline getirmeyi hedefleyen bir tedavi şeklidir (Kayar ve Utku, 2013).

Günümüzde obezitede kullanılan cerrahi tedavi yöntemleri beklentiyi karşılamakla birlikte, diğer tedavi yöntemlerine karşılık vermeyen, VKİ > 40 kg/m<sup>2</sup> veya VKİ'i 35-40 kg/m<sup>2</sup> arasında olan hastalara uygulanmaktadır (3). Bariatrik cerrahi uygulanmasının asıl amacı hastanın hem ideal kilosuna kavuşmasını sağlamak hem de hayat standartlarını yükseltmektir (Kayar ve Utku, 2013).

Obezite tedavisinde çocuklarda ilk amaç sağlıklı hayat biçimi ile düzenli ve dengeli beslenme alışkanlıklarının edinilebilmesidir. Çocuğun tükettiği posiyonu sınırlamak yerine sağlığını tehdit etmeyecek besinlere yer verilmelidir (Kayar ve Utku, 2013).

Obezite tedavisinde açlığın derecesini azaltmak için çeşitli ilaçlar kullanılmıştır. En yaygın kullanılan ilaçlar, beyindeki beslenme merkezlerini doğrudan engelleyen amfetaminlerdir (veya amfetamin türevleri). Fiziksel aktivite artışı olan birçok obez kişide önemli kilo kaybı sağlanabilir. Ne kadar çok egzersiz yaparsanız, günlük enerji harcaması o kadar artar ve obezite o kadar hızlı kaybolur. Bu nedenle, zorla egzersiz genellikle tedavinin önemli bir parçasıdır. Obezite tedavisi için mevcut klinik kılavuzlar, ilk adımın kalori alımında bir azalma ile birlikte artan fiziksel aktiviteyi içeren yaşam tarzı modifikasyonları olmasını önermektedir (Guyton ve Hall, 2006).

### 2.1.6. Obeziteye Eşlik Eden Hastalıklar

Obezite kardiyovaskülelere sebep olan diğer risk faktörleri ile beraberliğinden dolayı morbidite ve mortalitede yükseliş ile ilişkilidir. Yapılan bir araştırma obez tanısı almış hastaların yarısına yakınında iki veya daha fazla kalp damar risk faktörü olduğunu göstermiştir (Yavuz ve Tontuş, 2013). Tablo 2.2' de obezitenin sebep olabileceği hastalıklar yer almaktadır (TEMD, 2019).

**Tablo 2.2** Obezitenin neden olduğu hastalıklar (TEMD 2019' dan uyarlanmıştır)

Metabolik Sendrom ve Prediyabet
Tip 2 Diyabetes Mellitus
Dislipidemi
Hipertansiyon
Kardiyovasküler Hastalık ve Mortalite
Nanalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı
Obezite ve Polikistik Over Sendromu
Kısırlık (Kadın)
Erkek Hipogonadizmi
Uyku Apne/ Astım/ Reaktif Hava Yolu Hastalıkları

Osteoartrit
Obezite ve Gastrointestinal Problemler
Depresyon ve Diğer Psikolojik Bozukluklar
Obezite ve Kanser

## 2.2. Metabolik Sendrom

### 2.2.1. Tanım

Metabolik sendrom dünya genelinde artan kentleşme ile birlikte, gereğinden fazla enerji alımı, giderek artan obezite ve neredeyse fiziksel aktivitenin olmadığı yaşam alışkanlıkları sonucunda gelişen halk sağlığı sorunudur (Çelebi 2015). Metabolik sendrom (MetS), insülin direncini temel alan santral yağ artışı, bozulmuş glikoz toleransı, arteriyal kan basıncı yüksekliği, diyabetes mellitus ve kardiyovasküler risk gruplarının bir araya geldiği bir hastalıktır (Balkan 2013). Metabolik sendromdan literatürde ayrıca insülin direnci sendromu, sendrom X, polimetabolik sendrom, ölümcül dördü, kardiyometabolik sendrom, dismetabolik sendrom ve Reaven sendromu gibi farklı tanımlamalarla bahsedilmektedir (Şendur ve Güven 2011).

### 2.2.2. Epidemiyoloji

1923 senesinde İsveçli bilim adamı Kylin tarafından ilk defa hipertansiyon, hiperglisemi ve hiperürisemi arasındaki ilişki ortaya konmuştur. 1947 senesinde Vague, bu birlikteliğin, tip 2 diyabete ve kardiyovasküler hastalıklara neden olan metabolik anormalliklerle ve obeziteyle alakalı olabileceğini bildirmiştir. 1988 senesinde Reaven tarafından sendromun en önemli kısmının insülin direncine ait olduğunun altını çizmesi ve “sendrom X” terimini ortaya çıkarması sendromun üzerine dikkatleri çekmiştir. Geçen yıllar içerisinde sendroma olan ilgi giderek artmıştır. Bu ilginin iki önemli nedeni vardır. İlki, metabolik sendromun kardiyovasküler hastalık riskini iki kat, diyabet gelişme riskini ise yaklaşık beş kat artırması ve bu sebeple bizlere kardiyovasküler olayların ortaya çıkması ve tip 2 diyabet görülme riski fazla olan kişileri tespit edebilme imkânı verebilmesidir.

İkincisi ise sendromun artık pandemik denilebilecek boyutta dünyada çok sayıda bölgeyi etkiliyor olmasıdır (Temizhan, 2009).

Metabolik sendromun Dünya üzerinde görülmesi bölgelere, kentsel veya kırsal duruma, bunun dışında çalışılan kişilerin ırk, cinsiyet, yaş ve etnisitesine bağlı olarak %10-84 arasında değişmektedir. İyi bir sosyoekonomik durum, hareketsiz yaşam tarzı ve yüksek VKİ metabolik sendrom ile alakalı şekilde ilişkili bulunmuştur. Slagter ve ark. yaptığı çalışmada VKİ bakılmaksızın kadınlar ve erkeklerde Metabolik Sendrom prevalansının büyük çoğunluğunun sigara icimi ile ilintili olduğunu göstermişlerdir (Çelebi, 2015).

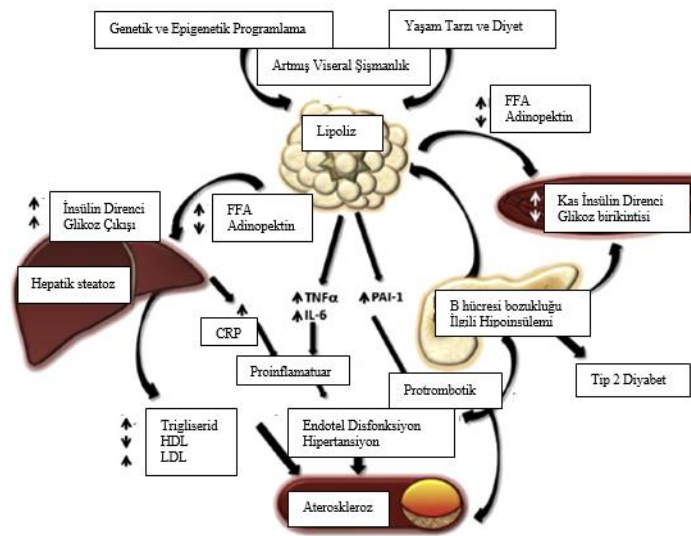
Metabolik sendrom frekansı son zamanlarda oldukça yükselmektedir. NCEP'in belirlediği metabolik sendrom kriterlerine göre Amerika Birleşik Devletleri'nde MetS yaygınlığı erkek bireylerde %33,7, kadın bireylerde %35,4 oranında tespit edilmiştir. IDF'in belirlediği MetS kriterlerine göre MetS yaygınlığı ABD'de erkek bireylerde %39,9, kadın bireylerde %38,1 olarak tespit edilmiştir. Ülkemizde bu durum "Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalıkları ve Risk Faktörleri (TEKHARF)" yayımladığı çalışmada, 2000 yılından sonra Türkiye' de 30 yaşın üzerinde olan 9,2 milyon bireyde MetS bulunmaktadır ve koroner arter hastalığı (KAH) bulunduran kişilerin %53 gibi bir oranla aynı anda MetS hastası olduğu bildirilmiştir. 2004 yılında METSAR (Türkiye Metabolik Sendrom Araştırması)'ın yaptığı çalışmanın sonuçlarına göre 20 yaş ve üzerindeki kişilerde metabolik sendrom frekansı %35 olarak tespit edilmiştir. Yapılan araştırmada metabolik sendrom frekansı erkek bireylerde daha yüksek bulunmuştur. METSAR çalışmasında hem erkek hem de kadınlarda yaş ilerledikçe metabolik sendrom daha fazla ortaya çıktığını ve 70 yaşın üstündeki kişilerde bu oranın %49'lara yükseldiğini izlenmiştir. Bel çevresi ile yapılan değerlendirme bu sonuçlar ortaya çıkmıştır (erkeklerde 102 cm, kadınlarda 88 cm). Şimdilerde kabul gören 94-80 cm aralığı ele alındığında metabolik sendrom frekansı oldukça yükselmektedir. 2010 yılında yapılan Metabolik Sendrom Derneği Türkiye Sağlık Çalışması (PURE TÜRKİYE; Prospective Urban Epidemiological Study)'nda bel çevresi erkeklerde 94 cm 'den, kadınlarda ise 80 cm'den fazla olması baz alınmıştır ve çalışma sonucunda kadınlarda metabolik sendrom sıklığı %43.5, erkeklerde ise %41.4 olarak belirlenmiştir. Yürütülen bu çalışmada, bireyin yaşı ilerledikçe MetS prevalansının da yükselmesiyle, 60-64 yaş aralığındaki kişilerde

metabolik sendrom MetS sıklığı %57,7 olarak belirlenmiştir (Şendur ve Günay, 2011).

Gelişmiş ülkelerde görüldüğü gibi gelişmekte olan ülkelerde de aşırı kilo ve obezitedeki artışla birlikte metabolik sendrom prevalansında önemli artış ortaya çıkmıştır (Abacı ve diğ. 2018).

### 2.2.3. Patofizyoloji

MetS'nin patofizyolojik kökenleri, obezite ile ilişkili fizyolojik bir durum olan insülin direncindedir. İnsülin, sayısız etkiyle karaciğer, yağ, kas ve kan damarları dahil olmak üzere vücudun birçok dokusundaki reseptörlere bağlanır (Şekil 2.1). Pankreas  $\beta$  hücreleri tarafından salgılanan insülin, normalde glikoz üretimini baskılamak için hareket ettiği portal sistem yoluyla karaciğere gider. İnsüline dirençli durumda, hepatik glikoneogenez baskılanması bozulur. Açıklanamayan sebeplerden dolayı, karaciğerde yağ yapımını tetikleyen insülin etkisi bozulmayarak serbest yağ asitlerinin ve trigliseridlerin dolaşıma bırakılmasını sebep olur. Bu durum, dislipidemi ve ektopik yağ oluşumu ile sonlanır. MetS dislipidemi paterni, aterojenik olduğu ve kardiyovasküler riski artırdığı bilinen yüksek trigliseritler, düşük HDL, nispeten normal düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol ve artmış küçük, düşük yoğunluklu lipoprotein partiküllerinden oluşur (Magge ve diğ. 2017).



Şekil 2.1 MetS patofizyolojisi (Magge ve diğ. 2017).

### 2.2.4. Tanı Kriteri

Metabolik sendromun tanısının koyulabilmesi adına çeşitli gruplar tarafından farklı tanımlamalar yapılmıştır. (Altuntaş 2009) Metabolik sendromda abdominal obezite en önemli nedenler arasında yer almaktadır (Tablo 2.3) (Akbulut 2012).

Obezitenin değerlendirilmesinde beden kitle indeksi kullanılır. Fakat beden kitle indeksi vücut ağırlığındaki fazlalaşmanın kasa bağlı olarak mı yoksa obezite ile mi gerçekleştiğini ayırmada başarısızdır. Bu yüzden vücut yağ dağılımı ve farklı antropometrik ölçümler son yıllarda yapılan çalışmalarda çok sık kullanılmaya başlanmıştır (Sütbeyaz ve diğ. 2006).

**Tablo 2.3** Metabolik Sendrom tanı kriterleri (Akbulut 2012).

MetS Tanı Kriterleri						
Kriterler	DSÖ <sup>11</sup>	NCEP ATP-III <sup>12</sup>	IDF <sup>13</sup>	EGIR <sup>14</sup>	AHA <sup>15</sup>	AACE <sup>16</sup>
Koşul	Bozulmuş glukoz regülasyonu ve diyabet ve/veya insülin direnci + aşağıdakilerden en az iki veya daha fazlası	Aşağıdakilerden en az üçü veya daha fazlası	Avrupa kriterlerine göre bel çevresi erkeklerde $\geq 94$ cm kadınlarda $\geq 80$ cm + aşağıdakilerden en az ikisi veya daha fazlası	Hiperinsülinemi (açlık insülini diyabetik olmayanların üst $\frac{1}{4}$ diliminin üzerinde) + aşağıdakilerden en az ikisi veya daha fazlası	Aşağıdakilerden en az üçü veya daha fazlası	Aşağıdakilerden en az üçü veya daha fazlası
Kan basıncı	$\geq 140/90$ mm Hg	$\geq 130/85$ mm Hg	$\geq 130/85$ mm Hg ve/veya hipertansiyon tedavisi	$\geq 140/90$ mm Hg ve/veya hipertansiyon tedavisi	$\geq 130/85$ mm Hg ve/veya hipertansiyon tedavisi	$\geq 130/85$ mm Hg ve/veya hipertansiyon tedavisi
Trigliserid düzeyi	$\geq 150$ mg/dL	$\geq 150$ mg/dL	$\geq 150$ mg/dL	$\geq 180$ mg/dL ve/veya dislipidemi tedavisi	$\geq 150$ mg/dL	$\geq 150$ mg/dL

HDL-kolesterol düzeyi	Erkek: <35 mg/dL Kadın: <39 mg/dL	Erkek: <40 mg/dL Kadın: <50 mg/dL	Erkek: <40 mg/dL Kadın: <50 mg/dL	<40 mg/dL ve/veya dislipidemi tedavisi	Erkek: <35 mg/dL Kadın: <39 mg/dL	Erkek: <40 mg/dL Kadın: <50 mg/dL
Abdominal obezite	VKİ: $\geq 30$ kg/m <sup>2</sup> ve/veya bel/kalça oranı: Erkek: >0,90 Kadın >0,85	Bel çevresi: Erkek: >102 cm Kadın: >88 cm		Bel çevresi: Erkek: >94 cm Kadın: >80 cm	Bel çevresi: Erkek: >102 cm Kadın: >88 cm	VKİ: $\geq 25$ kg/m <sup>2</sup>
Açlık glukoz		$\geq 110$ mg/dL	$\geq 100$ mg/dL; yeni tanı Tip 2 DM	$\geq 110$ mg/dL (venöz veya kapiller tam kan için $\geq 101$ mg/dL)	$\geq 101$ mg/dL	110-126 mg/dL ve/veya tokluk kan şekeri >140 mg/dL
Mikro albüminüri	İdrar albümin atılım hızı $\geq 20$ µg/dakika veya albümin/kreatinin oranı $\geq 30$ mg/gün					

Ülkemizde ise Türkiye Endokrinoloji Metabolizma Derneği (TEMED)'nin 2005 senesinde yayımladığı metabolik sendrom (MetS) tanı klavuzunda insülin direncini de kapsayan DSÖ'nün 1998'de yayımladığı MetS tanı kriterleriyle, 2005 yılında



IDF' nin yayımladığı metabolik sendrom (MetS) kılavuzlarından ilham alarak yeni bir tanı kılavuzu ortaya çıkarmıştır (Tablo 2.4). (Şendur ve Güven 2011).

**Tablo 2.4** Kılavuzların metabolik sendrom tanı kriterlerinin karşılaştırılması (Şendur ve Güven 2011).

	DSÖ, 1998	NCEP-ATP III, 2001	TEMED, 2005	IDF, 2005
Bel çevresi	-	Erkeklerde > 102 cm Kadınlarda > 88 cm	Erkeklerde $\geq 102$ cm Kadınlarda $\geq 88$ cm	Erkeklerde $\geq 94$ cm Kadınlarda $\geq 80$ cm
Bel/kalça oranı	Erkeklerde > 0.90 Kadınlarda > 0.85	-	-	-
VKİ	$\geq 30$ kg/m <sup>2</sup>	-	$\geq 30$ kg/m <sup>2</sup>	-
Trigliserid	$\geq 150$ mg/dL	$\geq 150$ mg/dL	$\geq 150$ mg/dL	$\geq 150$ mg/dL
HDL	Erkeklerde <35 mg/dL Kadınlarda <40 mg/dL	Erkeklerde <40 mg/dL Kadınlarda <50 mg/dL	Erkeklerde <40 mg/dL Kadınlarda <50 mg/dL	Erkeklerde <40 mg/dL Kadınlarda <50 mg/dL
Kan basıncı	$\geq 140/90$ mmHg	$\geq 130/85$ mmHg	$\geq 130/85$ mmHg	$\geq 130/85$ mmHg
Glukoz	Tip 2 diabetes mellitus, bozulmuş açlık glukozu, bozulmuş glukoz toleransı,	AKŞ $\geq 110$ mg/dL	İnsülin direnci, bozulmuş glukoz toleransı, aşikâr diabetes mellitus	AKŞ $\geq 110$ m/dL veya tip 2 diabetes mellitus
İdrar albumin/kreatinin oranı	$\geq 30$ mg/g	-	$\geq 30$ mg/g	-

## 2.3. Diyabet

### 2.3.1. Tanım

Diabetes Mellitus (DM) ya da daha basit ifadeyle diyabet, insülin hormonunun gerektiğince üretilmediği veya vücudun aktif bir şekilde kullanmadığı zamanlarda

vücutta görülen kronik bir durumdur (IDF 2017). Bu durum aynı zamanda vücudun çeşitli organik bileşikler olan karbonhidrat, yağ ve proteinden yeterince faydalanamadığı, bakımın gerekli olduğu hiperglisemi ile karakterize bir metabolizma bozukluğu olarak bilinmektedir (TEMD, 2019).

### 2.3.2. Sınıflandırılması

Diyabetin sınıflandırılması oldukça karmaşık olup uzun yıllar boyunca çok fazla istişare, tartışma ve değişikliğe konu olmuştur (IDF 2017).

Diabetüs mellitus; T1DM, T2DM, spesifik sebeplerin oluşturduğu diyabet ve gebelik diyabeti olmakla beraber dört gruba ayrılır (Türkiye Diyabet Programı 2015-2020).








#### **Type 1 diabetüs**

Tip 1 diyabet, pankreastaki insülin salgılayan hücrelerin CD4 +, CD8 + T hücreleri ve adacıklara yayılan makrofajların sebep olduğu otoimmün yıkımı ile karakterize edilir (Adnette ve diğ. 2019) Sonuçta vücutta gerekli insülin üretilemez. Bu durumun nedenleri tam olarak bilinmemek ile birlikte gene bağlı duyarlılık, viral enfeksiyon, toksinler veya bazı beslenme biçimleri gibi çevresel tetikleyicilerin bir kombinasyonu ortaya çıkmıştır. Hastalık herhangi bir yaşam evresinde ortaya çıkabilir fakat tip 1 diyabet sıklılıla çocukluk çağında ve adölesan döneminde ortaya çıkar. Tip 1 diyabeti olan hastaların, kan glikoz düzeyini dengede tutabilmek için her gün insülin iğnesi yapma gereksinimi vardır (IDF, 2017).

Tip 1 diyabetli kişi, her gün diyabetine uygun insülin iğnesi vurulma, günlük glikoz düzey takibi, bunlarla beraber diyet uygunluğuna göre hayat tarzının sürdürülmesi ile sağlıklı bir yaşam yaşayabilir, diyabetle ilişkili komplikasyonların çoğunu geciktirebilir veya önleyebilir (IDF, 2017).

Tip 1 diyabet, Tablo 2.5' te listelenen semptomların varlığında yüksek kan şekeri seviyesi ile teşhis edilir. Bununla birlikte, diyabet tipini teşhis etmek bazen zordur ve tip 1, tip 2 diyabet ve bunlardan farklı diyabet formlarını ayırt etmek için ek testler gerekebilir. Tip 1 diyabet sıklığı dünya genelinde artmakla beraber, dünyanın bazı bölgelerinin insidansının diğer bölgelere göre çok daha fazla olduğu ülkeye göre büyük farklılıklar vardır. Bu durumun sebepleri belirsiz olmakla birlikte gene ve çevreye bağlı etmenler arasındaki etkileşimden şüphelenilmektedir (IDF, 2017).

**Tablo 2.5** Tip 1 diyabetin belirtileri (IDF, 2017).

	Normal olmayan su içme isteği ve ağız içinde kuruluk hissi
	Sıklıkla idrara çıkma isteği
	Enerjide düşme, yorgun düşme
	Devamlı aç olma hissi
	Hızlı kilo verme
	İdrar kaçıрма
	Görmede bozukluk (bulanıklık)








**Tip 2 diyabet**

Tip 2 diyabet, tüm diyabet olgularının neredeyse %90' ını kapsayan ve en çok karşılaşılan diyabet türüdür. Tip 2 diyabette görülen hiperglisemi, insülin yetersizliği ve vücudun insüline gerekli yanıtı vermemesinden kaynaklanmaktadır. Tip 2 diyabet en çok yaşlılık döneminde görülür fakat obezite artışı, sedanter yaşam ve eskik beslenme sebebi ile çocuklarda, ergenlerde ve genç erişkinlerde de görülür.

Tip 2 diyabetin belirtileri, özellikle anormal susuzluk hissi, sıklıkla idrara çıkma isteği, yorgun düşme, geç iyileşen yaralar, tekrar eden enfeksiyonlar ile el ve ayak bölgelerinde karıncalanma hissi, uyuşma gibi belirtiler olmak üzere tip 1 diyabetle benzer olabilir (Tablo 2.6). Aynı zamanda, T2DM 'nin başlama süresi genellikle durağandır ve bu durum da asıl başlama süresinin bilinmesini zorlaştırabilir. Sonuçta, ön tespit süresi genellikle uzundur vardır ve popülasyondaki T2DM vakalarının üçte biri kadarı teşhis edilemeyebilir çünkü yıllarca semptomsuz kalabilirler. Uzun bir

süre boyunca teşhis edilemediğinde, kronik hipergliseminin yan etkileri ortaya çıkabilir. Tip 2 diyabetli bazı hastalarda bu durum hipergliseminin yan etkileri (ayak ülseri, görmede bozukluk, böbrek yetmezliği veya enfeksiyon) ile başvurduklarında teşhis edilir. Tip 2 diyabetin nedenleri tam olarak anlaşılamamıştır, ancak artan kilo alımı ve beraberinde gelen obezite, artan yaş, etnisite ve aile öyküsü ile güçlü bir bağlantısı vardır. Sedarer yaşam, eksik beslenme, aşırı yağlanma, prediyabet veya bozulmuş glikoz toleransı, sigara kullanımı, gebelik döneminde yoğun kan şekere maruz kalınması ile gestasyonel Diabetüs mellitus öyküsü önemli değiştirilebilir risk faktörleri içerisinde yer alır. Diyet faktörleri arasında, son kanıtlar ayrıca yüksek şekerli tatlandırılmış sıvı alımı ile T2DM riski arasında bir bağlantı bulunduğunu düşündürmektedir (IDF, 2017).

**Tablo 2.6** Tip 2 diyabetin belirtileri (IDF, 2017).

	Ağız içinde kuruluk hissi
	Sürekli ve fazla miktarda idrara çıkma
	Enerji eksikliği, aşırı yorgunluk
	Ellerde ve ayaklarda karıncalanma veya uyuşma
	Deride tekrar eden mantar enfeksiyonları
	Geç kapanan yaralar
	Görmede bulanıklık

### Gestasyonel Diyabet

Gestasyonel diabetes mellitus (GDM) geleneksel olarak hamilelik sırasında başlangıç veya ilk tespit ile değişken şiddette karbonhidrat intoleransı olarak tanımlanır. Bu tanım, doğumdan sonra normalleşen, anormal glukoz toleransını ve

hamilelik öncesinde teşhis edilmeyen veya eşzamanlı olarak başlayan diabetes mellitusu (DM) kapsar (Johns ve diğ. 2018).

GDM, pankreas beta hücrelerinin, değişen derecelerde hiperglisemi ile sonuçlanan, gebeliğin artan insülin gereksinimine yeterince yanıt verememesiyle karakterize edilir (Johns ve diğ. 2018).

GDM şu anda en yaygın gebelik komplikasyonlarından biri olmasına rağmen, taramanın zamanlaması, tanısal eşikler, optimal tedavi ve doğum sonrası takip ile ilgili önemli tartışmalar devam etmektedir (Johns ve diğ. 2018).

### Spesifik Sebeplerin Oluşturduğu Diyabet

**Tablo 2.7** Spesifik Sebeplerin Oluşturduğu Diyabet (TEMD, 2019).

<b>A. <math>\beta</math>-hücre fonksiyonlarının genetik defekti (monogenik diyabet formları)</b>	<b>E. İlaç veya kimyasal ajanlar</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 20. Kromozom, HNF-4a (MODY1)</li> <li>• 7. Kromozom, Glukokinaz (MODY2)</li> <li>• 12. Kromozom, HNF-1a (MODY3)</li> <li>• 13. Kromozom, IPF-1 (MODY4)</li> <li>• 17. Kromozom, HNF-1<math>\beta</math>(MODY5)</li> <li>• 2. Kromozom, NeuroD1 (MODY6)</li> <li>• 2. Kromozom, KLF11 (MODY7)</li> <li>• 9. Kromozom, CEL (MODY8)</li> <li>• 7. Kromozom, PAX4 (MODY9)</li> <li>• 11. Kromozom, INS (MODY10)</li> <li>• 8. Kromozom, BLK (MODY11)</li> <li>• Mitokondriyal DNA</li> <li>• 11. Kromozom, Neonatal DM (INS, Kir6.2, ABCC8, KCNJ11 Mutasyonu)</li> <li>• 11. Kromozom, KJN11 (MODY13)</li> <li>• 3. Kromozom, APLL1 (MODY14)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Atipik anti-psikotikler</li> <li>• Anti-viral ilaçlar</li> <li>• <math>\beta</math>-adrenerjik agonistler</li> <li>• Diazoksid</li> <li>• Fenitoin,</li> <li>• Glukokortikoidler</li> <li>• <math>\alpha</math>-İnterferon</li> <li>• Nikotinik asit</li> <li>• Pentamidin</li> <li>• Proteaz inhibitörleri</li> <li>• Tiyazid grubu diüretikler</li> <li>• Tiroid hormonu</li> <li>• Vacor</li> <li>• Statinler</li> <li>• Diğerleri (Transplant rejeksiyonunu önlemek için kullanılan ilaçlar)</li> </ul>
Diğerleri	

<p><b>B. İnsülinin etkisindeki genetik defektler</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Leprechaunism</li> <li>• Lipoatrofik diyabet</li> <li>• Rabson-Mendenhall sendromu</li> <li>• Tip A insülin direnci</li> <li>• Diğerleri</li> </ul>	<p><b>F. İmmün aracılıklı nadir diyabet formları</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anti insülin-reseptör antikorları</li> <li>• Stiff-man sendromu</li> <li>• Diğerleri</li> </ul>
<p><b>C. Pankreasın ekzokrin doku hastalıkları</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fibrokalkülöz pankreatopati</li> <li>• Hemokromatoz</li> <li>• Kistik fibroz</li> <li>• Tümör oluşması (Neoplazi)</li> <li>• Pankreas İltihaplanması (Pankreatit)</li> <li>• Travma/pankreatektomi</li> <li>• Diğerleri</li> </ul>	<p><b>G. Diyabetle ilişkili genetik sendromlar</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alström sendromu</li> <li>• Down sendromu</li> <li>• Friedreich tipi ataksi</li> <li>• Huntington korea</li> <li>• Klinefelter sendromu</li> <li>• Laurence-Moon-Biedl sendromu</li> <li>• Miyotonik distrofi</li> <li>• Porfiriya</li> <li>• Prader-Willi sendromu</li> <li>• Turner sendromu</li> <li>• Wolfram (DIDMOAD) sendromu</li> <li>• Diğerleri</li> </ul>
<p><b>D. Endokrinopatiler</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Akromegali</li> <li>• Aldosteronoma</li> <li>• Cushing sendromu</li> <li>• Feokromositoma</li> <li>• Glukagonoma</li> </ul>	<p><b>H. İnfeksiyonlar</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Konjenital rubella</li> <li>• Sitomegalovirus</li> <li>• Koksaki B</li> <li>• Diğerleri (adenovirus, kabakulak)</li> </ul>

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hipertiroidi</li> <li>• Somatostatinoma</li> <li>• Diğerleri</li> </ul>	
--	--

### 2.3.3. Epidemiyoloji

1997-1998 yıllarında yapılan “Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Çalışması” (TURDEP- I) sonuçlarına göre ülkemizde T2DM prevalansı %7,2, Bozulmuş Glukoz Toleransı prevalansı ise %6,7 bulunmuştur (Satman ve diğ. 2002).

Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Çalışması’ nın devamı niteliğinde Satman ve arkadaşlarının yapmış oldukları TURDEP-II verilerine göre; diyabet prevalansı %13,7 olarak ifade edilmiştir. Cinsiyete göre diyabet sıklığı kadınlarda %17,2 (16.6-17.8), erkeklerde ise %16,0 (15.3-16.7) olarak bulunmuştur. Aynı çalışmada kentsel kesimde diyabet oranı %17,0 (16.4–17.6) iken kırsal kesimde %15,5 (14.8–16.2) olarak saptanmıştır (Satman ve diğ. 2013).

IDF 2019 verilerine göre; tüm dünyada, 2019 yılında 463 milyon kişide diyabetin bulunduğunu belirtilmektedir. Ayrıca bu rakamın 2030 yılında 578 milyona, 2045 yılında ise 700 milyona kadar ulaşacağı öngörülmektedir. Ülkemiz Avrupa Bölgesi’ndeki ülkeler arasında, en yüksek yaşa göre ayarlanmış karşılaştırmalı prevalansa (%11,1) sahiptir (Satman ve diğ. 2013).

IDF 2019 tahminleri 2045 yılında ülkemizde yaşayan 20-79 yaş diyabetli birey sayısının 10,4 (7,4-13,3) milyona ulaşarak, hastalığın görülme sıralamasında, dünya genelinde 10. sıraya, 65 yaş ve üstü diyabetli sayısının 4,8 (3,3-6,4) milyona ulaşarak 9.sıraya yerleşeceği yönündedir. Ülkemiz günümüzde ve 2030 sıralama tahminlerinde, iki kategoride de ilk onda yer almamaktadır (Satman ve diğ. 2013).

2019 yılında 20-79 yaşları arasında dört milyondan fazla insanın diyabetin sebep olduğu komplikasyonlardan öldüğü tahmin edilmektedir (Satman ve diğ. 2013).

### 2.3.4. Tanı Kriteri

Diyabetin tanısında Açlık Plazma Glukozu, HbA1c ya da Oral Glukoz Tolerans Testi'nden faydalanılır (2.8). Tanıda HbA1c testinden yararlanılabilmesi için bir standardın bulunması oldukça önem arz etmektedir. Ülkemizde tanıda sadece HbA1c'nin önerilmemesinin sebebi ülkemizde HbA1c standardizasyonu için çalışmaların devam etmesidir (Coşansu, 2015). Bu yöntemin tanı testi olarak kullanılabilmesi için öncelikle uluslararası standardize edilmiş yöntemlerle ölçüm yapılması gerekmektedir (TÜRKDİAB, 2019).

**Tablo 2.8** Diyabet tanı kriterleri (TÜRKDİAB, 2019).

Açlık Plazma Glukozu (APG)	$\geq 126$ mg/dl
Rastlantısal Plazma Glukozu + diyabet semptomları	$\geq 200$ mg/dl
Oral Glukoz Tolerans Testi (OGTT)'nde 2.st plazma glukozu	$\geq 200$ mg/dl
HbA1c	$\geq 6,5$

- Kan glukozu ölçülürken ana izlenmesi gereken yol olarak venöz plazmada glukoz oksidaz yöntemi tercih edilmelidir.
- APG' nin ölçülebilmesi için en az 8 saat aç olmak gereklidir.
- Rastlantısal plazma glukozunu ölçmek için, gıda alınmasını beklemeksizin gün içerisinde herhangi bir saat diliminde ölçülebilir.
- OGTT' nin yapılabilmesi için ağızdan 75 g glukoz alımı gerçekleştirilmelidir.
- Plazma glukoz ölçümüne göre tam kan glukoz ölçümü %11, kapiller glukoz ölçümü %7, serum glukoz değeri %5 civarında daha düşük bulunur.
- Kansızlık, hemoglobinopati, hamilelik durumunda, C ve E vitamini alımında HbA1c testi tanılama için kullanılamaz.
- Diyabet tanısında Oral Glukoz Tolerans Testi ile HbA1c tanı testinin birbirine göre üstünlüğü bulunmamaktadır.
- Diyabet semptomlarının görüldüğü durumlar dışında, teşhisin sonraki gün doğrulanması gereklidir.

Bu olguların diyabet riski bakımından takip edilmesi fazlasıyla kabul gören bir yaklaşımdır.



## Prediyabet tanı kriterleri

**Tablo 2.9** Prediyabet tanı kriterleri (TÜRKİAB 2019).

Plazma Glukozu (PG)		
Riskli Grup	Açlık (mg/dl)	Tokluk (OGTT 2.st PG (mg/dl))
Bozulmuş Açlık Glukozu (BAG)	100-125	
Bozulmuş Glukoz Toleransı (BGT)		140-199
HbA1c	%5,7 – 6.4	

### Semptom Göstermeyen Bireylerde Diabeteüs Mellitus Tarama Kriterleri

Vücut Kütle İndeksi (VKİ) 25 kg' dan fazla olanlar ve bunların dışında ek risk faktörüne sahip olanlar:

- Sedanter yaşam
- Yakın akrabalarda diyabet görülmesi
- Risk oranı yüksek olan ırklar (Afrika kökenli Amerikalılar, Latin ırk gibi)
- Gestasyonel diyabet öyküsü olanlar ve 4 kg üzerinde bebek doğuranlar
- Doğum ağırlığı az olan bebekler
- Hipertansiyon tedavisi görenler
- HDL-kolesterol 250 mg/dl
- İnsülin direncinin klinik bulguları,
- Polikistik Over Sendromu (PCOS)
- Önceki tanılarda Bozulmuş Açlık Glikozu veya Bozulmuş Glukoz Toleransı olması
- Kardiyovasküler hastalıklar
- Kronik dejeneratif beyin hastalığı bulunan veya antipsikotik ilaç tedavisi görenler
- Organ nakli olan hastalar

Yukarıda verilen faktörler bulunmuyorsa taramaya 45 yaşında başlanmalıdır (TÜRKİAB 2019).

Gestasyonel diyabet ile ilgili risk faktörleri taşıyan hamilelerde ilk yapılan kontrolde ve diyabeti bulunmayanlarda hamileliğin 24. ile 28. haftaları arasında kontrol önerilmektedir. Tarama testi olarak geçmiş senelerde yaklaşım olarak iki basamaklı yöntem olan: ilk olarak 50 gr glukoz ile 1 saatlik Oral Glukoz Tolerans Testi yapılması, sonuçların pozitif çıkmasından sonra 3 saatlik 100 gr glukozlu Oral Glukoz Tolerans Testi kullanılmıştır. Bu duruma karşılık olarak 2010 yılında yayımlanan ‘Hiperglisemi ve Gebelikteki İstenmeyen Sonuçları’ (Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome, ‘HAPO’) çalışması sonrasında Gestasyonel Diabetes Mellitüs için baştan tanı koyma kriterleri belirlenmiştir. Yayımlanan çalışma sonucu itibari ile Uluslararası Gebelik ve Diyabet Çalışma Grupları Birliği (IADPSG) 75 gram glukoz ile 2 saatlik Oral Glukoz Tolerans Testi kullanılmasını uygun görmüştür. Bu test ile Açlık Plazma Glukozu  $>92$  mg/dL, 1-st Plazma Glukozu  $>180$  mg/dL, 2-st Plazma Glukozu  $>153$  mg/dL eşik değer olarak kabul edilmiş olup tek değerde saptanan yükseklik GDM olarak tanımlanmıştır. Aynı zamanda, yetkililerin açıkladıkları son kriterler ile Gestasyonel Diabetüs Mellütüs tanısının aşırı yükseleceği, içinde bulunulan durumun maddi ve manevi problemler oluşturabileceği ön görülmektedir. Bu sebeple Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) ve başka yetkililerce farklı bakış açıları geliştirilmiştir. IADPSG kriterlerinin ülkemizde kabul edilmesine kadarki süreçte, Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMED) tarafından kısa bir zaman için Gestasyonel Diabetüs Mellütüs tanısının iki kademeli olarak; ilkin 50 gr Oral Glukoz Tolerans Testi yapılması ve 1-st PG 140 mg/dL üzerinde saptanan hamilelerde; daha sonra 75 gram Oral Glukoz Tolerans Testi yapılması önerilmiştir. Bu testte Açlık Plazma Glukozu  $\geq 95$  mg/dL veya 1-st Plazma Glukozu  $\geq 180$  mg/dL veya 2-st Plazma Glukozu  $\geq 155$  mg/dL referanslarından en az ikisini bulunduran hamilelerin Gestasyonel Diabetüs Mellütüs olarak görülmesi önerilmektedir. Bu durum ile belirlenen Gestasyonel Diabetüs Mellütüs vakalarının beraberinde, IADPSG kriterlerini gösteren hamileler ile bu hamilelerin bebeklerinin de yakından takip edilmesi nihayetinde olması gereken tanı testinin belirlenmesi hedeflenmektedir (Türkiye Diyabet Programı 2015-2020).

Son zamanlarda GDM ile ‘gebelikte diyabet’ kavramlarının birbirinden farklı olması gerektiğinin altı çizilmiştir. Özellikle Dünya Sağlık Örgütü tarafından ‘gebelikte diyabet’ kriterleri olarak gebe olmayanlar için kullanılan kriterler (APG

$\geq 126$  mg/dL veya 75 gram OGTT ile 2-st PG  $\geq 200$  mg/dL veya diyabet belirtilerinin varlığında rastgele PG  $\geq 200$  mg/dL) öne sunulurken, GDM tanısı için APG 92-125 mg/dL, 75 gram OGTT ile 1-st PG  $\geq 180$  mg/dL ve 2-st PG 153-199 mg/dL kriterlerini içinden birinin varlığı önerilmektedir (Türkiye Diyabet Programı 2015-2020).

Diyabet teşhisi, bireyler için sadece sağlıkları için değil, aynı zamanda diyabet teşhisinin getirebileceği potansiyel damgalama nedeniyle istihdam, sağlık ve hayat sigortası, sosyal fırsatlar ve diğer kültürel etkileri taşıyabileceği için önemli etkilere sahiptir (WHO, 2019).

### 2.3.5. Komplikasyonları

Diabetüs Mellitus' ün komplikasyonları; akut komplikasyonlar ve kronik komplikasyonlar olarak sınıflandırılmaktadır.

#### Akut Komplikasyonlar

Hipoglisemi; kan şekerinin 70 mg/dl'den daha az olarak seyretmesidir. Hipogliseminin ortaya çıkışında; gereğinden fazla verilen insülin, veriliş hataları, ağızdan alınan antidiyabetik ilaç miktarının çok olması, ağır yapılan egzersiz, karbonhidratın eksik alımı gibi birçok durum yer almaktadır. Hipogliseminin belirtileri titreme, soğuk nemli cilt, kaygı bozukluğu, emezis, palpasyon, açlık hissi, baş dönmesi, baş ağrısı, konsantrasyon güçlüğü, sersemlik hissi, halsizlik, konuşmada zorlanma, ruhsal değişiklikler şeklinde ifade edilebilir. (Eroğlu, 2018).

Diyabetik Ketoasidoz (DKA); eksik salınan insülinin beraberinde getirdiği aşırı yükselen kan glikozu olarak bilinen metabolik bozukluktur. DKA' a yol açan faktörler arasında; insülin tedavisini yarıda bırakma, enjeksiyon hataları, miadı dolmuş insülin, alkol ve serebrovasküler olaylar yer almaktadır. Hasta semptom olarak; aseton kokan nefes, dehidratasyon, hipotansiyon, hafif dalgınlık ve taşikardi gösterir. Bozulmuş metabolizmanın düzenlenmesi için; dolaşım hacmini ve doku perfüzyonunu düzenlemek, elektrolit dengesini düzene sokmak, hiperglisemiyi düzenlemek ve beraberinde getirdiği hastalıkların tedavisi gerekmektedir. (Eroğlu, 2018).

Hiperglisemik Hiperozmolar Nonketotik Koma (HHNK); dehidratasyonun gözlemlendiği ve keton oluşumu gerçekleşmediği metabolik sorundur. Semptomları

arasında kronik hastalıklar, enfeksiyonlar, serebrovasküler hastalıklar, alkol ve travma bulunmaktadır. DKA'dan ayıran bulgular; plazma ya da idrarda keton görülmemesi, plazma glikoz düzeyinin ve ozmolaritesinin çok yüksek seyretmesidir. Tedavide önemli arz eden olay, parenteral sıvı verilerek intravasküler hacimin normal seyrine dönmesini sağlamaktır. (Eroğlu, 2018).

## **Kronik Komplikasyonlar**

### **Makrovasküler Komplikasyonlar**

Aterosklerotik kalp hastalığı; kardiyovasküler hastalıklarda morbidite ve mortalite nedenleri arasında en önemlisi diyabet olarak bilinmektedir. Bununla birlikte diyabet koroner arter hastalığı ve felç riskini başka kişilere nazaran yaklaşık 4 kat artırır. Diyabet hastalarının %60-75 gibi ciddi bir oranı koroner arter hastalığı ve felç sebebiyle vefat etmektedir (Türkiye Diyabet Programı 2015-2020).

Periferik Arter Hastalığı; diyabetik ayak ülserleri ve beraberinde gelişen alt ekstremitelerde majör amputasyonları diyabetin en fazla görülen, ölümcül komplikasyonlarıdır. Diyabetik ayak ülserlerinin %50' den fazlası periferik arter hastalığıyla ilişkilidir (Utlu ve diğ. 2020).

Serebrovasküler Hastalıklar; serebrovasküler hastalıklar, diyabetin makrovasküler komplikasyonlarından en fazla görülenidir. Diyabet, hiperglisemi, hiperglisemi kontrolü ve inmenin klinik ilerleyişi arasındaki irtibat tam olarak anlaşılabilmiş değildir (Tekeşin ve diğ. 2014).

### **Mikrovasküler Hastalıklar**

Retinopati; Hiperglisemi, retinadaki kan damarlarında progresif hasara neden olabilir ve bu da kanamaya, retina dekolmanına ve körlüğe yol açabilir. Diyabetik retinopati, diyabetli bireylerde genel prevalansı ~%35 olan, en yaygın diyabet komplikasyonudur (Cole ve diğ. 2020).

Nefropati; Çoğunlukla diyabetik nefropati olarak adlandırılan diyabetik böbrek hastalığı, genellikle albüminüri ile birlikte ortaya çıkan, hiperglisemiye bağlı azalmış böbrek fonksiyonu ile tanımlanan ilerleyici bir hastalıktır. Diyabetik böbrek hastalığının tedavisi yoktur; tedavi, DKD'nin son aşamalarına kadar kan şekeri düzeylerini, proteinüri ve ilerleyici böbrek hasarını yönetmeyi içerir (Cole ve diğ. 2020).

Nöropati; Diyabet, özellikle alt ekstremiteleri innerve eden periferik sinirler için sinir hasarının önde gelen nedenidir. Doğrudan ve doğru bir şekilde ölçülmesi zor olduğundan ve tedavi yalnızca glikoz kontrolü ile önlemeye ve ağrı ve semptomların yönetimine dayandığından, diyabet komplikasyonlarını yatıştırır (Cole ve diğ. 2020).

### 2.3.6. İnsülin ve İnsülin Direnci

İnsülin geni, pankresin beta hücrelerinden eksprese olur. Kan glikoz düzeyindeki yükselme ile beraber beta hücrelerinden insülin salgılanmaya başlar. İnsülinin etkisi, hedef hücre zarı üstündeki reseptörüne bağ yapması ile başlar (Savaş ve Gültekin 2017). Reseptöre tutunan insülin hücre membranından içeri girerek hormonun etkinliğini gerçekleştirecek bir seri post reseptör olayı başlatır (Güldal Altunoğlu 2012).

İnsülin direnci; dolaşımda normal seviyelerdeki insülin konsantrasyonuna karşılık bozulmuş biyolojik yanıt olarak tanımlanır (Savaş ve Gültekin 2017). Bu sebeple insülin direnci, vücuttaki birçok organın işleyişini bozarak ve çeşitli metabolik bozukluklara sebebiyet veren kompleks hücresel bir bozukluktur. İnsüline verilen biyolojik cevaplar, insülin salınım hızına, insülinin dolaşımdaki konsantrasyonuna ve dolaşımda kalma süresine bağlantılı olarak farklılık göstermektedir (Güldal Altunoğlu 2012). İnsülin direncinin ortaya çıkmasına sebep olan patofizyolojik sebepler yeterince aydınlatılamamıştır. En çok bilinen kusur insülinin aktivite bozukluğudur. İnsülin direncinin geniş bir yelpazesi mevcuttur. Klinik olarak bakıldığında olması gereken glisemik değerler ile yükselmiş insülinde ve buna rağmen hiperglisemiye kadar uzanan durumlar görülebilmektedir. Kişi aynı zamanda metabolik sendrom (MetS) hastası olarak da değerlendirilmelidir. Farklı isimlerle bilinen insülin direnci sendromu ya da sendrom X bazı klinik bulgular ile birkaç laboratuvar bulgularının aynı anda izlenmesi durumudur. İnsülin direnci, hiperinsülinemi, obezite, dislipidemi, hipertansiyon durumları hastada aynı anda görülebilir. Obez, ama diyabeti bulunmayan kişiler ve tip 2 diyabeti olan kişilerde insülin direnci görülebilir (Savaş ve Gültekin 2017).

Aslında insülin direnci içsel aynı zamanda dışsal insüline olması gereken biyolojik yanıtın bozulması, ya da hücre, doku veya organizmanın belli bir değer

olarak normal yanıtının ortaya çıkması için gerekli insülin miktarının anormal yüksek olduğu bir durum olarak tanımlanabilir (Güldal Altunoğlu 2012).

## 2.4. İrisin

### 2.4.1. İrisinin Keşfi ve Biyokimyası

İrisin 2012 yılında Bostrom ve arkadaşları tarafından hormon olarak tanımlanan bir adipomyokindir (Ruchala ve diğ. 2014; Martínez Muñoz ve diğ. 2019). İrisin ismini antik Yunan tanrıçası İris'ten almaktadır (Arıkan ve Akın 2019).

İrisin glikoprotein yapılı olup 12kDa ağırlığında 112 aminoasitin bir araya gelmesiyle oluşan adipoz dokudan salgılanan glikoprotein yapısında bir hormondur (İnci ve Ünübol Aypak, 2016).

Hormonun oluşmasını sağlayan potein 5(FNDC5), fibronektin tip III ihtiva eden transmembran bazlı bir proteindir. İrisin, N-terminal fibronektin III (FNIII) benzeri alanın esnek bir C-terminaline bağlanması ile oluşturulur (El Haddad ve diğ. 2019).

### 2.4.2. İrisinin Sentezi ve Salgılanması

İrisin sentezinin büyük çoğunluğu iskelet kasında meydana gelirken, kalp kasında (miyokart) da sentezin olduğu görülmüştür (Boström ve diğ. 2012).

İrisin hormonunun oluşmasını sağlayan FNDC5 mRNA kas, rektum, perikardium, intrakranial arter, kalp, dil, göz siniri, beyin, yumurta, yumurta kanalı, hipofiz, seminal vezikül, böbrek üstü bezi, özefagus, vena cava, böbrek, penis, retina, testis, üretra, karaciğer, incebağırsak, tonsil, tiroid, vajina gibi gibi birçok dokudan da salgılanmaktadır (Aslan ve Yardımcı, 2017).

İrisin hormonunun öncüsü olan FNDC5 geninin salgılanması, egzersizle uyarılan ve enerji harcamasına sağlayan kas tabakasının önemli bir kısmını meydana getiren peroksizom proliferatör ile stimüle edilen reseptör y (PPARy) ve koaktivatörün (PGC1) aracılığıyla artar (Aydın 2014).

İrisin, beyaz yağın kahverengi yağ dönüşmesini sağlayarak enerji tüketilmesine neden olan termojenik bir proteindir. Kahverengi yağ dokusu enerji harcamasında önemli bir dokudur. Bu doku, çok hücreli hücrelerden meydana gelen fazla sayıda

lipid damlacıkları ve beyaz yağ dokusu ile karşılaştırıldığında olağanüstü bir şekilde yüksek sayıda mitokondri içerir.

Bu dokunun mitokondriyal zarlarının iç tarafı, protonları zarlar arası kısımdan mitokondriyal matrise pompalayan ayırıcı protein-1 (UCP1) adı verilen bir protein içerir. Ayırıcı bir protein olan UCP1 aktivasyonu sağlandığında, ATP sentezi gerçekleşmez; bunun yerine sıcaklık salınımı gerçekleşir. (El Haddad ve diğ. 2019). Boström ve arkadaşları fare iskelet kasında PGC-1 $\alpha$ 'nın seviyesindeki artışı gözlemlediklerinde, FNDC5 ihtiva eden fibronektin tip III olarak bilinen bir proteinin ekspresyonunu indüklediğini göstermiş ve bu proteinin parçalanarak dolaşıma salındığını belirtmişlerdir. İrisin, beyaz yağ hücrelerinin dönüşümünü tetikleyerek toplam enerjinin tüketilmesine ve kilo kaybının yaşanmasını sağlar (Sanchez-Delgado 2015).

İrisin hormonu alıcısıyla birleştiğinde, lipoliz aktivasyonunu sağlayan siklik adenozin mono fosfat (cAMP)-protein kinaz A(PKA)-hormon sensitiv lipaz (HSL)/perilipin yolağı işlevselleşir. İlk olarak hücre yüzeyindeki adenilat siklaz enziminin aktivasyonu başlar ve hücre içerisinde cAMP 'de artış gerçekleşir. Miktarı artan cAMP protein kinazın aktivasyonunu sağlayarak hormon sensitiv lipazın aktivasyonunu gerçekleştirir. Aktifleşen hormon sensitiv lipaz sayesinde lipoliz ve enerji harcanması artar. Diğer bir yol ise; FNDC5 irisin, şu an açıklanmayan bir şekilde çekirdeği uyarır. UCP1 üretimini artırarak elektron transport sisteminde ATP oluşumunu azaltır ve ısı üretimini artırır. UCP1'in üretiminin artması ile birlikte artan ısı üretimi insülin direnci olan bireylerde ve obezlerde glukoz/yağ metabolizması bakımından enerji kullanılmasını sağlayan kazançlı bir olaydır (İnci ve Ünübol Aypak 2016).

Bu zamana kadar, irisin hormonu için bir reseptör tanımlanmamıştır. Son yapılan çalışmaların sonuçları değerlendirildiğinde bazı dokularda İrisin'in etkisini  $\alpha$ v integrin ailesinin diğer üyelerine tutunarak gösterdiğini belirtilmiştir. İntegrinler, transmembran reseptörleridir. Hücrelerin yapışmasından, başka bir yere geçişinden ve toplanmasından sorumludurlar (Korta ve diğ. 2019).

## 2.5. Asprosin

### 2.5.1. Asprosinin Keşfi ve Biyokimyası

Romere C. ve arkadaşlarının 2016 yılında yaptıkları çalışmada FBN1 gen mutasyonu ile bilinen yeni doğan progeria sendromu (NPS/ yeni doğan Marfan lipodistrofisi) tanılı hastalarda gözlemlenen ve açlıkla uyarılan, hepatik glukoz salınımını devreye sokan yeni hormon bulmuşlardır. Bu hormon FBN1 tarafından kodlanan profibrilin C-terminal bölümünün ayrılması ile oluşur. Deri altı beyaz dokudan salgılandığından dolayı hormon Yunanca ‘beyaz’ anlamına gelen ‘asprosin’ olarak adlandırılmıştır (Romere ve diğ.2016).

Yeni glukojenik protein adipokin olarak keşfedilen asprosin FBN1 (Fibrillin 1) adlı genin 65. ve 66. eksonları tarafından kodlanmaktadır. Kromozom 15q21'de bulunan 66 eksonlu FBN1, 235 kb uzunluğundadır. Bu eksonlar, 2871 amino asit uzunluğunda bir proproteini kodlar (Yuan ve diğ. 2020).

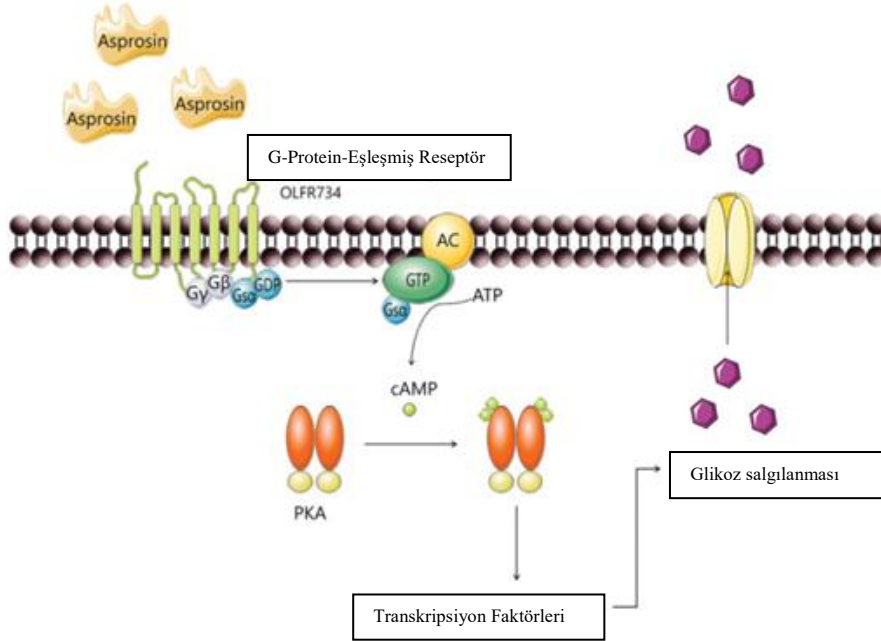
NPS hastaları incelendiğinde iki hastanın diğerlerine göre daha farklı olduğu tespit edilmiştir. Tam ve kısmi lipodistrofilerde çoğunlukla insülin direnci olmasına karşın bu iki hastada iki kat daha düşük açlık insülin seviyeleri gözlemlenmiştir. Aynı zamanda FBN1 geninde heterozigot bir mutasyon olduğu görülmüştür. Bu gende mutasyonu olmayan NPS hastalarında asprosin seviyeleri düşük gözlenmiştir. (Romere ve diğ. 2016). Dolaşımdaki asprosin incelendiğinde; açlık ile arttığı ve akut bir şekilde yeniden besleme ile düştüğü görülmüştür. Beslenme ile asprosinin bir sirkadiyen ritmi olduğu anlaşılmıştır (Duerrschmid ve diğ. 2018). Dokuların FBN1 mRNA yapısına bakıldığında en fazla ekspresyonun beyaz adipoz dokuda olduğu görülmüştür. Bu dokunun asprosin üretilip salgılanma boyutu ise yapılan hücre kültürlerinde ispat edilmiştir. Yapılan rat deneylerinde asprosinin kan şekerini yükselttiği ve hiperinsülemiyeye neden olduğu bulunmuştur. Ratlarda asprosin hormonunun bir doz verilmesinden sonra ilk 30 dakikada glukozun en yüksek seviyeye ulaştığı saptanmıştır. Dengeleyici hiperinsülineminin aktifleşmesi ile beraber 60. dakika dolduğunda glukoz seviyesi normale dönmüştür. Asprosinin plazmada artışı ile birlikte hepatik glukozun yükselmesine sebep olduğu fakat insüline cevap olarak periferik dokuların glukoz alımı üzerinde bir etkisi gözlenmemiştir (Romere ve diğ. 2016).



### 2.5.2. Asprosinin Sentezi ve Salgılanması

Adipokinler, yağ dokusundan salgılanıp biyolojik süreçlere etki eden, sitokinlerdir. Bu adipokinlerden Resistin ve Leptinin bir kısmı çevre dokularda, özellikle karaciğer ve iskelet kaslarında insülinin çalışmasını antagonize ederek insülin direncine sebep olur. Adipokinler arasındaki dengenin, insülin duyarlılığının düzenlenmesinde önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir (Naiemian ve diğ. 2020).

Asprosin, beyaz yağ dokusu tarafından salgılanan ve glikoz metabolizmasında düzenleyici bir rol oynayan bir adipokindir (Kocaman ve Artaş 2019). Asprosin, G proteini-cAMP-PKA yolunun aktivasyonunu sağlayarak karaciğer hücrelerinden hızlıca glikozun serbest bırakılmasını sağlar (Naiemian ve diğ. 2020). Koku alma reseptörü (OLFR734), hepatositlerde asprosin için bir reseptör görevi görür ve hepatic glikoz üretiminde rol oynar (Şekil 2.2). Olf734 knockout farelerinin asprosin'e zayıf yanıt, düşük cAMP ve glikoz üretimi ve artmış insülin duyarlılığı gösterildi. (Wei ve diğ. 2019). Bazı çalışmalar, serum asprosin konsantrasyonunun insülin duyarlılığı ile ilişkili olduğunu göstermiştir. (Naiemian ve diğ.2020).



Şekil 2.2 Hepatositte asprosin yolu (Luís ve diğ. 2020).

G-proteine bağlı reseptörler aktive edilir ve adenilil siklaz (AC), PKA'nın alt birimlerine bağlanan ATP'den cAMP'yi sentezler, katalitik alt birimler serbest kalır, çekirdeğe yer değiştirir, fosforile eder ve ardından transkripsiyon faktörlerini aktive eder. Bu yol, hepatik glikoz salınımını arttırır (Luís ve diğ. 2020).

Son alışmalar, açlık glikozu ve trigliseridlerle (TG) ilişkili olan T2DM hastalarında asprosinin arttığını bulmuştur (Zhang ve diğ. 2019).

Yenidoğan progeroid sendromlarında genetik asprosin noksanlığı, azalmış iştah ve aşırı zayıflık ile sonuçlanırken, obez insanlar patolojik olarak yüksek asprosin seviyesine sahiptir. Asprosin enjeksiyonları, enerji tüketimini değiştirmeden iştahı ve yağ kütlesini artırabilir. İştahı arttırmak için asprosin, G $\alpha$ s – cAMP – protein kinaz A eksenini yoluyla dinlenme membran potansiyelini arttırarak AgRP + nöron aktivasyonuna aracılık eder. Ayrıca asprosin, glikozu G protein – cAMP – protein kinaz A eksenini yoluyla serbest bırakmak için doğrudan hepatositlere etki eder. Asprosin seviyeleri akut koroner sendrom ve diyabet ile ilişkilidir (Wang ve diğ.2018). Ayrıca besin harcanmasını ve beden kütlesini arttırmak için AgRP nöronlarını etkinleştiren bir hormondur (Li ve diğ.2018). Bu aktivasyon neticesinde anoreksijenik GABA-bağımlı pro-opiomelanokortin (POMC) nöronları durdurularak açlık uyarılarak adipozite ile beden kütlesinde artış olmaktadır (Duerschmid ve diğ.2018).

Asprosin üretiminin inhibe edilmesi plazma glukoz düzeyinin artışı ile birlikte negatif geri bildirim yolu ile sağlanmaktadır (Romere ve diğ.2016).

### 3. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışmaya Namık Kemal Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Merkezi İç Hastalıkları Anabilim Dalına başvuran yaşları 18 ve üzeri MetS ve Tip 2 diyabet tanısı alınan 120 hasta grubu ve malignite, akut veya kronik enfeksiyon veya enflamatuar hastalıklar, herhangi bir sistemik (karaciğer, böbrek, kalp) hastalık varlığı tanısı bulunmayan sağlıklı ve VKİ aralığı 18,5-24,99 arasında olan obez olmayan 25 kontrol grubu dahil edildi. Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 26.10.2019 tarih ve 2019.246.12.21 sayılı etik kurul onayı alınarak çalışmaya başlandı.

Obezite tanısı Dünya Sağlık Örgütü'nün bildirdiği kriterlere göre konuldu. DSÖ obezitenin tanım ve derecelendirmesi için Beden Kitle İndeksi (VKİ) olarak bir formül tanımlamıştır. VKİ kişinin ağırlığının boy uzunluğunun karesine bölünmesi ile hesaplanır. Bu formüle göre “VKİ= Ağırlık (kg)/Boy (m<sup>2</sup>)” hastalar VKİ = 18,5 – 24,99 kg/ m<sup>2</sup> ise normal, VKİ = 25.0-29,9 kg/m<sup>2</sup> ise fazla kilolu, VKİ =30-39,9 kg/m<sup>2</sup> ise obez, VKİ >40 ise morbit obez olarak değerlendirilir.

Metabolik sendrom tanısı NCEP ATP III kriterlerine göre konuldu. Bu kriterler; Bel çevresi Kadında ≥88 cm, Erkeklerde ≥ 102 cm, Tansiyonu 135/85 mm/Hg ve üzeri, açlık kan şekeri ≥ 100 mg/dl, trigliserit ≥ 150 mg/dl, HDL Kadında ≤ 50mg/dl, Erkeklerde ≤ 40 mg/dl şeklindedir. NCEP ATP III'de yer alan bu 5 kriterden 3'ünün varlığında metabolik sendrom tanısı konulabilmektedir (TEMD,2019).

İnsülin direncininin hesaplanabilmesi için homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) değerlendirilmesi kullanıldı. HOMA-IR referans değerleri olarak ≥2,7 olan bireyler insüline dirençli kabul edildi. HOMA indeksi [HOMA-IR =insülin (μIU/ml) × glukoz (mg/ dL) /405)] denklemi kullanılarak hesaplandı.

Hastaların vücut ağırlığı, boy uzunluğu, bel çevresi ve kalça çevresi ölçümü alınarak VKİ hesaplandı. Çalışma kapsamındaki hastalardan onam formlarının alınmasını takiben periferik kan alındı ve alınan venöz kan örneklerinin 5 ml lik jelli tüpe konulup 3000 rpm de 10 dakika santrifüj edildikten sonra çalışma yapılana kadar -80 derecede derin dondurucuda saklandı. Hedeflenen hasta sayısına

ulaşıldıktan sonra kan örneklerinde irisin ve asprosin düzeyleri Tıbbi biyokimya AD Araştırma laboratuvarında temin edilen kitler kullanılarak ELİSA yöntemi ile ölçüldü.

### **Kullanılan Araç ve Gereçler**

Çalışmamızda kullanılan cihazlar ve teknik malzemeler aşağıda sunulmuştur.

**Tablo 3.1** Kullanılan Cihaz ve Teknik Malzemeler

<b>CİHAZ-TEKNİK MALZEMELER</b>	<b>MARKA</b>
<b>Soğutmalı Santrifüj (UNIVERSAL)</b>	Hettich
<b>Otomatik Pipet</b>	ISOLAB
<b>Buzdolabı (2-8°C)</b>	Beko
<b>Derin Dondurucu (-80°C)</b>	Hettich
<b>Vorteks</b>	DRAGONLAB MX-S
<b>Mikro ELISA Okuyucu</b>	BioTek EL x 800
<b>Mikro ELISA (Washer)</b>	BioTek EL x 50
<b>Mikro ELISA Çalkalayıcı (Shaker)</b>	DRAGON LAB MX-M
<b>ETÜV</b>	TERMAL

### **Uygulanan Yöntemler**

#### **Ölçüm Metodlarının Belirlenmesi**

#### **İrsin Ölçümü**

**Prensip:** Serum örneklerini elde etmek için jelli tüpe alınan kan örnekleri 3000 rpm de 10 dakika santrifüj edildi. Mikrosantrifüj tüplerine ayrılan örnekler çalışma yapılarına kadar -80 °C 'lik buzdolaplarında muhafaza edildi. Toplanan serum örnekleri çalışma günü oda ısısına getirildi.

Bu kit, bir Enzim Bağlantılı İmmünosorbent Testidir (ELISA). Örnekler 96 testlik ELISA kit kullanılarak çalışıldı. Kuyucuklar insan irisin antikoru ile kaplanmıştır. Serum örnekleri kuyucuklara pipetlendi. Örnekteki irisın antikor kaplı kuyucuğa bağlanır. Biotinli insan Irisin Antikoru eklenir ve örnekteki Irisin'e bağlanır. Daha sonra Streptavidin-HRP eklendi ve Biotinli Irisin antikoruna bağlandı. İnkübasyondan sonra, bağlanmamış Streptavidin HRP, yıkama aşamasıyla uzaklaştırıldı. Substrat solüsyonu eklendi ve insan İrisin konsantrasyonu ile orantılı olarak renk oluştu. Reaksiyon, stok solüsyonunun eklenmesi ile durduruldu ve absorbans, 450 nm'de ölçüldü.

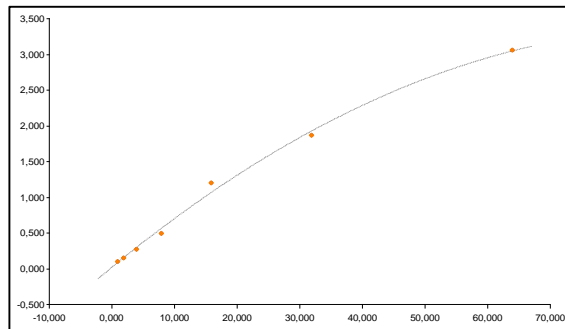
Stok standart 64 ng/ml kullanılarak seri dilüsyonla 5 tane standart numune hazırlandı (32,16,8,4,2).

Standart kuyucuklara 50µl standart, numune kuyucuklarına 40 µl numune pipetlendi. Ondan sonra numune kuyucuklarına 10 µl anti-irisin antikorı pipetlendi, Ardından numune kuyucuklarına ve standart kuyucuklara 50 µl streptavidin-HRP eklendi (Kör hariç). Kuyucuklar çalkalayıcıda karıştırıldı. Kuyucukların üstü kapatıldı ve 37 ° C de 60 dakika inkübe edildi. 5 kez yıkama solüsyonu ile yıkandı.

Kuyucukların üstü kapatıldı ve 37 ° C de 10 dakika karanlıkta inkübe edildi. Her kuyucuğa 50µl stop solüsyonu eklendi. Mavi renk sarıya dönüştüğü gözlemlendi. Sonra 450 nm de OD (optik dansitide) ölçüldü.

### Hesap:

Hazırlanan standart numuneler kullanılarak X-Y grafiği üzerinde standart eğrisi çizildi (X: konsantrasyon Y: optik dansite).



Şekil 3.1 İrisin kalibrasyon eğrisi

Standart eğrisi kullanılarak numunelerdeki irisin konsantasyonu hesaplandı.

Çalışmalar içi: CV <8%

Çalışmalar arası: CV<10%

Serumdaki İrisin düzeyleri Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) yöntemiyle ölçüldü. İrisin düzeylerinin ölçümünde Bioassay Technology Laboratory markalı ticari ELISA kiti (Cat No: E3253Hu, Shanghai, China) kullanıldı.

### Asprosin Ölçümü

**Prensip:** Serum örneklerini elde etmek için jelli tüpe alınan kan örnekleri 3000 rpm de 10 dakika santrifüj edildi. Mikrosantrifüj tüplerine ayrılan örnekler çalışma yapılana kadar -80 °C 'lik buzdolaplarında muhafaza edildi. Toplanan serum örnekleri çalışma günü oda ısısına getirildi.

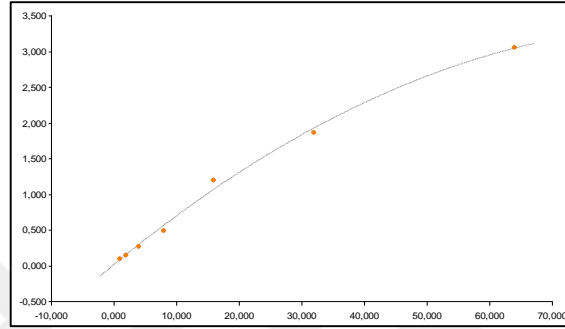
Bu kit, bir Enzim Bağlantılı İmmünosorbent Testidir (ELISA). Örnekler 96 testlik ELISA kit kullanılarak çalışıldı. Kuyucuklar insan asprosin antikoru ile kaplanmıştır. Serum örnekleri kuyucuklara pipetlendi. Örnekteki asprosin antikor kaplı kuyucuğa bağlanır. Biotinli insan Asprosin Antikoru eklenir ve örnekteki İrisin'e bağlanır. Daha sonra Streptavidin-HRP eklendi ve Biotinli İrisin antikoru bağlandı. İnkübasyondan sonra, bağlanmamış Streptavidin HRP, yıkama aşamasıyla uzaklaştırıldı. Substrat solüsyonu eklendi ve insan Asprosin konsantrasyonu ile orantılı olarak renk oluştu. Reaksiyon, stok solüsyonunun eklenmesi ile durduruldu ve absorbans, 450 nm'de ölçüldü.

Stok standart 64 ng/ml kullanılarak seri dilüsyonla 5 tane standart numune hazırlandı (32,16,8,4,2).

Standart kuyucuklara 50µl standart, numune kuyucuklarına 40 µl numune pipetlendi. Ondan sonra numune kuyucuklarına 10 µl anti-asprosin antikoru pipetlendi, Ardından numune kuyucuklarına ve standart kuyucuklara 50 µl streptavidin-HRP eklendi (Kör hariç). Kuyucuklar çalkalayıcıda karıştırıldı. Kuyucukların üstü kapatıldı ve 37 ° C de 60 dakika inkübe edildi. 5 kez yıkama solüsyonu ile yıkandı.

Kuyucukların üstü kapatıldı ve 37 ° C de 10 dakika karanlıkta inkübe edildi. Her kuyucuğa 50µl stop solüsyonu eklendi. Mavi renk sarıya dönüştüğü gözlemlendi. Sonra 450 nm de OD (optik dansitide) ölçüldü.

**Hesap:** Hazırlanan standart numuneler kullanılarak X-Y grafiği üzerinde standart eğrisi çizildi (X: konsantrasyon Y: optik dansite).



**Şekil 3.2** Asprosin kalibrasyon eğrisi

Standart eğrisi kullanılarak numunelerdeki irisin konsantrasyonu hesaplandı.

Çalışmalar içi: CV <8%

Çalışmalar arası: CV<10%

Serumdaki Asprosin düzeyleri Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) yöntemiyle ölçüldü. Asprosin düzeylerinin ölçümünde Bioassay Technology Laboratory markalı ticari ELISA kiti (Cat No: E4095Hu, Shanghai, China) kullanıldı.

### **İstatiksel Analiz**

Tüm gruplarda Kolmogorov-Smirnov testi yapıldı. Parametrik ve non-parametrik dağılım gösterenler belirlendi. Parametreler arasında gruplardaki farklılığın incelenmesi için; parametrik dağılım gösterenler için Independent-t testi, non-parametrik dağılım gösterenler için Mann-Withney U testi kullanıldı. Gruplar içinde incelenen parametreler arasındaki ilişkileri saptamada; normal dağılımlar için Pearson korelasyon analizi, normal olmayanlar için Spearman korelasyon analizi

kullanıldı. İrisin ve Asprosin kestirim değerlerinin belirlenebilmesi için Receiver Operating Characteristic (ROC) analizi kullanıldı. Çalışmamızın istatistiksel verilerinin hesaplanabilmesi için SPSS 22 programı kullanıldı ve  $p < 0,05$  olması istatistiksel yönden anlamlı olarak değerlendirildi.





#### 4. BULGULAR

##### **Metabolik sendromlu hastaların kontrol grubuna göre değerlendirilen değişkenlerin istatistiksel analizi (Tablo 4.2)**

Asprosin, bel çevresi, SKB, DKB, TG, insülin, HDL, HOMA, VKİ metabolik sendromda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu (sırasıyla  $p=0,000$ ,  $p=0,000$ ,  $p=0,000$ ,  $p=0,000$ ,  $p=0,000$ ,  $p=0,000$ ,  $p=0,000$ ,  $p=0,000$ ,  $p=0,000$ ). İrisin ise kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulundu ( $p=0,000$ ).

##### **Tip 2 diyabetli hastaların kontrol grubuna göre değerlendirilen değişkenlerin istatistiksel analizi (Tablo 4.3)**

Asprosin, bel çevresi, SKB, DKB, TG, insülin, HDL, HOMA, VKİ T2DM de kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu (sırasıyla,  $p=0,000$ ,  $p=0,000$ ,  $p=0,000$ ,  $p=0,000$ ,  $p=0,007$ ,  $p=0,000$ ,  $p=0,000$ ,  $p=0,000$ ). İrisin ise kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulundu ( $p=0,000$ ).

##### **Tüm gruptaki kişilerde VKİ normal ve VKİ fazla kilolu (FK) kontrollü gruplar arasında değerlendirilen değişkenlerin istatistiksel analizi (Tablo 4.4)**

Asprosin, bel çevresi, SKB, DKB, AKŞ, kolesterol, TG, HDL, HOMA-IR, VKİ fazla kilolu olan grupta ( $p=0,000$ ,  $p=0,003$ ,  $p=0,000$ ,  $p=0,000$ ,  $p=0,000$ ,  $p=0,003$ ,  $p=0,001$ ,  $p=0,000$ ,  $p=0,000$ ,  $p=0,000$ ). LDL ise bu iki grup arasında anlamlı şekilde yüksek bulunmadı ( $p=0,938$ ). İrisin ise VKİ normal gruba göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur ( $p=0,000$ ).

##### **Tüm gruptaki kişilerde VKİ normal ve VKİ hafif obez kontrollü gruplar arasında değerlendirilen değişkenlerin istatistiksel analizi (Tablo 4.5)**

Asprosin, bel çevresi, SKB, DKB, AKŞ, kolesterol, TG, HDL, LDL, HOMA-IR, VKİ hafif obez olan grupta VKİ normal gruba göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ( $p=0,000$ ,  $p=0,000$ ,  $p=0,000$ ,  $p=0,000$ ,  $p=0,000$ ,  $p=0,010$ ,  $p=0,000$ ,  $p=0,000$ ,  $p=0,032$ ,  $p=0,000$ ,  $p=0,000$ ). İrisin ise VKİ normal gruba göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur ( $p=0,000$ ).

**Tüm gruptaki kişilerde VKİ normal ve VKİ orta dereceli obez kontrollü gruplar arasında değerlendirilen değişkenlerin istatistiksel analizi (Tablo 4.6)**

Asprosin, bel çevresi, SKB, DKB, AKŞ, kolesterol, TG, HDL, LDL, HOMA-IR, VKİ orta dereceli obez olan grupta VKİ normal gruba göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (p=0,000, p=0,000, p=0,000, p=0,000, p=0,017, p=0,076, p=0,000, p=0,028, p=0,000, p=0,000, p=0,000). İrisin ise VKİ normal gruba göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur (p=0,000).

**Tüm gruptaki kişilerde VKİ normal ve VKİ morbid obez kontrollü gruplar arasında değerlendirilen değişkenlerin istatistiksel analizi (Tablo 4.7)**

Asprosin, bel çevresi, SKB, DKB, AKŞ, kolesterol, TG, LDL, HOMA-IR, VKİ morbid obez olan grupta VKİ normal gruba göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (p=0,000, p=0,000, p=0,000, p=0,000, p=0,000, p=0,055, p=0,000, p=0,000, p=0,000, p=0,000). HDL ise bu iki grup arasında anlamlı olarak yüksek bulunmadı (p=0,301). İrisin ise VKİ normal gruba göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur (p=0,000).

**Tüm gruptaki kişilerde HOMA-IR<2,7 ve HOMA-IR>2,7 grupları arasında değerlendirilen değişkenlerin analizi (Tablo 4.8)**

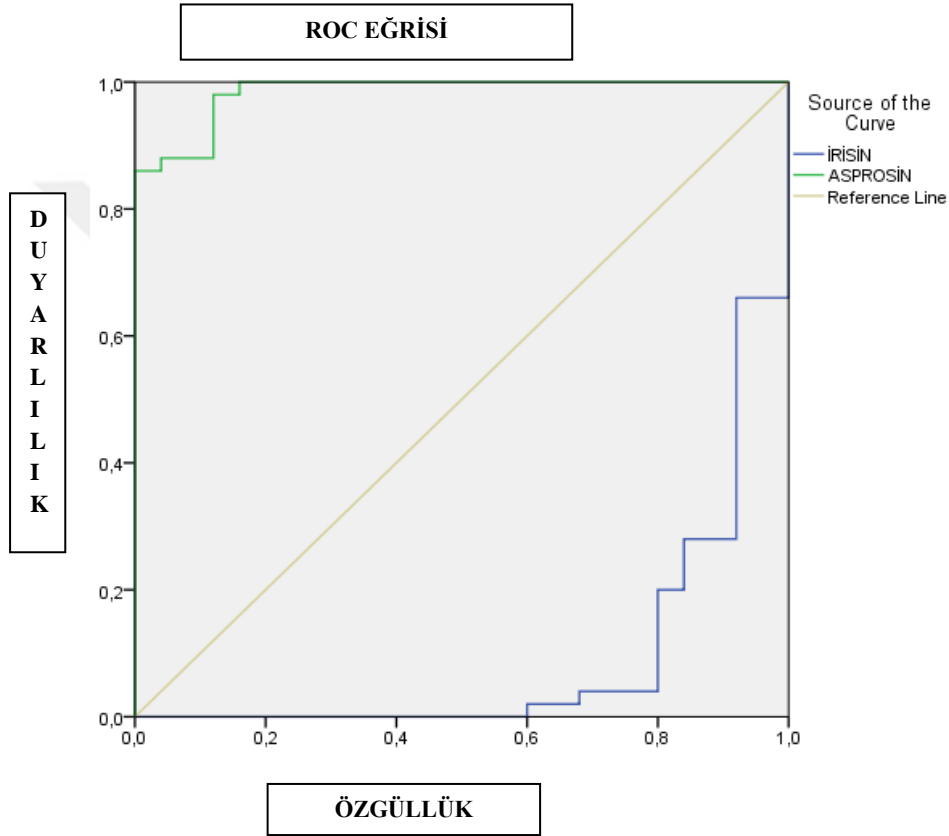
Asprosin ve VKİ, HOMA-IR>2,7 olan grupta HOMA-IR<2,7 olan gruba kıyasla anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (p=0,003, p=0,000). İrisin ise anlamlı derecede düşük bulunmuştur (p=0,000).

**Tüm gruptaki kişilerde kan basıncı evrelerine göre değerlendirilen değişkenlerin analizi (Tablo 4.9)**

Asprosin, VKİ, bel çevresi, yaş ve HOMA-IR; SKB  $\geq$  135 mmHg, DKB  $\geq$  85mmHg olan grupta SKB < 135 mmHg, DKB < 85mmHg olan gruba kıyasla anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (p=0,000, p=0,000, p=0,000, p=0,013, p=0,006). İrisin ise anlamlı derecede düşük bulunmuştur (p=0,000).

**Tüm gruptaki kişiler bel çevresine göre değerlendirildiğindeki değişkenlerin analizi (Kadında  $\geq 88$  cm, Erkeklerde  $\geq 102$  cm) (Tablo 4.10)**

Asprosin ve VKİ, Kadında  $\geq 88$  cm, Erkeklerde  $\geq 102$  cm olan grupta Kadında  $< 88$  cm, Erkeklerde  $< 102$  cm olan gruba kıyasla anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ( $p=0,000$ ,  $p=0,000$ ). İrisin ise anlamlı derecede düşük bulunmuştur ( $p=0,000$ ).



**Şekil 4.1** Roc eğrisi

**Tablo 4.1** Roc Hesaplaması

MetS için testlerin ayırımında kullanılacak kestirim değerleri ve tanısıl etkinliği								
Değişkenler	Kestirim değerleri	Eğri Altında Kalan Alan	Standart hata	p	95% güven aralığı		Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)
					Alt sınır	Üst sınır		
İRİSİN	12,5230	0,136	0,046	0,000	0,045	0,227	80,00	80,00
ASPROSİN	14,7485	0,954	0,020	0,000	0,915	0,993	87,10	88,00

#### **Metabolik Sendromlu hastalarda yapılan korelasyon verilerinin analizi (Tablo 4.11)**

İrisin ile VKİ arasında negatif, HOMA ile irisin arasında negatif, obezite grup ile irisin arasında negatif korelasyon gözlemlendi ( sırasıyla  $r = -0,262$   $p < 0,05$ ,  $r = -0,284$   $p < 0,05$ ,  $r = -0,248$   $p < 0,05$ ).

Asprosin ile HT grup arasında pozitif, obezite grup ile asprosin arasında pozitif korelasyon bulundu (sırasıyla  $r = 0,428$   $p < 0,01$ ,  $r = 0,295$   $p < 0,05$ ).

Obezite grup ile VKİ arasında pozitif korelasyon gözlemlendi ( $r = 0,934$   $p < 0,01$ ).

HT grup ile yaş arasında pozitif korelasyon gözlemlendi ( $r = 0,314$   $p < 0,01$ ).

#### **T2DM' lü hastalarda yapılan korelasyon verilerinin analizi (Tablo 4.12)**

İrisin ile VKİ arasında negatif korelasyon, irisin ile HT grup arasında negatif korelasyon, irisin ile obezite grup arasında negatif korelasyon bulundu (sırasıyla  $r = -0,664$   $p < 0,05$ ,  $r = -0,388$   $p < 0,05$ ,  $r = 0,652$   $p < 0,05$ ).

Asprosin ile VKİ arasında pozitif korelasyon, asprosin ile yaş arasında negatif korelasyon, asprosin ile HT grup arasında pozitif korelasyon, asprosin ile obezite grup arasında pozitif korelasyon bulundu (sırasıyla  $r = 0,448$   $p < 0,05$ ,  $r = 0,363$   $p < 0,05$ ,  $r = 0,671$   $p < 0,05$ ,  $r = 0,458$   $p < 0,05$ ).

HT grup ile VKİ arasında pozitif korelasyon, obezite grup ile VKİ arasında pozitif korelasyon gözlemlendi (sırasıyla  $r = 0,725$   $p < 0,05$ ,  $r = 0,959$   $p < 0,05$ ).

Asprosin ile irisin arasında negatif korelasyon bulundu ( $r = -0,315$   $p < 0,01$ ).

**Tablo 4.2** Metabolik sendromlu hastaların kontrol grubuna göre değerlendirilen değişkenlerin istatistiksel analizi

ANA GRUP HASTA	KONTROL N= 25	METABOLİK SENDROM N=70	p DEĞERİ
İrisin (ng/ml)	14,19 (2,70-39,63)	6,01 (1,60-20,69)	0,000
Asprosin (ng/ml)	9,04 (2,46-19,18)	41,43 (10,02-132,40)	0,000
Yaş (yıl)	36,48 (23-62)	42,02 (22-64)	0,016
Bel Çevre (cm)	88 (65-107)	110,19 (82-136)	0,000
Sistolik Tansiyon (mmHg)	112,72 (90-140)	138,56 (105-190)	0,000
Diastolik Tansiyon (mmHg)	69 (50-80)	85,83 (60-105)	0,000
VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	22,30 (16,60-26,60)	31,47 (22,70-40)	0,000
AKŞ (mg/dl)	89,40 (62-99)	107,90 (82-268)	0,119
Kolesterol (mg/dL)	176,44 (146-200)	200,19 (126-289)	0,033
Trigliserid(mg/dL)	95,04 (37-148)	203,84 (46-844)	0,000
HDL (mg/dL)	57,6 (40-77)	43,36 (25-69)	0,000
LDL (mg/dL)	102,32 (66-135)	115,31 (55-209)	0,218
İNSÜLİN (mg/dl)	7,52 (4-14)	16,51 (4-48)	0,000
HOMA-IR (mg/dL)	1,63 (0,85-3,05)	4,41 (1,11-15,37)	0,000

**Tablo 4.3** Tip 2 diyabetli hastaların kontrol grubuna göre değerlendirilen değişkenlerin istatistiksel analizi

ANA GRUP HASTA	KONTROL N= 25	T2DM N=50	p DEĞERİ
İrisin (ng/ml)	14,19 (2,70-39,63)	4,56 (1,52-9,26)	0,000
Asprosin (ng/ml)	9,04 (2,46-19,18)	42,92 (12,67-113,70)	0,000
Yaş (yıl)	36,48 (23-62)	59,46 (20-93)	0,000
Bel Çevre (cm)	88 (65-107)	103,60 (50-142)	0,000
Sistolik Tansiyon (mmHg)	112,72 (90-140)	138,36 (110-184)	0,000
Diastolik Tansiyon (mmHg)	69 (50-80)	82,44 (58-110)	0,000
VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	22,30 (16,60-26,60)	33,11 (17,21-51,52)	0,000
AKŞ (mg/dl)	89,40 (62-99)	143,69 (89-418)	0,000
Kolesterol (mg/dL)	176,44 (146-200)	198,38 (126-289)	0,070
Trigliserid(mg/dL)	95,04 (37-148)	179 (49-621)	0,007
HDL (mg/dL)	57,6 (40-77)	51,74 (23-165)	0,271
LDL (mg/dL)	102,32 (66-135)	116,57 (26-185)	0,192
İNSÜLİN (mg/dl)	7,52 (4-14)	15,76 (4-38)	0,000
HOMA-IR (mg/dL)	1,63 (0,85-3,05)	5,57 (1,19-23,74)	0,000

**Tablo 4.4** VKİ normal(n) ve VKİ fazla kilolu (fk) kontrollü gruplar arasında değerlendirilen değişkenlerin istatistiksel analizi

ANA GRUP HASTA	VKİ normal (18,5-24,99) n: 27	VKİ fazla kilolu (25-29,99) n: 46	p değeri
Yaş (yıl)	36,07 (23-62)	41,95 (22-60)	,000
VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	22,35 (16,60-25,70)	27,49 (25,10-29,10)	,000
İrisin (ng/ml)	20,20 (5,14-39,63)	8,84 (3,35-14,72)	,000
Asprosin (ng/ml)	9,59 (2,46-19,57)	37,71 (11,31-81,69)	,000
Bel Çevresi (cm)	87,89 (65-107)	104,14 (90-129)	,003
Sistolik Tansiyon (mmHg)	112,89 (90-140)	136,90 (105-180)	,000
Diastolik Tansiyon (mmHg)	69,44 (50-80)	82,76 (60-105)	,000
AKŞ (mg/dl)	91,07 (62-128)	100,90 (82-115)	,000
Kolesterol (mg/dl)	176,48 (146-200)	199,48 (139-258)	,003
Trigliserid (mg/dl)	94,96 (37-148)	221,19 (52-844)	,001
HDL (mg/dl)	56,63 (34-77)	42,38 (25-69)	,000
HOMA-IR (mg/dl)	1,67 (0,85-3,05)	3,54 (1,56-9,93)	,000

**Tablo 4.5** VKİ normal(n) ve VKİ hafif obez kontrollü gruplar arasında değerlendirilen değişkenlerin istatistiksel analizi

ANA GRUP HASTA	VKİ normal (18,5-24,99) n: 27	VKİ hafif obez (30-34,99) n: 40	p değeri
Yaş (yıl)	36,07 (23-62)	43,93 (25-64)	,000
VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	22,35 (16,60-25,70)	32,20 (30-34,90)	,000
İrisin (ng/ml)	20,20 (5,14-39,63)	9,36 (4,18-21,90)	,000
Asprosin (ng/ml)	9,59 (2,46-19,57)	45,78 (10,02-118,75)	,000
Bel Çevresi (cm)	87,89 (65-107)	110,56 (99-127)	,000
Sistolik Tansiyon (mmHg)	112,89 (90-140)	137,66 (120-160)	,000
Diastolik Tansiyon (mmHg)	69,44 (50-80)	87,19 (70-100)	,000
AKŞ (mg/dl)	91,07 (62-128)	102,75 (82-126)	,000
Kolesterol (mg/dl)	176,48 (146-200)	202,88 (131-289)	,010
Trigliserid (mg/dl)	94,96 (37-148)	203,78 (46-435)	,000
HDL (mg/dl)	56,63 (34-77)	44,56 (28-65)	,000
LDL (mg/dl)	101,85 (66-135)	118 (61-192)	,032
HOMA-IR (mg/dl)	1,67 (0,85-3,05)	4,28 (1,11-15,37)	,000

**Tablo 4.6** VKİ normal(n) ve VKİ orta dereceli obez kontrollü gruplar arasında değerlendirilen değişkenlerin istatistiksel analizi

ANA GRUP HASTA	VKİ normal (18,5- 24,99) n: 27	VKİ orta dereceli obez (35,00 – 39,99) n: 19	p değeri
Yaş (yıl)	36,07 (23-62)	39,53 (26-52)	,026
VKİ (kg/m2)	22,35 (16,60-25,70)	37,23 (35,50-40)	,000
İrisin (ng/ml)	20,20 (5,14-39,63)	7,38 (2,75-31,13)	,000
Asprosin (ng/ml)	9,59 (2,46-19,57)	60,94 (19,91-131,82)	,000
Bel Çevresi (cm)	87,89 (65-107)	121 (107-136)	,000
Sistolik Tansiyon (mmHg)	112,89 (90-140)	145,93 (120-190)	,000
Diastolik Tansiyon (mmHg)	69,44 (50-80)	88,67 (80-100)	,000
AKŞ (mg/dl)	91,07 (62-128)	100,60 (84-123)	,017
Kolesterol (mg/dl)	176,48 (146-200)	198,53 (126-280)	,076
Trigliserid (mg/dl)	94,96 (37-148)	194,33 (66-431)	,000
HDL (mg/dl)	56,63 (34-77)	41,93 (34-54)	,028
LDL (mg/dl)	101,85 (66-135)	117,33 (62-209)	,000
HOMA-IR (mg/dl)	1,67 (0,85-3,05)	6,20 (1,92-12,56)	,000

**Tablo 4.7** VKİ normal(n) ve VKİ morbid obez kontrollü gruplar arasında değerlendirilen değişkenlerin istatistiksel analizi

ANA GRUP HASTA	VKİ normal (18,5-24,99) n: 27	VKİ morbid obez (40,00 – 49,99) n: 46	p değeri
Yaş (yıl)	36,07 (23-62)	50,37±14,94	,000
VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	22,35 (16,60-25,70)	27,45±1,26	,000
İrisin (ng/ml)	20,20 (5,14-39,63)	9,28 (1,52-6,58)	,000
Asprosin (ng/ml)	9,59 (2,46-19,57)	38,15 (26,82-113,70)	,000
Bel Çevresi (cm)	87,89 (65-107)	96,63±11,95	,000
Sistolik Tansiyon (mmHg)	112,89 (90-140)	132,26±14,16	,000
Diastolik Tansiyon (mmHg)	69,44 (50-80)	79,83±11,22	,000
AKŞ (mg/dl)	91,07 (62-128)	126,64±36,93	,00
Kolesterol (mg/dl)	176,48 (146-200)	205,41±46,80	,055
Trigliserid (mg/dl)	94,96 (37-148)	201,07±153,03	,000
HDL (mg/dl)	56,63 (34-77)	45,30±11,42	,301
LDL (mg/dl)	101,85 (66-135)	102,35±29,15	,000
HOMA-IR (mg/dl)	1,67 (0,85-3,05)	4,60±2,79	,813

**Tablo 4.8** HOMA-IR Grupta Değişkenler

ANA HASTA GRUBU	HOMA-IR<2,7 (n:53)	HOMA-IR>2,7 (n:92)	p değeri
İrisin (ng/ml)	14,34 ± 9,06	8,19 ± 4,55	,000
Asprosin (ng/ml)	35,18 ± 13,72	43,02 ± 20,22	,003
VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	27,11 ± 6,21	32,58 ± 5,74	,000



**Tablo 4.9** HT Grupta Değişkenler

ANA HASTA GRUBU	SKB 130-139 veya DKB 85-89 (n:50)	SKB 140-159 veya DKB 90-99 (n:23)	SKB 160-179 veya DKB 100-109 (n:56)	SKB ≥180 veya DKB ≥110 (n:16)	p değeri
VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	25,72 (16,60-37,90)	30,63 (25,50-39,10)	32,63 (25,60-45,16)	38,48 (26,10-51,52)	,000
Yaş (Yıl)	41,86 (23-73)	50,69 (28-70)	48,39 (20-84)	52,37 (29-75)	,013
Bel Çevresi (cm)	93,34 (50-129)	101,87 (75-127)	109,98 (85-136)	120,25 (94-142)	,000
HOMA-IR	3,04 (0,85-13,60)	4,94 (1,36-11,89)	4,67 (1,11-15,37)	4,99 (1,92-10,51)	,006
İrisin (ng/ml)	14,89 (4,71-39,63)	8,34 (3,14-14,72)	8,66 (1,52-31,13)	5,77 (2,04-15,71)	,000
Asprosin (ng/ml)	15,25 (2,46-45,97)	40,32 (13,62-98)	52,66 (14,80-118,75)	73,94 (14,93-132,40)	,000

**Tablo 4.10** Bel Çevresi Grupta Değişkenler

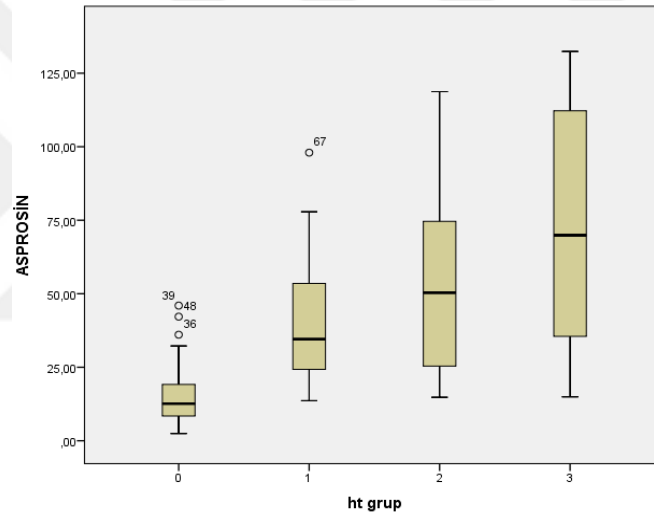
ANA HASTA GRUBU	Kadında <88 cm, Erkeklerde < 102 cm (n:23)	Kadında ≥88 cm, Erkeklerde ≥ 102 cm (n:122)	p değeri
İrisin (ng/ml)	18,71 ± 10,12	8,8 ± 5,2	0,000
Asprosin (ng/ml)	14,32 ± 10,6	45,02 ± 21,28	0,000
VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	22,97 ± 3,48	32 ± 5,87	0,000

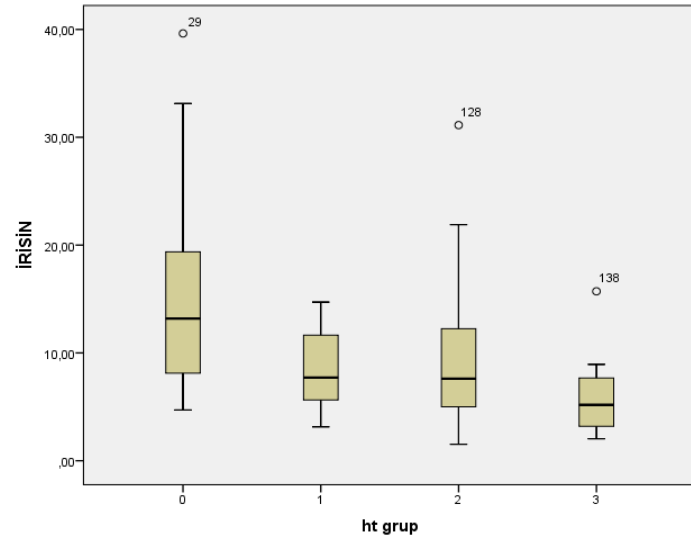
**Tablo 4.11** Metabolik Sendrom Korelasyon

ANA HASTA GRUBU	İrisin	Asprosin	VKİ	Yaş	Bel Çevre Grup	HT grup	Obezite Grup	HOM A>2,7
İrisin (ng/ml)	1							
Asprosin (ng/ml)	,033	1						
VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	-,262*	,158	1					
Yaş (yıl)	-,155	,004	,018	1				
Bel Çevre Grup(cm)	,071	-,064	,035	-,221	1			
HT grup (mmHg)	-,096	,428**	,131	,314**	-,055	1		
Obezite Grup	-,248*	,295*	,934**	,015	-,022	,190	1	
HOMA>2,7	-,284*	-,216	,213	,188	-,073	,133	,218	1

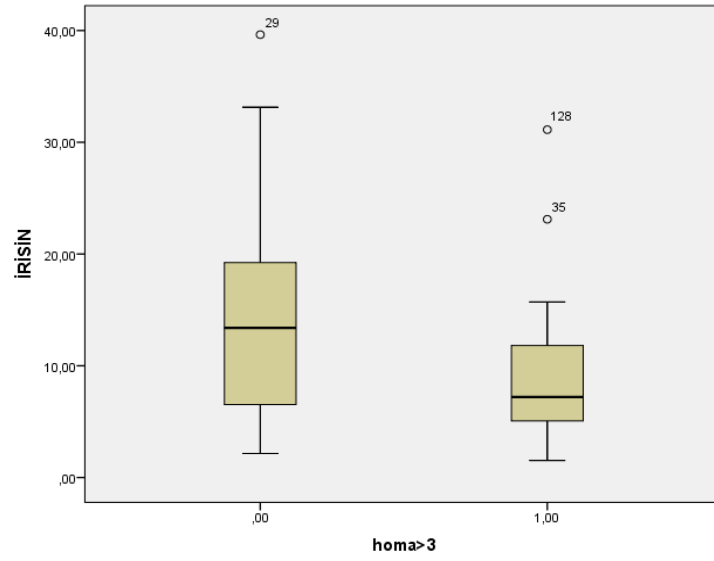
**Tablo 4.12** T2DM Korelasyon

ANA HASTA GRUBU	İrisin	Asprosin	Vki	Yaş	Bel Çevre Grup	Ht Grup	Obezite Grup	HOMA>2,7
İrisin (ng/ml)	1							
Asprosin (ng/ml)	-,315 <sup>°</sup>	1						
VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	-,664**	,448**	1					
Yaş (yıl)	-,174	-,363**	,162	1				
Bel Çevre Grup (cm)	,060	,259	,255	-,173	1			
HT grup (mmHg)	-,388**	,671**	,725**	-,077	,355 <sup>°</sup>	1		
Obezite Grup	-,652**	,458**	,959**	,101	,256	,717**	1	
HOMA>2,7	,156	-,123	,018	,039	,037	,030	0,000	1

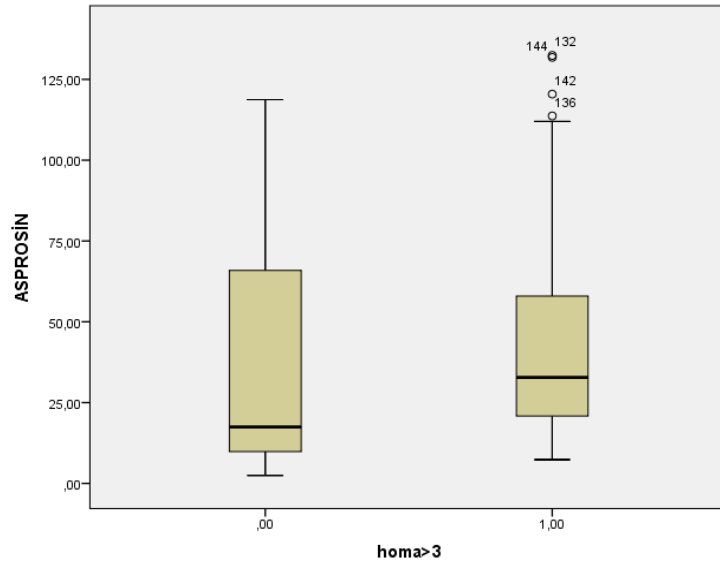
**Şekil 4.2** HT Gruplarına göre asprosin düzeylerinin dağılımı



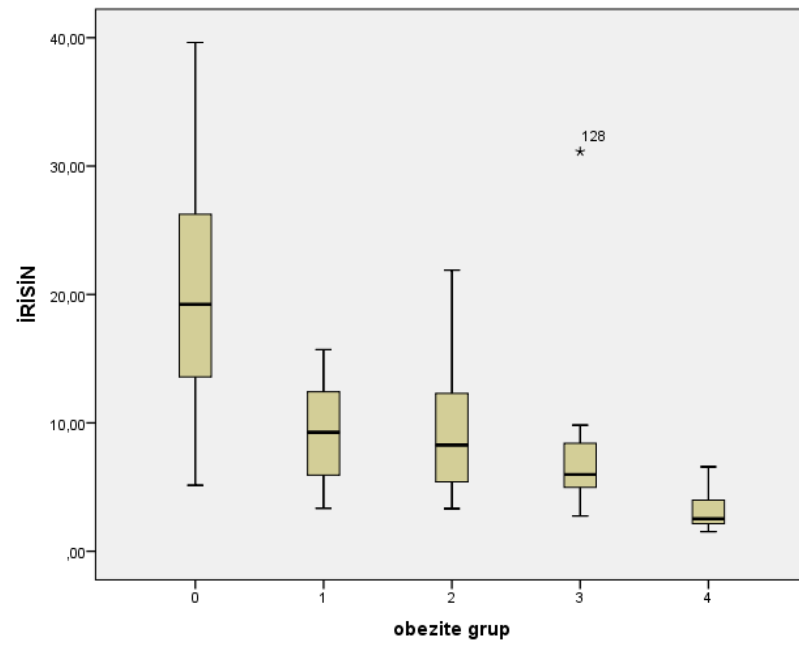
Şekil 4.3 HT Gruplarına göre irisin düzeylerinin dağılımı



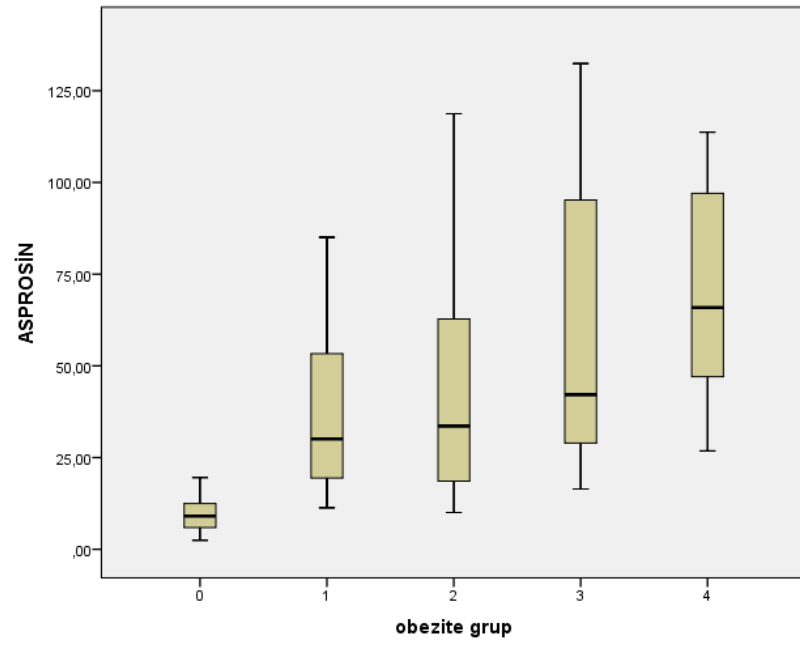
Şekil 4.4 HOMA gruplarına göre irisin düzeylerinin dağılımı



Şekil 4.5 HOMA gruplarına göre aspirin düzeylerinin dağılımı



Şekil 4.6 Obezite grupları arasında irisin düzeylerinin dağılımı



Şekil 4.7 Obezite grupları arasında asprosin düzeylerinin dağılımı

## 5. TARTIŞMA

Obezite, yirmi birinci yüzyılda toplumu etkisi altına alan bir salgın olup, sıklığı her sene artış göstermektedir (Ural ve diğ. 2018). Vücut ağırlığı normal bireylerde 18,5-24,9 kg/m<sup>2</sup> olan VKİ değeri, hafif şişman bireylerde 25,00-29,9 kg/m<sup>2</sup> ve obez bireylerde 30 kg/m<sup>2</sup>'nin üzerindedir (Mitchell ve diğ. 2011). Obez bireylerin görülme sıklığı son birkaç yılda küresel olarak artmış ve VKİ >18 kg/m<sup>2</sup> olması yağ kütlesinin de artışına sebebiyet verdiğinde morbidite ve mortalite oranını arttırdığı düşünülmektedir (Stefan ve diğ. 2017).

Beyaz yağ dokusu (WAT), metabolik süreçleri iletme ve etkileme yollarını oluşturabilen endokrin bir organdır. Kahverengi yağ dokusu, mitokondriyal zarlarda hücre solunum ve ısı üretimini ayıran termojenin olarak da bilinen ayırıcı protein 1'i (UCP1) birleştirerek enerji tüketimini teşvik eder. Son veriler, obezite ve metabolik sendromu önlemede potansiyel bir role sahip beyaz adipositlerden termojenik bir hücre oluşumunun varlığını göstermektedir. Bu hücrelerin oluşumu, iskelet kasında peroksizom proliferator aktivasyonlu reseptör gama koaktivatörün (PGC1- $\alpha$ ), egzersiz ile aktifleşerek FNDC5 gen ekspresyonunu tetikler. Irisin, FNDC5 tarafından üretilen termojenik bir adipomiyokindir ve yağ dokusunun kahverengileşmesinde rol oynar (Arhire ve diğ. 2019). Asprosin açlıkla ortaya çıkan ve hepatik glikoz salınımını kontrol eden glukojenik protein hormondur. Beyaz adipoz doku tarafından salgılanarak karaciğerden dolaşıma hızlı glikoz salınımını düzenlemektedir (Duerrschmid ve diğ. 2016).

Obezitenin en başlarda teşhisinin koyulup gerekli önlemlerin alınması, beraberinde oluşabilecek metabolik ve kardiyovasküler komplikasyonların riskini azaltılması özellikle son yıllarda toplumsal sorun haline gelen bu durumun ve beraberinde getirdiği diyabet gibi hastalıkların tedavisi için tıbbi beslenme müdahalesinde başarı oranının yükselmesi ve etki derecesinin ne kadar olduğunun bilinmesinin fayda sağlayacağını düşünerek bu iki hormonla çalışmayı seçtik.

Çalışmamızda TEMD kılavuzunda yer alan bilgiler doğrultusunda vücut kitle indeksine göre hastalar normal (VKİ <25), fazla kilolu (FK) (VKİ 25-30), hafif obez (O) (VKİ 30-34,99), orta dereceli obez (35-39,99) ve morbid obez (MO) (VKİ >40) olarak 4 grupta obezite evrelerine ayrıldı. Oluşturulan bu hasta grupları arasındaki veriler değerlendirildi. Normal ve FK, Normal ve Hafif Obez ile Normal ve Orta

Dereceli Obez gruplar arasında incelenen parametrelerin istatistiksel değerlendirmesinde, irisin düzeyi anlamlı olarak düşük bulunmuştur (sırasıyla  $p=0,000$ ,  $p=0,000$ ,  $p=0,000$ ).

José María Moreno-Navarrete ve arkadaşlarının 2013 yılında obezite, insülin duyarlılığı ve Tip 2 diyabet hastaları ile yaptıkları çalışmada, dolaşımdaki irisin seviyeleri obezite ve tip 2 diyabet ile önemli ölçüde azaldığı ifade edilmiştir.

Sonuç olarak çalışmamız obez hastalarda dolaşımdaki serum irisin düzeylerinin azaldığını göstermiştir ki bu durum literatürle desteklenmektedir.

Çalışmamızda aynı şekilde VKİ grupları (normal (VKİ <25), fazla kilolu (FK) (VKİ 25-30), hafif obez (O) (VKİ 30-34,99), orta dereceli obez (35-39,99) ve morbid obez (MO) (VKİ >40)) arasında yapılan değerlendirmede serum asprosin düzeyi anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur (sırasıyla  $p=0,000$ ,  $p=0,000$ ,  $p=0,000$ ). Bel çevresi gruplandırması yaptığımızda VKİ ler ile orantısal anlamlı değiştğini ve irisin bel çevresi ve VKİ düşük grupta belirgin düşük bulunurken ve asprosinin değerlerinin belirgin şekilde yükseldiği görülmüştür( $p:0,000$ ). Tao Hong ve arkadaşlarının 2021 yılında yaptıkları çalışmada tüm çalışma popülasyonunda bel çevresine göre bir değerlendirme yaptıklarında (obezite: erkeklerde bel çevresi <85 cm veya kadınlarda 80 cm ve obezite: bel çevresi erkeklerde  $\geq 85$  cm veya kadınlarda 80 cm); asprosin konsantrasyonunun obezitesi olanlarda arttığını doğrulamışlardır ( $p < 0.01$ ).

Sonuç olarak çalışmamız obez hastalarda artan asprosin düzeyini destekler biçimde sonuçlandırılmıştır ve bu durum literatür ile desteklenmektedir.

Tip 2 Diabetes Mellitus, dünya çapında 451 milyondan fazla diyabet hastası vakaların >%90'ını oluşturan en yaygın diabetes mellitus türlerinden biridir. İnsülin direnci ve  $\beta$ -hücre disfonksiyonunun yanı sıra, yüksek hepatik glikoz çıkışı Tip 2 Diabetes Mellitus tipik bir özelliğidir. Son zamanlarda, açlık ile indüklenen ve karaciğeri hedef alan hepatik glikoz salınımını teşvik eden yeni bir adipokin-asprosin keşfedilmiştir. İnsülin direnci olan insanlar, patolojik olarak yüksek plazma asprosinini gösterirler ve asprosin aynı zamanda insülin düşürücü etkiye sahiptir. Bu nedenle, asprosinini terapötik olarak hedeflemek, T2DM hastalarında faydalı olabilir (Zhang ve diğ. 2020). Şimdiye kadar, birkaç çalışma, T2DM Hastalarında dolaşımdaki asprosin düzeyini araştırmış ve açlık dolaşımdaki asprosin

konsantrasyonlarının T2DM' de arttığını bulmuştur. Öyle ki bizim çalışmamızda T2DM' li hastalarda serum asprosin seviyesi kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (p=0,000). Xinyue Zhang ve arkadaşlarının Tip 2 diabetüs mellitüslü 60 hasta ve normal glikoz toleransı (NGT) olan 60 hasta ile yaptıkları çalışmada, Tip 2 diabetüs mellitüslü hastalarda hem açlık hem de yemek sonrası asprosin seviyeleri anlamlı olarak yüksek bulmuşlardır (p=0.023). Lei Zhang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada serum asprosin düzeyi kontrollerle karşılaştırıldığında anlamlı olarak artmıştır (p <0.001).

Çalışmamızda Tip 2 diyabetli (T2DM) hastalarda serum irisin seviyesi kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur (p=0,000). José María Moreno-Navarrete ve arkadaşlarının obezite, insülin duyarlılığı ve Tip 2 diyabet hastaları ile yaptıkları çalışmada, T2DM hastalarında irisin seviyesinin kontrol grubuna kıyasla önemli ölçüde azaldığı ifade edilmiştir. Carolina Gutierrez ve arkadaşlarının 2014 yılında 55 denek (33 morbid obez ve 12 obez olmayan) ile yaptıkları çalışmada morbid obez deneklerde azalmış irisin seviyelerini göstermişlerdir. Jian-Jun Liu ve arkadaşları 2013 yılında 96 T2DM deneği ve 60 diyabetik olmayan kontrol deneği ile yaptıkları çalışmada irisinin, diyabetik olmayan kontrollere kıyasla T2DM'de daha düşük olduğunu göstermişlerdir.

Sonuç olarak çalışmamız, T2DM grubunun irisin seviyesinin kontrol grubundan daha düşük olduğunu bulmuştur ki bu, çoğu çalışmanın sonuçlarıyla uyumludur.

Metabolik sendrom; kardiyovasküler hastalıklar, T2DM ve tüm nedenlere bağlı ölüm riskini artırmada bir araya gelmiş biyokimyasal, klinik ve metabolik faktör kümesi ile karakterize edilen karmaşık ve heterojen bir patolojik tablodur. Tabloda görülen özelliklerden bazıları bu sendromda iyi tanımlanmıştır: obezite, inflamasyon, hipertansiyon, insülin direnci, aterosklerotik dislipidemiler, endotel disfonksiyonu ve inflamasyon. Asprosin, sadece bu patolojilerle değil, aynı zamanda MetS ile ilgili diğer hastalıklarla da bir ilişkiyi açıklar (Luis ve diğ. 2020). Asprosin ve MetS durumu arasındaki ilişkiye dair kanıtlar azdır. Bu nedenle biz de çalışmamızda metabolik sendromlu hastalarda dolaşımdaki asprosin düzeylerinin bazı klinik tablolarla ilişkisini birlikte değerlendirmeyi amaçladık.



Tao Hong ve arkadaşlarının 2021 yılında yaptıkları 293 denekli bir araştırmada serum asprosin seviyelerinin, MetS'li deneklerde, kontrollere göre artan bir eğilimde olduğunu göstermişlerdir ( $p < 0.01$  için).

Sonuçta literatürdeki sonuçlarla uyumlu olarak çalışmamızda asprosin seviyeleri MetS deneklerinde kontrollere göre daha yüksek bulunmuştur ( $p = 0,000$ ).

Çeşitli metabolik hormonlar obeziteyi ve buna bağlı komplikasyonları etkiler. Bu hormonlar arasında, yağ dokusu tarafından salgılanan ve obezite, metabolik sendrom ve buna bağlı komplikasyonlar arasında bağlantı sağlayan adipokinler bulunur. Adipokinlerin yanı sıra, miyosit salgılayan proteinler olan miyokinler, son zamanlarda obezite ve bununla ilişkili metabolik ve vasküler komplikasyonların patogenezinde rol oynamıştır. Bunlar arasında, visceral obeziteyi tersine çevirdiğinden ve egzersiz tarafından tetiklenen kan şekeri seviyesini iyileştirdiğinden şüphelenilen yeni bir miyokin olan irisin bulunur (Rızk ve diğ. 2016).

Çalışmamızda MetS hastalarda irisin seviyesi kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur ( $p = 0,000$ ). Bing Yan ve arkadaşlarının 2014 yılında yaptıkları çalışmada, MetS'li deneklerde serum irisin seviyelerinin kontrol gruplarına göre önemli ölçüde azaldığını göstermişlerdir ( $p = 0,034$ ).

Metabolik sendrom, insülin direncinin oluşması ile başlayan abdominal obezite, glukoz intoleransı veya diabetüs mellitüs, dislipidemi, hipertansiyon ve koroner arter hastalığı (KAH) gibi sistemik hastalıkların bir araya geldiği endokrinopatidir. Hipertansiyon (HT), metabolik sendromun en fazla görülen bileşenlerinden biridir. HT' nin görülme sıklığı metabolik sendromlu hastalarda erkeklerde %58,6 kadınlarda %38,7 olarak bildirilmiştir (TEMD,2019).

Çalışmamızda hasta grubu HT olanlar ve olmayanlar olmak üzere iki gruba ayrıldı ve gruplar arasında asprosin, VKİ, bel çevresi, yaş ve HOMA-IR anlamlı olarak yüksek bulundu ( $p = 0,000$ ,  $p = 0,000$ ,  $p = 0,000$ ,  $p = 0,000$ ,  $p = 0,013$ ,  $p = 0,006$ ). Çalışmamızdan elde ettiğimiz verilerde hipertansiyonlu hastalarda asprosin seviyesi artış eğilimindedir. Hipertansiyonun ilişkili olduğu insülin direncini düşündüğümüzde, VKİ' nin artmasıyla hipertansiyon artmış olabilir ve bu durum HT' lu hastalarda kardiyovasküler hastalık riskinin artmış olduğunu ortaya koymuştur. Bu düşüncemizi destekleyecek çalışmalara baktığımızda Xing Li ve arkadaşlarının 2018 yılında 66 sağlıklı kadında, 53 T2DM'li kadın hasta ve 41 PKOS

hastada yaptıkları çalışmada tüm deneklerde plazma asprosin seviyesi ile metabolik risk faktörleri arasındaki korelasyonlar incelendiğinde asprosinin sistolik kan basıncıyla (SBP) korelasyonunu gözlemlemişlerdir ( $r =0.203$   $p=0.010$ ). Xianfa Xuan ve arkadaşlarının 2020 yılında yaptıkları çalışmada plazma irisin seviyesi ile sistolik kan basıncı (SBP) arasında anlamlı fark olduğunu göstermişlerdir ( $p <0.05$ ). Amira Shoukry ve arkadaşlarının 2016 yılında 150 yeni teşhis edilmiş T2DM hastasının yanı sıra 150 diyabetik olmayan kontrol deneği ile yaptıkları çalışmada plazma irisin seviyesi ile sistolik kan basıncı (SBP) arasında anlamlı fark olduğunu göstermişlerdir ( $p<0.001$ ).



## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Obezitenin, MetS ve T2DM ile irisin ve asprosin düzeyleri üzerinde etkisinin değerlendirildiği çalışmamızda;

MetS ve T2DM hastalarında VKİ kontrol gruplarına göre yüksekti.

Çalışmamızda hipertansiyonlu grupta kontrol grubuna göre asprosin, VKİ, bel çevresi, yaş ve HOMA-IR anlamlı olarak yüksek bulundu.

Dolayısıyla Obezitenin MetS ve T2DM için risk faktörü olduğu değerlendirildi.

Bel çevresi ve VKİ arttıkça irisin düzeyleri azalırken, asprosin düzeylerinin arttığı gösterilmiştir.

Hipertansiyon ile KVH risk faktörü incelendiğinde T2DM ve MetS hastalarının KVH riski yüksek bulunmuştur.

İrisin düzeylerinin düşmesi ve asprosin düzeylerinin yükselmesi KVH risk faktörü olarak rolü ortaya konmuştur.

İrisin ve asprosin değerlendirmesinde ROC eğrisi ile belirlediğimiz kestirim değerleri (irisin:12,3, asprosin:16,5) ile %80 duyarlı ve %80 özgüllük ile T2DM ve %87,1 duyarlı ve %88 özgüllük ile metabolik sendrom ayırımı yapılabilecektir.

VKİ >40 üzerinde olan grubumuz T2DM hastası olduğu için sağlıklı morbid obez (VKİ>40) kişiler ile testlerin değerlendirilememesi çalışmamızın sınırlılığını oluşturmuştur.

Önerimiz:

Literatür incelendiğinde irisin ve asprosin düzeylerinin birlikte değerlendirildiği çalışmalar nadir bulunmaktadır. Bu sebeple çalışmamız literatürdeki niceleği artırır düzeydedir. İrisin ve asprosin düzeyleri MetS, T2DM ve KVH riskinin belirlenmesinde önemli hormonal faktörler olduğundan, belirtilen hastalıkların terapötik yaklaşımlarını hızlandırmak amacı ile bu hormonların kullanılması önerilmektedir.

## KAYNAKLAR

- ABACI, A., KILIÇKAP, M., GÖKSÜLÜK, H., KARAASLAN, D., BARÇIN, C., KAYIKÇIOĞLU, M., ÖZER, N., YILMAZ, MB., ŞAHİN, M., TOKGÖZOĞLU, L. 2018. Türkiye’de metabolik sendrom sıklığı verileri: Kardiyovasküler risk faktörlerine yönelik epidemiyolojik çalışmaların sistematik derleme, meta-analiz ve meta-regresyonu. *Turk Kardiyol Dern Ars*;46(7):591-601.
- ADNETTE, FN., ULBAD, TG., MAGLOÏRE, N., RUFFİNE, F., KOUTÏNHOUÏN, GB., AKADİRİ, Y. 2019. Diabetes mellitus: Classification, epidemiology, physiopathology, immunology, risk factors, prevention and nutrition. *Int. J. Adv. Res.* 7(7), 855-863.
- AKBULUT, G., GÜNEŞ, E., NİŞANCI KILINÇ, F., ÇAKIR, B., KOCADAĞ, S., KÖSELER, E., TÜRKOĞLU, İ., EREM, S., BOYACI, G., ERCAN, Ö. 2017. Bireysel Beslenme Danışmanlığı Programı. Diyetisyenler İçin Hasta İzlem Rehberi Ağırılık Yönetimi El Kitabı. Bölüm 1. RAKICIOĞLU, N., SAMUR, G., BAŞOĞLU, S.
- AKBULUT, G. 2012. Metabolik sendroma genel bakış ve tıbbi beslenme tedavisinde güncel yaklaşımlar. *Turkiye Klinikleri J Cardiovasc Sci*;24(3):231-8.
- ALTUNTAŞ, Y. 2009. Metabolik Sendrom ve İnsülin Direnci. Metabolik Sendrom Yıllığı. Oğuz A (Ed.). Ankara: Ayrıntı Basımevi. S: 15-27.
- ANTIPATIS, VJ., GILL, TP. 2001. Obesity as a Global Problem. INTERNATIONAL TEXTBOOK OF OBESİTY. Chapter 1. BJÖRNTORP, P.
- ARHİRE, L.I., MİHALACHE, L., COVASA, M. 2019. Irisin: a hope in understanding and managing obesity and metabolic syndrome. *Front. Endocrinol.* 10:524
- ARIKAN, Ş., AKIN, G. 2019. İrisin ve Egzersiz. *Türk Spor Bil Derg*, 2(2), 106-114.
- AYDIN, S. 2014. Three new players in energy regulation: Preptin, adropin and irisin. *Peptides* 56 (2014) 94–110.
- ASLAN, N.N., YARDIMCI, H. 2017. Obezite üzerine etkili yeni bir hormon: İrisin. *GÜSBĐ.* 6(3): 176-183.
- BALKAN, F. 2013. Metabolik sendrom. *Ankara Medical Journal*, Cilt: 13, Sayı: 2.

- BOSTRÖM, P., WU, J., JEDRYCHOWSKI, M. P., KORDE, A., YE, L., LO, J. C., RASBACH, K.A., BOSTRÖM, E.A., CHOI, J.H., LONG, J.Z., KAJIMURA, S., ZINGARETTI, M.C., VIND, B.F., TU, H., CINTI, S., HØJLUND, K., GYGI, S.P., SPIEGELMAN, B. M. 2012. A PGC1- $\alpha$ -dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. *NATURE*, VOL 481.
- COLE, J.B., FLOREZ, J.C. 2020. Genetics of diabetes mellitus and diabetes complications. *Nature Reviews Nephrology*.
- COŞANSU, G. 2015. Diyabet: Küresel bir salgın hastalık. *Okmeydanı Tıp Dergisi* 31 (Ek sayı):1-6
- ÇELEBİ, M.M. 2015. Metabolik sendrom ve fiziksel aktivite. *Türkiye Klinikleri J Sports Med-Special Topics* ;1(1):13-23.
- DUERRSCHMID C, BOURNAT J, CONSTABLE P, JAİN M, XIA F, SAHA PK, et al. 2016. Asprosin, a fasting-induced glucogenic protein hormone. *Cell*; 165(3): 566-579.
- DUERRSCHMID, C., HE, Y., WANG, C., LI, C., BOURNAT, J.C., ROMERE, C., SAHA, P.K., LEE, M.E., PHILLIPS, K.J., JAİN, M., JIA, P., ZHAO, Z., FARIAS, M., WU, Q., MILEWICZ, D.M., SUTTON, V.R., MOORE, D.D., BUTTE, N.F., KRASHES, M.J., XU, Y., CHOPRA, A.R. 2018. Asprosin is a centrally acting orexigenic hormone. *Nat Med*. 23(12): 1444–1453.
- EL HADDAD, H., SEDRAK, H., NAGUİB, M., YOUSİEF, E., İBRAHİM, D. R., ABDEL SAMİE, R. M., & HAMDY, A. 2019. Irisin level in type 2 diabetic patients and its relation to glycemic control and diabetic complications. *International Journal of Diabetes in Developing Countries*, 39(4):641–646.
- EROĞLU, N. 2018. Diabetes mellitus'un komplikasyonları. *İzmir Democracy University Health Sciences Journal*.
- GUYTON, AC., HALL, JE. 2006. Textbook Of Medical Physiology. Chapter 71.
- GUTIERREZ-REPISO, C., GARCÍA-SERRANO, S., RODRÍGUEZ-PACHECO, F., GARCÍA-ESCOBAR, E., HARO-MORA, J.J., GARCÍA-ARNES, J., VALDES, S., GONZALO, M., SORÍGUER, F., MORENO-RUIZ, F.J., RODRÍGUEZ-CANETE, A., MARTÍNEZ-FERRÍZ, A., SANTOYO, JS., PEREZ-VALERO, V., GARCÍA-FUENTES, E. 2014. FNDC5 could be regulated by leptin in adipose tissue. *European Journal of Clinical Investigation*, 44(10), 918–925.
- GÜLDAL ALTUNOĞLU, E. 2012. İnsülin Direnci. *Istanbul Med J*;13(3):137-140.
- HASLAM, DW., JAMES, WPT.2005. Obesity. *Lancet*. 366: 1197-209.

- HONG, T., LÌ, J.-Y., WANG, Y.-D., QÌ, X.-Y., LÌAO, Z.-Z., BHADEL, P., RAN, L., YANG, J., YAN, B., LÌU, J.-H., XÌAO, X.-H. 2021. High serum asprosin levels are associated with presence of metabolic syndrome. *International Journal of Endocrinology*. 7 pages.
- HRUBY, A., HU, FB. 2015. The Epidemiology of Obesity: A Big Picture. *Pharmacoeconomics*. July;33(7): 673–689.
- INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION (IDF) Diabetes Atlas 8th edition 2019. Access:12. October. 2020. [<https://diabetesatlas.org/upload/resources/material/IDFATLAS9e-final-web.pdf>]
- İNCİ, A., ÜNÜBOL AYPAK, S. 2016. İrisin ve metabolik etkileri. *Turkiye Klinikleri J Endocrin*. 11(1):15-21.
- JOHNS, E.C., DENİSON, F.C., NORMAN, J.E., REYNOLDS, R.M. 2018. Gestational diabetes mellitus: mechanisms, treatment, and complications. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, volume 29, issue 11, p743-754.
- KASSİ, E., PERVANİDOU, P., KALTSAS, G., CHROUSOS, G. 2011. Metabolic syndrome: definitions and controversies. *BMC Medicine*, 9:48.
- KAYAR, H., UTKU, S. 2013. Çağımızın Hastalığı Obezite ve Tedavisi. *Mersin Üniv Sağlık Bilimleri Derg*, 6(2).
- KOCAMAN, N., ARTAŞ, G. 2019. Can novel adipokines, asprosin and meteorin-like, be biomarkers for malignant mesothelioma? *Biotechnic & Histochemistry*. 1–5.
- KORTA, P., POCHEC, E., MAZUR-BÍALY, A. 2019. Irisin as a multifunctional protein: Implications for health and certain diseases. *Medicina*, 55, 485.
- LÌ, X., LÌAO, M., SHEN, R., ZHANG, L., HU, H., WU, J., WANG, X., QU, H., GUO, S., LONG, M., ZHENG, H. 2018. Plasma asprosin levels are associated with glucose metabolism, lipid, and sex hormone profiles in females with metabolic-related diseases. *Mediators of Inflammation*. 1–12.
- LUÍS, C., FERNANDES, R., SOARES, R., VON HAFE, P. (2020). A state of the art review on the novel mediator asprosin in the metabolic syndrome. *Porto Biomedical Journal*, 5(6).
- LÌU, J.-J., WONG, MDS., TOY, WC., TAN, CSH., LÌU, S., NG, XW., TAVİNTHARAN, S., SUM, CF., LÌM, SC. 2013. Lower circulating irisin is associated with type 2 diabetes mellitus. *Journal of Diabetes and Its Complications*, 27(4), 365–369.

- MAGGE, S. N., GOODMAN, E., ARMSTRONG, S. C. 2017. The metabolic syndrome in children and adolescents: shifting the focus to cardiometabolic risk factor clustering. *PEDIATRICS* Volume 140, number 2.
- MARTÍNEZ MUÑOZ, I.Y., CAMARILLO ROMERO, E.S., CORREA PADILLA, T., SANTILLÁN BENÍTEZ, J.G., CAMARILLO ROMERO, M.S., MONTENEGRO MORALES, L.P., BRAVO, G.G.H., GARDUÑO GARCÍA, J.J. 2019. Association of irisin serum concentration and muscle strength in normal-weight and overweight young women. *Frontiers in Endocrinology*. 10, 621.
- McCORMACK, SE. 2014. Genetic Variation and Obesity Prior to the Era of Genome-Wide Association Studies. *The Genetics Of Obesity*. Chapter 1. GRANT, SFA.
- MÍSRA, A., KHURANA, L. 2008. Obesity and the metabolic syndrome in developing countries. *J Clin Endocrinol Metab*, November, 93(11): S9 –S30.
- MÍTCHELL, N. S., CATENACCÍ, V. A., WYATT, H. R., AND HÍLL, J. O. 2011. Obesity: overview of an epidemic. *Psychiatric Clinics of North America*, 34(4), 717-732.
- MORENO-NAVARRETE, JM., ORTEGA, F., SERRANO, M., GUERRA, E., PARDO, G., TÍNAHONES, F., RÍCART, W., FERNÁNDEZ-REAL, JM. 2013. Irisin Is Expressed and Produced by Human Muscle and Adipose Tissue in Association With Obesity and Insulin Resistance. *J Clinl Endocrinol Metabo*, 98(4), E769–E778.
- NAİEMİAN, S., NAEEMİPOUR, M., ZAREİ, M., LARİ NAJAFİ, M., GOHARİ, A., BEHROOZİKHAH, M.R., HEYDARİ, H., MİRİ, M. 2020. Serum concentration of asprosin in new-onset type 2 diabetes. . *Diabetol Metab Syndr*. 12:65.
- NİGRO, E., SCUDİERO, O., LUDOVİCAMONACO, M., PALMİERİ, A., MAZZARELLA, G., COSTAGLIOLA, C., BIANCO, A., DANIELE, A. 2014. New Insight into Adiponectin Role in Obesity and Obesity-Related Diseases. *BioMed Research International*
- Obesity: Metabolic and Clinical Consequences  
[\[http://themedicalbiochemistrypage.org/obesity.php\]](http://themedicalbiochemistrypage.org/obesity.php) Erişim Tarihi: 13.12.2019
- ÖNAL, S., ÖZDEMİR, A., MEŞE, C., ÖZER, BK. 2016. Okulöncesi Dönem Çocuklarda Malnütrisyon ve Obezite Prevelansının Değerlendirilmesi: Ankara Örneği. *DTCF Dergisi* 56.1: 210-225.
- POLYZOS, SA., ANASTASİLAKİS, AD., EFSTATHİADOU, ZA., MAKRAS, P., PERAKAKİS, N., KOUNTOURAS, J., MANTZOROS, CS. 2017. Irisin in metabolic diseases. *Endocrine*, 59(2), 260–274.

- RIZK, F. H., ELSHWEÏKH, S. A., ABD EL-NABY, A. Y. 2016. Irisin levels in relation to metabolic and liver functions in Egyptian patients with metabolic syndrome. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*; 94(4), 359–362.
- ROMERE, C., DUERRSCHMÍD, C., BOURNAT, J., CONSTABLE, P., JAÏN, M., XÍA, FAN., SAHA, P.K., DEL SOLAR, M., ZHU, B., YORK, B., SARKAR, P., RENDON, D.A., GABER, M.W., LEMAÏRE, S.A., COSELLÌ, J.S., MÍLEWÍCZ, DM., SUTTON, V.R, BUTTE, N.F., MOORE, D.D., CHOPRA, A.R. 2016. Asprosin, a fasting-induced glucogenic protein hormone. *Cell*. 165, 1-14.
- RUCHALA, M., ZYBEK, A., SZCZEPANEK-PARULSKA, E. 2014. Serum irisin levels and thyroid function—Newly discovered association. *Peptides*. 60 51–55.
- SANCHEZ-DELGADO, G., MARTÍNEZ-TELLEZ, B., OLZA, J., AGUÍLERA, C. M., GÍL, Á., RUÍZ, J. R. 2015. Role of Exercise in the Activation of Brown Adipose Tissue. *Ann Nutr Metab*; 67:21–32.
- SATMAN, I., ÖMER B, TÛTÛNCÛ, Y., KALACA, S., GEDİK, S., DİNÇÇAG, N., KARŞIDAĞ, K., GENÇ, S., TELCİ, A., CANBAZ, B., TÛRKER, F., YILMAZ, T., CAKİR, B., TUOMÍLEHTO, J. 2013. TURDEP-II Study Group. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. *Eur J Epidemiol*;28(2):169-180.
- SATMAN I, YILMAZ T, ŞENGÛL A, SALMAN S, SALMAN F, UYGUR S, BASTAR I, TÛTÛNCÛ Y, SARGIN M, DİNÇÇAG N, KARŞIDAG K, KALAÇA S, ÖZCAN C, KİNG H. 2002. Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: results of the Turkish diabetes epidemiology study (TURDEP). *Diabetes Care*; 25(9):1551-1556.
- SAVAŞ, HB., GÛLTEKİN, F. 2017. İnsülin Direnci ve Klinik Önemi. *SDÜ Tıp Fak Derg*:24(3):116-125.
- SHOUKRY, A., SHALABY, SM, EL-ARABİ BDEER, S., MAHMOUD, AA, MOUSA, MM VE KHALÍFA, A. 2016. Circulating serum irisin levels in obesity and type 2 diabetes mellitus. *International Union of Biochemistry and Molecular Biology* Volume 68, Number 7, July, Pages 544–556.
- STEFAN, N., SCHÍCK, F., AND HÄRING, H.-U. 2017. Causes, characteristics, and consequences of metabolically unhealthy normal weight in humans. *Cell metabolism*, 26(2), 292-300.
- ŞEMİN, İ. 2014. Obezite Fizyolojisi. Obezite Özel Sayı. (Ed). GİDENER, S., SONER, BC., DEMİR, Ö. *Archives of Clinical Toxicology*;1 (1): 2-7.



- ŞENDUR, M.A.N., GÜVEN, G.S. 2011. Metabolik sendroma güncel bakış. *İç Hastalıkları Dergisi*; 18: 125-131.
- TC. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu. Türkiye Diyabet Programı 2015-2020. Erişim: 06.03.2020.
- TEKEŞİN, A., DOĞAN, B., YAĞIZ, O., POLAT, B. 2014. Tip 2 diyabetli hastalarda serebrovasküler hastalık ile hba1c seviyeleri arasındaki korelasyon. *İstanbul Med J*; 15: 40-2.
- TEMİZHAN, A. 2009. Metabolik sendrom epidemiyolojisi. Bölüm 2. METABOLİK SENDROM YILLIĞI. OĞUZ, A. Sy. 7-14.
- TOMRUK SÜTBEYAZ, S., İBRAHİMOĞLU, F., SEZER, N., KÖSEOĞLU, F., TEKİN, D. 2006. Obez bireylerde vücut yağ dağılımının pulmoner fonksiyon ve solunum kasları kuvveti üzerine etkileri. *Türk Fiz Tıp Rehab Derg*;52(1):15-18.
- TÜRKİYE ENDOKRİNOLOJİ VE METABOLİZMA DERNEĞİ. 2019. Diabetes mellitus ve komplikasyonlarının tanı, tedavi ve izlem kılavuzu.
- TÜRKİYE ENDOKRİNOLOJİ VE METABOLİZMA DERNEĞİ. 2019. Obezite tanı ve tedavi kılavuzu.
- TÜRKDİAB Diyabet Tanı ve Tedavi Rehberi. 2019. Erişim: 11 Kasım 2020. [https://turkdiab.org/admin/PICS/files/Diyabet\\_Tani\\_ve\\_Tedavi\\_Rehberi\\_2019.pdf](https://turkdiab.org/admin/PICS/files/Diyabet_Tani_ve_Tedavi_Rehberi_2019.pdf)
- TÜRKİYE DİYABET PROGRAMI 2015-2020 [https://extranet.who.int/ncdccs/Data/TUR\\_D1\\_T%C3%BCrkiye%20Diyabet%20Program%C4%B1%202015-2020.pdf](https://extranet.who.int/ncdccs/Data/TUR_D1_T%C3%BCrkiye%20Diyabet%20Program%C4%B1%202015-2020.pdf)
- URAL, D., KILIÇKAP, M., GÖKSÜLÜK, H., KARAASLAN, D., KAYIKÇIOĞLU, M., ÖZER, N., BARÇIN, C., YILMAZ, MB., ABACI, A., ŞENGÜL, Ş., ARINSOY, T., ERDEM, Y., SANİSOĞLU, Y., ŞAHİN, M., TOKGÖZOĞLU, L. 2018. Türkiye’de obezite sıklığı ve bel çevresi verileri: Kardiyovasküler risk faktörlerine yönelik epidemiyolojik çalışmaların sistematik derleme, meta-analiz ve meta-regresyonu. *Türk Kardiyol Dern Ars*;46(7):577-590.
- UTLU, Y., BAŞAK, O., BOZKURT KOZAN, F., ERTUĞRUL, M.B. 2020. Diyabetik ayak ülserlerinde majör amputasyonun en güçlü öngörücüsü: Periferik arter hastalığı; sıklık ve ilişkili faktörler. *Jour Turk Fam Phy*; 11 (1): 2-8.
- YAN, B., SHİ, X., ZHANG, H., PAN, L., MA, Z., LİU, S., LİU, Y., Lİ, X., YANG, S., Lİ, Z. 2014. Association of Serum Irisin with Metabolic Syndrome in Obese Chinese Adults. *PLoS ONE*, 9(4), e94235.
- YAVUZ, R., TONTUŞ, HÖ. 2013. Erişkin, adolesan ve çocukluk yaş grubunda obeziteye klinik yaklaşım. *Journal of Experimental and Clinical Medicine* 3, S69-S74.

- YUAN, M., LÌ, W., ZHU, Y., YU, B., WU, J. 2020. Asprosin: A novel player in metabolic diseases. *Front. Endocrinol.* 11:64.
- ZHANG, X., JIANG, H., MA, X., WU, H. 2020. Increased serum level and impaired response to glucose fluctuation of asprosin is associated with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Investig*; 11: 349–355.
- ZHANG, L., CHEN, C., ZHOU, N., FU, Y., CHENG, X. 2019. Circulating asprosin concentrations are increased in type 2 diabetes mellitus and independently associated with fasting glucose and triglyceride. *Clinica Chimica Acta.* 489 183–188.
- ZHANG, P., WANG, R., GAO, C., JIANG, L., LV, X., SONG, Y., LÌ B. 2016. Prevalence of Central Obesity among Adults with Normal BMI and Its Association with Metabolic Diseases in Northeast China. *PLOS ONE.* 11(7).
- WANG, C.Y., LÌN, T.A., LÌU, K.H., LÌAO, C.H., LÌU, Y.Y., WU, VÍCTOR C.C., WEN, M.S., YE, T.S. 2018. Serum asprosin levels and bariatric surgery outcomes in obese adults. *International Journal of Obesity.* 43:1019–1025.
- WEI, F., LONG, A., WANG, Y. 2019. The Asprosin-OLFR734 hormonal signaling axis modulates male fertility. *Cell Discovery.* 5:55.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION. CLASSIFICATION of DIABETES MELLITUS. 2019. Erişim: 14 Mayıs 2020. <https://www.who.int/publications/i/item/classification-of-diabetes-mellitus>
- WORLD HEALTH ORGANIZATION- BODY MASS INDEX  
[<http://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/nutrition/a-healthy-lifestyle/body-mass-index-bmi>] Erişim tarihi: 18.12.2019.
- XUAN, X., LÌN, J., ZHANG, Y., ZHOU, L., XU, L., JIA, J., ZHAO, B., LÌN, Z., ZHU, Q., LÌ, L., WU, T., ZHANG, S., JIANG, H., WANG, Y. 2020. Serum Irisin levels and clinical implication in elderly patients with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Med Res*;12(9):612-617.

## ÖZGEÇMİŞ



**EKLER****EK. 1 ETİK KURUL ONAY**