



**TİP-2 DİYABETLİ SIÇANLARDA İRİSİN VE VASPİN HORMONLARININ
DEĞERLENDİRİLMESİ VE DİYET İLE İLİŞKİSİNİN İNCELENMESİ**

Sergen TUĞGÜM

YÜKSEK LİSANS TEZİ

BESLENME VE DİYETETİK ANABİLİM DALI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN :Dr. Öğr. Ü. Çiğdem BOZKIR

TEZ NO:2021/101

2021

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
TEKİRDAĞ NAMIK KEMAL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

TİP-2 DİYABETLİ SIÇANLARDA İRİSİN VE VASPİN
HORMONLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ VE DİYET İLE
İLİŞKİNİN İNCELENMESİ

Sergen TUĞGÜM

1188210103

BESLENME VE DİYETETİK ANABİLİM DALI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN

Dr. Öğr. Üyesi ÇİĞDEM BOZKIR

2021 - TEKİRDAĞ

ÖZET

Tuğgüm, S. Tip-2 diyabetli sıçanlarda vaspin ve irisin hormonlarının değerlendirilmesi ve diyet ile ilişkisinin incelenmesi, Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Beslenme ve Diyetetik Anabilim Dalı Yüksek Lisans Tezi, Tekirdağ, 2021. Bu çalışmada, diyabet gibi önemli kronik hastalıklarda bir gösterge olarak kabul edilen vaspin ve irisin hormonlarının değerlendirilmesi ve bu hormonların beslenmeyle olan ilişkilerinin incelenmesi amaçlanmıştır. Çalışma, 12'si sağlıklı ve 6'sı diyabetik olmak üzere toplam 18 adet Wistar-Albino türü sıçan üzerinde gerçekleştirilmiştir. Çalışmaya dâhil edilen 6 sıçana Streptozotosin (STZ) uygulanarak tip-2 diyabet olmaları sağlanmıştır. Sağlıklı sıçanlar kendi aralarında iki eşit gruba ayrılarak gruplara kontrol yemi ve yüksek yağlı yem ile 4 hafta süreyle beslenmiştir. Diyabetik sıçanlara ise 4 haftalık süre boyunca yüksek yağlı diyet uygulanmıştır. Çalışma başlangıcından itibaren günlük olarak yem tüketimleri kaydedilmiş, haftada 1 kez kan glukoz ölçümü ve ağırlık tartımı yapılmıştır. 4 haftalık beslenme uygulamasının sonunda vaspin ve irisin analizi gerçekleştirilmiş, trigliserit, total kolesterol, yüksek dansiteli lipoprotein (HDL), düşük dansiteli lipoprotein (LDL), kan glukoz, insülin direnci skoru (HOMA-IR) ve açlık insülin parametreleri ölçülmüştür. 4. haftanın sonunda sağlıklı gruplardaki vücut ağırlıkları benzer, diyabetik grupta sağlıklı gruplara göre önemli ölçüde düşük bulunmuştur. Açlık kan glukoz düzeyinin, tüm haftalarda diyabetik yağlı grupta diğer iki gruba göre yüksek, sağlıklı gruplar arasında başlangıç ölçümü dışında benzer olduğu görülmüştür. Trigliserit, total kolesterol, HOMA-IR skorunun açlık glukoz seviyelerine benzer şekilde diyabetik grupta önemli oranda yüksek olduğu tespit edilmiştir. Sağlıklı gruplar arasında ise benzer ölçümler ortaya çıkmıştır. Gruplar, HDL kolesterol ve açlık insülini bakımından bir farklılık göstermemiştir. İrisin düzeyi tüm gruplarda benzerlik gösterirken, vaspin düzeyinin yüksek yağla beslenen diyabetik grupta anlamlı ölçüde yüksek olduğu saptanmıştır. Vaspin seviyesinin kanda glukoz, trigliserit, total kolesterol ve HOMA-IR ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Sonuç olarak bu çalışma, özellikle vaspinin T2DM hastalığındaki rolü ile ilişkili kanıtları güçlendirmektedir. Ayrıca, beslenme örüntüsündeki farklılıkların kısa vadede biyokimyasal sonuçlar üzerinde büyük bir etkisi olmasa da, bu farkın hormon düzeylerini etkileyip daha uzun vadede T2DM hastalığına ilişkin bulguları ortaya çıkarabileceğini veya hastalık sürecini etkileyebileceğini düşündürmektedir.

Anahtar kelimeler: Tip-2 diyabet, irisin, vaspin, beslenme, adipoz doku

ABSTRACT

Tuğgüm, S. Evaluation of Vaspin and Irisin Hormones in Rats with Type-2 Diabetes and Their Relationship with Diet, Tekirdağ Namık Kemal University, Institute of Health Sciences, Department of Nutrition and Dietetics, Master in Science Thesis, Tekirdag, 2021. In this study, it was aimed to evaluate vaspin and irisin hormones, which are considered as indicators in important chronic diseases such as diabetes, and to examine the relationship of these hormones with nutrition. The study was carried out on a total of 18 Wistar-Albino rats, 12 of which were healthy and 6 were diabetic. Streptozotocin (STZ) was administered to 6 rats included in the study to have type 2 diabetes. Healthy rats were divided into two equal groups, and the groups were fed with control feed and high fat feed for 4 weeks. Diabetic rats were given a high fat diet for a period of 4 weeks. From the beginning of the study, daily feed intake was recorded, blood glucose measurement and weight weighing were made once a week. At the end of 4 weeks of feeding, vaspin and irisin analysis was performed, triglyceride, total cholesterol, high-density lipoprotein (HDL), low-density lipoprotein (LDL), blood glucose, insulin resistance score (HOMA-IR) and fasting insulin parameters were measured. At the end of the 4th week, body weights in healthy groups were similar, and significantly lower in the diabetic group than in healthy groups. Fasting blood glucose level was higher in the diabetic fat group compared to the other two groups in all weeks, and it was similar between healthy groups except for the baseline measurement. Triglyceride, total cholesterol, HOMA-IR score was found to be significantly higher in the diabetic group, similar to fasting glucose levels. Similar measurements occurred among healthy groups. The groups did not differ in HDL cholesterol and fasting insulin. While the level of iris was similar in all groups, the level of vaspin was found to be significantly higher in the diabetic group fed with high fat. Vaspin level has been found to be associated with glucose, triglycerides, total cholesterol and HOMA-IR in the blood. In conclusion, this study strengthens the evidence especially regarding the role of vaspine in T2DM disease. Furthermore, it suggests that although differences in dietary pattern do not have a major impact on biochemical outcomes in the short term, this difference may affect hormone levels and may reveal signs of T2DM disease in the longer term or affect the disease process.

Keywords: Type-2 diabetes, irisin, vaspin, nutrition, adipose tissue

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
KABUL ve ONAY	iv
TEŞEKKÜR.....	v
ÖZET.....	vi
ABSTRACT.....	vii
İÇİNDEKİLER	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	xi
ŞEKİLLER DİZİNİ	xiii
TABLolar DİZİNİ	xiv
1. GİRİŞ 1	
1.1. Kuramsal Yaklaşımlar ve Kapsam.....	1
1.2. Amaç ve Varsayımlar	3
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Diabetes Mellitus	4
2.1.1. Diabetes Mellitus Tanı Kriterleri	4
2.2. Tip-2 Diyabet.....	5
2.2.1. Tip-2 Diyabet Epidemiyolojisi.....	5
2.2.2. Tip-2 Diyabet Patogenezi.....	7
2.2.3. Tip-2 Diyabet Risk Faktörleri	9
2.2.4. Tip-2 Diyabetin Komplikasyonları	10
2.2.4.1. Mikrovasküler Komplikasyonlar.....	11
2.2.4.2. Makrovasküler Komplikasyonlar	12
2.3. Tip-2 Diyabet ve Kardiyovasküler Hastalıklar	12
2.4. Adipoz Doku ve Adipositler	14
2.4.1. Beyaz Adiposit	15
2.4.2. Kahverengi Adiposit	16

2.5. Adipokinler	18
2.5.1. Vaspin.....	20
2.5.1.1. Vaspin Salgılanması ve Metabolizması.....	21
2.5.1.2. Vaspinin Hastalıklarla İlişkisi	21
2.5.2. İrisin.....	22
2.5.2.1. İrisin Salgılanması ve Metabolizması.....	23
2.5.2.2. İrisin ve Egzersiz.....	23
2.5.2.3. İrisinin Hastalıklarla İlişkisi	24
2.5.3. Vaspin ve İrisinin Diyet ile İlişkisi	25
3. GEREÇ VE YÖNTEM	26
3.1. Gereç.....	26
3.1.1. Deney Hayvanları.....	26
3.1.2. Kullanılan Malzemeler ve Kimyasallar.....	26
3.1.3. Sıçan Yemleri.....	27
3.2. Yöntem.....	28
3.2.1. Çalışma Deseni ve Deneysel Grupların Oluşturulması.....	28
3.2.2. Streptozotosin Protokolü ve Deneysel Diyabet Oluşturulması	29
3.2.3. Deney Hayvan Modellerinin Oluşturulması.....	30
3.2.4. İrisin, Vaspin ve İnsülin Analizi	31
3.2.5. Biyokimyasal Parametrelerin Analizi	31
3.2.6. İstatistiksel Analiz.....	33
3.3. Araştırmanın Sınırlılıkları	33
4. BULGULAR	35
4.1. Yem Tüketimi ve Vücut Ağırlığına İlişkin Bulgular	35
4.2. Glukoz Ölçümlerine İlişkin Bulgular.....	39
4.3. Biyokimyasal Parametrelere İlişkin Bulgular	41
4.4. İrisin ve Vaspin Hormonlarına İlişkin Bulgular	45

5. TARTIŞMA	53
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	60
KAYNAKLAR	63
EKLER.....	78
EK 1 – Etik Kurul Onayı	



SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ADA	Amerikan Diyabet Birliği
AHA	Amerikan Kalp Derneği
BAT	Kahverengi Adipoz Doku
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
FNDC5	Fibronektin Tip III Domain 5
HbA1c	Glikozile Hemoglobin
IDF	Uluslararası Diyabet Federasyonu
IGT	Bozulmuş Glukoz Toleransı
IRS	İnsülin Reseptör Substratı
KVH	Kardiyovasküler Hastalıklar
MI	Miyokard İnfarktüs
NGT	Normal Glukoz Toleransı
OETF	Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty
PDK1	Fosfoinositid bağımlı kinaz 1
PGC-1 α	Proliferatör-Aktif Reseptör Gama Koaktivatör-1 α
PI3K	Fosfoinositid 3-kinaz
PPAR γ	Peroksizom Proliferatör-Aktif Reseptör- γ
STZ	Streptozotosin
SWAT	Subkutan Beyaz Yağ Doku
T1DM	Tip 1 Diyabet

T2DM	Tip 2 Diyabet
TNF- α	Tümör Nekrozis Faktör- α
UCP-1	Ayrıştırma Proteini 1
UKPDS	Birleşik Krallık Prospektif Diyabet Çalışması
VKİ	Vücut Kitle İndeksi
VWAT	Viseral Beyaz Yağ Doku
WAT	Beyaz Yağ Doku
WC	Bel Çevresi

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa

Şekil 2.1 1980-2014 yılları arasında dünya genelinde diyabet prevalansı.....	6
Şekil 2.2 Beta hücre fonksiyonu ile insülin duyarlılığı arasındaki hiperbolik ilişki	9
Şekil 2.3 Farklı metabolik bozukluk seviyelerinde salınan adipokinler	20
Şekil 4.1 Gruplara göre irisin düzeyi	46
Şekil 4.2 Gruplara göre vaspin düzeyi	47



TABLOLAR DİZİNİ

Sayfa

Tablo 2.1. Diyabet tanı kriterleri.....	5
Tablo 2.2. T2DM ve kardiyovasküler hastalıkların ortak patofizyolojisi.....	14
Tablo 2.3. Bazı adipokinlerin sağlık ve hastalıktaki rolü.....	19
Tablo 3.1. Deney süresince sıçanlara verilen kontrol ve yüksek yağlı yemin diyet bileşimi.....	28
Tablo 4.1. 4 hafta boyunca sıçan başına tüketilen günlük yem miktarı ortalamaları.	35
Tablo 4.2. Sıçanların haftalara göre ağırlık ortalamaları	36
Tablo 4.3. Grupların haftalara göre ağırlık değişimi	38
Tablo 4.4. Sıçanların başlangıçtaki kan glukozu ölçüm sonuçları.....	39
Tablo 4.5. Sıçanların 1, 2 ve 3.haftalardaki kan glukozu ölçüm sonuçları	40
Tablo 4.6. Grupların haftalara göre kan glukozu değişimi	41
Tablo 4.7. Sıçanların 4. haftanın sonunda ölçülen biyokimyasal sonuçları.....	43
Tablo 4.8. Sıçanların 4.haftanın sonunda ölçülen irisin ve vaspın sonuçları.....	45
Tablo 4.9. İrisin ve vaspın hormonunun biyokimyasal parametrelerle ilişkisinin değerlendirilmesi.....	49
Tablo 4.10. Sıçanların tükettiği ortalama yem miktarının bazı biyokimyasal ölçümlerle ilişkisi	50
Tablo 4.11. Haftalara göre sıçanlardaki yem tüketimi ve vücut ağırlık artışı arasındaki ilişki.....	51
Tablo 4.12. Toplam yem tüketimi ve ağırlık artışının insülin, irisin ve vaspın ile ilişkisi	52

1. GİRİŞ

1.1. Kuramsal Yaklaşımlar ve Kapsam

Tip-2 diyabet (T2DM), görülme sıklığı tüm dünyada her geçen gün artan, karbonhidrat, lipid ve protein metabolizmasının düzensizliği ile karakterize ve pankreastaki β -hücrelerinin harabiyeti sonucu bozulmuş insülin sekresyonu ve dokulardaki insülin direncinden biri veya her ikisinin kombinasyonunun eşlik ettiği kronik ve metabolik bir hastalıktır. Bu hastalığın tarama ve tanı kriterleri uzun yıllardır hem klinik hem de laboratuvar parametreleri açısından Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) ve Amerikan Diyabet Birliği (ADA) verilerine göre belirlenmektedir (DeFronzo ve diğ. 2015) (Olokoba, Olusegun, ve Olokoba 2012). Son yıllarda, tip-2 diyabet vakalarında büyük bir artış meydana gelmiştir. Meydana gelen bu artıştan, düşük ve orta gelirli ülkeler, gelişmiş ülkelere kıyasla daha fazla etkilenmiştir. Cinsiyete göre de erkekler, kadınlara göre daha fazla etkilenmiştir (Kolb ve Martin 2017). Uluslararası Diyabet Federasyonu'nun (IDF) verilerine göre dünyada 463 milyon diyabetli insan bulunmaktadır. Ayrıca diyabetli bireylerin yaklaşık %91'lik kısmını tip-2 diyabetli bireyler oluşturmaktadır (IDF Atlas 9th edition, 2019) (P. Z. Zimmet 2017) (Einarson, Acs, Ludwig, ve Pantou 2018).

Tip-2 diyabet hem genetik hem de çevresel faktörlere bağlı olan kompleks bir hastalıktır. Diyabetin komplikasyonları temel olarak mikrovasküler komplikasyonlar (göz ve böbrek hastalıkları) ve makrovasküler komplikasyonlar (kardiyovasküler hastalıklar) olarak sınıflandırılabilir. Diyabet ve diyabetin sebep olduğu komplikasyonlar sebebiyle dünyada morbidite, mortalite sıklığının artışının yanında, sağlık harcamalarında da önemli artışlar yaşanmaktadır (DeFronzo ve diğ. 2015) (Zheng, Ley, ve Hu 2018) (De Rosa ve diğ. 2018).

Adipoz doku ürünleri olarak adlandırılan adipokinlerin, kronik endokrin ve metabolik hastalıklarda önemli bir rolü bulunmaktadır. Yağ dokusu, son yıllardaki çalışmalara kadar, tek fonksiyonunun trigliseritleri depolamak olan etkisiz bir enerji depolama dokusu olarak bilinirken, son zamanlarda elde edilen yeni verilerle birlikte aktif bir endokrin organa doğru evrilmiştir (Dutheil ve diğ. 2018) (Alipoor, Mohammad Hosseinzadeh, ve Hosseinzadeh-Attar 2018). Viseral adipoz doku

kitesinin artışı obezite başta olmak üzere insülin direnci, T2DM ve kardiyovasküler hastalık (KVH) gibi kronik hastalıklar ile ilişkilendirilmektedir (Hao ve diğ. 2016) (Einarson ve diğ. 2018).

Yağ dokudan salınan bir biyopeptit olan vaspin (visseral adipoz dokudan türetilmiş serin proteaz inhibitörü), ateroskleroz ve plak gelişimine karşı önemli bir rol oynayan bir adipokin olarak tanımlanmıştır (El-Lebedy, Ibrahim, ve Ashmawy 2018). Bu adipokin ilk kez Hida ve ark. tarafından Otsuka Long-Evans Tokushima yağlı sıçanın (OLETF) visseral adipoz dokusunda tanımlanmış ve serpin ailesinin bir üyesi olarak kabul edilmiştir (Weiner, Zieger, Pippel, ve Heiker 2018). Vaspin ekspresyonu, vücutta en fazla karaciğerde gerçekleşmektedir. Bunun yanında karaciğerden daha az olmakla birlikte yağ dokusu ve iskelet kasında da üretilmektedir (Escoté ve diğ. 2017) (Einarson ve diğ. 2018).

İrisin ise Boström ve ark. tarafından farelerde ve insanlarda 112 amino asitlik bir peptit yapısına sahip, egzersiz sonucunda vücuttaki miktarı iskelet kasında artan bir miyokin olarak tanımlanmıştır. İrisin, fibronektin genini içeren tip III domain 5 (FNDC5) gen bölgesi tarafından kodlanan tip I membran protein bölünmesinin bir ürünüdür (C. Zhang ve diğ. 2016) (Munoz, Del Socorro Camarillo Romero, ve De Jesus Garduno Garcia 2018). Bu miyokinin, sadece iskelet kasında değil aynı zamanda az miktarda da olsa adipoz doku ve karaciğerden de eksprese edildiği bilinmektedir (Polyzos ve diğ. 2018).

Yapılan çalışmalardan elde edilen sonuçlara göre, dolaşımdaki irisin ve vaspin seviyelerinin, tip-2 diyabet, obezite ve KVH gibi hastalıklar ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Literatürdeki çalışmalar incelendiğinde genel olarak tip-2 diyabetli bireylerde dolaşımdaki vaspin seviyeleri sağlıklı bireylere kıyasla daha yüksek (El-Lebedy ve diğ. 2018) (W. Yang ve diğ. 2017), irisin seviyeleri ise daha düşük (El-Lebedy ve diğ. 2018) (Alis ve diğ. 2014) bulunmuştur.

İrisin ve diyet örüntüsü ile ilgili yapılan çalışmalarda yüksek protein diyeti (Tastekin ve diğ. 2016), yüksek yağlı diyet ve kalori kısıtlaması irisin seviyesi ilişkili bulunmazken, 48 saatlik açlığın irisin seviyesini önemli ölçüde azalttığı bulunmuştur (Varela-Rodríguez ve diğ. 2016). Vaspin seviyeleri ve diyet örüntüsü ilişkisinde ise

omnivor ve vejeteryan iki grup ile yapılan bir çalışmada vaspin seviyeleri arasında anlamlı bir fark rapor edilmemiştir (Ambroszkiewicz ve diğ. 2018). Hem irisin hem de vaspinin diyet örüntüsü ile ilişkisini inceleyen çalışmalar çok sınırlı olup, bu alanda daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

1.2. Amaç ve Varsayımlar

Bu çalışma, tip-2 diyabetli sıçanlarda diyet örüntüsünün serum irisin ve vaspin seviyelerine olan etkisini saptamayı, literatürdeki bilgilerle birlikte tip-2 diyabetin irisin ve vaspin ile olan ilişkisini açıklamayı ve sağlıklı sıçanlarla karşılaştırmayı amaçlamaktadır.

Varsayımlar:

- Tip-2 diyabetli sıçanlarda irisin seviyeleri sağlıklı sıçanlara göre daha düşük, vaspin seviyeleri ise daha yüksektir.
- Vaspin ve irisinin dolaşımdaki miktarı beslenme durumu ve diyet örüntüsü ile değişir.
- Sıçanlara verilen diyetin örüntüsü tip-2 diyabet parametreleriyle ilişkilidir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Diabetes Mellitus

Diabetes mellitus, pankreastan köken alan bir hormon olan insülinin salgılanmasıyla ve periferik dokuları etkilemesiyle ilgili durumlardan biri veya her ikisinde gerçekleşen bir bozuklukla ilişkili olan, en önemli göstergesinin hiperglisemi olduğu, kronik ve kompleks bir hastalıktır (Zaccardi, Webb, Yates, ve Davies 2016) (Thomas ve Philipson 2015). Hastalık ADA tarafından, 1997 yılından itibaren pankreas β -hücrelerinde meydana gelen bozukluk sonucunda, mutlak insülin eksikliği sebebiyle meydana gelen Tip-1 diyabet (T1DM), pankreasta azalmış insülin sekresyonu varlığının yanında insülin direncinin daha baskın olduğu Tip-2 diyabet (T2DM) ve gestasyonel diyabet olarak sınıflandırılmaktadır. Bu sınıflamanın dışında enfeksiyon, endokrinopati, ilaç ve kimyasalların etkisi gibi bazı spesifik sebepler ile birlikte diyabet ortaya çıkmaktadır (Kharroubi 2015) (Petersmann ve diğ. 2018).

Diabetes mellitus, hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkeleri etkilemekte ve tüm dünyada yaygın olarak görülmekte olan, en önemli küresel sağlık sorunlarından biridir (P. Zimmet, Alberti, Magliano, ve Bennett 2016). Hastalığa bağlı olarak ortaya çıkan sağlık problemleri, komplikasyonları da hesaba katıldığında ciddi bir yük oluşturmaktadır. Uluslararası Diyabet Federasyonu'na göre (IDF), 2019 yılında, yaşayan 11 yetişkin bireyden birinin diyabetli olduğu belirlenmiştir (Zheng ve diğ. 2018).

2.1.1. Diabetes Mellitus Tanı Kriterleri

Diyabet tanısı koymak için gereken kriterler temel olarak kan şekeri seviyelerine dayanmaktadır. Bununla birlikte, glikolize hemoglobin (HbA1c) uzun süreli gliseminin değerlendirilmesi için tamamlayıcı bir ölçüt olarak bu kriterlere eklenmiştir (DeFronzo ve diğ. 2015).

Tablo 2.1. Diyabet tanı kriterleri (IDF Atlas 9th edition 2019)

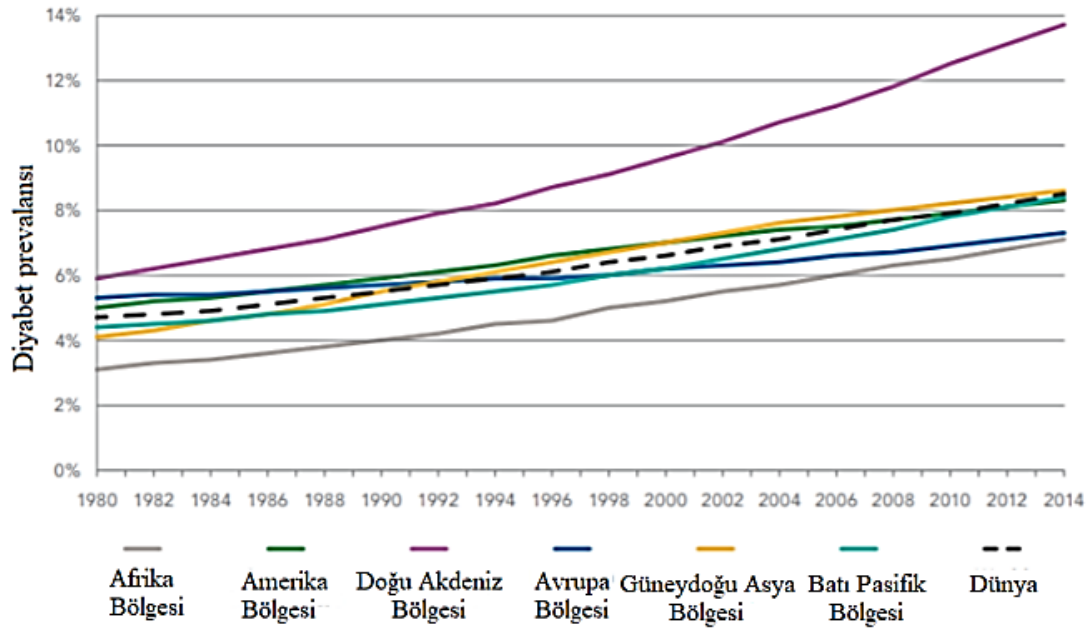
	Açlık Plazma Glukozu	Oral Glukoz Tolerans Testi (OGTT)	Rastgele Plazma Glukozu	HbA1c (%)
DİYABET TANI KRİTERİ	En az 8 saat öncesinde kalori alımı olmadan ≥ 7.0 mmol/L	75 g glukoz alımından 2 saat sonra kan şekeri ≥ 11.1 mmol/L	Günün herhangi bir saatinde, son öğünden bu yana geçen süreye bakılmaksızın kan şekeri ≥ 11.1 mmol/L	Yetişkinler için $\geq \%6,5$

2.2. Tip-2 Diyabet

Tip 2 diyabet, pankreastaki β -hücrelerinin fonksiyon bozukluğunu da içine almakla beraber, insülinin hedef aldığı organlardaki insülin duyarsızlığının neden olduğu, kısmi insülin eksikliği ile karakterize bir hastalıktır (Chatterjee, Khunti, ve Davies 2017).

2.2.1. Tip-2 Diyabet Epidemiyolojisi

1980 ve 2004 yılları arasında geçen süreçte, modern yaşam tarzının benimsenmesi, insan yaşamında önemli değişimlere sebep olmuştur. Bu değişim ile birlikte fiziksel aktivite azlığının getirisi olarak şişmanlığın küresel olarak artışı, şehirleşmenin ve yerleşik hayata geçişin hızlanması, süreç içerisinde gittikçe yaşanan bir popülasyonla birlikte tip 2 diyabetin görülme sıklığı ve yaygınlığı yaklaşık dört katına çıkmıştır (Chatterjee ve diğ. 2017) (Yaribeygi, Farrokhi, Butler, ve Sahebkar 2019). Uluslararası Diyabet Federasyonu, 2013 itibarıyla, dünya genelinde 20-70 yaş aralığında 382 milyon yetişkinde T2DM görüldüğünü ve hastalık prevalans yükünün %80'ini düşük ve orta gelirli ülkelerin üstlendiğini göstermiştir. Belirtilen bu sayının 2019 yılında 463 milyona ulaştığı, 2035 yılına gelindiğinde 592 milyona, 2040 yılında ise 642 milyona çıkacağı tahmin edilmektedir (IDF Atlas 9th edition 2019) (DeFronzo ve diğ. 2015) (Chatterjee ve diğ. 2017).



Şekil 2.1. 1980-2014 yılları arasında dünya genelinde diyabet prevalansı (Roglic 2016)

Ekonomisi gelişmekte olan ülkelerin diyabet oranları incelendiğinde bu hastalığın daha çok genç bireyleri etkilediği bildirilmektedir. Bunun yanında özellikle yoksul bireylerde diyabet ve komplikasyonları, etkili olurken morbidite ve mortalite oranlarının artması, sağlık harcamalarında da istikrarlı şekilde artışa sebep olmaktadır (Pradeepa ve Mohan 2017) (De Rosa ve diğ. 2018).

Tip-2 diyabetli bireyler, dünya üzerinde var olan tüm diyabetli bireylerin yaklaşık %90-95'ini oluşturmaktadır ("2. Classification and diagnosis of diabetes," 2015). Amerika Birleşik Devletleri'nde 2016 yılı itibariyle 23 milyon yetişkin bireye diyabet teşhisi konulduğu ve bu sayının 21 milyonluk kısmını tip-2 diyabetli bireylerin oluşturduğu bilinmektedir (Bullard ve diğ. 2018). Tip-2 diyabet prevalansı, Çin nüfusunda yaklaşık %11,6'da (Ma, Tsoi, Tam, ve Wong 2017), Birleşik Krallık ülkelerinde 3 milyon kişide (tüm diyabetlilerin %90,4'ü) (Holman, Young, ve Gadsby 2015), Almanya'da 6.7 milyon diyabetlinin %95'i (Jacobs ve diğ. 2017), Rusya'da genel popülasyonda %3,2, 20-79 yaş aralığında ise yaklaşık 5.9 milyon kişi (Dedov ve diğ. 2016) ve Türkiye nüfusunun %12,4'ü tip-2 diyabet (Kalkan ve Kılıçarslan 2019) olarak saptanmıştır.

2.2.2. Tip-2 Diyabet Patogenezi

Tip-2 diyabetin patogenezi birçok çevresel ve metabolik etkene dayanmaktadır. Bu sebeple de oldukça karmaşık bir durum oluşturmaktadır (Zou, Ye, Zou, ve Yu 2017). Vücutta tip-2 diyabet oluşturan mekanizmaların sebeplerinin tam olarak anlaşılabilmesi için öncelikle dolaşımdaki kan glukoz seviyesinin nasıl kontrol altında tutulduğunun, normal glisemik düzeylerin nasıl sağlandığının anlaşılması gerekmektedir. İnsülin, pankreasın Langerhans adacıkları tarafından salgılanan bir hormondur. Bu hormon, karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasının düzenlenmesiyle beraber vücutta kan glukozunun da düzenleyicisi olarak görev yapmaktadır. İnsülinin dolaşımdaki hareketi ve sekresyon miktarı arasındaki denge hastalığın patogenezi için önemli bir yer tutmaktadır (Stumvoll, Goldstein, ve Van Haeften 2005) (Wilcox 2005). Tip-2 diyabetli bireylerde glukoz homeostazı, hem pankreastaki insülin sekresyonunun azalmış olması nedeniyle hem de kas, karaciğer ve adipositler gibi hücre ve dokularda gelişen insülin direnciyle birlikte bozulmaktadır (DeFronzo 2004).

İnsülin direnci temel olarak, insüline bağımlı ve duyarlı olan hücrelerde gerçekleşen, metabolik substrat olarak kullanılan glukozun hücre içine alınması ve kullanılması ile ilgili yeteneğin yitirilmesi olarak tanımlanabilmektedir (Yaribeygi ve diğ. 2019). Bu durumda dolaşımda kalmaya devam eden glukoz, tip-2 diyabetin karakteristik bir özelliği olan hiperglisemiyi oluşturmaktadır. Bu olay, iskelet kası, karaciğer ve daha birçok dokuda meydana gelebilmektedir (Pandey, Chawla, ve Guchhait 2015). Glukozun hücre içerisine alınmaması, pankreas tarafından daha yüksek düzeyde insülin sekresyonu ile sonuçlanmaktadır. Dolayısıyla kandaki glukoz seviyesini düşürmek amacıyla dolaşımda yüksek insülin seviyesine sahip bireylerin insüline dirençli oldukları kabul edilmektedir (Petersen ve Shulman 2018).

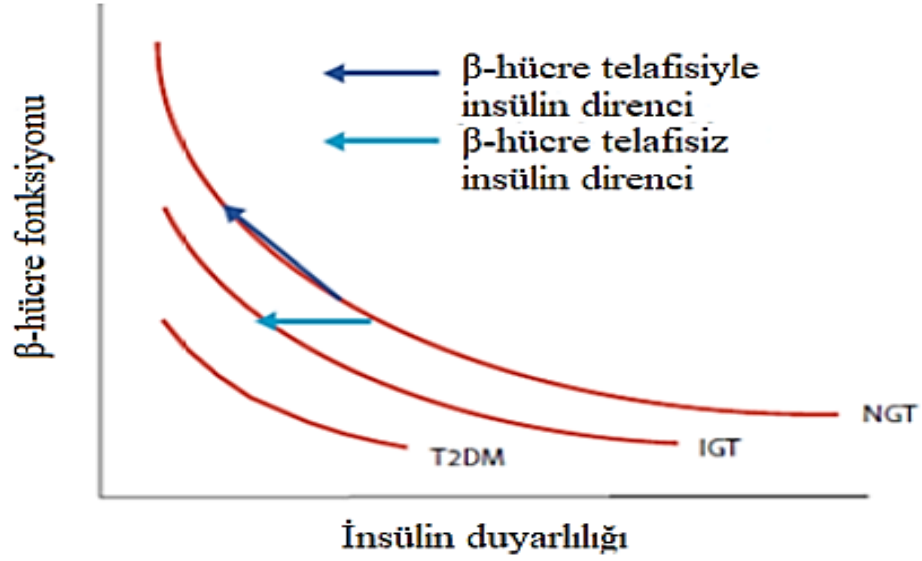
Tip-2 diyabet çevresel ve genetik faktörleri de içine alan çok faktörlü bir hastalıktır. Bu faktörlerin sonucunda meydana gelen patofizyolojik değişiklikler sonucunda kan glukozunun normal seviyelerde tutulması zorlaşmakta ve hiperglisemi meydana gelmektedir. Hiperglisemi ise diyabetin mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlarına sebep olabilmektedir (DeFronzo ve diğ. 2015).

Vücutta insülin eksikliğinden veya insülin direncinden dolayı açığa çıkan bazı bozukluklar, doku veya organların hem fizyolojik özellikleriyle hem de insüline olan bağımlılık dereceleriyle yakından ilişkilidir. Örneğin, kas dokusu vücutta gerçekleşen insülin aracılı glukoz alımının tamamının %60-70'inden sorumluyken, adipoz doku ise sadece %10'undan sorumludur (Wilcox 2005).

Hücre kültüründe yapılan çalışmalar insülin reseptörü, insülin reseptör substratı proteinleri (IRS), fosfoinositid 3-kinaz (PI3K), fosfoinositid bağımlı kinaz 1 (PDK1) ve protein kinaz Akt'nin içinde bulunduğu bir sinyal yolağının insülin faaliyetlerinin gerçekleşmesi için önemli bir rolü olduğunu göstermiştir (Kasuga, 2006). IRS, insülinin önemli metabolik etkilerini göstermesi için anahtar bir rol üstlenen moleküller olarak bilinmektedir. İnsanlarda genel olarak IRS-1 ve IRS-2 adı verilen iki insülin substrat proteini üretilmektedir. Sadece IRS-1 proteini inaktive olan farelerin kas ve yağ dokularında artmış kan glukozu seviyesi ve tip-2 diyabet durumu tespit edilmiştir. IRS-2 proteininin inaktive edildiği farelerde ise β -hücre fonksiyon bozukluğu ile birlikte şiddetli insülin direnci geliştiği gözlenmiştir. İnsanlarda ise IRS-1'in mutasyonu nadir olarak görülmekte ve insülin direnciyle ilişkilendirilmektedir (Lavin, White, ve Brazil 2016) (Saini 2010).

Pankreasın β -hücrelerinde meydana gelen insülin sekresyonu miktarının azalması durumu, tip-1 diyabetin patogenezinde yer aldığı gibi tip-2 diyabetin patogenezinde de yer almaktadır. İnsülin direnci nedeniyle dolaşımda artmış kan glukozunu düşürmek için β -hücrelerinden normal düzeyin çok üzerinde insülin salgılanmaktadır. Pankreasın yaşam boyu salgıladığı insülin miktarı sınırsız olmadığı için insülin sekresyon düzeyi bir süre sonra azalmaktadır (Pandey ve diğ. 2015).

Şekil 2.2'de gösterilen β -hücre fonksiyonu ile insülin duyarlılığı arasındaki ilişki, β -hücrelerindeki fonksiyon bozukluğunun tip-2 diyabetin patogenezinde ne kadar önemli bir gösterge olduğunu ispatlamaktadır (Stumvoll ve diğ. 2005).



NGT: Normal glukoz toleransı, IGT: Bozulmuş glukoz toleransı, T2DM: Tip 2 diyabet

Şekil 2.2. Beta hücre fonksiyonu ile insülin duyarlılığı arasındaki hiperbolik ilişki (Stumvoll ve diğ. 2005).

2.2.3. Tip-2 Diyabet Risk Faktörleri

Böbrek, göz ve kalp gibi organların yanında vasküler sisteme de ciddi zararlar verebilen tip-2 diyabetin hastalık riskleri, çevresel ve genetik faktörlere maruz kalınmasıyla ilişkilendirilebilmektedir. Bu faktörler hastalığı hemen hemen aynı derecede etkilemektedir. İnsülin direncinin; genetik faktörler, obezite, yerleşik yaşam tarzı ve yaşlanma gibi faktörlerle ilişkili olduğu bilinmektedir. Yüksek enerji içeriği olan besinlerin tüketiminin yanında yapılan fiziksel aktivitenin azlığı sonucunda obezite gelişmekte ve bu da T2DM'yi tetiklemektedir (Dendup, Feng, Clingan, ve Astell-Burt 2018) (Hussain, Claussen, Ramachandran, ve Williams 2007).

Tip-2 diyabet oluşumunda ve bu hastalığın kompleks bir hastalık olarak adlandırılmasında genetik ve çevresel faktörler kadar biyolojik ve davranışsal etkenlerde önemli bir rol oynamaktadır. Sosyoekonomik durumun birey üzerindeki etkisi ve demografik koşulların, literatürdeki kanıtlar incelendiğinde tip-2 diyabetin belirteçlerinden olduğu kabul edilmektedir (Dendup, Feng, Clingan, ve Astell-Burt 2018) (E. D. Dimova, Mohan, Swanson, ve Evans 2017). Diyet örüntüsü, içeriği ve sedanter yaşam tarzının benimsenmesi de tip-2 diyabetin risk faktörleri arasında

önemli bir yer tutmaktadır (N. Zhang ve diğ. 2017). Tip-2 diyabet oluşumundaki risk faktörleri, temel olarak değiştirilebilir ve değiştirilemez faktörler olarak iki grupta sınıflandırılmaktadır. Obezite, alkol ve fiziksel inaktivite değiştirilebilir risk faktörleri, yaş, etnik köken ve aile öyküsü değiştirilemez risk faktörleri içerisinde yer almaktadır. Bu iki gruptaki faktörler birbirleriyle yakından ilişkilidir (Gudjinu ve Sarfo 2017) (Aravinda 2019).

Cinsiyet de tip-2 diyabet için bir risk faktörü olarak kabul edilebilmektedir. 2013 yılında dünya genelinde tip-2 diyabet vakaları cinsiyetlere göre karşılaştırıldığında erkeklerde kadınlara göre 14 milyon daha fazla kişinin hastalığa yakalandığı görülmüştür (Kautzky-Willer, Harreiter, ve Pacini 2016). Tip-2 diyabetten erkeklerin daha fazla etkileniyor olması, hastalığın diğer risk faktörleriyle ilişkili görüldüğü için dolaylı risk faktörü olarak değerlendirilebilir. Erkeklerde kadınlara kıyasla daha yüksek sigara içme prevalansının görülmesi veya erkeklerdeki vücut kütle indeksinin (VKİ) arasındaki, cinsiyetler arasındaki ayrımı açıklamaktadır (Zhou ve diğ. 2016).

Psikolojik faktörlerin de tip-2 diyabet gelişiminde rol oynayabileceği bilinmektedir (Toshihiro ve diğ. 2008). Depresyon gibi psikolojik bozuklukların dolaylı olarak bazı metabolik faktörleri etkileyerek tip-2 diyabet için risk faktörü oluşturabileceği (Schmitz ve diğ. 2016), bunun yanında fizyolojik stresin kronikleşmesi sonucunda tip-2 diyabetin tetiklenebileceği belirtilmiştir (Kelly ve Ismail 2015). Strese bağlı olarak otonom sinir sisteminde oluşan bir sempatik aktivasyon, yüksek kan basıncı ile birlikte tip-2 diyabet için risk teşkil etmektedir (Hackett ve Steptoe 2017).

2.2.4. Tip-2 Diyabetin Komplikasyonları

Tip-2 diyabet, mikrovasküler ve makrovasküler adı verilen iki tip komplikasyonu içinde barındıran kompleks, kronik bir hastalıktır. Tip-2 diyabetin komplikasyonları, hastalık iyi şekilde yönetilemediğinde yani kan glukozunun sürekli olarak yüksek düzeyde seyretmesi sonucunda meydana gelebilmektedir (Zhao, Shu, Huang, Wang, ve Song 2019) (Dodds 2017). Mikrovasküler komplikasyonlar ile makrovasküler komplikasyonlar arasındaki temel ayrım, mikrovasküler

komplasyonların makrovasküler komplasyonlara göre görece olarak daha küçük kan damarlarını etkilemesinden ileri gelmektedir (Alaboud ve diğ. 2016). Bu komplasyonlar, bireylerin sağlığını daha da olumsuz etkilemekte ve yaşam kalitesini azaltmaktadır. Ayrıca, sağlık harcamalarının da artışına sebep olmaktadır (Vaidya, Gangan, ve Sheehan 2015). Diyabet komplasyonlarının patogenezi, mikrovasküler ve makrovasküler komplasyonların bireylere göre nasıl şekillendiği konusu hala belirsizliğini korumaktadır (Zhao ve diğ. 2019). Geçmişte mikrovasküler ve makrovasküler komplasyonlar patofizyolojik olarak ayrı olarak kategorize edilmiştir ancak günümüzdeki klinik çalışmalardan elde edilen sonuçlar bu iki durumun arasında ortak bir patofizyolojik mekanizmanın varlığını işaret etmektedir (Bartman ve diğ. 2017).

Diyabetli bireylerde oluşan komplasyonlar üzerinde tıbbi beslenme tedavisinin en az medikal tedavinin sağladığı etki kadar faydalı olduğu bilinmektedir. Hastalık oluşumundan önce, tıbbi beslenme tedavisinin ana amacı öncelikle bireyi diyabetten korumaktır ancak hastalık oluştuğu takdirde komplasyonların önlenmesi veya geciktirilmesi, makrovasküler komplasyon riskinin azaltılması, lipit profillerini optimum seviyede tutulması ve kan basıncının kontrol altında tutulması için önemli bir rol üstlenmektedir (Khazrai ve diğ. 2019) (Franz ve diğ. 2002).

2.2.4.1. Mikrovasküler Komplasyonlar

Mikrovasküler komplasyonlar, diyabetik nefropati, nöropati ve retinopatyi içinde barındıran ve uzun bir süreç isteyen komplasyonlardır (Zhao ve diğ. 2019) (Alaboud ve diğ. 2016). Bu tip komplasyonlar, öncelikli olarak tip-2 diyabetli bireylerin göz, böbrek ve sinir dokularını etkilemektedir. Ayrıca, komplasyonların bazı spesifik etkileri, hastalığın ciddiyeti ve sürecinin uzaması konusunda bazı ipuçları vermektedir (Jackson, le Roux, ve Docherty 2014).

Tip-2 diyabetlilerde mikrovasküler komplasyonların görülme sıklığı geniş bir popülasyona yayılmıştır. Ayrıca bu komplasyonlara neden olan risk faktörlerinin daha önceden belirlenmesinin, körlüğün, böbrek hastalıklarının ve diyabetik ayak ülserinin önlenmesi açısından kıymetli olduğu bildirilmiştir. Bunun yanında, tip-2 diyabetlilerde hipergliseminin kontrol altına alınamaması durumunda mikrovasküler

komplasyonların görölme oranının arttığı rapor edilmiştir (Khanam, Hoque, Begum, Habib, ve Latif 2017). HbA1c seviyeleriyle mikrovasküler komplasyonlar arasındaki ilişkiyi araştıran Birleşik Krallık Prospektif Diyabet Çalışması (UKPDS), bu iki durum arasında anlamlı ilişki olduğunu göstermektedir. Çalışmada, ortalama 10 yıl boyunca takip edilen bireylerin HbA1c düzeyinde gerçekleşen %1'lik bir azalmanın bile mikrovasküler komplasyonları %37 oranında azalttığı belirtilmektedir (Stolar 2010). Ayrıca tip-2 diyabetin sebep olduğu mikrovasküler etkilerin, kardiyovasküler hastalık risk faktörlerinden bağımsız olarak kardiyovasküler hastalık sebepli ölüm riskini arttırdığı bilinmektedir (Mohammedi ve diğ. 2017).

2.2.4.2. Makrovasküler Komplasyonlar

Makrovasküler komplasyonlar, arterlerde meydana gelen daralmayla ilişkili olarak kalp, beyin gibi hayati organlarla birlikte çeşitli organlara kan akışının azalması sonucu oluşmaktadır (Alaboud ve diğ. 2016). Tip-2 diyabete bağılı olarak gelişen makrovasküler komplasyonlar, hipertansiyon, miyokard enfarktüsü (MI), konjestif kalp yetmezliği, inme, iskemik kalp hastalığı, geçici iskemik atak gibi daha çok kalp ile ilişkili komplasyonları içine almaktadır (Vaidya ve diğ. 2015) (Papa ve diğ. 2013). Ayrıca, aterosklerozis tip-2 diyabetli bireylerde yaygın görülen bir komplasyon olmasının yanında koroner arter hastalığına yol açma olasılığından dolayı da hastalık sürecinde takip edilmesi gereken bir faktör olarak kabul edilmektedir (Dodds 2017). Makrovasküler komplasyonlar, tip-2 diyabet hastalığı süresince sağlık harcamalarının en önemli kısmını oluşturması sebebiyle de önem arz etmektedir (Papa ve diğ. 2013).

2.3. Tip-2 Diyabet ve Kardiyovasküler Hastalıklar

Dünya Sağlık Örgütü 2008 yılı verileri incelendiğinde, dünyadaki 18,3 milyon ölümün kardiyovasküler hastalık ve tip-2 diyabet nedeniyle gerçekleştiği görülmektedir. Diyabeti olan bireylerde en yaygın ölüm sebebi kardiyovasküler hastalıklardır ve KVH'nın bu ölümlerin yaklaşık %70'inden sorumlu olduğu bilinmektedir. Meyve ve sebze tüketiminin azlığı, artmış tuz tüketimi, tam tahıllı besinlerin ve balık tüketiminin yeterli olmamasının yanında sağlıksız beslenme alışkanlıklarının artışı ve fiziksel aktivitenin azlığı küresel hastalık yüküne önemli bir

katkıda bulunmaktadır (England, Andrews, Jago, ve Thompson 2015) (Szuszkiewicz-Garcia ve Davidso 2014).

Diyabetli yetişkinlerin hastalık öyküsü, diyabeti olmayanlar ile karşılaştırıldığında KVH prevalansının daha yüksek olduğu görülmüştür. Bireylere diyabet teşhisi koymaksızın yalnızca kan glukozunun artışı bile KVH riski ile ilişkili olarak görülmektedir. Bunun yanında KVH risk faktörleri içerisinde kabul edilen dislipidemi, hipertansiyon ve obezite gibi durumlarda T2DM riskini arttırabilmektedir (Einarson ve diğ. 2018) (De Rosa ve diğ. 2018).

Tip-2 diyabetik hastalarda, benzer yaşlardaki diyabetik olmayanlara göre yüksek KVH mortalite riski taşıdığı bilinmektedir. İnme, miyokard infarktüsü (MI), anjina pectoris gibi kardiyovasküler hastalıklar, tip-2 diyabet hastalarında en az iki kat daha sık görülmektedir. Glisemik kontrolün sağlanması, T2DM'nin yönetilmesindeki en önemli ilkedir. Bu ilkenin, tip-1 diyabetli kişilerde komplikasyonlara ve KVH'a karşı koruma sağlamak için kritik öneme sahip olduğu bilinse de kardiyovasküler riski azaltmadaki rolü T2DM'li kişilerde hala belirsizliğini korumaktadır. T2DM risk faktörlerinin genişliği sebebiyle bu hastalığa sahip bireylerde makrovasküler komplikasyonların önlenmesinde en etkili yaklaşım yolunun, çoklu risk faktörlerini azaltmadan (glisemik kontrol, sigara bırakma, diyet, egzersiz, kan basıncı kontrolü, dislipidemi tedavisi) geçtiği tahmin edilmektedir (Einarson ve diğ. 2018) (Laakso 2010).

Diyabetli bireylerde KVH riskini arttıran çok sayıda patofizyolojik mekanizma ve bunların birbirleri arasında karmaşık bir etkileşim bulunmaktadır. Bu mekanizmalar aşağıdaki gibi gruplandırılmaktadır:

- 1) Glukoz homeostazındaki düzensizliklerin sebep olduğu kardiyovasküler etkiler,
- 2) Diyabet ve KVH'ın patogenezinin altında yatan ortak mekanizmalar,
- 3) T2DM ile ilişkili diğer kardiyovasküler risk faktörlerinin (hipertansiyon ve hiperlipidemi) katkıda bulunması,
- 4) Genetik faktörler,
- 5) Apoptoz (Oktay ve diğ. 2018).

Tablo 2.2. T2DM ve kardiyovasküler hastalıkların ortak patofizyolojisi (De Rosa ve diğ. 2018)

Durum	Açıklama
İnsülin Direnci	T2DM ve KVH'nin en önemli öncüllerinden biri olarak kabul edilmektedir.
İnflamasyon	İnsülin direnci, iltihaplanma ve KVH arasında güçlü bir ilişki bulunmaktadır.
Oksidatif Stres	Kronik oksidatif stres insülin direnci, T2DM ve KVH'nin patogeneziye katkıda bulunmaktadır.
Hiperkoagülabilite	T2DM ve KVH'a sahip bireylerde trombosit aktivasyonu ve pıhtılaşma faktörlerinin artmış aktivitesi rapor edilmiştir.
Yüksek Kan Basıncı	Hipertansiyon, T2DM ve KVH riski arasında pozitif bir ilişki vardır.
Dislipidemi	Diyabetik bireylerde artmış kardiyovasküler riskin önemli bir bağlantısıdır.
Obezite	T2DM ve KVH için majör bir risk faktörüdür.

2.4. Adipoz Doku ve Adipositler

Enerji dengesinin sağlanması için vücutta birçok hormon ve biyolojik amin rol almaktadır. Ancak adipoz doku, vücuda alınan yüksek miktardaki enerjinin hem depolanması ve hem de uzun süreli açlık esnasında bu enerjinin diğer dokularda kullanılmasını sağlaması açısından majör bir görev üstlenmektedir (Reilly ve Saltiel 2017) (Blüher 2016). Adipoz doku, memelilerde mezodermal hücrelerden gelişmektedir ve bu gelişim doğumdan önce gerçekleşmektedir. Ayrıca, bu hücreler vücuttaki çeşitli organlarda, farklı fizyolojik ve anatomik pozisyonlarda bulunmaktadır (McNamara ve Huber 2018). İçeriğinde kan hücreleri, fibroblastlar, makrofajlar gibi birçok farklı hücre çeşidini barındırmasına karşın yağ dokusunu oluşturan ana hücre tipi olgun adipositlerdir (Sarjeant ve Stephens 2012).

20. yüzyılın başlarında, memelilerde bulunan adipoz dokusunun bağ dokusundan oluşan bir organ olduğu saptanmıştır. Bu organın tek görevinin vücuda alınan enerjiyi yağ olarak depolamak ve gerektiğinde salıvermek olduğu bildirilmiştir. Bunun aksine, son birkaç on yıldaki artan kanıtlar, adipoz dokunun farklı işlevlere de

sahip olduğunu göstermiştir. Adipoz dokunun enerji depolanması ve salıverilmesinin dışında aynı zamanda endokrin, parakrin ve otokrin sinyalleriyle enerji homeostazına katıldığı kanıtlanmıştır. Ancak, bu dokunun enerji metabolizması ve hastalıklardaki önemli rolü bilinmesine rağmen, özellikle in vivo oluşum ve fonksiyonlarına yön veren mekanizmalar henüz tam olarak netlik kazanmamıştır (Church, Horowitz, ve Rodeheffe 2012) (Coelho, Oliveira, ve Fernandes 2013).

Adipoz dokuyu oluşturan adipositler, alınan fazladan enerjiyi triaçilgliserol formunda depolamakta ve yağ asitlerine dönüştürebilmektedir. Enerji alımının sürekli olarak enerji harcamalarını aştığı durumlarda obezite hastalığı ortaya çıkmaktadır. Bunun sonucunda ise adipositlerde hem hipertrofi hem de hiperplazi gerçekleşmektedir. Enerji fazlalığının aksine, enerji azlığı durumunda da adipositler kendini koşullara adapte edebilme yeteneği gösterebilmektedir. Bunun yanında adipositler, beslenme davranışı, insülin duyarlılığı ve sekresyonu, üreme ve bağışıklık gibi fonksiyonlar üzerinde etkisi olan çok çeşitli düzenleyici faktörler salgılamaktadır (Sun, Kusminski, ve Scherer 2011) (Otto ve Lan 2005).

Vücutta hayati öneme sahip organları etkileyen bazı kritik hastalıklarda, adipoz dokunun morfolojik, metabolik ve fizyolojik fonksiyonlarının değişmesiyle beraber, glukoz ve lipit depolama kapasitesinin, hücre boyutunun ve sayısının değişebildiği gösterilmiştir. Memelilerde, görünüşleri arasında farklılık olan ve fonksiyon itibarıyla de birbirinden farklı rollere sahip, beyaz ve kahverengi olarak adlandırılan iki farklı tipte adiposit çeşidi bulunmaktadır (Alipoor ve diğ. 2018) (Coelho ve diğ. 2013).

2.4.1. Beyaz Adiposit

Kökenini mezenkimal dokudan alan beyaz yağ dokusu (WAT), memelilerdeki en önemli enerji kaynağıdır. Bunun yanında çevresel sıcaklık değişimlerinin ve travmanın izolasyonunda rol oynamaktadır (Bolsoni-Lopes ve Alonso-Vale 2015) (Oller Do Nascimento, Ribeiro, ve Oyama 2009).

Memeliler, kuşlar, sürüngenler başta olmak üzere bazı omurgalılarda beyaz yağ dokusu (WAT), enerji depolama görevini yağları tek damlacık şeklinde depolayarak gerçekleştirmektedir. WAT, genel olarak subkutan beyaz yağ doku (SWAT) ve visseral beyaz yağ doku (VWAT) adı verilen iki farklı yağ deposundan oluşmaktadır.

Bu iki beyaz adiposit tipinin vücuttaki oranlarının değişimi, obezite varlığında bazı metabolik bozuklukları da tetiklemektedir (Thyagarajan ve Foste 2017) (Church ve diğ. 2012).

Çoğunluğunu insülinin oluşturduğu farklı uyarıcılar, beyaz adipositleri uyarak lipogenezise sebep olmaktadır ve trigliseritlerin depolanması sağlanmaktadır. Enerji yetersizliğinde, bu trigliserit depoları uyarılarak lipolizis gerçekleşmekte ve serbest yağ asitleri dolaşıma katılmaktadır. Besinlerden alınan enerjinin artışı, WAT boyutlarını arttırmakta ve toplam vücut kütlelerinin de artmasına neden olmaktadır (Spalding ve diğ. 2017) (Fenzl ve Kiefer 2014) (Demirci ve diğ. 2017).

Artan adiposit boyutu sonucunda obezite gelişmektedir. Obezite de hem insülin direnci hem de bozulmuş adipogenezle ilişkili olmasının yanında (Acosta ve diğ. 2016) adipoz doku içindeki T ve B hücrelerinin, makrofajların aktivasyonuna sebep olmakta ve doğrudan lokal ve sistemik inflamasyonu arttırmaktadır. Sistemik inflamasyon artışı ise, obezite, KVH, karaciğer hastalığı, dislipidemi, T2DM, hipertansiyon, metabolik sendrom ve artmış karsinogenez gibi birçok hastalık grubu arasında oluşabilecek çoklu patojenik mekanizmalara aracılık etmektedir (Palou, Picó, ve Luisa Bonet 2013) (Xiang ve diğ. 2017) (Berg ve Scherer 2005).

2.4.2. Kahverengi Adiposit

Erişkinlerde toplam yağ kütlelerinin ~%4.3'ünü oluşturan kahverengi yağ dokusu (BAT), ağırlıklı olarak interskapular, supraklaviküler, derin servikal ve mediastinal bölgede bulunmaktadır (Oikonomou ve Antoniadis 2019) (Cinti 2018). Kahverengi adipositlerin çapı, ortalama büyüklükte kabul edilmesine rağmen beyaz adipoz dokudaki adipositlerden daha küçük görünmektedir. Beyaz adipositlerden farklı olarak birden fazla miktarda lipid damlacığı depolayabilmekte ayrıca bol miktarda sitoplazma, küresel şekilde bir çekirdek ve çok sayıda mitokondriden meydana gelmektedir. Kahverengi yağ dokusunun, beyaz yağ dokuya benzer olarak lipid depolama görevi bulunmaktadır ancak farklı olarak depolanan enerjiyi, yağ asitlerini okside ederek ısı biçiminde dağıtım işlevini gerçekleştirmektedir (Zwick, Guerrero-Juarez, Horsley, ve Plikus 2018) (Coelho ve diğ. 2013).

İnsanlardaki BAT'ın hacimsel olarak küçük bir bölümü soğuğa maruz kalma ile uyarılmaktadır. Ayrıca, VKİ düzeyi 30 ve üzerinde olan erkeklerin, normal ağırlıktaki erkeklere göre BAT aktivasyonunun önemli ölçüde düşük olduğu gösterilmiştir. Bu, insanlarda adipoz doku esmerleşmesi için umut verici bir terapötik potansiyel ortaya koymaktadır (Oikonomou ve Antoniadis 2019).

BAT, çok sayıda β adrenerjik reseptör bulundurması sayesinde soğuk tarafından uyarılan lipolizi gerçekleştirmektedir. Kahverengi adipoz dokudaki β adrenerjik sinyalizasyon ile ayrıştırma proteini 1'in (UCP-1) ekspresyonunu teşvik etmektedir. Mitokondriyal genleri stimüle eden peroksizom proliferatör-aktif reseptör- γ (PPAR γ) koaktivatör-1 α (PGC-1 α) ekspresyon yoğunluğu da göz önüne alındığında bu dokunun beyaz adipositlerden nasıl ayrıştığı anlaşılmaktadır. UCP-1'in tanımlanmasından sonra bu proteinin, kahverengi adipositlerdeki termogenez mekanizmasıyla ilişkisi doğrudan gösterilmiştir. Soğuk şartlarda artan UCP-1 ekspresyonu, kahverengi adipoz dokuyu uyarmakta ve mitokondriyal ısı üretimini gerçekleştirmek amacıyla lipit alımını arttırmaktadır (Demirci ve diğ. 2017) (Cui ve Chen 2017) (Ricquier 2017).

Kahverengi adipositler, soğuk gibi etmenlerle birlikte kahverengi yağ dokusu dışında, aynı zamanda beyaz yağ dokusunu da etkilemektedir. Bu olay literatürde 'browning' (esmerleşme, kahverengileşme) olarak tanımlanmaktadır (Fenzl ve Kiefer 2014) (Bargut, Souza-Mello, Aguila, ve Mandarim-De-Lacerda 2017). Beyaz adipoz dokuda artan UCP-1 ekspresyonu, aynı zamanda esmerleşme sürecinin bir belirtisi olarak kabul edilmektedir (Hu ve Christian 2017). WAT esmerleşmesinin oluşabilmesi için, soğuk şartların yanında birçok hormonal ve çevresel faktör etkin rol oynamaktadır. Bu duruma örnek olarak, egzersiz uygulamasının WAT esmerleşmesini uyardığı ve bunun sonucunda enerji harcanmasını arttırdığı bildirilmiştir (Cui ve Chen 2017).

Bazı çalışmalar, BAT aktivitesi ile obezite ve tip-2 diyabet arasında bir ilişkinin olduğunu ve bu ilişkinin ters orantılı olduğunu göstermiştir (Lidell, Betz, ve Enerbäck 2014). Vücut kitle indeksi ile BAT aktivitesinin arasında zıt bir ilişkinin bulunması, BAT'ın vücuttaki enerji dengesi üzerindeki rolü ile açıklanmış ve bu rol özellikle aşırı beslenmeye karşı bir cevap olarak değerlendirilmiştir. Obezite

hastalığının, fare modellerinde kısmen gösterilmiş olan bozulmuş BAT aktivitesi tarafından yönetildiği ile ilgili sorular henüz netlik kazanmamıştır (Ravussin ve Galgani 2011).

2.5. Adipokinler

Adipoz doku, adipokinler adı verilen biyoaktif peptidleri salgılamakta ve bu yolla hem lokal (otokrin / parakrin) hem de sistemik (endokrin) düzeyde etki göstermektedir. Bu etkiyle birlikte inflamatuvar ve immün yanıtta, glukoz, lipid ve iştah metabolizmasına katkıda bulunmaktadır (Unamuno ve diğ. 2018) (Kershaw ve Flier 2004). Bunun dışında adipokinler, hücrelerin kendi aralarında etkileşim kurup birbirleri arasındaki haberleşmenin sağlanması için önem arz eden proteinleri tanımlamak amacıyla da kullanılmaktadır (Demirci ve diğ. 2017).

Adipositler tarafından salınan adipokinler, önemli fizyolojik olaylarda rol oynadıkları için adiposit oluşumunu ve sayısını etkileyen faktörlerin anlaşılması önemli bir hale gelmektedir. Adipokinlerin önemli bir kısmının ekspresyon seviyelerinin obezite varlığında oldukça değiştiği bilinmektedir. Örnek olarak, leptin ve adiponektin gibi adipokinlerin ekspresyonları, adipoz doku kütlesiyle doğrudan ilişkilidir ve adipoz doku kütlesi, insülin direnci gelişiminde kritik bir role sahiptir. İnsülin direnci de diyabet ve kardiyovasküler hastalıklar ile ilişkili çeşitli metabolik fonksiyonlar arasında önemli bir patolojik bağlantı kurmaktadır (Church ve diğ. 2012) (Jian ve diğ. 2014).

İnsan vücudunda bulunan adipokinlerinin tamamı hala tamamen karakterize edilmemiştir ancak yağ dokusunun en az 615 adet bilinen potansiyel salgı proteini kaynağı olduğu açık bir şekilde ortaya çıkarılmıştır (Fasshauer ve Blüher 2015) (Mechanick, Zhao, ve Garvey 2016).

Beyaz yağ dokusu tarafından salgılanan adipokinler, metabolizmada çok çeşitli görevleri gerçekleştirmektedir (Giralt, Cereijo, ve Villarroya 2015). Bu görevler enerji dengesi (leptin, adiponektin), insülin direnci gelişimi ve ilerlemesi (tümör nekrozis faktör- α (TNF- α), resistin), insülin duyarlılığı (adiponektin, resistin), insülin sekresyonu (nesfatin-1), kan basıncı (apelin ve anjiyotensinojen), klasik sitokinler ve

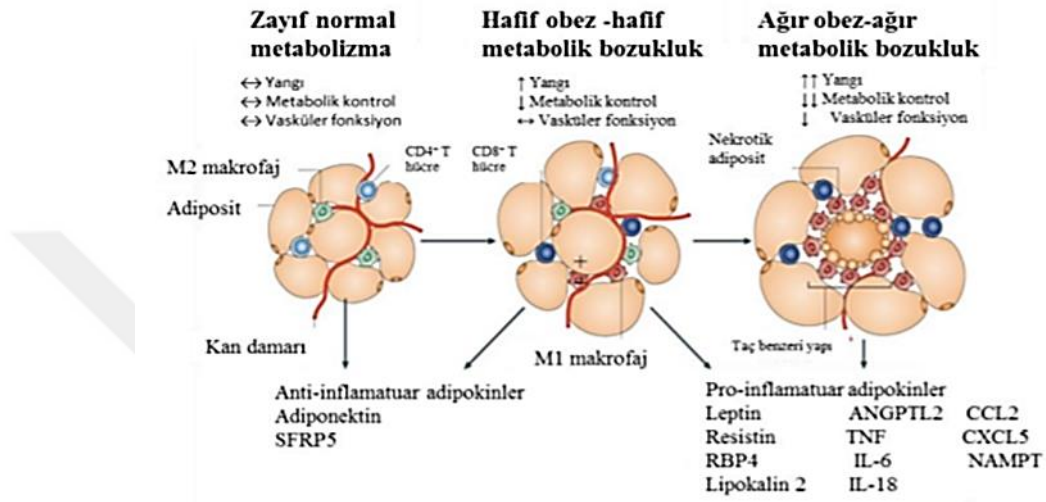
inflamasyon (TNF- α , interlökin-6), vasküler hemostaz (plazminojen aktivatör inhibitörü-1 ve anjiyotensinojen) gibi birçok metabolik süreci içermektedir (Bilir ve diğ. 2016) (Oller Do Nascimento ve diğ. 2009).

Tablo 2.3. Bazı adipokinlerin sağlık ve hastalıktaki rolü (Fasshauer ve Blüher 2015)

Adipokin	Ana Etkileri
Adiponektin	İnsülin duyarlılığını artırır; antidiyabetik, antiaterojenik ve antiinflamatuvar etkileri vardır.
Anjiyopoyetin benzeri protein-8	Pankreas beta hücre proliferasyonunu teşvik eder; glukoz toleransını artırır.
Apelin	İnsülin salgılanmasını inhibe eder.
BMP-7	Kahverengi adipogenezi uyarır; yiyecek alımını azaltır, enerji harcamalarını artırır.
FGF-21	Adipositlere glukoz alımını uyarır; termojenezi, enerji harcamasını ve yağ kullanımını artırır; glukoz ve lipid metabolizmasını geliştirir.
Leptin	Doygunluk sinyali; iştahı, yiyecek alımını, lokomotor aktivitesini, enerji harcamasını, doğurganlığı ve diğer işlemleri düzenler.
Nesfatin-1	Beta hücreleri üzerinde doğrudan glukozla bağlı insülinotropik etkisi vardır.
Omentin	Anti inflamatuvar ve insülin duyarlılığı etkisi vardır.
Resistin	Obezite, insülin direnci ve inflamasyonla ilişkilidir.
Vaspin	Yiyecek alımını azaltır, hiperglisemiye iyileştirir.

İnsülin direnci, hiperlipidemi, metabolik sendrom veya ateroskleroz gibi hastalıklar obeziteye bağlı olarak görülmektedir. Ayrıca, bu hastalıklara düşük dereceli olarak nitelendirilen ancak kronik seyirli bir iltihaplanma durumu eşlik etmektedir. Obezite ve T2DM arasındaki patofizyolojik ilişki hala net olarak açıklanamamaktadır ancak bazı adipokinlerin (leptin, adiponektin) bu iki hastalık arasında potansiyel bir aracı olabileceği düşünülmektedir. Obezitenin sebep olduğu kardiyovasküler komplikasyonlar, tip-2 diyabetin komplikasyonlarına kıyasla daha bilinir olmasına

karşın özellikle son 20 yılda adipokinler üzerine yoğunlaşan araştırmalarla birlikte obezite ile metabolik sendrom, inflamasyon ve kardiyovasküler hastalıklar arasında daha iyi bir bağlantı kurulmuştur (Kocot ve diğ. 2017) (Gualillo, González-Juanatey, ve Lago 2007).



Şekil 2.3. Farklı metabolik bozukluk seviyelerinde salınan adipokinler (Demirci ve diğ. 2017)

2.5.1. Vaspin

Serpin terminolojisine göre visceral adipoz dokudan türetilmiş serin proteaz inhibitörü veya SERPINA12 olarak adlandırılan vaspin (Weiner ve diğ. 2018), obezite ve T2DM ile ilişkili bir hayvan modeli olarak gösterilen OLETF (Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty) sıçanının beyaz yağ dokusunda 2005 yılında keşfedilmiş bir adipokindir (R. Dimova ve Tankova 2015) (Hao ve diğ. 2016).

İnsan vücudundaki vaspin, SERPINA12 kodlaması ile serpin ailesinin A üyesi 12 anlamına gelmektedir. Ayrıca bu hormon 414 adet amino asit içermektedir ve bu aminoasitlerin 19 adedini sinyal peptitleri oluşturmaktadır (Sato ve diğ. 2018). Bu adipokin, üç adet β , dokuz adet α -heliks yapıdan ve reaktif, esnek merkezi bir halkadan meydana gelmektedir (Escoté ve diğ. 2017).

2.5.1.1. Vaspin Salgılanması ve Metabolizması

Vaspin ekspresyonu, insanda visceral ve deri altı yağ dokusunda, mide, karaciğerde, makrofaj köpük hücrelerinde, periferik kan hücrelerinde ve pankreasta gerçekleşirken db / db ve C57BL / 6 farelerinin hipotalamusunda vaspin ekspresyonunun varlığı saptanmıştır (Sato ve diğ. 2018) (Blüher 2012). İnsanlarda vaspin salgısı gerçekleştiren hücreler arasından en yüksek vaspin salgısını karaciğer sağlamaktadır (Escoté ve diğ. 2017). Bu hormon serin proteaz inhibitörü olarak görev yapmaktadır ancak literatürde vaspin ile ilgili yapılan çalışmalar incelendiğinde bu etkinin oldukça az olduğu gözlenmiştir. Bununla birlikte vaspinin kan glukoz seviyesinin düşürülmesi, besin alımının azaltılması gibi etkilerle metabolizma üzerinde etki gösterdiği belirtilmektedir (B. Zhang, Peng, Wang, Li, ve Xu 2016).

2.5.1.2. Vaspinin Hastalıklarla İlişkisi

Vaspin, obeziteyi ve bununla ilgili metabolik değişiklikleri birbirleriyle ilişkilendiren yeni bir aday olarak gösterilmektedir. Deney hayvanları üzerinde yapılan bir çalışma vaspin ve T2DM'nin şiddeti arasında bir ilişki olduğunu göstermiştir (W. Yang ve diğ. 2017). Bunun yanında bu hormonun inflamasyon ile ilgili süreçlerde (J. P. Bao, Xu, Ran, Xiong, ve Wu 2017), çeşitli kardiyovasküler hastalıklarda (H. L. Li ve diğ. 2011) (B. Zhang ve diğ. 2013) (B. Zhang ve diğ. 2016), obezite (Shaker ve Sadik 2013) ve obezite ile birlikte gelişen non-alkolik yağlı karaciğer hastalığında (Waluga ve diğ. 2017) ve osteoartrit (J.-P. Bao, Jiang, Chen, Hu, ve Wu 2014) gibi daha birçok hastalık ile ilişkili bir rolü olduğu bilinmektedir.

Son zamanlarda yapılan bazı çalışmalarda vaspinin obezite, T2DM ve bu hastalıklarla ilintili diğer hastalıklarla ilişkisi ortaya konmuştur. Vaspin, diyet yoluyla obezite oluşturulmuş farelerde, glukoz toleransını ve insülin duyarlılığını önemli ölçüde iyileştirmesinin yanında db / db farelerinde vaspin enjeksiyonundan sonra en az 6 gün süresince glukoz düşürücü etkilerle ilişkili olarak gösterilmiştir. Ayrıca, obez farelere vaspin enjeksiyonu uygulandığında farelerin iştah durumunun azaldığı ve bunun sonucu olarak vücut ağırlığı ve kan glukoz seviyesinin de azaldığı tespit edilmiştir (Nicholson, Church, Baker, ve Jones 2018) (Jian ve diğ. 2014).

OETF türü sıçanlarda, dolaşımdaki ve adipositlerdeki vaspin seviyeleri incelendiğinde, kilo alımının en yüksek seviyeye ulaştığı ve insülin direncinin de en şiddetli düzeyde olduğu zamanlarda, vaspin ekspresyonunun belirgin bir şekilde artmış olduğu görülmüştür. Bu verilerden yola çıkılarak vaspinin, anti-inflamatuar etkilere sahip olduğu ve aynı zamanda insülin duyarlılığının azaldığı durumlarda tepki olarak insülin duyarlılığını arttıran etkisinin olduğu belirtilmiştir. Bu anti-inflamatuar etkiyi resistin, leptin ve TNF- α gibi inflamasyon tetikleyici sitokinlerin etkisini ortadan kaldırarak gerçekleştirmektedir. Metformin kullanan bireylerde ve vücut kütlelerini azaltan kişilerde, farklı düzenleyici mekanizmalar sonucunda serumdaki vaspin seviyelerinin azaldığını bildiren kanıtlar bulunmaktadır (Northcott, Yeganeh, Taylor, Zahradka, ve Wigle 2012) (R. Dimova ve Tankova 2015) (Jaganathan, Ravindran, ve Dhanasekaran 2018).

Vaspinin birçok özelliğinin yanında dikkat çekici olarak sirkadiyen ritim ile bir ilişkisi bulunmaktadır. Jeong ve ark. (2010) sağlıklı erişkin bireylerde yemek alımına bağlı olarak 24 saat boyunca dolaşımdaki vaspin konsantrasyonları üzerine çalışmıştır. Çalışmanın sonucunda, serum vaspin konsantrasyonlarının, yemek öncesi ve gece yarısı yükselmekte olduğu, yemek sonrasında ise düşmekte olduğu gösterilmiştir. Bunun yanında, serum vaspin konsantrasyonlarında gözlenen gün içindeki değişimin, insülin ve glukoz düzeyleriyle bağlantılı olduğu gözlenmiştir (Jeong ve diğ. 2010) (Escoté ve diğ. 2017).

2.5.2. İrisin

İrisin, 2012 yılında Bostrom ve arkadaşları tarafından, iskelet kasından salgılandığı tespit edilen yeni bir peptit olarak gösterilmiştir (Mahgoub, D'Souza, Al Darmaki, Baniyas, ve Adeghate 2018).

İrisin, 112 amino asitten oluşan bir peptit yapısından meydana gelmektedir ve egzersiz sonucunda oluşan PGC-1 α adlı transkripsiyon faktörü tarafından uyarılan bir miyokin olarak tanımlanmaktadır. Ayrıca irisin, fibronektin genini içeren tip III domain 5 (FNDC5) tarafından kodlanan tip I membran protein bölünmesinin ürünü olarak ortaya çıkmaktadır. FNDC5 yapısı itibariyle bir adet sinyal peptidi, fibronektin III bölgesi ve hidrofobik C terminal bölgesini içermekte ve ismini bu yapılardan

almaktadır. PGC-1 α ise, UCP-1 yoluyla kahverengi adipoz dokudaki termogenez ekspresyonunu düzenleyen PPAR aktivasyonunu gerçekleştirmek gibi, enerji metabolizması ile ilgili bazı etkilere sahiptir (Panati, Suneetha, ve Narala 2016) (Munoz ve diğ. 2018) (Elizondo-Montemayor ve diğ. 2018).

2.5.2.1. İrisin Salgılanması ve Metabolizması

İnsanlarda FNDC5 ekspresyonu, başlıca iskelet kası olmak üzere kalp, dil ve rektum gibi kas içeriği yüksek olan organlarda fazlaca gerçekleşirken glukoz homeostazında önemli rolleri bulunan pankreas ve karaciğerde ekspresyon düzeylerinin düşük olduğu gözlenmiştir. Buna ek olarak, yağ dokusunun da önemli bir irisin kaynağı olduğu bilinmektedir. Sıçanlarda ise mide, dalak, testislerde irisin ekspresyonu varlığı tespit edilmiştir (Perakakis ve diğ. 2017).

İrisin birçok doku ve organda salgılanmaktadır ve salgılandığı yerlerde pek çok farklı görevi yerine getirmektedir. Bu görevlerin başlıcalarının metabolik hastalıklar, iltihaplanma, yaşlanma süreci ile ilgili olduğu bilinmektedir. Dolaşımdaki irisin düzeylerini etkileyen faktörler arasında diyet, egzersiz, ilaç ve patolojik durumlar bulunmaktadır. Bu hormonun atılımı ise, hepatobiliyer sistemin ve böbreklerin yardımıyla gerçekleşmektedir. İrisinin kritik öneme sahip fonksiyonu, beyaz adipoz dokusunda bulunan adipositlerin, egzersiz yoluyla esmerleşmesini sağlayarak kahverengi adipositlere dönüştürmektir (Perakakis ve diğ. 2017) (Mahgoub ve diğ. 2018) (Colaianni, Cinti, Colucci, ve Grano 2017).

2.5.2.2. İrisin ve Egzersiz

Düzenli fiziksel aktivitenin, erken ölümün ve birçok kronik hastalığın engellenmesi veya azaltılmasının yanında sağlığın korunmasındaki etkisi ile ilgili kanıtlar gün geçtikçe artmaktadır (Hills, Street, ve Byrne 2015) (Warburton ve Bredin 2017). İrisin, fiziksel aktivite yoluyla beyaz yağ dokusunun esmerleşmesini sağlamakta ve glukoz duyarlılığını arttırmaktadır. Bu sebeple fiziksel aktivitenin metabolizmaya faydalarından bazıları irisin ile ilişkilendirilmiştir (Young, Valaris, ve Wrann 2019).

Aerobik egzersiz yapan bireylerde, sedanter yaşayanlara göre dolaşımdaki irisin seviyesinin daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (Fiuza-Luces ve diğ. 2018). Dayanıklılık egzersizi yapanlarda artan PGC-1 α ekspresyonuna bağlı olarak, iskelet kasında ve beyaz adipoz dokuda artmış FNDC5 ekspresyonuyla birlikte dolaşımdaki irisin düzeylerinin arttığı bildirilmiştir (J. Zhang ve diğ. 2017).

2.5.2.3. İrisinin Hastalıklarla İlişkisi

İrisin ile ilgili 2012 yılında yapılan ilk çalışmalar bu hormonun anti obezite etkisinin gözlenmesini sağlamıştır. Takip eden çalışmalarda ise obezite ile ilişkili enerji harcanması, insülin direnci gibi durumlarda bu hormonun bir rolünün olabileceği gösterilmiştir (Elizondo-Montemayor ve diğ. 2018) (Fukushima ve diğ. 2016).

Artmış irisin seviyesinin, metabolik bozukluklar ve KVH gelişimine karşı koruyucu bir etkisinin olduğu tespit edilmiştir. Bu durum, hastalıkların tedavisinde irisinin bir araç olarak kullanılabilmesine dair dolaylı kanıtlar sunmaktadır. Yapılan bir çalışmada, KVH'ı olmayan yaşlı bireylerin irisin düzeyleri, yaşça daha küçük olan miyokard infarktüsü genç erişkinlere göre neredeyse iki kat daha yüksek bulunmuştur (Wang ve diğ. 2017) (Fiuza-Luces ve diğ. 2018). Hayvanlarda dolaşımdaki irisin seviyesine önemli katkısı olan miyokardın, koroner kalp hastalığı varlığında irisin salgısının değiştiği bildirilmiştir (Polyzos ve diğ. 2018). Bunun yanında, son yıllardaki çalışmalar dolaşımdaki irisin seviyesiyle 10 yıllık KVH riski arasında bir ilişkinin olduğunu göstermiştir. Ayrıca bu çalışmalar, FNDC5 ekspresyonu düşük olan bireylerde gelişen kalp yetmezliği sebebinin fiziksel aktivite yetersizliğinin olabileceğini bildirmiştir (Aronis ve diğ. 2015).

T2DM'li hastalarda irisin ile ilişkili yapılan çalışmaların çoğunda, T2DM'nin komplikasyonlarının geliştiği durumlarda daha düşük irisin konsantrasyonları gözlenmiş, irisin düzeyi yükseldiğinde ise insülin reseptöründe artış, pankreas beta hücre fonksiyonunda ve hepatik glukoz salınımlarında bir iyileşme görülmüştür (Munoz ve diğ. 2018) (Gizaw, Anandakumar, ve Debela 2017). Choi ve diğ. (2013) tarafından yapılan bir çalışmada yeni tanı alan T2DM erişkinlerde, normal glukoz toleransı olanlara kıyasla azalmış irisin konsantrasyonları tespit edilmiş, irisin seviyesi ve

T2DM gelişimi arasında anlamlı olarak zıt bir ilişkinin var olduğu gösterilmiştir (Choi ve diğ. 2013).

Obez veya T2DM'li hastalarda, FNDC5 ekspresyonu ve adipositlerden salınan irisin, kontrol gruplarından daha düşük seviyede bulunmuştur ancak obezitede meydana gelen yağ doku kütlesi artışı sebebiyle obez bireylerde, yağ dokusu kütlesi az olan bireylerle kıyasla, adipoz doku irisin seviyeleri benzer veya daha yüksek olarak ortaya çıkabilmektedir (Moreno-Navarrete ve diğ. 2013) (Perakakis ve diğ. 2017).

2.5.3. Vaspın ve İrisinin Diyet ile İlişkisi

Vaspın ve irisinin diyet örüntüsü ile ilişkisini araştıran çalışmalar oldukça sınırlıdır. Diyetin, vaspın adipokini üzerine etkisini inceleyen bazı araştırmalarda yüksek şeker ve yüksek yağ içeren diyetin hem serum vaspın hem de dolaşımdaki vaspın düzeyini arttırdığı (Liu ve diğ. 2018) (Weiner ve diğ. 2017), buna ek olarak başka bir çalışmada yüksek hayvansal protein ve düşük lifli diyet alan çocuklarda, yüksek lifli ve düşük hayvansal, yüksek bitkisel protein içerikli diyetine kıyasla daha yüksek serum vaspın seviyelerine sebep olduğu gösterilmiştir (Ambroszkiewicz ve diğ. 2018).

İrisinin diyet ile ilişkisini araştıran çalışmalarda ise birbirinden farklı sonuçlarla karşılaşmıştır. Bazı çalışmalarda (de Macêdo ve diğ. 2017) (Ko ve diğ. 2016), diyetin dolaşımdaki irisin düzeylerini anlamlı derecede değiştirdiği gösterilmiş, bazı çalışmalarda ise (Varela-Rodríguez ve diğ. 2016) (Park ve diğ. 2014) diyet örüntüsünün serum irisin seviyelerini değiştirmedeği sonucuna varılmıştır.

Bu sebeple, vücuttaki irisin ve vaspın düzeylerinin diyet örüntüsüne bağlı olup olmadığı, bağlı ise farklı diyet örüntü modellerinden nasıl etkilendiği ve bu yolla hastalıkları nasıl etkilediği konusu belirsizliğini hala korumaktadır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Gereç

Bu çalışmanın gerçekleşmesi için Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Deneysel Hayvanları Etik Kurulu'ndan 18.11.2019 tarih ve T2019-365 sayılı etik kurulu onayı alınmıştır (Ek-1). Ayrıca, çalışma Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) tarafından (Proje numarası: NKUBAP.23.YL.20.243) desteklenmiştir. Çalışmanın bütçesi Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi BAP Koordinasyon Birimi tarafından karşılanmıştır.

Deneysel uygulamaları, Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Deneysel Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde gerçekleştirilmiştir.

3.1.1. Deneysel Hayvanları

Bu çalışmada kullanılan sıçanlar, Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Deneysel Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi'nden temin edilmiştir. Çalışma kapsamında 10-12 haftalık ≥ 220 gram ağırlıktaki 18 adet Wistar Albino türü erkek sıçan kullanılmıştır.

3.1.2. Kullanılan Malzemeler ve Kimyasallar

Çalışma kapsamında kullanılması gerekli olan sıçan vaspin ve iris elisa kitleri, deneysel hayvanlarının 4 haftalık beslenme sürecinin ardından elde edilen vaspin ve iris seviyelerinin belirlenmesi için kullanılmıştır. Bu kitlerden 96 adet test ölçümü kadar temin edilmiştir. Sıçanlardaki insülin direncinin değerlendirilmesi için 96 adet test ölçümü kadar sıçan insülin kiti alınmıştır. Vaspin, iris ve insülin kitleri Makrosel Tıbbi Ürünler firmasından temin edilmiştir.

Sıçanlarda tip-2 diyabet oluşturulması amacıyla Streptozotosin kullanılmıştır. Streptozotosin, Sigma Aldrich firmasından temin edilmiştir. Beslenme uygulaması esnasında sıçanların kan glukoz seviyesini haftalık olarak ölçmek için Accu-check marka glukometre ve ölçüm şerhisi kullanılmıştır. Bu ölçüm için Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Beslenme ve Diyetetik bölümü laboratuvarında mevcut olan ekipman kullanılmıştır.

Sıçanlara uygulanan 4 haftalık beslenme işlemi sonrasında glukoz, total kolesterol, trigliserit, HDL kolesterol gibi kan parametrelerinin ölçümü için Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Biyokimya Laboratuvarı'ndan hizmet alımı gerçekleştirilmiştir.

Çalışmanın yürütülmesi esnasında kullanılan diğer malzeme ve kimyasallar:

- Tek kullanımlık eldiven
- 5 ml Cat serum jel ve pıhtı aktivatörü kan alma tüpü
- Tıbbi flaster bezi
- 5 ml/cc steril enjektör
- Pamuk
- Sodyum sitrat
- Hidroklorik asit

3.1.3. Sıçan Yemleri

Çalışma kapsamında sıçanların beslenmesi amacıyla kontrol yemi ve yüksek yağlı yem, her iki yem grubundan 18 kg alınmak üzere Arden Araştırma ve Deney firmasından temin edilmiştir.

Tablo 3.1. Deney süresince sıçanlara verilen kontrol ve yüksek yağlı yemin diyet bileşimi

Diyet Bileşimi				
	Kontrol Yemi		Yüksek Yağlı Yem	
Besin Yapı Taşları	Gram	Kcal (%)	Gram	Kcal (%)
Protein		20		20
Karbonhidrat		70		35
Yağ		10		45
Mineral ve selüloz		0		0
Mısır Nişastası	550		72.8	
Maltodekstrin	150		100	
Sükroz	0		172.8	
Palmiye Çekirdeği Yağı	20		177.5	

Tablo 3.1’de gösterilen besinsel maddelerin yanında, yem içeriğinde eşit miktarda kazein, DL-Metionin+L-Sistein, selüloz, mısır özü yağı, kalsiyum fosfat, kalsiyum karbonat, potasyum sitrat, kolin klorür, vitamin ve mineral karışımı, bütül hidroksi anisol, bütül hidroksi tolüen (BHA-BHT) ve sitrik asit bulunmaktadır.

3.2. Yöntem

3.2.1. Çalışma Deseni ve Deneysel Grupların Oluşturulması

Tip-2 diyabetli ve sağlıklı sıçanlar arasında vaspin ve irisin hormonlarının değerlendirilmesini ve diyet örüntüsünün bu iki hormonu nasıl etkilediğini, ayrıca kan glukozu, HOMA-IR, trigliserit, total kolesterol, HDL, LDL gibi kan parametreleri aracılığıyla diyetin tip-2 diyabet üzerindeki etkilerini araştırmayı amaçlayan bu çalışmada 10- 12 haftalık ≥ 220 gram ağırlıkta 18 adet Wistar Albino türü erkek sıçanlar kullanılmıştır. Bu çalışma kapsamında kullanılan sıçanlar Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi’nden temin

edilmiş olup, çalışma süresince deney hayvanlarında deneysel diyabet oluşturulmasının yanında hayvanların bakımı, beslenmesi, kan örneklerinin toplanması gibi işlemler bu merkezde gerçekleştirilmiştir. Çalışmada kullanılması gereken deney hayvanı sayısı literatür ile uyumlu tutulmuştur (Küçükkaraca 2017).

Çalışma deseni, sıçanların 3 farklı gruba ayrılmasıyla oluşturulmuştur. Herhangi bir hastalığı bulunmayan 12 adet sağlıklı sıçan iki eşit gruba ayrılmıştır. Birinci grup kontrol diyeti (%70 karbonhidrat, %20 protein, %10 yağ), ikinci grup ise yüksek yağlı diyet (%35 karbonhidrat, %20 protein, %45 yağ) ile beslenmiştir. Diyet örüntü yüzdeleri literatürle uyumlu tutulmuştur (Liu ve diğ. 2018). Bunun yanında, geriye kalan 6 sıçana Streptozotosin prosedürü uygulanarak tip-2 diyabet oluşturulmuştur. Tip-2 diyabet grubuna yüksek yağlı diyet (%35 karbonhidrat, %20 protein, %45 yağ) verilmiştir. Beslenme uygulaması her bir grup için 4 hafta boyunca devam etmiştir.

Deneysel Gruplar:

Sıçanlar sağlıklı grupta 12, diyabetik sıçanlarda 6 adet olacak şekilde 3 gruba ayrılmıştır.

Grup 1 — Sağlıklı grup + Kontrol diyeti

Grup 2 — Sağlıklı grup + Yüksek Yağlı diyet

Grup 3 — Diyabetik grup + Yüksek Yağlı diyet

3.2.2. Streptozotosin Protokolü ve Deneysel Diyabet Oluşturulması

Sıçanlara Streptozotosin (STZ) prosedürü uygulanarak diyabet oluşturulmuştur. Sıçanlarda, 55 mg/kg (vücut ağırlığı) tek doz streptozotosin intraperitoneal uygulanarak diyabet indüklenmiştir. STZ 0.1 M, pH'ı 4.5 olan taze hazırlanmış sitrat tamponunda çözülmüştür. STZ uygulamasından itibaren takip eden 60. saate kadar sıçanların yeme ulaşması engellenmemiştir. 60. saatte 12 saat boyunca aç bırakılan sıçanların suya erişimi serbest bırakılmıştır. 72. saatte kuyruk veninden alınan kan örnekleri kan glukozunu ölçmek amacıyla glukometre ile değerlendirilmiştir. 72. saatin sonunda serum açlık glukoz seviyeleri 200 mg/dl'nin

üzerinde olan sıçanlar diyabetik olarak kabul edilip deneye alınmıştır. Diyabet oluşturulmuş 6 adet sıçan 4 hafta boyunca diyabetik halde bırakılmış, haftada 1 kez kan glukoz seviyeleri ölçülüp ağırlık tartımı yapılmıştır.

Streptozotosin (STZ) (Sigma Aldrich): 55 mg/kg olacak şekilde kullanılmıştır. Verilen STZ taze hazırlanmış sitrat tamponu içerisinde çözülmüştür. Her sıçan tartılarak ağırlığına göre STZ verilmiştir.

Sitrat tamponunun hazırlanması:

0,1 M pH:4,5 olan 200 ml sitrat tamponu hazırlanmıştır. 0,588 gram sodyum sitrat (MA: 294) 200 ml distile su içerisinde çözülmüştür. Daha sonra çözeltinin pH'ı 4,5'a getirilmiştir. Oluşan tamponun içine tartılan STZ eklenerek çözünmesi sağlanmıştır.

3.2.3. Deney Hayvan Modellerinin Oluşturulması

Çalışma süresi boyunca çalışma kapsamındaki tüm sıçanlar standart koşullarda (ısı, nem, ışık ve havalandırma gibi) ve ad-libitum biçimde kontrol yemi ve yüksek yağlı yem ile beslenmiştir. Sıçanlar; otomatik ışıklandırma düzeneği ile 12 saat aydınlık 12 saat karanlık olacak şekilde aydınlatmanın sağlandığı, 22-24°C sıcaklık ve %51 nem bulunan ortamda tutulmuştur.

Sıçanlar, deney kapsamında beslenmeye başlamadan önce 12 saat aç bırakılmış ve beslenmeye başlayacakları gün içerisinde açlık kan glukoz düzeyleri kuyruk veninden steril enjektör yardımıyla veya kuyruk venine kesi atılarak ölçülmüştür. Açlık kan glukoz düzeyi ölçümü, çalışmanın başlangıcından itibaren çalışmaya katılan her sıçan için 4 haftalık deney süresi içinde haftalık olarak devam etmiştir. Sıçanların tükettikleri yem miktarları günlük olarak takip edilmiş, ağırlık ölçümleri ise açlık kan glukozu ölçümünde olduğu gibi haftalık olarak yapılmıştır. Deney süresinin sonunda, tüm sıçanlardan eter anestezisi altında intrakardiyak kan alınarak feda edilmiştir.

3.2.4. İrisin, Vaspin ve İnsülin Analizi

Rat kanından serum örnekleri elde etmek için örnek alındıktan sonra 15 dk beklenmiştir. Tüpler 2000 rpm de 20 dakika santrifüj edildikten sonra rat serum örnekleri çalışma gününe kadar -80 C de saklanmıştır. Serumdaki vaspin, irisin ve insülin düzeyini ölçmek için ELISA yöntemi kullanılmıştır. (Sinogeneclon Co. Ltd markalı ticari ELISA kiti (Katalog No: SG-20161)). Antikorla kaplı olan plate, örnekler plateteki kuyucuklara pipetlendiğinde içinde bulunan vaspin, irisin, insülin bu antikora, HRP (horseradish peroksidaz) etiketli antikor ise antijen antikor kompleksine bağlanmıştır. İnkübasyondan sonra plate yıkayıp, bağlanmayanlar plateden uzaklaştırılmıştır. TMB (tetrametilbenzidin) substrat eklenmiştir, HRP enziminin kataliziyle mavi renkli ürün oluşmuştur. Stop solüsyonun eklenmesiyle reaksiyon durdurulmuş, renk değişimi gözlenmiş ve 450 nm de plate okunmuştur. Örneklerdeki vaspin, irisin, insülin konsantrasyonu standart eğrisi kullanılarak hesaplanmıştır.

3.2.5. Biyokimyasal Parametrelerin Analizi

Glukoz ölçümünde heksokinaz ile enzimatik referans yöntemi kullanılmıştır. Heksokinaz yardımıyla glukozun ATP tarafından fosforilasyonu ile glukoz-6-fosfat ve ADP oluşması sağlanmıştır. Reaksiyonun ardından, glukoz-6-fosfatın NADP⁺ tarafından oksidasyonla NADPH'yi oluşturmasını katalize etmek için ikinci bir enzim olarak glukoz-6-fosfat dehidrojenaz kullanılmıştır. Oluşan NADPH'nin konsantrasyonu glukoz konsantrasyonu ile paralellik göstermektedir. 340 nm'de absorbanstaki artışın ölçümüyle tayin edilmiştir.

Total kolesterol, enzimatik, kolorimetrik yöntemle ölçülmüştür. Kolesterol esterleri, kolesterol esteraz vasıtasıyla parçalanarak serbest kolesterol ve yağ asitlerini oluşturmaktadır. Bu reaksiyonun sonrasında, kolesterol oksidaz kolesterolün kolest-4-en-3-on ve hidrojen peroksida oksidasyonunu sağlamaktadır. Oluşan hidrojen peroksit, peroksidaz enziminin varlığında fenol ve 4-aminoantipirinin oksidatif bağlanmasına etki ederek kırmızı renkte kinon-imin boya oluşmasına neden olmaktadır. Ortaya çıkan boyanın renk şiddeti kolesterol seviyesiyle doğru orantılıdır ve 512 nm'de absorbanstaki artış ölçülerek tayin edilmiştir.

HDL kolesterol, homojen enzimatik kolorimetrik test yöntemiyle çalışılmıştır. Magnezyum iyonları ve dekstran sülfat eşliğinde, polietilen glikol (PEG) ile uyarlanmış enzimlere karşı dirençli LDL, VLDL ve şilomikronlar ile selektif olarak suda eriyebilen kompleksler oluşturmaktadır. HDL kolesterolde bulunan kolesterol düzeyi, amino gruplara polietilen glikol ile bağlanmış olan enzimler aracılığıyla (kolesterol esteraz ve kolesterol oksidaz) tayin edilmektedir (yaklaşık %40). Kolesterol esterleri, kolesterol esteraz enzimi sayesinde serbest kolesterol ve yağ asitlerine kantitatif olarak parçalanmaktadır. Daha sonra ortamdaki oksijen ile birlikte kolesterol, kolesterol oksidaz tarafından oksitlenerek Δ^4 -kolestenon ve hidrojen peroksiti ortaya çıkarmaktadır. Bu reaksiyon sonucunda oluşan mavi kinonimin boyanın renk şiddeti HDL kolesterol konsantrasyonu ile doğru orantılıdır. HDL kolesterol, 583 nm'deki absorbans artışı ölçülerek tayin edilmiştir.

Trigliserit, enzimatik kolorimetrik test yöntemiyle çalışılmıştır. Bu yöntem, lipoprotein lipaz enzimiyle trigliseritlerin gliserole kadar hızlı ve tam hidrolizine, ardından dihidroksiaseton fosfata ve hidrojen perokside oksidasyonu kullanılarak yapılan çalışmaya dayanmaktadır. Bu yolla oluşan hidrojen peroksit bundan sonra peroksidaz enziminin etkisiyle birlikte 4-aminofenazon ve 4-klorofenol ile reaksiyona girerek kırmızı boyar madde oluşturmaktadır. Ortaya çıkan kırmızı boyar maddenin renk yoğunluğu trigliserit seviyesiyle doğru orantılıdır ve fotometrik olarak ölçülebilir. Oluşan kırmızı boyar maddenin renk yoğunluğu trigliserit konsantrasyonuyla doğru orantılıdır ve 505 nm fotometrik olarak ölçülmüştür.

LDL kolesterol düzeyini belirlemede Friedewald formülü kullanılmıştır. Trigliserit konsantrasyonu 400 mg/dl'den fazla ise bu formül geçersiz kabul edilmektedir.

LDL Kolesterol: $\text{Total kolesterol} - \text{Trigliserit} / 5 - \text{HDL kolesterol}$
(Mehmetoğlu, 2013).

HOMA-IR skoru, açlık glukoz ve açlık insülin seviyelerinden elde edilen verilerle hesaplanmıştır. Bu hesaplama için $(\text{Açlık glukoz} * \text{Açlık insülin}) / 22.5$ formülü kullanılmıştır (Murat, 2004).

3.2.6. İstatistiksel Analiz

Çalışmadan elde edilen verilerin istatistiksel değerlendirmesi için IBM SPSS 22 (Statistical Package for Social Science-22) programı kullanılmıştır. Verilerin değerlendirilmesinde ortalama, standart sapma gibi temel istatistiksel yöntemler uygulanmıştır. Verilerin dağılımı incelenirken, normal dağılıma uygunlukları çarpıklık-basıklık değerleri ve Shapiro-Wilk normallik testi ile kontrol edilmiştir. Çalışmada hem normal dağılıma uygun hem de normal dağılıma uymayan verilere rastlanmıştır. Üç grubun değerlendirilmesinde normal dağılıma uygun verilerde One Way Anova, normal dağılıma uymayan verilerde Kruskal-Wallis testi kullanılmıştır. Bu testler sonucunda anlamlı bir fark tespit edilmesi halinde, farkı oluşturan grupların belirlenmesi için ikili grupların karşılaştırılmasında post-hoc testleri yapılmıştır. Normal dağılıma uyan veriler için varyans homojenliğinin sağlandığı durumlarda Tukey testi, sağlanmadığı durumlarda ise Tamhane's T2 testi uygulanmıştır. Normal dağılıma uymayan veriler için de Mann Whitney U testi uygulanmıştır. İki veya daha fazla bağımlı grubun değerlendirilmesinde verilerin normallik testi sonucuna göre Tekrarlı Ölçümlerde Anova veya Friedman testi kullanılmıştır. Veriler arasında anlamlı bir fark bulunduğu durumlarda Pairwise Comparisons ve Wilcoxon testleri ile ikili karşılaştırmalar yapılmıştır. İki veri arasında bir ilişki olup olmadığını saptamak için normal dağılım verilerde Pearson, normal dağılıma uymayan verilerde ise Spearman korelasyon testleri yapılmıştır. Tüm sonuçların güven aralığı %95, anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edilmiştir.

3.3. Araştırmanın Sınırlılıkları

Bu çalışmada, 12 adet sıçanda diyabet oluşturulması ve diyabetik grup içinde kontrol yemi ve yüksek yağlı yemle beslenen iki ayrı grubun oluşturulması hedeflenmiştir. Ancak intraperitoneal STZ enjeksiyonu sonucunda 7 adet sıçanda diyabet geliştiğinden, çalışmanın B planı uygulanmış ve diyabetik grup sadece yüksek yağlı yemle beslenmiştir. Diyabet gelişen 7 adet sıçandan biri uygulamanın ikinci haftasında kaybedilmiştir. Diyabetik yüksek yağlı diyet uygulanan grup 6 adet sıçan ile sürdürülmüştür. Bu çalışmadaki LDL kolesterol düzeyleri, hizmet alımı sırasında LDL ölçüm kitinin olmadığı bildirilmediği için Friedewald formülü kullanılarak

hesaplanmıştır. Bu formül trigliserit düzeyinin 400 mg/dl'nin üzerinde olduğu durumlarda kullanılmamaktadır. Çalışmadaki diyabetik tüm sıçanlarda trigliserit konsantrasyonu 400 mg/dl'nin üzerinde bulunduğundan, bu grup için LDL kolesterol hesaplaması yapılmamıştır. LDL kolesterol, yalnızca sağlıklı gruplar arasında karşılaştırılmıştır. Ayrıca, çalışmanın gerçekleştiği Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde sıçanların teker teker barınacağı metabolik kafes bulunmadığı için yem tüketimlerinde grup tüketim kaydı alınmıştır.



4. BULGULAR

4.1. Yem Tüketimi ve Vücut Ağırlığına İlişkin Bulgular

Sıçanların tükettikleri yem miktarı 4 hafta boyunca günlük olarak takip edilmiş ve Tablo 4.1’de gösterilmiştir. Bu verilere göre, yüksek yağlı yemle beslenen diyabetik grubun hem haftalar tek tek incelendiğinde hem de toplamda, kontrol yemi ve yüksek yağlı yem tüketen sağlıklı iki gruba göre daha fazla yem tükettiği görülmüştür. Yem tüketiminin en düşük miktarda gerçekleştiği grubun ise yüksek yağlı yemle beslenen sağlıklı grup olduğu gözlenmiştir. Ayrıca, tüm gruplarda haftalar ilerledikçe yem tüketiminin giderek azaldığı tespit edilmiştir. Yem tüketimindeki azalmanın en fazla olduğu grup ise yüksek yağlı diyetle beslenen sağlıklı grup olmuştur. Sağlıklı kontrol grubu 4 hafta boyunca sıçan başına ortalama 122 gram yem tüketirken, sağlıklı yağlı grup 115,2 gram, diyabetik yağlı grup 139,6 gram yem tüketmiştir.

Tablo 4.1. 4 hafta boyunca sıçan başına tüketilen günlük yem miktarı ortalamaları

Haftalar	Gruplar					
	Sağlıklı Kontrol		Sağlıklı Yağlı		Diyabetik Yağlı	
	n	Tüketim (gram)	n	Tüketim (gram)	n	Tüketim (gram)
1.hafta	6	32,6	6	31,7	6	35,8
2.hafta	6	32,4	6	30,0	6	35,5
3.hafta	6	29,0	6	27,5	6	35,0
4.hafta	6	28,0	6	26,0	6	33,3
Toplam	6	122,0	6	115,2	6	139,6

Çalışmaya dâhil edilen sıçanların ≥ 220 gram ağırlığa ulaşması beklenmiştir. Dört haftalık deney sürecinin başlamasından itibaren sıçanların yem tüketimleri günlük takip edilmiş ve ağırlık tartımları haftalık gerçekleştirilmiştir. Tablo 4.2’de üç grubun haftalara göre ağırlıkları verilmiştir. Deneyin ilk gününde sağlıklı olan ve

kontrol yemiyle beslenen sıçanların ağırlıkları ortalaması 245,5 gram olurken, sağlıklı olan ve yüksek yağlı diyetle beslenen grubun ortalaması 253 gram, diyabetik olan ve yüksek yağlı diyetle beslenen sıçanların ise ağırlıkları ortalaması 248 gram olmuştur. Yapılan analiz sonucunda üç grup arasında başlangıç ağırlığı açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$).

1.haftadaki ağırlık ortalamaları sağlıklı kontrol grubunda $260,5\pm 9,13$ gram, yüksek yağlı diyetle beslenen sağlıklı grupta $266,3\pm 9,35$ gram, diyabetik grupta ise $230,6\pm 20,63$ gramdır. Yapılan analiz sonucunda gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmıştır ($p<0,05$). Varyans homojenliğinin sağlanmadığı durumlar için gerçekleştirilen post-hoc analizinde ise gruplar arasında anlamlı olarak görünen fark anlamsız hale gelmiştir ($p>0,017$).

Tablo 4.2. Sıçanların haftalara göre ağırlık ortalamaları

		Ağırlık Ortalamaları (gram)			
		Sağlıklı Kontrol	Sağlıklı Yağlı	Diyabetik Yağlı	
Gruplar	n	$\bar{x}\pm SD$	$\bar{x}\pm SD$	$\bar{x}\pm SD$	p
Başlangıç Ağırlık	6	245,5±9,24	253±9,54	248±14,68	0,526
1.hafta Ağırlık	6	260,5±9,13	266,3±9,35	230,6±20,63	0,001
2.hafta Ağırlık	6	272,8±10,59	281,8±12,28	231±23,53	0,001
3.hafta Ağırlık	6	281,3±11,43	293±12,31	236±26,87	0,001
4.hafta Ağırlık	6	289,1±12,70	300,1±13,96	231,5±29,93	0,001

Başlangıç Ağırlık, One Way Anova Analizi, $p<0,05$, 1.hafta Ağırlık, One Way Anova Analizi, $p<0,05$, *Tamhane Testi, $p<0,017$ (1ve2 0,657*, 1ve3 0,043*, 2ve3 0,019*), 2.hafta Ağırlık, One Way Anova Analizi, $p<0,05$, *Tukey Testi, $p<0,017$ (1ve2 0,622*, 1ve3 0,001*, 2ve3 0,001*), 3.hafta Ağırlık, One Way Anova Analizi, $p<0,05$, *Tukey Testi, $p<0,017$ (1ve2 0,526*, 1ve3 0,002*, 2ve3 0,001*), 4.hafta Ağırlık, One Way Anova Analizi, $p<0,05$, *Tukey Testi, $p<0,017$ (1ve2 0,629*, 1ve3 0,001*, 2ve3 0,001*)

2.haftada yapılan tartımlarda sağlıklı kontrol grubunun ağırlıkları ortalaması $272,8\pm 10,59$ gram bulunurken, sağlıklı yağlı grubun ağırlık ortalaması $281,8\pm 12,28$ gram, diyabetik yağlı grubun ortalaması ise $231\pm 23,53$ gram bulunmuştur. Üç grup arasında yapılan analiz sonucunda gruplardaki ağırlık ortalamaları arasında anlamlı bir

fark gözlenmiştir ($p<0,05$). Varyans homojenliğini sağlayan durumlarda yapılan post-hoc analizi sonucunda da bu anlamlılık doğrulanmıştır. Buna göre, diyabetik olan ve yüksek yağlı diyet tüketen sıçanların ağırlık ortalamaları hem sağlıklı kontrol grubuna göre hem de sağlıklı yağlı gruba göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p<0,017$). Sağlıklı kontrol ve sağlıklı yağlı grup arasında ise anlamlı bir fark görülmemiştir ($p>0,017$).

3.hafta ağırlık ortalamaları için yapılan analizlerde sağlıklı kontrol grubunun ağırlık ortalaması $281,3\pm 11,43$, yüksek yağlı diyet tüketen sağlıklı grubun $293\pm 12,31$, diyabetik ve yüksek yağlı diyet ile beslenen grubun ise $236\pm 26,87$ bulunmuştur. Grupların ağırlıkları arasında anlamlı bir fark görülürken ($p<0,05$), diyabetik gruptaki 3.hafta ağırlık ortalaması sağlıklı kontrol ve sağlıklı yağlı gruba kıyasla önemli derecede düşük bulunmuştur ($p<0,017$). Sağlıklı kontrol ve sağlıklı yağlı grupları arasında ise önemli bir fark saptanmamıştır ($p>0,017$).

Çalışmanın son gününde yapılan ağırlık tartımı sonrasında sağlıklı kontrol grubunda $289,1\pm 12,70$, sağlıklı yağlı grupta $300,1\pm 13,96$ ve diyabetik yağlı grupta $231,5\pm 29,93$ ortalamaları gözlenmiştir. Yapılan analizlerde gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmuştur ($p<0,05$). Bu fark sağlıklı kontrol-diyabetik yağlı ve sağlıklı yağlı-diyabetik yağlı grupları arasında görülmüş ($p<0,017$), sağlıklı kontrol ve sağlıklı yağlı grupları arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,017$). Yüksek yağlı diyetle beslenen sağlıklı sıçanlarda gözlemsel olarak deri altında artmış yağ dokusuna rastlanırken, diğer iki grupta bu gözleme ulaşılmamıştır.

Çalışmadaki tüm grupların haftalara göre ağırlık değişimi Tablo 4.3'de gösterilmiştir. Bu grupta, haftalar arasındaki ağırlık değişimi karşılaştırıldığında anlamlı bir fark ortaya çıkmıştır ($p<0,05$). İkili ölçümler incelendiğinde ise başlangıç ağırlığı ile 1.haftadaki ağırlık arasında anlamlı bir fark bulunmazken ($p>0,05$), 2, 3 ve 4.haftadaki ağırlık ortalamaları, başlangıç ağırlığına göre önemli düzeyde yüksek bulunmuştur ($p<0,05$). 1.hafta ile 4.hafta ağırlık ortalaması kıyaslandığında 4.haftada anlamlı derecede yüksek ağırlık gözlenmiştir ($p<0,05$). Diğer karşılaştırmalar sonucunda ise önemli bir farka rastlanmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 4.3. Grupların haftalara göre ağırlık değişimi

Hafta	Sağlıklı Kontrol Diyeti Grubu (n=6) (gram)		Sağlıklı Yüksek Yağlı Diyet Grubu (n=6) (gram)		Diyabetik Yüksek Yağlı Diyet Grubu (n=6) (gram)	
	$\bar{x}\pm SD$	p	$\bar{x}\pm SD$	p	$\bar{x}\pm SD$	p
Başlangıç	245,5±9,24		253±9,52		248±14,68	
1.hafta	260,5±9,13		266,3±9,35		230±20,63	
2.hafta	272,8±10,59	0,001	281,8±12,28	0,001	231±23,53	0,668
3.hafta	281,3±11,43		293±12,31		236±26,87	
4.hafta	289,1±12,70		300,1±13,96		231,5±29,93	

1.Sağlıklı Kontrol Grubu, Tekrarlı Ölçümlerde Anova Analizi, $p<0,05$, *Pairwise Comparisons, $p<0,05$ (1ve2 0,251*, 1ve3 0,010*, 1ve4 0,011*, 1ve5 0,022*, 2ve3 0,279*, 2ve4 0,347*, 2ve5 0,004*, 3ve4 1,000*, 3ve5 0,335*, 4ve5 1,000), 2.Sağlıklı Yüksek Yağlı Diyet Grubu, Tekrarlı Ölçümlerde Anova Analizi, $p<0,05$, *Pairwise Comparisons, $p<0,05$ (1ve2 0,174*, 1ve3 0,076*, 1ve4 0,031*, 1ve5 0,015*, 2ve3 1,000*, 2ve4 0,187*, 2ve5 0,046*, 3ve4 1,000*, 3ve5 0,328*, 4ve5 1,000), 3.Diyabetik Yüksek Yağlı Diyet Grubu, Tekrarlı Ölçümlerde Anova Analizi, $p<0,05$.

Sağlıklı yağlı gruptaki sıçanların haftalar arasındaki ağırlık değişimi için yapılan analiz sonucunda anlamlı bir fark görülmüştür ($p<0,05$). İkili analizler yapıldığında başlangıç ağırlıklarıyla 1. ve 2. hafta ağırlıkları arasında önemli bir fark görülmezken ($p>0,05$), başlangıç ile 3. ve 4.hafta arasında anlamlı bir fark ortaya çıkmıştır ($p<0,05$). Bunun yanında, 1.hafta ve 4.hafta ağırlıkları arasındaki fark da anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$). Diğer karşılaştırmalar arasında ise önemli bir farka rastlanmamıştır ($p>0,05$).

STZ ile diyabet oluşturulan ve yüksek yağlı diyetle beslenen sıçanlarda yapılan hafta bazlı ağırlık değişimi analizi sonucunda, haftalar arasında ağırlık açısından anlamlı bir farka rastlanmamıştır ($p>0,05$). Uygulanan STZ nedeniyle hayvanlarda ilk hafta ağırlık kaybı oluşmuştur ancak bu kayıp diğer haftalarla kıyaslandığında önemli bir farka neden olmamıştır ($p>0,05$). Çalışma kapsamında oluşturulan gruplar arasında, deneyin başlangıcındaki ortalama ağırlığın son haftadaki ortalama ağırlıktan yüksek olduğu tek grup diyabetik yağlı grup olmuştur.

4.2. Glukoz Ölçümlerine İlişkin Bulgular

Çalışma kapsamında, 4 haftalık deney sürecinde haftalık olarak kuyruk veninden kan alınıp glukometre cihazı yardımıyla kan glukozu ölçülmüştür. Deneyin başlangıcındaki açlık glukoz düzeyleri Tablo 4.4'te gösterilmiştir. Üç grup arasında kontrol diyeti ve yüksek yağlı yem tüketmeden hemen önce yapılan analiz sonucunda kan glukozu açısından anlamlı bir fark ortaya çıkmıştır ($p<0,05$). Bu anlamlı farklılık, sağlıklı kontrol-sağlıklı yağlı grup arasında, sağlıklı kontrol-diyabetik yağlı grup arasında ve sağlıklı yağlı-diyabetik yağlı grup arasında olmak üzere her ikili grup için geçerli bulunmuştur ($p<0,017$).

Tablo 4.4. Sıçanların başlangıçtaki kan glukozu ölçüm sonuçları

Gruplar	Başlangıç Açlık Glukozu (mg/dl)		p
	n	$\bar{x}\pm SD$	
Sağlıklı Kontrol	6	80±6,00	0,001
Sağlıklı Yağlı	6	103,1±11,37	
Diyabetik Yağlı	6	424,6±17,18	

Kruskal-Wallis Analizi, $p<0,05$, *Mann Whitney U Testi, $p<0,017$ (1ve2 0,002*, 1ve3 0,002*, 2ve3 0,002*)

Her üç grubun 1,2 ve 3.haftalardaki kan glukozu ölçüm ortalamaları Tablo 4.5'da gösterilmiştir. Sağlıklı kontrol grubundaki sıçanların 1.haftadaki glukoz ortalamaları $109\pm 22,59$ mg/dl olurken, sağlıklı yağlı grupta $106\pm 10,93$ mg/dl, diyabetik yağlı grupta ise $477,6\pm 65,8$ mg/dl'ye ulaşmıştır. Üç grubun ortalama kan glukoz düzeyleri analiz edildiğinde anlamlı bir fark görülmüştür ($p<0,05$). Sağlıklı kontrol ve sağlıklı yağlı grupları arasındaki glukoz ortalamaları anlamlı bir farklılık göstermemiştir ($p>0,017$). Buna karşılık, sağlıklı kontrol-diyabetik yağlı ve sağlıklı yağlı-diyabetik yağlı grupları arasında önemli bir fark saptanmıştır ($p<0,017$).

Tablo 4.5. Sıçanların 1, 2 ve 3.haftalardaki kan glukozu ölçüm sonuçları

Gruplar	n	1.hafta Açlık Glukozu (mg/dl)		2.hafta Açlık Glukozu (mg/dl)		3.hafta Açlık Glukozu (mg/dl)	
		$\bar{x}\pm SD$	p	$\bar{x}\pm SD$	p	$\bar{x}\pm SD$	p
Sağlıklı Kontrol	6	109 \pm 22,59	0,003	91,5 \pm 5,89	0,002	95,8 \pm 3,06	0,003
Sağlıklı Yağlı	6	106 \pm 10,93		98,3 \pm 9,15		94,6 \pm 8,43	
Diyabetik Yağlı	6	477,6 \pm 65,8		482,8 \pm 34,62		513,1 \pm 63,60	

1.hafta Açlık Glukozu, Kruskal-Wallis Analizi, $p<0,05$, *Mann Whitney U Testi, $p<0,017$ (1ve2 0,937*, 1ve3 0,002*, 2ve3 0,002*), 2.hafta Açlık Glukozu, Kruskal-Wallis Analizi, $p<0,05$, *Mann Whitney U Testi, $p<0,017$ (1ve2 0,240*, 1ve3 0,002*, 2ve3 0,002*), 3.hafta Açlık Glukozu, Kruskal-Wallis Analizi, $p<0,05$, *Mann Whitney U Testi, $p<0,017$ (1ve2 1,000*, 1ve3 0,002*, 2ve3 0,002*)

Kan glukozu ölçümünün 2.haftasında sağlıklı kontrol grubunda ortalama 91,5 \pm 5,89 mg/dl glukoz ölçülmüştür. Sağlıklı yağlı grubunda bu ortalama 98,3 \pm 9,15 mg/dl olurken, diyabetik yağlı grupta 482,8 \pm 34,62 mg/dl bulunmuştur. Üç grubun 2.haftadaki glukoz konsantrasyonları analizi sonucunda anlamlı bir fark ortaya çıkmıştır ($p<0,05$). Oluşan bu farkın sağlıklı kontrol-diyabetik yağlı ve sağlıklı yağlı-diyabetik yağlı grupları arasında olduğu saptanmıştır ($p<0,017$). Sağlıklı kontrol ve sağlıklı yağlı grup arasında ise önemli bir fark bulunmamıştır ($p>0,017$).

Sağlıklı kontrol grubunda, 3.haftadaki ortalama kan glukozu 95,8 \pm 3,06 mg/dl olarak saptanırken, sağlıklı yağlı grupta bu ortalama 94,6 \pm 8,43 mg/dl, diyabetik yağlı grupta ise 513,1 \pm 63,60 mg/dl seviyesine ulaşmıştır. Yapılan analizlerde, üç grup arasında 3.haftada da anlamlı bir farklılık görülmüştür ($p<0,05$). Sağlıklı kontrol ve sağlıklı yağlı grup arasında önemli bir fark bulunmazken ($p>0,017$), sağlıklı kontrol-diyabetik yağlı ve sağlıklı yağlı-diyabetik yağlı grupları arasında önemli bir farklılık gözlenmiştir ($p<0,017$).

Grupların haftalara göre kan glukoz düzeyi ortalamasının değişimi Tablo 4.6'da gösterilmiştir. Sağlıklı kontrol grubunda, haftalar arasındaki glukoz değişimi karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık gözlenmiştir ($p<0,05$). Yapılan ikili

karşılaştırmalar sonucunda başlangıç ile 3.hafta ortalamaları arasında önemli bir fark bulunmuştur ($p<0,05$). Diğer haftaların karşılaştırılmasında ise anlamlı bir farklılığa rastlanmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 4.6. Grupların haftalara göre kan glukozu değişimi

Açlık Kan Glukozu						
Hafta	Sağlıklı Kontrol Diyeti Grubu (n=6) (mg/dl)		Sağlıklı Yüksek Yağlı Diyet Grubu (n=6) (mg/dl)		Diyabetik Yüksek Yağlı Diyet Grubu (n=6) (mg/dl)	
	$\bar{x}\pm SD$	p	$\bar{x}\pm SD$	p	$\bar{x}\pm SD$	p
Başlangıç	80±6,00		103,1±11,37		424,6±17,18	
1.hafta	109±22,59	0,007	106±10,93	0,392	477,6±65,85	0,006
2.hafta	91,5±5,89		98,3±9,15		482,8±34,62	
3.hafta	95,8±3,06		94,6±8,43		513,1±63,60	

1.Sağlıklı Kontrol Diyeti Grubu, Friedman Analizi, $p<0,05$, *Wilcoxon Testi, $p<0,05$ (1ve2 0,028*, 1ve3 0,046*, 1ve4 0,027*, 2ve3 0,116*, 2ve4 0,249*, 3ve4 0,058*), 2.Sağlıklı Yüksek Yağlı Diyet Grubu, Friedman Analizi, $p<0,05$, *Wilcoxon Testi, $p<0,05$ (1ve2 0,458*, 1ve3 0,463*, 1ve4 0,116*, 2ve3 0,207*, 2ve4 0,116*, 3ve4 0,340*), 3.Diyabetik Yüksek Yağlı Diyet Grubu, Friedman Analizi, $p<0,05$, *Wilcoxon Testi, $p<0,05$ (1ve2 0,028*, 1ve3 0,028*, 1ve4 0,028*, 2ve3 0,345*, 2ve4 0,345*, 3ve4 0,345*)

Sağlıklı yağlı grupta ise haftalık değişim kıyaslandığında başlangıç, 1,2 ve 3.haftalar arasında kan glukoz düzeyi açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$). Haftaların ikişer olarak analiz edilmesi sonucunda önemsiz bulunan fark doğrulanmıştır.

Diyabetik grupta, kan glukozu ortalamalarının haftalara göre karşılaştırılması sonrasında haftalar arasında önemli bir farkın olmadığı gözlenmiştir ($p>0,05$). Ancak, yapılan ikili kıyaslamalarda başlangıç gününde ölçülen değerler 2.hafta ile önemli derecede farklı olduğu saptanmıştır ($p<0,05$). Diğer karşılaştırmaların arasında ise anlamlılığa rastlanmamıştır ($p>0,05$).

4.3. Biyokimyasal Parametrelere İlişkin Bulgular

Sıçanlara uygulanan 4 haftalık beslenme uygulamasının sonunda kalpten kan alımı gerçekleştirilerek trigliserit, total kolesterol, HDL kolesterol, LDL kolesterol,

açlık glukoz, açlık insülin ve HOMA-IR kan parametreleri ölçülmüştür. İntrakardiyak kan alımı esnasında sağlıklı yağlı grubundan bir sıçan, kan alınamadan kaybedilmiştir.

Çalışmanın son gününde alınan kandan elde edilen biyokimyasal bulgular Tablo 4.7’de verilmiştir. Deneyin 4.haftasının sonunda gerçekleştirilen intrakardiyak kan alımı esnasında, sağlıklı yağlı gruptaki bir adet sıçandaki kanın vücut boşluğuna dağılmasından dolayı bu grupta 5 sıçanın biyokimyasal bulguları hesaplanmıştır. Sağlıklı kontrol grubundaki trigliserit düzeyleri 80,7-122,9 mg/dl aralığında değişmiş ve gruptaki ortalama trigliserit seviyesi $99,7 \pm 16,00$ mg/dl olarak bulunmuştur. Bu parametre, sağlıklı yağlı grubundaki sıçanlarda 66,4-90,3 mg/dl arasında değişiklik göstermiştir. Ortalama trigliserit değeri ise $80 \pm 9,81$ mg/dl olarak ölçülmüştür. Diyabetik yağlı grupta ise 447-1330,3 mg/dl aralığında ve ortalama $963,5 \pm 329,5$ mg/dl düzeyinde ortaya çıkmıştır. Trigliserit konsantrasyonu üç grup için kıyaslandığında anlamlı bir fark bulunmuştur ($p < 0,05$). Gruplar arasındaki karşılaştırmalarda, yüksek yağlı diyetle beslenen diyabetik gruptaki trigliserit düzeyi diğer iki gruba göre anlamlı şekilde yüksek bulunurken ($p < 0,017$), sağlıklı iki grup arasında önemli bir fark gözlenmemiştir ($p > 0,017$).

Tablo 4.7. Sıçanların 4. haftanın sonunda ölçülen biyokimyasal sonuçları

Parametre	Gruplar						
	Sağlıklı Kontrol		Sağlıklı Yağlı		Diyabetik Yağlı		p
	n	$\bar{x}\pm SD$	n	$\bar{x}\pm SD$	n	$\bar{x}\pm SD$	
Trigliserit (mg/dl)	6	99,7±16,00	5	80±9,81	6	963,5±329,5	0,001*
Total Kolesterol (mg/dl)	6	67,6±9,62	5	69±5,35	6	128,4±36,62	0,005*
HDL Kolesterol (mg/dl)	6	39,5±5,82	5	46,6±2,07	6	42,3±7,44	0,161
LDL Kolesterol (mg/dl)	6	8,1±2,12	5	6,4±4,00	6	^a	0,383 ^{##}
Açlık Glukoz (mg/dl)	6	164±23,48	5	160,5±24,30	6	479,2±54,11	0,004*
Açlık İnsülin (mU/L)	6	18,6±3,78	5	22,3±4,51	6	15,2±2,70	0,023
HOMA-IR	6	7,4±1,44	5	8,7±1,40	6	18,1±4,07	0,003*

One Way Anova Analizi, $p<0,05$, *Kruskal-Wallis Analizi, $p<0,05$ 1. Trigliserit [#]Mann Whitney U Testi, $p<0,017$ (1ve2 0,017[#], 1ve3 0,002[#], 2ve3 0,004[#]), 2. Total kolesterol [#]Mann Whitney U Testi, $p<0,017$ (1ve2 0,537[#], 1ve3 0,004[#], 2ve3 0,004[#]), 3. HDL Kolesterol ^{**}Tukey Testi, $p<0,017$ (1ve2 0,140^{**}, 1ve3 0,678^{**}, 2ve3 0,459^{**}), 4. LDL Kolesterol ^{##}Independent Samples T Testi, $p<0,05$, 5. Açlık Glukoz [#]Mann Whitney U Testi, $p<0,017$ (1ve2 0,792[#], 1ve3 0,002[#], 2ve3 0,002[#]), 6. Açlık İnsülin ^{**}Tukey Testi, $p<0,017$ (1ve2 0,262^{**}, 1ve3 0,281^{**}, 2ve3 0,018^{**}), 7. HOMA-IR [#]Mann Whitney U Testi, $p<0,017$ (1ve2 0,329[#], 1ve3 0,002[#], 2ve3 0,004[#]), ^a LDL değeri hesaplanmamıştır.

Sağlıklı kontrol grubu total kolesterol açısından incelendiğinde, gruptaki ortalama total kolesterol düzeyi 67,6±9,62 mg/dl olarak saptanmıştır. Sağlıklı yağlı gruptaki sıçanlarda grup ortalamasının 69±5,35 mg/dl olduğu gözlenmiştir. Diyabetik yağlı grupta ise grubun ortalama total kolesterol değeri ise 128,4±36,62 mg/dl bulunmuştur. Total kolesterol analizi, üç grup arasında anlamlı bir farkın olduğunu göstermiştir ($p<0,05$). Önemli bir farkın ortaya çıkmasını sağlayan grup diyabetik yağlı grup olmuştur. Bu gruptaki total kolesterol seviyesi, diğer iki grup ile anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p<0,017$). Sağlıklı iki grup arasında ise anlamlı bir fark gözlenmemiştir ($p>0,017$).

Deneyin son gününde alınan kandan ölçümü yapılan diğer bir biyokimyasal parametre olan HDL kolesterolde, sağlıklı kontrol ve sağlıklı yağlı gruptaki ortalama HDL kolesterol konsantrasyonları sırasıyla $39,5 \pm 5,82$ mg/dl ve $46,6 \pm 2,07$ mg/dl bulunmuştur. Yüksek yağla beslenen diyabetik grupta ise bu parametre ortalama $42,3 \pm 7,44$ mg/dl bulunmuştur. Üç grup arasındaki en düşük ortalama HDL kolesterol düzeyinin sağlıklı kontrol grubunda gözlenmesine karşın gruplar arasında önemli bir fark görülmemiştir ($p > 0,05$).

LDL kolesterol verileri göz önüne alındığında, grup ortalamalarının değerleri sırasıyla sağlıklı kontrol grubunda $8,1 \pm 2,12$ mg/dl, sağlıklı yağlı grupta $6,4 \pm 4,00$ mg/dl olarak bulunmuştur. İstatistiksel olarak, sağlıklı kontrol ve sağlıklı yağlı grupları arasında ise önemli bir farka rastlanmamıştır ($p > 0,05$).

Deneyin ilk gününden itibaren 3.haftaya kadar, sıçanların haftalık olarak kuyruk veninden ölçülen kan glukozuna ek olarak 4.haftada alınan intrakardiyak kandan glukoz analizi yapılmıştır. Yapılan son ölçüm diğer biyokimyasal parametreler ile değerlendirilmiştir. Kan glukoz ortalamaları, sağlıklı kontrol grubunda $164 \pm 23,48$ mg/dl, sağlıklı yağlı grubunda $160,5 \pm 24,30$ mg/dl, diyabetik yağlı grupta ise $479,2 \pm 54,11$ şeklinde bulunmuştur. Üç grup arasında yapılan değerlendirme sonucunda, kan glukoz değerleri önemli bir fark göstermiştir ($p < 0,05$). Oluşan anlamlı fark, diyabetik yağlı-sağlıklı kontrol ve diyabetik yağlı-sağlıklı yağlı grupları arasında gözlenirken ($p < 0,017$), sağlıklı iki grup arasında önemli bir farkla karşılaşılmamıştır ($p > 0,017$).

Açlık insülini sağlıklı kontrol grubunda ortalama insülin konsantrasyonu $18,6 \pm 3,78$ mU/L olmuştur. Gruplar arasındaki açlık insülini ortalamasının en yüksek olduğu sağlıklı yağlı grupta, ortalama değer $22,3 \pm 4,51$ mU/L bulunurken, sayısal anlamda en düşük insülin seviyesine ($15,2 \pm 2,70$ mU/L) sahip olan grup diyabetik yağlı grup olmuştur. Gruplar arasında açlık insülini açısından istatistiksel anlamda anlamlı bir fark bulunmuştur ($p < 0,05$). Ancak yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda önemli bir farka rastlanmamıştır ($p > 0,017$).

Açlık glukoz ve açlık insülin parametrelerinden elde edilen verilerin hesaplanmasıyla ortaya çıkan, insülin direncinin varlığının veya derecesinin bir

göstergesi olan HOMA-IR skoru, kontrol diyeti tüketen sağlıklı grupta ortalama $7,4 \pm 1,44$ bulunmuştur. Sağlıklı yağlı grupta ortalama değer $8,7 \pm 1,40$ iken, üç grup içindeki en yüksek ortalama diyabetik yağlı grupta rastlanmıştır ($18,1 \pm 4,07$). HOMA-IR skorunun, gruplar arasında istatistiksel açıdan önemli bir fark oluşturduğu saptanmıştır ($p < 0,05$). İkili karşılaştırmalar sonucunda sağlıklı iki grup istatistiksel olarak anlamlı bir fark göstermezken ($p > 0,017$), diyabetik yağlı grubun her iki sağlıklı gruptan da anlamlı ölçüde yüksek HOMA-IR skoruna sahip olduğu bulunmuştur ($p < 0,017$).

4.4. İrisin ve Vaspin Hormonlarına İlişkin Bulgular

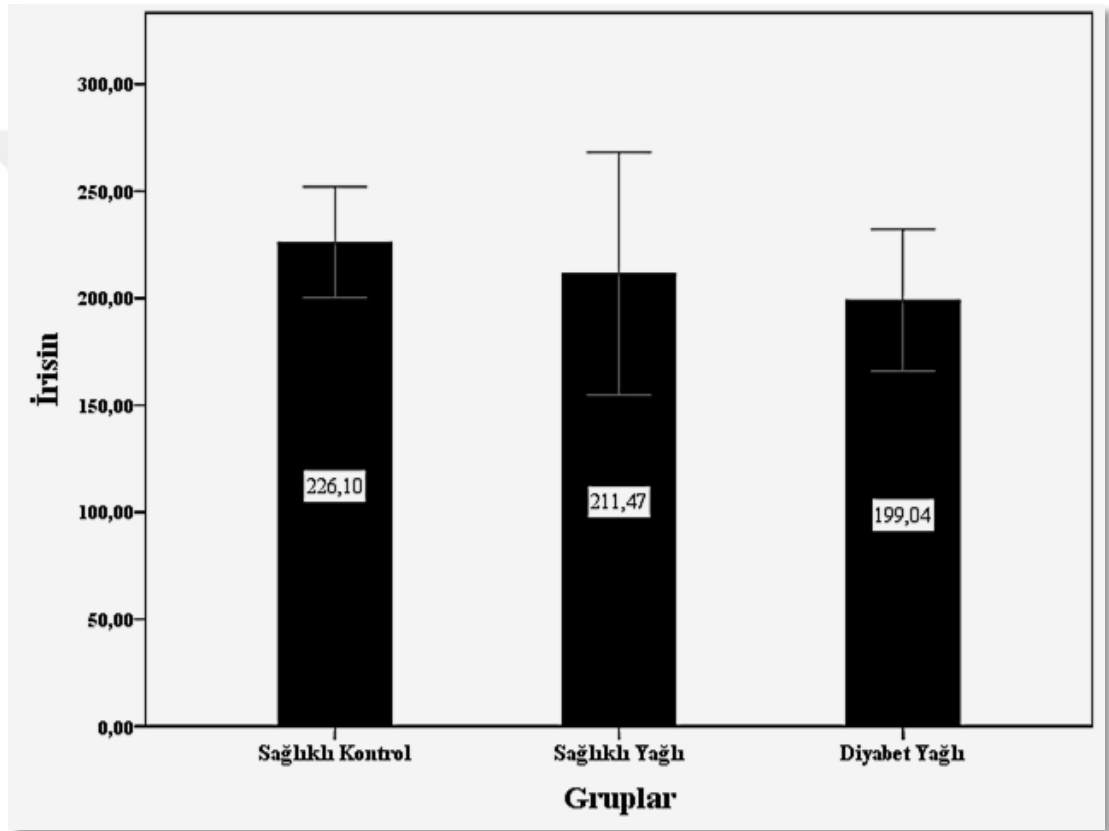
Deney sürecinin son gününde çalışmaya dahil edilen tüm sıçanlardan alınan kan numuneleri, rat irisin ve vaspin elisa kitleri aracılığıyla analiz edilmiştir. Hormonlara ilişkin analiz bulguları Tablo 4.8’de gösterilmiştir. Yapılan analiz, sağlıklı kontrol grubundaki irisin seviyelerinin ortalama $226 \pm 24,66$ ng/ml olduğunu göstermiştir. Ayrıca, sayısal anlamda ortalama irisin konsantrasyonlarının en yüksek olduğu grup sağlıklı kontrol olmuştur. Sağlıklı yağlı grupta irisin hormonu ortalamasının $211,4 \pm 45,61$ ng/ml olduğu gözlenmiştir. Diğer iki gruba göre diyabetik yağlı grupta irisin ortalamasının daha düşük olduğu ($199 \pm 31,51$ ng/ml) saptanmıştır. İrisin hormonunun üç grup arasında istatistiksel anlamda bir farklılığa neden olmadığı bulunmuştur ($p > 0,05$).

Tablo 4.8. Sıçanların 4.haftanın sonunda ölçülen irisin ve vaspin sonuçları

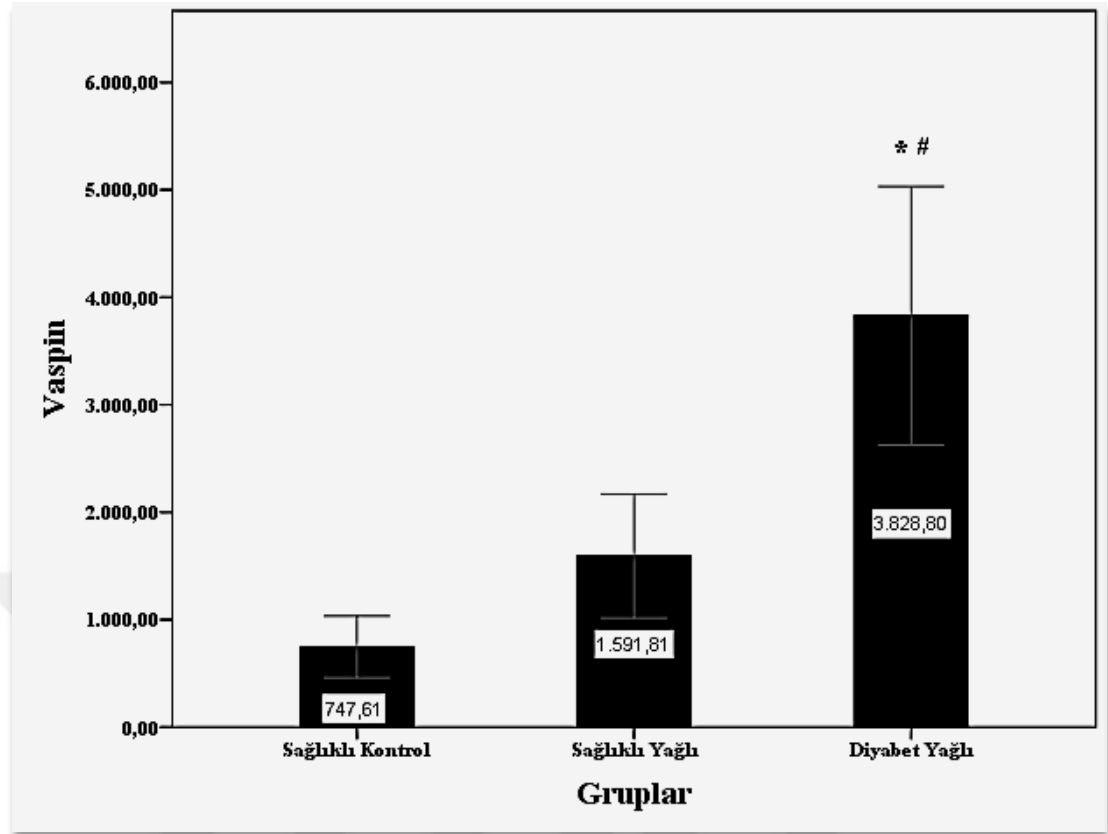
Parametre	Gruplar			p
	Sağlıklı Kontrol (n=6) $\bar{x} \pm SD$	Sağlıklı Yağlı (n=5) $\bar{x} \pm SD$	Diyabetik Yağlı (n=6) $\bar{x} \pm SD$	
İrisin (ng/ml)	$226 \pm 24,66$	$211,4 \pm 45,61$	$199 \pm 31,51$	0,413
Vaspin (pg/ml)	$747,6 \pm 273,86$	$1591,8 \pm 465,32$	$3828,8 \pm 1147,1$	0,001

One Way Anova Analizi, $p < 0,05$, 1. İrisin *Tukey Testi, $p < 0,017$, 2. Vaspin **Tamhane Testi, $p < 0,017$ (1ve2 0,033*, 1ve3 0,003*, 2ve3 0,010*)

Vaspin hormonu ortalamaları sağlıklı kontrol, sağlıklı yağlı ve diyabetik yağlı grupta sırasıyla $747,6 \pm 273,86$ pg/ml, $1591,8 \pm 465,32$ pg/ml ve $3828,8 \pm 1147,1$ pg/ml olarak hesaplanmıştır. Gruplar istatistiksel açıdan kıyaslandığında, anlamlı bir fark ortaya çıktığı görülmüştür ($p < 0,05$). Diyabetik yağlı grupta diğer iki gruba göre anlamlı derecede yüksek vaspin düzeyleri saptanmıştır ($p < 0,017$). Sağlıklı kontrol ve sağlıklı yağlı grupları arasında önemli bir fark bulunmamıştır ($p > 0,017$).



Şekil 4.1. Gruplara göre irisin düzeyi. One Way Anova Analizi, $p > 0,05$



Şekil 4.2. Gruplara göre vaspın düzeyi. One Way Anova Analizi, $p < 0,05$. * = 1ve3 arasında fark var, # = 2ve3 arasında fark var.

Sıçanlardan alınan kan numunelerinden elde edilen irisin ve vaspın hormon düzeylerinin, biyokimyasal parametrelerle ilişkisini incelemek için korelasyon testi yapılmıştır. İrisin ve vaspının biyokimyasal parametrelerle ilişkisi Tablo 4.9'da gösterilmiştir. Yapılan analiz sonucunda irisin ile biyokimyasal kan parametreleri arasında bir ilişki bulunmazken, vaspın hormonu HOMA-IR, total kolesterol, trigliserit, 4.haftadaki glukoz ölçümleriyle ilişkili bulunmuştur. İlişkili bulunan ölçümlerde korelasyon katsayısının 0,30 – 0,70 aralığında olması orta düzeyde, 0,71 – 0,99 aralığında olması ise yüksek düzeyde ilişki olarak değerlendirilmektedir (Köklü, Çokluk, ve Büyüköztürk 2006).

Ortalama yem tüketiminin bazı biyokimyasal ölçümlerle ilişkisini incelemek amacıyla da korelasyon testi yapılmıştır. Yem tüketiminin biyokimyasal parametrelerle ilişkisi Tablo 4.10'da gösterilmiştir. Sıçanların deney süreci boyunca tükettikleri ortalama yem miktarı; HOMA-IR, total kolesterol, trigliserit ve LDL kolesterol ölçümleriyle pozitif ilişkili bulunmuştur. Bulunan ilişkinin korelasyon

katsayıları aralığının 0,60 – 0,99 olduğu görülmüştür. Haftalara göre sıçanlardaki yem tüketimi ve vücut ağırlık artışı arasındaki ilişki Tablo 4.11’de gösterilmiştir. 1.haftadaki yem tüketimi ve 1.haftadaki ağırlık artışı arasında negatif korelasyon bulunmuştur. Ortaya çıkan bu ilişki STZ’nin diyabetik grupta vücut ağırlığının azalması nedeniyle olduğunu düşündürmektedir. Toplam yem tüketiminin ağırlık artışı, insülin, irisin ve vaspin ile ilişkisi Tablo 4.12’de gösterilmiştir. Toplam yem tüketimiyle ağırlık artışı arasında STZ etkisi nedeniyle negatif bir ilişki ortaya çıkmıştır. Bunun yanında, toplam yem tüketimi insülin ile negatif, vaspin düzeyiyle ise pozitif korelasyon göstermiştir. Ağırlık artışı ise insülin ve irisin ile pozitif, vaspin ile negatif ilişkili bulunmuştur.



Tablo 4.9. İrisin ve vaspin hormonunun biyokimyasal parametrelerle ilişkisinin değerlendirilmesi

Korelasyon Analizi																	
	İrisin		Vaspin		HDL Kolesterol		İnsülin		HOMA-IR		Total Kolesterol		Trigliserit		Glukoz 4.hafta		
	n	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
İrisin	17	1,000		-,336	,187	-,316	,217	-,073	,781	-,395	,116	-,025	,924	-,087	,741	-,286	,266
Vaspin	17	-,336	,187	1,000		,075	,774	-,281	,274	,901**	,001	,648**	,005	,742**	,001	,865**	,001
HDL Kolesterol	17	-,316	,217	0,75	,774	1,000		,170	,513	-,108	,681	-,191	,462	-,188	,471	-,123	,638
İnsülin	17	-,073	,781	-,281	,274	,170	,513	1,000		-,240	,353	-,446	,072	-,558*	,020	-,571*	,017
HOMA-IR	17	-,395	,116	,901**	,001	-,108	,681	-,240	,353	1,000							
Total Kolesterol	17	-,025	,924	,648**	,005	-,191	,462	-,446	,072			1,000					
Trigliserit	17	-,087	,741	,742**	,001	-,188	,471	-,558*	,020					1,000			
Glukoz 4.hafta	17	-,286	,266	,865**	,001	-,123	,638	-,571*	,017								1,000

Pearson Korelasyon Analizi, *Korelasyon 0,05 seviyesinde anlamlıdır, **Korelasyon 0,01 seviyesinde anlamlıdır.

Tablo 4.10. Sıçanların tükettiği ortalama yem miktarının bazı biyokimyasal ölçümlerle ilişkisi

Korelasyon Analizi									
	n	Ortalama Yem Tüketimi		HOMA-IR		Total Kolesterol		Trigliserit	
		r	p	r	p	r	p	r	p
Ortalama Yem Tüketimi	17	1,000		,643**	,005	,656**	,004	,915**	,001
HOMA-IR	17	,643**	,005	1,000		,615**	,009	,571*	,017
Total Kolesterol	17	,656**	,004	,615**	,009	1,000		,828**	,001
Trigliserit	17	,915**	,001	,571*	,017	,828**	,001	1,000	

Spearman Korelasyon Analizi, *Korelasyon 0,05 seviyesinde anlamlıdır, **Korelasyon 0,01 seviyesinde anlamlıdır.

Tablo 4.11. Haftalara göre sıçanlardaki yem tüketimi ve vücut ağırlık artışı arasındaki ilişki

		Korelasyon Analizi							
		1.Hafta Yem Tüketimi		2.Hafta Yem Tüketimi		3.Hafta Yem Tüketimi		4.Hafta Yem Tüketimi	
	n	r	p	r	p	r	p	r	p
1. Hafta Ağırlık Artışı	18	-,666**	,003						
2.Hafta Ağırlık Artışı	18			-,277	,265				
3.Hafta Ağırlık Artışı	18					-,093	,712		
4.Hafta Ağırlık Artışı	18							-,222	,375

Pearson Korelasyon Analizi, **Korelasyon 0,01 seviyesinde anlamlıdır.

Tablo 4.12. Toplam yem tüketimi ve ağırlık artışının insülin, irisın ve vaspın ile ilişkisi

Korelasyon Analizi											
	n	Toplam Yem Tüketimi		Ağırlık Artışı		İnsülin		İrisin		Vaspın	
		r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
Toplam Yem Tüketimi	17	1,000		-,795**	,001	,656**	,004	-,237	,359	,770	,001
Ağırlık Artışı	17	-,795**	,001	1,000		,615**	,009	,571*	,017	-,626**	,007
İnsülin	17	-,621**	,008	,514*	,035	1,000		,277	,282		
İrisin	17	-,237	,359	,571*	,017	,277	,282	1,000			
Vaspın	17	,770	,001	-,626**	,007					1,000	

Pearson Korelasyon Analizi, *Korelasyon 0,05 seviyesinde anlamlıdır, **Korelasyon 0,01 seviyesinde anlamlıdır.

5. TARTIŞMA

Diyet içeriğini oluşturan makrobesin yüzdelerinin değişiminin vücut ağırlığı denetiminde farklı etkilere sahip olduğu bilinmektedir (Bray ve Siri-Tarino 2016). Literatürdeki çalışmalar incelendiğinde Liu ve diğ. (2018), Sprague-Dawley türü sıçanlara 16 hafta boyunca uyguladıkları kontrol (%57 karbonhidrat, %18 protein, %25 yağ) ve yüksek yağlı yem (%37 karbonhidrat, %13 protein, %50 yağ) sonucunda yüksek yağlı beslenen grupta anlamlı derecede yüksek bir vücut ağırlığı saptamıştır (Liu ve diğ. 2018). Normal diyet (%60 karbonhidrat, %28 protein, %5 yağ) ve yüksek yağlı diyet (%20 karbonhidrat, %20 protein, %60 yağ) ile 4 hafta boyunca beslenen Wistar Albino türü sıçanlarda ilk hafta sonunda benzer vücut ağırlıklarıyla karşılaşılırken, 4. haftanın sonunda yüksek yağlı diyetle beslenen sıçanlarda ağırlığın önemli ölçüde arttığı ortaya çıkmıştır (Gohar, Shakeel, Atkinson, ve Haleem 2020). Benzer şekilde, 4 hafta boyunca Wistar Albino türü sıçanlara verilen normal diyet (%62.3 karbonhidrat, %24,3 protein, %12,5 yağ) ve yüksek yağlı diyet (%36 karbonhidrat, %22 protein, %42 yağ), yüksek yağlı diyet alanlarda diğer gruba kıyasla önemli ölçüde vücut ağırlığı artışına neden olmuştur (Bhandari, Kumar, Khanna, ve Panda 2011). Mevcut çalışmada 4 hafta boyunca uygulanan kontrol diyetinin içeriği %70 karbonhidrat, %20 protein, %10 yağ, yüksek yağlı diyetin içeriği ise %35 karbonhidrat, %20 protein, %45 yağdan oluşmuştur. Diğer çalışmalardan farklı olarak protein yüzdesi her iki diyetle sabit tutulmuştur. Çalışma süreci boyunca yüksek yağlı diyet ile beslenen sıçanlarda vücut ağırlığının daha fazla arttığı, deri altı yağ dokusunun diğer gruplara göre gözlemsel olarak fazla olduğu saptansa da iki farklı diyet arasında vücut ağırlığı açısından istatistiksel anlamda bir fark bulunmamıştır.

Yaşlı bireylerde (60> yaş) serum vaspin konsantrasyonlarının VKİ ve kan parametreleriyle ilişkisini inceleyen bir çalışmada, kontrol grubu içerisindeki normal kilolu yaşlı bireylerde, obez kontrol bireylere kıyasla daha düşük vaspin konsantrasyonu, T2DM'li bireylerde ise diğer iki gruba göre anlamlı düzeyde yüksek vaspin konsantrasyonu ortaya çıkmıştır. Aynı çalışma içinde diyabetli bireyler kendi aralarında kıyaslandığında obezlerde, fazla kilolu ve normal kilolu diyabetlilere göre yüksek vaspin düzeyleri tespit edilmiştir (W. Yang, Li, Tian, ve Wang 2017). Buna paralel olarak Klöting ve diğ. (2006), T2DM'li kişilerde vaspinin mRNA ifadesinin kontrol grubuna göre önemli derecede yüksek olduğunu ayrıca obez bireylerde de fazla

kilolu bireylere kıyasla vaspinin mRNA ifadesinin anlamlı düzeyde yüksek olduğunu ortaya koymuştur (Klötting ve diğ. 2006). Başka bir çalışmada ise, T2DM'li kadın ve erkekler kendi aralarında normal glukoz toleransı olan bireylerle kıyaslandığında her iki cinsiyette de vaspin konsantrasyonu durumunda önemli bir farklılığa rastlanmamıştır. Ayrıca, vücut kütesinin artışına paralel olarak özellikle erkeklerde vaspin seviyelerinin de anlamlı olarak yükseldiği belirtilmiştir (Blüher 2012). Çalışma grubumuzda daha yüksek ağırlığa ulaşan sağlıklı yağlı grupta, sağlıklı kontrol grubuna göre vaspin seviyesinin de artmış olduğu tespit edilmiştir. Önceden T2DM teşhisi konmuş kadınlardaki vaspin konsantrasyonunun hem yeni T2DM tanısı almış hem de sağlıklı kadınlardaki vaspin konsantrasyonlarından önemli ölçüde düşük olduğu gösterilmiştir. Sağlıklı grup ile yeni tanı alan bireyler arasında ise önemli bir farklılığa rastlanmamıştır (Feng ve diğ. 2011). Bildirilen çalışmaların büyük bir bölümüyle paralel olarak T2DM hastalığının var olduğu sıçanlarda sağlıklı sıçanlara göre vaspin düzeyinin anlamlı derecede yüksek olduğu görülmüştür.

Yalnızca tek bir anti diyabetik ajan kullanan ve glisemik kontrolü sağlayamayan T2DM'li hastalarda yapılan bir çalışmada, ek olarak ikinci bir anti diyabetik ajan verildiğinde açlık ve tokluk glukoz, HbA1c, HOMA-IR düzeylerinde ilk duruma göre anlamlı derecede azalmaya neden olmuş, aynı zamanda bu müdahale vaspin seviyelerini de önemli ölçüde azaltmıştır (Derosa ve diğ. 2013). Obez bireylere uygulanan 12 haftalık kilo azaltma diyetinden sonra diyeteye yanıt verenlerde (başlangıç ağırlığından $\geq 2\%$ azalma) vaspin seviyesiyle beraber beden kitle indeksi, açlık insülin, HOMA-IR gibi parametreler anlamlı düzeyde düşük bulunurken, diyeteye yanıt vermeyenlerde (başlangıç ağırlığından $< 2\%$ azalma) ise anlamlı bir fark saptanmamıştır (Chang ve diğ. 2010). Sağlıklı sıçanlarda vaspin düzeyi ile vücut ağırlığı arasında kısmi korelasyona rastlanmıştır. Başlangıç ve 1.hafta ağırlığıyla vaspin hormonu arasında bir pozitif ilişki tespit edilmişken diğer haftadaki ağırlıklar için bir ilişki bulunamamıştır. Tasnim ve diğ. (2015), yeni T2DM tanısı almış kişileri kontrol grubuyla kıyasladığında serum vaspin düzeylerinin önemli ölçüde daha düşük olarak saptamıştır. Buna ek olarak, serum vaspin seviyeleri insülin duyarlılığı ile pozitif, serum glukoz ve VKİ değerleriyle ise negatif ilişkili bulunmuştur (Tasnim, Faruque, Hassan, ve Ali, 2015). Başka bir çalışmada ise T2DM'li bireylerde artmış vaspin düzeyleri VKİ, açlık kan glukozu, insülin ve HOMA-IR parametreleriyle

pozitif ilişkili olarak saptanmıştır (Hao ve diğ. 2016). Hao ve diğ.'nin yaptığı çalışmaya benzer olarak vaspin konsantrasyonunun T2DM'li sıçanlarda anlamlı şekilde yüksek olduğunun görülmesine ek olarak glukoz başlangıç ve 4.hafta ölçümü, HOMA-IR skoru ile pozitif ilişkili olduğu belirlenmiştir.

T2DM'li bireylerde serum vaspin seviyelerinin kontrol grubuna kıyasla anlamlı düzeyde yüksek bulunduğu bir çalışmada, bu veriye ek olarak total kolesterol, trigliserit, LDL kolesterol gibi kan lipid profilini oluşturan parametreler ile birlikte VKİ'nin de kontrol grubuna nazaran daha büyük anlamlılık derecesiyle yüksek olduğu, HDL kolesterolün ise T2DM grubunda önemli ölçüde düşük olduğu gösterilmiştir (Z. Li, Ma, Li, Pan, ve Chen 2012). Aynı bulgulara bu çalışmada da ulaşılmıştır ancak HDL kolesterol düzeyi T2DM grubu ve sağlıklı gruplar için önemli bir farklılık göstermemiştir. Yukarıdaki çalışmalarla benzer sonuçlara ulaşan başka bir çalışmada ise bu bulgulara ek olarak T2DM'li grup ile kontrol grubu arasında VKİ açısından anlamlı bir fark bulunamamıştır (El-Lebedy ve diğ. 2018). Çalışma bulgusunun aksine, T2DM ile kontrol grubu arasında vaspin düzeyleri açısından önemli bir farklılık saptamayan bir çalışmada ise trigliserit T2DM grubunda anlamlı olarak yüksek, HDL ise düşük bulunmuştur. İki grup arasında total kolesterol ve LDL önemli bir farklılık göstermemiştir (Gulcelik, Karakaya, Gedik, Usman ve Gurlek 2009).

Sıçanlarda yapılan bir çalışmada, deneklere yüksek yağlı diyet (%37 karbonhidrat, %13 protein, %50 yağ) ve normal diyet (%57 karbonhidrat, %18 protein, %25 yağ) uygulanmış, daha sonra yüksek yağlı diyet verilen gruba vaspin enjeksiyonu gerçekleştirilmiştir. Uygulanan vaspin enjeksiyonunun yüksek yağlı diyet, normal diyet alan gruba kıyasla anlamlı olarak artmış bulunan açlık kan glukozu, plazma glukoz ve açlık insülin değerlerini önemli ölçüde azalttığı saptanmıştır (Liu ve diğ. 2018). Benzer bir çalışmada ise yüksek yağlı diyet (%20 karbonhidrat, %21 protein, %59 yağ) verilen sıçanlar, standart diyet (%62,8 karbonhidrat, %25,8 protein, %11,4 yağ) alanlarla karşılaştırıldığında vaspin seviyesiyle birlikte glukoz, insülin ve HOMA-IR değerlerinin önemli olarak yükseldiği gösterilmiştir (Alghannam, Khalefa, Alaleem ve Ahmad 2013). Çalışmanın sonuçlarına göre, kontrol ve yüksek yağlı diyet alan sağlıklı sıçanlarda anlamlı bir fark olmasa da vaspin seviyelerinin yüksek yağlı diyet tüketenlerde daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Buna ek olarak, sağlıklı

sıçanlarda vaspinin açlık insülin ile pozitif ilişkili bulunmuştur. Yaşlarına uygun diyetle 3 ay boyunca takip edilen hasta ($VKİ \geq 25 \text{ kg/m}^2$ ve $HOMA-IR \geq 2.5$) bireylerin diyet öncesi vaspin düzeyleri ile kontrol (normal $VKİ$ 'ye sahip ve $HOMA-IR < 2.5$) grubunu oluşturan bireylerin vaspin seviyeleri arasında anlamlı bir fark olmadığı sonucuna varılmıştır. Benzer sonuçlar hasta bireylerin, diyet öncesi ve diyet sonrası vaspin düzeyleri kıyaslandığında da ortaya çıkmıştır (Figen 2018).

20 yaş ve üzerindeki yetişkinler arasında yeni T2DM tanısı almış kişilerdeki irisin düzeyi, normal glukoz toleransı olan kişilerle kıyaslandığında T2DM'lilerde anlamlı şekilde düşük bulunmuştur (Choi ve diğ. 2013). Diyabet tanısı almış olma süresinin ortalama 13 yıl olduğu T2DM grubunu oluşturan bireylerde ise dolaşımdaki irisin seviyesi kontrol grubuna göre önemli ölçüde düşük olduğu gösterilmiştir (J. J. Liu ve diğ. 2013). Başka çalışmalarda da diğer çalışmalarla paralel olarak glukoz toleransı bozulmuş ve T2DM'li bireylerdeki irisin konsantrasyonu, sağlıklı bireylere kıyasla anlamlı şekilde düşük olarak saptanmıştır (El-Lebedy ve diğ. 2018) (Şahin 2016). Diğer çalışmaların aksine Rodrigues ve diğ. (2016), T2DM'li kişilerde kontrol grubuna göre daha yüksek irisin seviyesi ortaya çıktığını göstermiştir (Rodrigues, Pietrani, Bosco, Ferreira ve Gomes 2016). Bu çalışmadan elde edilen irisin düzeyiyle ilgili verilerin literatürdeki çalışmalarla kısmen uyumlu olduğu görülmüştür. Diyabetik grupta sağlıklı iki gruba kıyasla daha düşük irisin seviyelerine rastlanmıştır ancak bu fark anlamlı bulunmamıştır.

T2DM'lilerde dolaşımdaki irisin düzeyiyle vücut bileşimi arasındaki ilişkiyi araştıran bir çalışmada, çalışma grubunu oluşturan bireyler irisin düzeyine göre üç gruba (1.grup 38.1–67.8, 2.grup 67.9–80.2, 3.grup 80.3–117.3) ayrılmış ve irisin seviyesi yüksek olan grupta, diğer iki gruba kıyasla yüksek $VKİ$ ve yağ yüzdesi ile karşılaşmıştır (J. J. Liu ve diğ. 2014). Obez, obez olmayan, T2DM'li obez ve T2DM'li obez olmayan dört grubun katıldığı bir çalışmada ise adipoz dokulardaki en düşük irisin düzeyi T2DM'li obez bireylerde saptanmıştır. Bunun yanında obez olmayan bireylere kıyasla obez bireyler ve TD2M'li obez bireylerdeki irisin konsantrasyonu anlamlı şekilde düşük bulunmuştur. Dolaşımdaki irisinin ise T2DM'li bireylerde önemli ölçüde düşük olduğu ortaya çıkmıştır (Moreno-Navarrete ve diğ. 2013). Sanchis-Gomar ve diğ. (2014) ise sağlıklı kontrol grubu ile hem obez T2DM ve obez olmayan T2DM'li grup arasında irisin konsantrasyonu açısından önemli bir

farka rastlamamıştır. Ayrıca, dolaşımdaki irisin seviyesinin VKİ ile kolerasyon halinde olmadığı gösterilmiştir (Sanchis-Gomar ve diğ. 2014). İrisin ve vücut ağırlığı ile ilgili literatürdeki bulgular örtüşmemektedir. Bu çalışmada ise irisin, üç grup arasında anlamlı bir fark göstermemiştir. Sağlıklı gruplar baz alındığında deney sonunda iki grup arasında önemli bir fark bulunmamıştır ancak daha yüksek ağırlık ortalamasına sahip sağlıklı yağlı grupta daha düşük irisin seviyesi gözlenmiştir.

T2DM'li bireylerde kontrol grubuna göre literatürdeki pek çok çalışmaya benzer şekilde anlamlı olarak düşük irisin konsantrasyonu saptanırken, T2DM'lilerde ortaya çıkan düşük irisin konsantrasyonunun VKİ, açlık serum insülini ve HOMA-IR ile pozitif ilişkili olduğu bulunmuştur (Shoukry ve diğ. 2016). Duran ve diğ. (2015), sedanter yaşayan kadınlarda hem T2DM'li grupta hem de bozulmuş glukoz toleransı ve bozulmuş açlık glukozunu birlikte bulduran grupta düşük irisin seviyesini, postprandiyal glukoz düzeyi ve VKİ ile ilişkili olarak göstermiştir. Çalışmaya katılan tüm bireylerdeki irisin konsantrasyonu ise postprandiyal glukoz ile kolerasyon halinde bulunmuştur (Duran ve diğ. 2015). T2DM'li gruptaki irisin seviyesinin sağlıklı gruptan anlamlı ölçüde yüksek bulunduğu ve bu bulgunun açlık plazma glukoz düzeyiyle pozitif yönde kolerasyon gösterdiği saptanmıştır (Yıldız Kopuz 2018). Plazma irisin seviyesini T2DM grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak yüksek bulan bir diğer çalışmada, yüksek irisin konsantrasyonu açlık plazma glukoz parametresiyle ilişkilendirilmiştir (Rodrigues ve diğ. 2016). Mevcut çalışmada, irisin düzeyinin glukoz, insülin, HOMA-IR skoru gibi diyabet parametreleriyle ilişkili olmadığı bulunmuştur.

Plazma irisin konsantrasyonu açısından T2DM ve kontrol grubu arasında anlamlı bir fark bulunmayan kişilerde HDL kolesterol düzeyinin kontrol grubunda daha yüksek olduğu, trigliserit ve total kolesterol seviyesinin de her iki grup için benzer olduğu sonucu ortaya çıkmıştır. Ayrıca, obez ve bozulmuş açlık glukozu/T2DM olan grupta, obez olmayan ve normal açlık glukozuna sahip bireylere kıyasla önemli ölçüde artmış olan irisin konsantrasyonu beraberinde anlamlı düzeyde düşük HDL kolesterol ve yüksek trigliserit düzeyi göstermiştir. Total kolesterol ise iki grup arasında benzer ölçüde bulunmuştur (Sahin-Efe ve diğ. 2018). İrisin konsantrasyonunun gruplar arasında benzer olduğu bu çalışmada sağlıklı gruplar ve diyabetik grup arasında HDL kolesterol açısından önemli bir farka rastlanmamıştır.

T2DM grubundaki artmış trigliserit seviyesi yapılan çalışmayla benzerlik göstermektedir. T2DM ve sağlıklı grup arasında yine benzer irisin konsantrasyonları ortaya çıkaran başka bir çalışmada ise HDL kolesterol, LDL kolesterol, trigliserit ve total kolesterol düzeyleri açısından anlamlı bir fark bulunamamıştır (L. Li, Rampersad, Wang, Cheng ve Qu 2016). Bu araştırmanın verileri ise total kolesterol seviyelerinin T2DM grubunda daha yüksek olduğunu göstermiştir.

Besin tüketimindeki makrobesin öge içeriği ile irisin düzeyi arasındaki ilişkiyi araştıran bir çalışmada, farelere 8 hafta boyunca standart diyet (%66 karbonhidrat, %23 protein, %9 yağ), yüksek karbonhidratlı diyet (%80 karbonhidrat, %11 protein, %9 yağ), yüksek proteinli diyet (%59 karbonhidrat, %31 protein, %10 yağ) ve yüksek yağlı diyet (%69 karbonhidrat, %11 protein, %20 yağ) uygulanmış, bunun sonucunda yüksek proteinli diyet tüketen farelerde, yüksek karbonhidrat ve yüksek yağ tüketen farelere kıyasla anlamlı derecede yüksek irisin değerleri tespit edilirken, standart diyet tüketenler ile arasında önemli bir farka rastlanmamıştır. Ayrıca, uygulanan glukoz tolerans testinde yüksek yağlı ve yüksek proteinli diyet tüketenlerde standart diyet alanlara göre 15. dakikada önemli ölçüde yüksek glukoz seviyeleri saptanırken, insülin duyarlılığı açısından tüm gruplarda benzer sonuçlara ulaşılmıştır (De Macêdo ve diğ. 2017). Sıçanlara 3 ay boyunca verilen serbest erişimli normal diyet (toplam kalorinin %10'u yağ), yüksek yağlı diyet (toplam kalorinin %45'i yağ) ve kalorisi kısıtlanmış diyet (günlük kalori miktarının %65'i kadar besleme) sonucunda irisin seviyeleri üç grup arasında anlamlı bir farklılık göstermemiştir. Bunun yanında yüksek yağlı diyet tüketen sıçanlarda bazal glukoz ve insülin değerleri kalori kısıtlı diyet tüketenlere nazaran daha yüksek bulunmuştur (Varela-Rodríguez ve diğ. 2016). Diyet yağ yüzdesinin aynı olduğu, deney sürecinin ise 1 ay olduğu bu çalışmada irisin seviyesinin iki farklı diyet grubu arasında önemli bir farklılık göstermediği, açlık insülin ve glukoz seviyesinin de benzer olduğu ortaya çıkmıştır. 8 hafta boyunca normal diyet (%68 karbonhidrat, %22 protein, %10 yağ) ve yüksek yağlı diyet (%30 karbonhidrat, %21 protein, %49 yağ) ile beslenen sedanter sıçanlarda, yüksek yağlı beslenenlerde anlamlı düzeyde düşük irisin konsantrasyonları saptanmıştır. İrisin konsantrasyonunun, her iki grup için de total kolesterol ve trigliserit değerleriyle negatif bir korelasyon içinde olduğu gösterilmiştir (Lu ve diğ. 2016). Yine benzer

makrobesin yüzdelerinin uygulandığı bu çalışmada ise irisin, total kolesterol ve trigliserit ile ilişkili bulunmamıştır.

Yıldız Kopuz yaptığı çalışmada, irisin konsantrasyonunu anlamlı ölçüde yüksek olarak bulduğu T2DM grubunda, yağ tüketim miktarının da kontrol grubuna göre önemli şekilde yüksek olduğu saptanmış, bu gruptaki artmış açlık plazma glukozuna ek olarak trigliserit düzeylerinin de önemli oranda yüksek olduğunu göstermiştir. Total kolesterol, HDL ve LDL kolesterol seviyeleri için her iki grup arasında önemli bir farklılığa rastlanmamıştır (Yıldız Kopuz 2018). Sağlıklı yağlı ve diyabetik yağlı grup karşılaştırıldığında, Yıldız Kopuz'un yaptığı çalışmaya benzer olarak diyabetik grupta yem tüketim miktarının daha yüksek olduğu ve glukoz artışı, trigliserit, HDL kolesterol düzeyi açısından sonuçlar arasında paralellik olduğu görülmüştür. Bu çalışmada farklı olarak diyabetik grupta anlamlı derecede yüksek total kolesterol saptanmıştır. 12 hafta boyunca standart ve yüksek yağlı diyet (toplam enerjinin %60'ı) ile beslenen farelerde, yüksek yağlı diyetin adipoz dokudaki ve dolaşımdaki irisin konsantrasyonunu önemli oranda azalttığı, bunun yanında vücut ağırlığı, trigliserit, açlık glukoz ve açlık insülin değerlerini kontrol grubuna göre anlamlı olarak arttırdığı bulunmuştur (Z. Yang, Chen, Chen, ve Zhao 2015).

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Tip-2 diyabetli sıçanlarda irisin ve vaspin hormonlarının değerlendirilip diyet ile ilişkisinin incelenmesi amacıyla yapılan ve 4 haftalık süreç içinde iki farklı besinsel örüntüye sahip yem tüketim miktarının, vücut ağırlığının, haftalık glukoz ölçümünün, biyokimyasal göstergelerin ve kandaki hormon miktarının değerlendirildiği bu çalışmadan elde edilen sonuçlar aşağıda verilmiştir.

Çalışmaya dâhil edilen ve üç gruba ayrılan sıçanların deneye başladıkları ağırlıklar sırasıyla sağlıklı kontrol grubunda ortalama $245,5 \pm 9,24$ gram, yüksek yağlı diyetle beslenen sağlıklı grupta $253 \pm 9,54$ gram, yüksek yağlı diyetle beslenen ve STZ ile diyabet oluşturulan diyabetik grupta $248 \pm 14,68$ gram olarak saptanmıştır ve gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p > 0,05$).

4 haftanın sonunda sıçanların ortalama ağırlıkları sağlıklı kontrol grubunda $289,1 \pm 12,70$ grama, sağlıklı yağlı grupta $300,1 \pm 13,96$ grama, diyabetik yağlı grupta ise $231,5 \pm 29,93$ grama ulaşmıştır. Sağlıklı gruplarda ağırlık artışı gözlenirken, diyabetik grubun STZ etkisiyle ağırlık kaybettiği gözlenmiştir. Son ağırlıklar karşılaştırıldığında, sağlıklı gruplar arasında önemli bir fark saptanmazken ($p > 0,017$), diyabetik grubun ağırlığı sağlıklı gruplara göre anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ($p < 0,017$).

Sağlıklı kontrol grubunda son hafta ağırlığının, başlangıç ağırlığına kıyasla anlamlı derecede yüksek olduğu görülmüştür ($p < 0,05$). Başlangıç ağırlığı ile ortaya çıkan önemli fark ise 2.haftadan itibaren gözlenmiştir. Benzer şekilde, sağlıklı yağlı grupta da son ağırlığın başlangıç ağırlığına göre anlamlı ölçüde yüksek olduğu bulunmuştur ($p < 0,05$). Bu gruptaki önemli fark ise 3.haftadan itibaren ortaya çıkmıştır. Diyabetik grup, haftalık ağırlık bazında anlamlı bir fark göstermemiştir ($p > 0,05$).

Kuyruk veninden haftalık olarak ölçülen ortalama kan glukozu başlangıçta, sağlıklı yağlı grupta sağlık kontrol grubuna kıyasla istatistiksel açıdan önemli derecede yüksek ($p < 0,05$), diyabetik grupta ise her iki gruba göre anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ($p < 0,05$). 3. haftada ise sağlıklı gruplar arasında farka rastlanmazken ($p > 0,05$), diyabetik grup tekrar her iki gruba nazaran anlamlı olarak yüksek kan glukoz düzeyi göstermiştir ($p < 0,05$).

Grupların kendi içlerindeki başlangıç ile 3. haftadaki ortalama kan glukoz seviyeleri karşılaştırıldığında, sağlıklı kontrol grubunda ve diyabetik yağlı grupta başlangıca göre önemli düzeyde yüksek kan glukozu saptanmıştır ($p<0,05$). Sağlıklı yağlı grupta ise anlamlı bir farklılığa rastlanmamıştır ($p>0,05$).

4. haftanın sonunda tüm sıçanların kalbinden alınan kanın biyokimyasal sonuçları değerlendirildiğinde; trigliserit, total kolesterol, LDL kolesterol, açlık kan glukozu, HOMA-IR skoru gibi parametreler sağlıklı gruplar arasında anlamlı bir farklılık göstermezken ($p>0,017$), diyabetik grupta önemli ölçüde yüksek bulunmuştur ($p<0,017$). HDL kolesterolün en düşük sağlıklı kontrol grubunda, en yüksek sağlıklı yağlı grupta olduğu gözlenmiştir ancak gruplar arasında önemli bir fark saptanmamıştır ($p>0,05$). Benzer şekilde, gruplar arasındaki en yüksek açlık insülin düzeyiyle sağlıklı yağlı grupta karşılaştırılırken, en düşük insülin seviyesine sahip grup diyabetik yağlı grup olmuştur. Açlık insülin de gruplar arasında önemli bir fark oluşturmamıştır ($p>0,05$).

İrisin hormonunun sağlıklı yağlı ve diyabetik yağlı grupta, sağlıklı kontrol grubuna göre düşük olmasına karşın istatistiksel açıdan üç grup arasında benzer bulunmuştur ($p>0,05$). Vaspin hormonunun ise irisinin aksine diyabetik yağlı grupta, sağlıklı kontrol grubuna ve sağlıklı yağlı gruba göre yüksek olduğu ve bu yüksekliğin anlamlı bir fark yarattığı ortaya çıkmıştır ($p<0,017$). Sağlıklı yağlı gruptaki vaspin düzeyinin, sağlıklı kontrol grubuna kıyasla yüksek olduğu ancak anlamlı bir fark olmadığı sonucuna varılmıştır ($p>0,017$).

Hormonların biyokimyasal parametrelerle ilişkisinin değerlendirildiği korelasyon analizinde, irisinin herhangi bir biyokimyasal parametreyle ilişkisinin olmadığı ($p>0,05$), vaspinin ise HOMA-IR, total kolesterol, trigliserit, ortalama yem tüketimi ve 4. haftadaki glukoz ölçümleriyle pozitif ilişkili, STZ'nin de etkisiyle vücut ağırlığıyla negatif ilişkili olduğu sonucu ortaya çıkmıştır ($p<0,01$). Ayrıca, sıçanların tükettiği ortalama yem miktarının ise HOMA-IR, total kolesterol, trigliserit ve LDL kolesterol ile pozitif ilişkili olduğu saptanmıştır ($p<0,05$).

Literatürdeki çalışmaların önemli bir çoğunluğunda varılan, T2DM hastalığı varlığında vaspin hormonunun artma, irisin hormonunun ise azalma eğiliminde olduğu sonucu, bu çalışmanın sonuçlarıyla örtüşmektedir. İrisinin biyokimyasal

parametrelerle ilişkisi doğrulanamasa da vaspinin kan glukozu, HOMA-IR gibi diyabetik göstergelerin yanında lipid profiliyle bir ilişkisinin olduğu saptanmıştır. Diyetteki makrobesin bileşenlerinin farklı olması, 4 haftalık bir sürenin sonunda biyokimyasal parametrelerde önemli ölçüde bir fark oluşturmasa da hormonal seviyelere bakılarak beslenme örüntüsünün, daha uzun bir zaman diliminde sıçanlardaki T2DM oluşumunu ve hastalık sürecini nasıl etkilediği hakkında bir fikir verebilir. Ayrıca dolaşımdaki artmış vaspin düzeyi, diyabet varlığının göstergesi olarak kabul edilebilir.



KAYNAKLAR

2. Classification and diagnosis of diabetes. 2015. *Diabetes Care*, 38, S8–S16. <https://doi.org/10.2337/dc15-S005>
- ACOSTA, J. R., DOUAGÍ, I., ANDERSSON, D. P., BÄCKDAHL, J., RYDÉN, M., ARNER, P., VE LAURENCÍKIENE, J. 2016. Increased fat cell size: a major phenotype of subcutaneous white adipose tissue in non-obese individuals with type 2 diabetes. *Diabetologia*, 59(3), 560–570. <https://doi.org/10.1007/s00125-015-3810-6>
- ALABOUD, A. F., TOURKMANÍ, A. M., ALHARBÍ, T. J., ALOBÍKAN, A. H., ABDELHAY, O., AL BATAL, S. M., ... MOHAMMED, Y. 2016. Microvascular and macrovascular complications of type 2 diabetic mellitus in Central, Kingdom of Saudi Arabia. *Saudi Med J*, 37(12), 1408–1411. <https://doi.org/10.15537/smj.2016.12.17062>
- ALGHANNAM, M. A., KHALEFA, A. A., ALALEEM, D. I. A., VE AHMAD, A. A. 2013. Plasma Vaspin Levels in Relation to Diet Induced Metabolic Disturbance in Rats. *International Journal of Diabetes Research*, 2013(6), 112–122. <https://doi.org/10.5923/j.diabetes.20130206.04>
- ALÍPOOR, E., MOHAMMAD HOSSEİNZADEH, F., VE HOSSEİNZADEH-ATTAR, M. J. 2018. Adipokines in critical illness: A review of the evidence and knowledge gaps. *Biomedicine ve Pharmacotherapy = Biomedecine ve Pharmacotherapie*, 108, 1739–1750. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.09.165>
- ALÍS, R., SANCHÍS-GOMAR, F., PAREJA-GALEANO, H., HERNÁNDEZ-MÍJARES, A., ROMAGNOLÍ, M., VÍCTOR, V. M., VE ROCHA, M. 2014. Association between irisin and homocysteine in euglycemic and diabetic subjects. *Clinical Biochemistry*, 47(18), 333–335. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2014.08.017>
- AMBROSZKIEWÍCZ, J., CHEŁCHOWSKA, M., ROWÍCKA, G., KLEMARCZYK, W., STRUCIŃSKA, M., VE GAJEWSKA, J. 2018. Anti-Inflammatory and Pro-Inflammatory Adipokine Profiles in Children on Vegetarian and Omnivorous Diets. *Nutrients*, 10(9). <https://doi.org/10.3390/nu10091241>
- ARAVÍNDA, J. 2019. Risk factors in patients with type 2 diabetes in Bengaluru: A retrospective study. *World Journal of Diabetes*, 10(4), 241–248. <https://doi.org/10.4239/wjd.v10.i4.241>
- ARONÍS, K. N., MORENO, M., POLYZOS, S. A., MORENO-NAVARRETE, J. M., RÍCART, W., DELGADO, E., ... MANTZOROS, C. S. 2015. Circulating irisin levels and coronary heart disease: Association with future acute coronary syndrome and major adverse cardiovascular events. *International Journal of Obesity*, 39(1), 156–161. <https://doi.org/10.1038/ijo.2014.101>
- BAO, J.-P., JIANG, L.-F., CHEN, W.-P., HU, P.-F., VE WU, L.-D. 2014. Expression of vaspin in the joint and the levels in the serum and synovial fluid of patients with osteoarthritis. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*, 7(10), 3447–3453. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25419381>

- BAO, J. P., XU, L. H., RAN, J. S., XIÖNG, Y., VE WU, L. D. 2017. Vaspin prevents leptin-induced inflammation and catabolism by inhibiting the activation of nuclear factor- κ B in rat chondrocytes. *Molecular Medicine Reports*, 16(3), 2925–2930. <https://doi.org/10.3892/mmr.2017.6911>
- BARGUT, T. C. L., SOUZA-MELLO, V., AGUÍLA, M. B., VE MANDARÍM-DE-LACERDA, C. A. 2017. Browning of white adipose tissue: Lessons from experimental models. *Hormone Molecular Biology and Clinical Investigation*, Vol. 31. <https://doi.org/10.1515/hmbci-2016-0051>
- BARTMAN, W., NABRDALÍK, K., KWÍENDACZ, H., SAWCZYN, T., TOMASÍK, A., PIÉRZCHALA, K., ... GUMPRECHT, J. 2017. Association between carotid plaque score and microvascular complications of type 2 diabetes. *Polish Archives of Internal Medicine*, 127 127(6 6), 418–422. <https://doi.org/10.20452/pamw.4024>
- BERG, A. H., VE SCHERER, P. E. 2005. *Adipose Tissue, Inflammation, and Cardiovascular Disease*. <https://doi.org/10.1161/01.RES.0000163635.62927.34>
- BHANDARÍ, U., KUMAR, V., KHANNA, N., VE PANDA, B. P. 2011. The effect of high-fat diet-induced obesity on cardiovascular toxicity in wistar albino rats. *Human and Experimental Toxicology*, 30(9), 1313–1321. <https://doi.org/10.1177/0960327110389499>
- BÍLÍR, B. E., GÜLDÍKEN, S., TUNÇBÍLEK, N., DEMÍR, A. M., POLAT, A., VE BÍLÍR, B. 2016. The effects of fat distribution and some adipokines on insulin resistance in subjects with prediabetes. *Endokrynologia Polska*, 67(3), 277–282. <https://doi.org/10.5603/EP.a2016.0023>
- BLÜHER, M. 2012. Vaspin in obesity and diabetes: pathophysiological and clinical significance. *Endocrine*, 41(2), 176–182. <https://doi.org/10.1007/s12020-011-9572-0>
- BLÜHER, M. 2016. Adipose tissue inflammation: A cause or consequence of obesity-related insulin resistance? *Clinical Science*, 130(18), 1603–1614. <https://doi.org/10.1042/CS20160005>
- BOLSONÍ-LOPES, A., VE ALONSO-VALE, M. I. C. 2015. Lipolysis and lipases in white adipose tissue – An update. *Archives of Endocrinology and Metabolism*, Vol. 59, pp. 335–342. <https://doi.org/10.1590/2359-3997000000067>
- BRAY, G. A., VE SÍRÍ-TARÍNO, P. W. 2016. The Role of Macronutrient Content in the Diet for Weight Management. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, Vol. 45, pp. 581–604. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2016.04.009>
- BULLARD, K. M., COWÍE, C. C., LESSEM, S. E., SAYDAH, S. H., MENKE, A., GEÍSS, L. S., ... IMPERATORE, G. 2018. Prevalence of diagnosed diabetes in adults by diabetes type — United States, 2016. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, Vol. 67, pp. 359–361. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6712a2>
- CHANG, H. M., LEE, H. J., PARK, H. S., KANG, J. H., KÍM, K. S., SONG, Y. S., VE JANG, Y. J. 2010. Effects of weight reduction on serum vaspin concentrations in obese subjects: Modification by insulin resistance. *Obesity*, 18(11), 2105–2110. <https://doi.org/10.1038/oby.2010.60>

- CHATTERJEE, S., KHUNTĪ, K., VE DAVĪES, M. J. 2017. Type 2 diabetes. *The Lancet*, Vol. 389, pp. 2239–2251. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30058-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30058-2)
- CHOĪ, Y.-K., KĪM, M.-K., BAE, K. H., SEO, H.-A., JEONG, J.-Y., LEE, W.-K., ... PARK, K.-G. 2013. Serum irisin levels in new-onset type 2 diabetes. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 100(1), 96–101. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2013.01.007>
- CHURCH, C. D., HOROWĪTZ, M. C., VE RODEHEFFER, M. S. 2012. *WAT is a functional adipocyte?* <https://doi.org/10.4161/adip.1.1.19132>
- CĪNTĪ, S. 2018. Adipose Organ Development and Remodeling. *Comprehensive Physiology*, 8(4), 1357–1431. <https://doi.org/10.1002/cphy.c170042>
- COELHO, M., OLĪVEĪRA, T., VE FERNANDES, R. 2013. *Biochemistry of adipose tissue: an endocrine organ.* <https://doi.org/10.5114/aoms.2013.33181>
- COLAIANNĪ, G., CĪNTĪ, S., COLUCCI, S., VE GRANO, M. 2017. Irisin and musculoskeletal health. *Annals of the New York Academy of Sciences*, Vol. 1402, pp. 5–9. <https://doi.org/10.1111/nyas.13345>
- CUĪ, X.-B., VE CHEN, S.-Y. 2017. *White adipose tissue browning and obesity.* <https://doi.org/10.7555/JBR.31.20160101>
- DE MACĒDO, S. M., LELĪS, D. D. F., MENDES, K. L., FRAGA, C. A. D. C., BRANDĪ, I. V., FELTENBERGER, J. D., ... DE SOUSA SANTOS, S. H. 2017. Effects of Dietary Macronutrient Composition on FNDC5 and Irisin in Mice Skeletal Muscle. *Metabolic Syndrome and Related Disorders*, 15(4), 161–169. <https://doi.org/10.1089/met.2016.0109>
- DE MACĒDO, S. M., LELĪS, D. DE F., MENDES, K. L., FRAGA, C. A. DE C., BRANDĪ, I. V., FELTENBERGER, J. D., ... SANTOS, S. H. DE S. 2017. Effects of Dietary Macronutrient Composition on FNDC5 and Irisin in Mice Skeletal Muscle. *Metabolic Syndrome and Related Disorders*, 15(4), 161–169. <https://doi.org/10.1089/met.2016.0109>
- DE ROSA, S., ARCĪDĪACONO, B., CHĪEFARĪ, E., BRUNETTĪ, A., INDOLFĪ, C., VE FOTĪ, D. P. 2018. Type 2 diabetes mellitus and cardiovascular disease: Genetic and epigenetic links. *Frontiers in Endocrinology*, Vol. 9. <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00002>
- DEDOV, I., SHESTAKOVA, M., BENEDETTĪ, M. M., SĪMON, D., PAKHOMOV, I., VE GALSTYAN, G. 2016. Prevalence of type 2 diabetes mellitus (T2DM) in the adult Russian population (NATION study). *Diabetes Research and Clinical Practice*, 115, 90–95. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2016.02.010>
- DEFRONZO, R. A. 2004. Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Medical Clinics of North America*, Vol. 88, pp. 787–835. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2004.04.013>
- DEFRONZO, R. A., FERRANNĪNĪ, E., GROOP, L., HENRY, R. R., HERMAN, W. H., HOLST, J. J., ... WEĪSS, R. 2015. Type 2 diabetes mellitus. *Nature Reviews Disease Primers*, 1(1), 15019. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.19>
- DEMĪRCĪ, Ŗ., GŪN, C., AKĪF, M., ŪNĪVERSĪTESĪ, E., FAKŪLTESĪ, V., DALI, F. A., VE ENSTITŪSŪ,

- S. B. 2017. *Adipoz Doku ve Adipoz Dokudan Salınan Bazı Proteinler Adipose Tissue and Some Proteins Released from Adipose Tissue*. Retrieved from <http://edergi.mehmetakif.edu.tr/index.php/sabed/index>
- DENDUP, T., FENG, X., CLİNGAN, S., VE ASTELL-BURT, T. 2018. Environmental Risk Factors for Developing Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 15(1). <https://doi.org/10.3390/ijerph15010078>
- DEROSA, G., CARBONE, A., D'ANGELO, A., QUERCİ, F., FOGARİ, E., CİCERO, A. F. G., VE MAFFİOLÌ, P. 2013. Variations in inflammatory biomarkers following the addition of sitagliptin in patients with type 2 diabetes not controlled with metformin. *Internal Medicine*, 52(19), 2179–2187. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.52.8175>
- DİMOVA, E. D., MOHAN, A. R. M., SWANSON, V., VE EVANS, J. M. M. 2017. Interventions for prevention of type 2 diabetes in relatives: A systematic review. *Primary Care Diabetes*, 11(4), 313–326. <https://doi.org/10.1016/j.pcd.2017.04.003>
- DİMOVA, R., VE TANKOVA, T. 2015. The role of vaspin in the development of metabolic and glucose tolerance disorders and atherosclerosis. *BioMed Research International*, 2015, 823481. <https://doi.org/10.1155/2015/823481>
- DODDS, S. 2017. The How-To for Type 2: An Overview of Diagnosis and Management of Type 2 Diabetes Mellitus. *Nursing Clinics of North America*, Vol. 52, pp. 513–522. <https://doi.org/10.1016/j.cnur.2017.07.002>
- DURAN, I. D., GÜLÇELİK, N. E., ÜNAL, M., TOPÇUOĞLU, C., SEZER, S., TUNA, M. M., ... GÜLER, S. 2015. Irisin levels in the progression of diabetes in sedentary women. *Clinical Biochemistry*, 48(18), 1268–1272. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2015.07.098>
- DUTHEİL, F., GORDON, B., NAUGHTON, G., CRENDAL, E., COURTEÏX, D., CHAPLAİS, E., ... BENSON, A. 2018. Cardiovascular risk of adipokines: a review. *Journal of International Medical Research*, 46(6), 2082–2095. <https://doi.org/10.1177/0300060517706578>
- EİNARSON, T. R., ACS, A., LUDWİG, C., VE PANTON, U. H. 2018. Prevalence of cardiovascular disease in type 2 diabetes: a systematic literature review of scientific evidence from across the world in 2007–2017. *Cardiovascular Diabetology*, 17(1), 83. <https://doi.org/10.1186/s12933-018-0728-6>
- EL-LEBEDY, D. H., İBRAHİM, A. A., VE ASHMAWY, I. O. 2018. Novel adipokines vaspin and irisin as risk biomarkers for cardiovascular diseases in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes ve Metabolic Syndrome*, 12(5), 643–648. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2018.04.025>
- ELİZONDO-MONTEMAYOR, L., MENDOZA-LARA, G., GUTİERREZ-DELBOSQUE, G., PESCHARD-FRANCO, M., NİEBLAS, B., VE GARCÍA-RİVAS, G. 2018. Relationship of Circulating Irisin with Body Composition, Physical Activity, and Cardiovascular and Metabolic Disorders in the Pediatric Population. *International Journal of Molecular Sciences*, 19(12). <https://doi.org/10.3390/ijms19123727>
- ENGLAND, C. Y., ANDREWS, R. C., JAGO, R., VE THOMPSON, J. L. 2015. A systematic review of brief dietary questionnaires suitable for clinical use in the prevention and management of obesity,

- cardiovascular disease and type 2 diabetes. *European Journal of Clinical Nutrition*, 69(9), 977–1003. <https://doi.org/10.1038/ejcn.2015.6>
- ESCOTÉ, X., GÓMEZ-ZORÍTA, S., LÓPEZ-YOLDÍ, M., MÍLTON-LASKÍBAR, I., FERNÁNDEZ-QUÍNTELA, A., MARTÍNEZ, J. A., ... PORTILLO, M. P. 2017. Role of omentin, vaspin, cardiotrophin-1, TWEAK and NOV/CCN3 in obesity and diabetes development. *International Journal of Molecular Sciences*, Vol. 18. <https://doi.org/10.3390/ijms18081770>
- FASSHAUER, M., VE BLÜHER, M. 2015. Adipokines in health and disease. *Trends in Pharmacological Sciences*, 36(7), 461–470. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2015.04.014>
- FENG, R. N., WANG, C., SUN, C. H., GUO, F. C., ZHAO, C., VE LÍ, Y. 2011. Vaspin in newly and previously diagnosed Chinese type 2 diabetic females: A case-control study. *Asian Biomedicine*, 5(4), 525–529. <https://doi.org/10.5372/1905-7415.0504.069>
- FENZL, A., VE KIEFER, F. W. 2014. Brown adipose tissue and thermogenesis. *Hormone Molecular Biology and Clinical Investigation*, Vol. 19, pp. 25–37. <https://doi.org/10.1515/hmbci-2014-0022>
- FİĞEN, C. 2018. *Beden Kütle İndeksi 25 Kg/M² Ve Üzeri Olan Erişkin Bireylerde Vaspin, Apelin-13, Obestatin Ve İnsülin Direnci Üzerine Diyet Etkisinin Araştırılması*.
- FİUZA-LUCES, C., SANTOS-LOZANO, A., JOYNER, M., CARRERA-BASTOS, P., PÍCAZO, O., ZUGAZA, J. L., ... LUCÍA, A. 2018. Exercise benefits in cardiovascular disease: beyond attenuation of traditional risk factors. *Nature Reviews Cardiology*, 15(12), 731–743. <https://doi.org/10.1038/s41569-018-0065-1>
- FRANZ, M. J., BANTLE, J. P., BEEBE, C. A., BRUNZELL, J. D., CHÍASSON, J. L., GARG, A., ... WHEELER, M. 2002. Evidence-based nutrition principles and recommendations for the treatment and prevention of diabetes and related complications. *Diabetes Care*, Vol. 25. <https://doi.org/10.2337/diacare.25.1.202>
- FUKUSHİMA, Y., KUROSE, S., SHİNNO, H., THU, H. C. T., TAKAO, N., TSUTSUMİ, H., ... KİMURA, Y. 2016. Effects of body weight reduction on serum irisin and metabolic parameters in obese subjects. *Diabetes and Metabolism Journal*, 40(5), 386–395. <https://doi.org/10.4093/dmj.2016.40.5.386>
- GÍRALT, M., CEREÍJO, R., VE VÍLLARROYA, F. 2015. Adipokines and the endocrine role of adipose tissues. *Handbook of Experimental Pharmacology*, 233, 265–282. https://doi.org/10.1007/164_2015_6
- GİZAW, M., ANANDAKUMAR, P., VE DEBELA, T. 2017. A review on the role of irisin in insulin resistance and type 2 diabetes mellitus. *Journal of Pharmacopuncture*, 20(4), 235–242. <https://doi.org/10.3831/KPI.2017.20.029>
- GOHAR, A., SHAKEEL, M., ATKINSON, R. L., VE HALEEM, D. J. 2020. Potential mechanisms of improvement in body weight, metabolic profile, and liver metabolism by honey in rats on a high fat diet. *PharmaNutrition*, 14, 100227. <https://doi.org/10.1016/j.phanu.2020.100227>
- GUALİLLO, O., GONZÁLEZ-JUANATEY, J. R., VE LAGO, F. 2007. The Emerging Role of Adipokines as

- Mediators of Cardiovascular Function: Physiologic and Clinical Perspectives. *Trends in Cardiovascular Medicine*, 17(8), 275–283. <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2007.09.005>
- GUDJĪNU, H. Y., VE SARFO, B. 2017. Risk factors for type 2 diabetes mellitus among out-patients in Ho, the Volta regional capital of Ghana: A case-control study. *BMC Research Notes*, 10(1). <https://doi.org/10.1186/s13104-017-2648-z>
- GULCELİK, N. E., KARAKAYA, J., GEDİK, A., USMAN, A., VE GURLEK, A. 2009. Serum vaspin levels in type 2 diabetic women in relation to microvascular complications. *European Journal of Endocrinology*, 160(1), 65–70. <https://doi.org/10.1530/EJE-08-0723>
- HACKETT, R. A., VE STEPTOE, A. 2017. Type 2 diabetes mellitus and psychological stress—a modifiable risk factor. *Nature Reviews Endocrinology*, Vol. 13, pp. 547–560. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2017.64>
- HAO, F., ZHANG, H., ZHU, J., KUANG, H., YU, Q., BAI, M., VE MU, J. 2016. Association between vaspin level and coronary artery disease in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 113, 26–32. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2015.12.001>
- HILLS, A. P., STREET, S. J., VE BYRNE, N. M. 2015. Physical Activity and Health: “What is Old is New Again.” In *Advances in Food and Nutrition Research* (Vol. 75, pp. 77–95). <https://doi.org/10.1016/bs.afnr.2015.06.001>
- HOLMAN, N., YOUNG, B., VE GADSBY, R. 2015. Current prevalence of Type 1 and Type 2 diabetes in adults and children in the UK. *Diabetic Medicine*, 32(9), 1119–1120. <https://doi.org/10.1111/dme.12791>
- HU, J., VE CHRISTIAN, M. 2017. Hormonal factors in the control of the browning of white adipose tissue. *Hormone Molecular Biology and Clinical Investigation*, Vol. 31. <https://doi.org/10.1515/hmbci-2017-0017>
- IDF Atlas 9th edition*. (2019). Retrieved from <https://diabetesatlas.org/en/resources/>
- JACKSON, S., LE ROUX, C. W., VE DOCHERTY, N. G. 2014. Bariatric Surgery and Microvascular Complications of Type 2 Diabetes Mellitus. *Current Atherosclerosis Reports*, 16(11), 453. <https://doi.org/10.1007/s11883-014-0453-x>
- JACOBS, E., HOYER, A., BRINKS, R., ICKS, A., KUß, O., VE RATHMANN, W. 2017. Healthcare costs of Type 2 diabetes in Germany. *Diabetic Medicine: A Journal of the British Diabetic Association*, 34(6), 855–861. <https://doi.org/10.1111/dme.13336>
- JAGANATHAN, R., RAVĪNDRAN, R., VE DHANASEKARAN, S. 2018. Emerging Role of Adipocytokines in Type 2 Diabetes as Mediators of Insulin Resistance and Cardiovascular Disease. *Canadian Journal of Diabetes*, 42(4), 446–456.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jcjd.2017.10.040>
- JEONG, E., YOUN, B. S., KĪM, D. W., KĪM, E. H., PARK, J. W., NAMKOONG, C., ... KĪM, M. S. 2010. Circadian rhythm of serum vaspin in healthy male volunteers: Relation to meals. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 95(4), 1869–1875. <https://doi.org/10.1210/jc.2009-1088>

- JIAN, W., PENG, W., XIAO, S., LI, H., JIN, J., QIN, L., ... SU, Q. 2014. Role of Serum Vaspin in Progression of Type 2 Diabetes: A 2-Year Cohort Study. *PLoS ONE*, 9(4), e94763. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0094763>
- KALKAN, I., VE KILIÇARSLAN, M. 2019. Type 2 Diabetes Mellitus (Type 2 DM) Prevalence And Associated Factors: A Cross Sectional Study in Istanbul, Turkey. *Progress in Nutrition*, 21(4). <https://doi.org/10.23751/pn.v21i4.7698>
- KASUGA, M. 2006. Insulin resistance and pancreatic β cell failure. *Journal of Clinical Investigation*, Vol. 116, pp. 1756–1760. <https://doi.org/10.1172/JCI29189>
- KAUTZKY-WILLER, A., HARREITER, J., VE PACINI, G. 2016. Sex and gender differences in risk, pathophysiology and complications of type 2 diabetes mellitus. *Endocrine Reviews*, Vol. 37, pp. 278–316. <https://doi.org/10.1210/er.2015-1137>
- KELLY, S. J., VE ISMAIL, M. 2015. Stress and type 2 diabetes: a review of how stress contributes to the development of type 2 diabetes. *Annual Review of Public Health*, 36, 441–462. <https://doi.org/10.1146/annurev-publhealth-031914-122921>
- KERSHAW, E. E., VE FLIER, J. S. 2004. Adipose Tissue as an Endocrine Organ. *The Journal of Clinical Endocrinology ve Metabolism*, 89(6), 2548–2556. <https://doi.org/10.1210/jc.2004-0395>
- KHANAM, P. A., HOQUE, S., BEGUM, T., HABIB, S. H., VE LATIF, Z. A. 2017. Microvascular complications and their associated risk factors in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes and Metabolic Syndrome: Clinical Research and Reviews*, 11, S577–S581. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2017.04.007>
- KHAZRAI, Y. M., DEFEUDIS, G., POZZILLI, P., COLANTONIO, A. G., WERNER, S. L., BROWN, M., ... CALLE-PASCUAL. 2019. Reduction in the Incidence of Type 2 Diabetes With the Mediterranean Diet: Results of the PREDIMED-Reus nutrition intervention randomized trial. *Diabetes Care*, 11(1), pages. <https://doi.org/10.3945/jn.115.218487.promoting>
- KLÖTING, N., BERNDT, J., KRALISCH, S., KOVACS, P., FASSHAUER, M., SCHÖN, M. R., ... BLÜHER, M. 2006. Vaspin gene expression in human adipose tissue: Association with obesity and type 2 diabetes. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 339(1), 430–436. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2005.11.039>
- KO, B. J., PARK, K. H., SHIN, S., ZAICHENKO, L., DAVIS, C. R., CROWELL, J. A., ... MANTZOROS, C. S. 2016. Diet quality and diet patterns in relation to circulating cardiometabolic biomarkers. *Clinical Nutrition*, 35(2), 484–490. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2015.03.022>
- KOCOT, J., DZIEMIDOK, P., KIELCZYKOWSKA, M., HORDYJEWSKA, A., SZCZEŚNIAK, G., VE MUSIK, I. 2017. Adipokine profile in patients with type 2 diabetes depends on degree of obesity. *Medical Science Monitor*, 23, 4995–5004. <https://doi.org/10.12659/MSM.904318>
- KÖKLÜ, N., ÇOKLUK, Ö., VE BÜYÜKÖZTÜRK, Ş. 2006. *Sosyal Bilimler için İstatistik*. Ankara: Pegem-A Yayıncılık.

- KOLB, H., VE MARTÍN, S. 2017. Environmental/lifestyle factors in the pathogenesis and prevention of type 2 diabetes. *BMC Medicine*, 15(1), 131. <https://doi.org/10.1186/s12916-017-0901-x>
- KÜÇÜKKARACA, H. 2017. Investigation Of The Effect Of Exercise On Irisin Hormone In Experimentally Induced Diabetic Rats. *International Journal of Health Services Research and Policy*, 2(2), 15–21. <https://doi.org/10.23884/ijhsrp.2017.2.2.03>
- LAAKSO, M. 2010. *Cardiovascular Disease in Type 2 Diabetes From Population to Man to Mechanisms The Kelly West Award Lecture 2008*. <https://doi.org/10.2337/dc09-0749>
- LAVİN, D. P., WHITE, M. F., VE BRAZİL, D. P. 2016. IRS proteins and diabetic complications. *Diabetologia*, 59(11), 2280–2291. <https://doi.org/10.1007/s00125-016-4072-7>
- LÌ, H. L., PENG, W. H., CUI, S. T., LEI, H., WEI, Y. D., LÌ, W. M., VE XU, Y. W. 2011. Vaspin plasma concentrations and mRNA expressions in patients with stable and unstable angina pectoris. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 49(9), 1547–1554. <https://doi.org/10.1515/CCLM.2011.236>
- LÌ, L., RAMPERSAD, S., WANG, X., CHENG, X., VE QU, S. 2016. Serum irisin concentrations were increased after transient continuous subcutaneous insulin infusion in type 2 diabetes mellitus patients. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 113, 44–47. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2016.01.030>
- LÌ, Z., MA, C., LÌ, L., PAN, X., VE CHEN, L. 2012. Vaspin serum concentration in patients with type 2 diabetes and carotid plaque. *Journal of International Medical Research*, 40(5), 1670–1676. <https://doi.org/10.1177/030006051204000506>
- LIDELL, M. E., BETZ, M. J., VE ENERBÄCK, S. 2014. Brown adipose tissue and its therapeutic potential. *Journal of Internal Medicine*, Vol. 276, pp. 364–377. <https://doi.org/10.1111/joim.12255>
- LÌU, J. J., LÌU, S., WONG, M. D. S., TAN, C. S. H., TAVINTHARAN, S., SUM, C. F., VE LÌM, S. C. 2014. Relationship between circulating irisin, renal function and body composition in type 2 diabetes. *Journal of Diabetes and Its Complications*, 28(2), 208–213. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2013.09.011>
- LÌU, J. J., WONG, M. D. S., TOY, W. C., TAN, C. S. H., LÌU, S., NG, X. W., ... LÌM, S. C. 2013. Lower circulating irisin is associated with type 2 diabetes mellitus. *Journal of Diabetes and Its Complications*, 27(4), 365–369. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2013.03.002>
- LÌU, S., DUAN, R., WU, Y., DU, F., ZHANG, J., LÌ, X., ... LÌ, N. 2018. Effects of Vaspin on Insulin Resistance in Rats and Underlying Mechanisms. *Scientific Reports*, 8(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-018-31923-3>
- LU, Y., LÌ, H., SHEN, S. W., SHEN, Z. H., XU, M., YANG, C. J., ... QÌ, H. J. 2016. Swimming exercise increases serum irisin level and reduces body fat mass in highfat-diet fed Wistar rats. *Lipids in Health and Disease*, 15(1). <https://doi.org/10.1186/s12944-016-0263-y>
- MA, R. C. W., TSOI, K. Y., TAM, W. H., VE WONG, C. K. C. 2017. Developmental origins of type 2 diabetes: a perspective from China. *European Journal of Clinical Nutrition*, 71(7), 870–880. <https://doi.org/10.1038/ejcn.2017.48>

- MAHGOUB, M. O., D'SOUZA, C., AL DARMAKİ, R. S. M. H., BANİYAS, M. M. Y. H., VE ADEGHATE, E. 2018. An update on the role of irisin in the regulation of endocrine and metabolic functions. *Peptides*, Vol. 104, pp. 15–23. <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2018.03.018>
- MCNAMARA, J. P., VE HUBER, K. 2018. Metabolic and Endocrine Role of Adipose Tissue During Lactation. *Annual Review of Animal Biosciences*, 6(1), 177–195. <https://doi.org/10.1146/annurev-animal-030117-014720>
- MECHANİCK, J. I., ZHAO, S., VE GARVEY, W. T. 2016. The Adipokine-Cardiovascular-Lifestyle Network: Translation to Clinical Practice. *Journal of the American College of Cardiology*, Vol. 68, pp. 1785–1803. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.06.072>
- MEHMETOĞLU, I. 2013. Klinik Biyokimya El Kitabı. Nobel Tıp Kitapevi. Konya
- MOHAMMEDİ, K., WOODWARD, M., MARRE, M., COLAGİURİ, S., COOPER, M., HARRAP, S., ... CHALMERS, J. 2017. Comparative effects of microvascular and macrovascular disease on the risk of major outcomes in patients with type 2 diabetes. *Cardiovascular Diabetology*, 16(1). <https://doi.org/10.1186/s12933-017-0574-y>
- MORENO-NAVARRETE, J. M., ORTEGA, F., SERRANO, M., GUERRA, E., PARDO, G., TİNAHONES, F., ... FERNÁNDEZ-REAL, J. M. 2013. Irisin is expressed and produced by human muscle and adipose tissue in association with obesity and insulin resistance. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 98(4). <https://doi.org/10.1210/jc.2012-2749>
- MUNOZ, I. Y. M., DEL SOCORRO CAMARİLLO ROMERO, E., VE DE JESUS GARDUNO GARCÍA, J. 2018. Irisin a novel metabolic biomarker: Present knowledge and future directions. *International Journal of Endocrinology*, 2018. <https://doi.org/10.1155/2018/7816806>
- MURAT, B. 2004. *Pre-Diyaliz, Hemodiyaliz Ve Sürekli Ayaktan Periton Diyalizi Hastalarında İnsülin Direncinin Karşılaştırılması*. Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul.
- NİCHOLSON, T., CHURCH, C., BAKER, D. J., VE JONES, S. W. 2018. The role of adipokines in skeletal muscle inflammation and insulin sensitivity. *Journal of Inflammation (United Kingdom)*, Vol. 15. <https://doi.org/10.1186/s12950-018-0185-8>
- NORTHCOTT, J. M., YEGANEH, A., TAYLOR, C. G., ZAHRADKA, P., VE WİGLE, J. T. 2012. Adipokines and the cardiovascular system: mechanisms mediating health and disease. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*, 90(8), 1029–1059. <https://doi.org/10.1139/y2012-053>
- OİKONOMOU, E. K., VE ANTONİADES, C. 2019. The role of adipose tissue in cardiovascular health and disease. *Nature Reviews Cardiology*, 16(2), 83–99. <https://doi.org/10.1038/s41569-018-0097-6>
- OKTAY, A. A., AKTURK, H. K., ESENBOĞA, K., JAVED, F., POLİN, N. M., VE JAHANGİR, E. 2018. Pathophysiology and Prevention of Heart Disease in Diabetes Mellitus. *Current Problems in Cardiology*, 43(3), 68–110. <https://doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2017.05.001>
- OLLER DO NASCIMENTO, C. M., RİBEİRO, E. B., VE OYAMA, L. M. 2009. *Metabolism and secretory*

- function of white adipose tissue: effect of dietary fat.* 81(3), 453–466. Retrieved from www.scielo.br/aabc
- OLOKOBA, A. B., OLUSEGUN, O. A., VE OLOKOBA, L. B. 2012. Type 2 Diabetes Mellitus: A Review of Current Trends. *Oman Medical Journal*, 27, 269–273. <https://doi.org/10.5001/omj.2012.68>
- OTTO, T. C., VE LANE, M. D. 2005. Adipose Development: From Stem Cell to Adipocyte. *Critical Reviews in Biochemistry and Molecular Biology*, 40(4), 229–242. <https://doi.org/10.1080/10409230591008189>
- PALOU, A., PÍCÓ, C., VE LUÍSA BONET, M. 2013. Nutritional potential of metabolic remodelling of white adipose tissue. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*, Vol. 16, pp. 650–656. <https://doi.org/10.1097/MCO.0b013e328365980f>
- PANATÍ, K., SUNEETHA, Y., VE NARALA, V. R. 2016. Irisin/FNDC5 - An updated review. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 20(4), 689–697.
- PANDEY, A., CHAWLA, S., VE GUCHHAÍT, P. 2015. Type-2 diabetes: Current understanding and future perspectives. *IUBMB Life*, 67(7), 506–513. <https://doi.org/10.1002/iub.1396>
- PAPA, G., DEGANI, C., IURATO, M. P., LICCIARDELLO, C., MAIORANA, R., VE FINOCCHIARO, C. 2013. *Macrovascular complication phenotypes in type 2 diabetic patients.* <https://doi.org/10.1186/1475-2840-12-20>
- PARK, K. H., ZAÍCHENKO, L., PETER, P., DAVÍS, C. R., CROWELL, J. A., VE MANTZOROS, C. S. 2014. Diet quality is associated with circulating C-reactive protein but not irisin levels in humans. *Metabolism: Clinical and Experimental*, 63(2), 233–241. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2013.10.011>
- PERAKAKÍS, N., TRIANTAFYLLOU, G. A., FERNÁNDEZ-REAL, J. M., HUH, J. Y., PARK, K. H., SEUFERT, J., VE MANTZOROS, C. S. 2017. Physiology and role of irisin in glucose homeostasis. *Nature Reviews. Endocrinology*, 13(6), 324–337. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2016.221>
- PETERSEN, M. C., VE SHULMAN, G. I. 2018. Mechanisms of Insulin Action and Insulin Resistance. *Physiological Reviews*, 98(4), 2133–2223. <https://doi.org/10.1152/physrev.00063.2017>
- PETERSMANN, A., NAUCK, M., MÜLLER-WIELAND, D., KERNER, W., MÜLLER, U. A., LANDGRAF, R., ... HEINEMANN, L. 2018. Definition, Classification and Diagnosis of Diabetes Mellitus. *Experimental and Clinical Endocrinology ve Diabetes: Official Journal, German Society of Endocrinology [and] German Diabetes Association*, 126(7), 406–410. <https://doi.org/10.1055/a-0584-6223>
- POLYZOS, S. A., ANASTASÍLAKÍS, A. D., EFSTATHÍADOU, Z. A., MAKRAS, P., PERAKAKÍS, N., KOUNTOURAS, J., VE MANTZOROS, C. S. 2018. Irisin in metabolic diseases. *Endocrine*, 59(2), 260–274. <https://doi.org/10.1007/s12020-017-1476-1>
- PRADEEPA, R., VE MOHAN, V. 2017. Prevalence of type 2 diabetes and its complications in India and economic costs to the nation. *European Journal of Clinical Nutrition*, 71(7), 816–824. <https://doi.org/10.1038/ejcn.2017.40>
- RAVUSSÍN, E., VE GALGANÍ, J. E. 2011. *The Implication of Brown Adipose Tissue for Humans.*

<https://doi.org/10.1146/annurev-nutr-072610-145209>

- REILLY, S. M., VE SALTIEL, A. R. 2017. Adapting to obesity with adipose tissue inflammation. *Nature Reviews Endocrinology*, Vol. 13, pp. 633–643. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2017.90>
- RÍCQUIER, D. 2017. UCP1, the mitochondrial uncoupling protein of brown adipocyte: A personal contribution and a historical perspective. *Biochimie*, Vol. 134, pp. 3–8. <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2016.10.018>
- RODRÍGUES, K. F., PIETRANÍ, N. T., BOSCO, A. A., FERREIRA, C. N., VE GOMES, K. B. 2016. Circulating irisin is increased in type 2 diabetes mellitus and correlates with fasting glucose levels. *Apollo Medicine*, 13(3), 152–155. <https://doi.org/10.1016/j.apme.2016.02.010>
- SAHİN-EFE, A., UPADHYAY, J., KO, B. J., DİNCER, F., PARK, K. H., MİGDAL, A., ... MANTZOROS, C. 2018. Irisin and leptin concentrations in relation to obesity, and developing type 2 diabetes: A cross sectional and a prospective case-control study nested in the Normative Aging Study. *Metabolism: Clinical and Experimental*, 79, 24–32. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2017.10.011>
- ŞAHİN, E. 2016. *Yeni Tanı Almış Tip 2 Diyabetli Hastalarda Serum İrisin Seviyesinin İncelenmesi* (Karadeniz Teknik Üniversitesi). Retrieved from <https://tezarsivi.com/yeni-tani-almis-tip-2-diyabetli-hastalarda-serum-irisin-seviyesinin-incelenmesi>
- SAİNİ, V. 2010. Molecular mechanisms of insulin resistance in type 2 diabetes mellitus. *World Journal of Diabetes*, 1(3), 68–75. <https://doi.org/10.4239/wjd.v1.i3.68>
- SANCHÍS-GOMAR, F., ALÍS, R., PAREJA-GALEANO, H., SOLA, E., VÍCTOR, V. M., ROCHA, M., ... ROMAGNOLÍ, M. 2014. Circulating irisin levels are not correlated with BMI, age, and other biological parameters in obese and diabetic patients. *Endocrine*, 46(3), 674–677. <https://doi.org/10.1007/s12020-014-0170-9>
- SARJEANT, K., VE STEPHENS, J. M. 2012. Adipogenesis. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 4(9), a008417–a008417. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a008417>
- SATO, K., SHİRAİ, R., YAMAGUCHİ, M., YAMASHİTA, T., SHİBATA, K., OKANO, T., ... WATANABE, T. 2018. Anti-atherogenic effects of vaspin on human aortic smooth muscle cell/macrophage responses and hyperlipidemic mouse plaque phenotype. *International Journal of Molecular Sciences*, 19(6). <https://doi.org/10.3390/ijms19061732>
- SCHMİTZ, N., DESCHÊNES, S. S., BURNS, R. J., SMİTH, K. J., LESAGE, A., STRYCHAR, I., ... WANG, J. L. 2016. Depression and risk of type 2 diabetes: the potential role of metabolic factors. *Molecular Psychiatry*, 21(12), 1726–1732. <https://doi.org/10.1038/mp.2016.7>
- SHAKER, O. G., VE SADİK, N. A. H. 2013. Vaspin gene in rat adipose tissue: Relation to obesity-induced insulin resistance. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 373(1–2), 229–239. <https://doi.org/10.1007/s11010-012-1494-5>
- SHOUKRY, A., SHALABY, S. M., EL-ARABİ BDEER, S., MAHMOUD, A. A., MOUSA, M. M., VE

- KHALÍFA, A. 2016. Circulating serum irisin levels in obesity and type 2 diabetes mellitus. *IUBMB Life*, 68(7), 544–556. <https://doi.org/10.1002/iub.1511>
- SPALDING, K. L., BERNARD, S., NÄSLUND, E., SALEHPOUR, M., POSSNERT, G., APPELSVED, L., ... ARNER, P. 2017. Impact of fat mass and distribution on lipid turnover in human adipose tissue. *Nature Communications*, 8. <https://doi.org/10.1038/ncomms15253>
- STOLAR, M. 2010. Glycemic Control and Complications in Type 2 Diabetes Mellitus. *American Journal of Medicine*, 123(3 SUPPL.). <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2009.12.004>
- STUMVOLL, M., GOLDSTEIN, B. J., VE VAN HAEFTEN, T. W. 2005. Type 2 diabetes: Principles of pathogenesis and therapy. *Lancet*, 365(9467), 1333–1346. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)61032-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)61032-X)
- SUN, K., KUSMINSKI, C. M., VE SCHERER, P. E. 2011. Adipose tissue remodeling and obesity. *Journal of Clinical Investigation*, Vol. 121, pp. 2094–2101. <https://doi.org/10.1172/JCI45887>
- SZUSZKIEWICZ-GARCÍA, M. M., VE DAVIDSON, J. A. 2014. Cardiovascular Disease in Diabetes Mellitus. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, 43(1), 25–40. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2013.09.001>
- TASNİM, F., FARUQUE, M. O., HASSAN, Z., VE ALÍ, L. 2015. Serum vaspin levels are associated with decreased insulin sensitivity in newly diagnosed type 2 diabetes mellitus in Bangladesh. *Journal of Taibah University Medical Sciences*, 10(3), 327–332. <https://doi.org/10.1016/j.jtumed.2015.02.010>
- TASTEKİN, E., PALABIYİK, O., ULUCAM, E., UZGUR, S., KARACA, A., VARDAR, S. A., ... AYDOĞDU, N. 2016. The effect of high protein diet and exercise on irisin, eNOS, and iNOS expressions in kidney. *Renal Failure*, 38(7), 1107–1114. <https://doi.org/10.1080/0886022X.2016.1194163>
- THOMAS, C. C., VE PHILIPSON, L. H. 2015. Update on diabetes classification. *The Medical Clinics of North America*, 99(1), 1–16. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2014.08.015>
- THYAGARAJAN, B., VE FOSTER, M. T. 2017. Beiging of white adipose tissue as a therapeutic strategy for weight loss in humans. *Hormone Molecular Biology and Clinical Investigation*, Vol. 31. <https://doi.org/10.1515/hmbci-2017-0016>
- TOSHİHIRO, M., SAİTO, K., TAKİKAWA, S., TAKEBE, N., ONODA, T., VE SATOH, J. 2008. Psychosocial factors are independent risk factors for the development of Type 2 diabetes in Japanese workers with impaired fasting glucose and/or impaired glucose tolerance. *Diabetic Medicine : A Journal of the British Diabetic Association*, 25(10), 1211–1217. <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2008.02566.x>
- UNAMUNO, X., GÓMEZ-AMBROSÍ, J., RODRÍGUEZ, A., BECERRIL, S., FRÜHBECK, G., VE CATALÁN, V. 2018. Adipokine dysregulation and adipose tissue inflammation in human obesity. *European Journal of Clinical Investigation*, Vol. 48. <https://doi.org/10.1111/eci.12997>
- VAIDYA, V., GANGAN, N., VE SHEEHAN, J. 2015. Impact of cardiovascular complications among patients

- with Type 2 diabetes mellitus: A systematic review. *Expert Review of Pharmacoeconomics and Outcomes Research*, Vol. 15, pp. 487–497. <https://doi.org/10.1586/14737167.2015.1024661>
- VARELA-RODRÍGUEZ, B. M., PENA-BELLO, L., JUIZ-VALIÑA, P., VIDAL-BRETAL, B., CORDIDO, F., VE SANGIAO-ALVARELLOS, S. 2016. FNDC5 expression and circulating irisin levels are modified by diet and hormonal conditions in hypothalamus, adipose tissue and muscle. *Scientific Reports*, 6, 29898. <https://doi.org/10.1038/srep29898>
- WALUGA, M., KUKLA, M., ŻORNIAK, M., GRABIĘC, M., KAJOR, M., DYACZYŃSKI, M., ... HARTLEB, M. 2017. Vaspin mRNA levels in the liver of morbidly obese women with nonalcoholic fatty liver disease. *Polish Journal of Pathology*, 68(2), 128–137. <https://doi.org/10.5114/pjp.2017.69688>
- WANG, H., ZHAO, Y. T., ZHANG, S., DUBIELECKA, P. M., DU, J., YANO, N., ... ZHAO, T. C. 2017. Irisin plays a pivotal role to protect the heart against ischemia and reperfusion injury. *Journal of Cellular Physiology*, 232(12), 3775–3785. <https://doi.org/10.1002/jcp.25857>
- WARBURTON, D. E. R., VE BREDĪN, S. S. D. 2017. Health benefits of physical activity: A systematic review of current systematic reviews. *Current Opinion in Cardiology*, Vol. 32, pp. 541–556. <https://doi.org/10.1097/HCO.0000000000000437>
- WEINER, J., ROHDE, K., KRAUSE, K., ZIEGER, K., KLÖTING, N., KRALISCH, S., ... HEIKER, J. T. 2017. Brown adipose tissue (BAT) specific vaspin expression is increased after obesogenic diets and cold exposure and linked to acute changes in DNA-methylation. *Molecular Metabolism*, 6(6), 482–493. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2017.03.004>
- WEINER, J., ZIEGER, K., PIPPEL, J., VE HEIKER, J. T. 2018. Molecular Mechanisms of Vaspin Action - From Adipose Tissue to Skin and Bone, from Blood Vessels to the Brain. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. https://doi.org/10.1007/5584_2018_241
- WILCOX, G. 2005. 1-20 Insulin and Insulin. *The Clinical Biochemist. Reviews*, 26(May), 19–39. [https://doi.org/10.1016/S0025-7125\(03\)00128-7](https://doi.org/10.1016/S0025-7125(03)00128-7)
- XIANG, D. M., SONG, X. Z., ZHOU, Z. M., LIU, Y., DAI, X. Y., HUANG, X. L., ... ZHOU, Q. G. 2017. Chronic kidney disease promotes chronic inflammation in visceral white adipose tissue. *American Journal of Physiology - Renal Physiology*, 312(4), F689–F701. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00584.2016>
- YANG, W., LI, Y., TIAN, T., VE WANG, L. 2017. Serum Vaspin Concentration in Elderly Type 2 Diabetes Mellitus Patients with Differing Body Mass Index: A Cross-Sectional Study. *BioMed Research International*, 2017. <https://doi.org/10.1155/2017/4875026>
- YANG, W., LI, Y., TIAN, T., WANG, L., LEE, P., VE HUA, Q. 2017. Serum vaspin concentration in elderly patients with type 2 diabetes mellitus and macrovascular complications. *BMC Endocrine Disorders*, 17(1), 67. <https://doi.org/10.1186/s12902-017-0216-0>
- YANG, Z., CHEN, X., CHEN, Y., VE ZHAO, Q. 2015. Decreased irisin secretion contributes to muscle insulin resistance in high-fat diet mice. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*, 8(6),

6490–6497. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26261526>

- YARİBEYGİ, H., FARROKHİ, F. R., BUTLER, A. E., VE SAHEBKAR, A. 2019. Insulin resistance: Review of the underlying molecular mechanisms. *Journal of Cellular Physiology*, Vol. 234, pp. 8152–8161. <https://doi.org/10.1002/jcp.27603>
- YILDIZ KOPUZ, T. N. 2018. *Tip 2 Diyabetli Hastalarda Serum İrisin Düzeyleri Ve Diyet Kalitelerinin Değerlendirilmesi* (Sağlık Bilimleri Enstitüsü). Retrieved from <http://openaccess.hacettepe.edu.tr:8080/xmlui/handle/11655/4843>
- YOUNG, M. F., VALARİS, S., VE WRANN, C. D. 2019. A role for FNDC5/Irisin in the beneficial effects of exercise on the brain and in neurodegenerative diseases. *Progress in Cardiovascular Diseases*, Vol. 62, pp. 172–178. <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2019.02.007>
- ZACCARDİ, F., WEBB, D. R., YATES, T., VE DAVİES, M. J. 2016. Pathophysiology of type 1 and type 2 diabetes mellitus: a 90-year perspective. *Postgraduate Medical Journal*, 92(1084), 63–69. <https://doi.org/10.1136/postgradmedj-2015-133281>
- ZHANG, B., PENG, W., Lİ, H., LU, Y., ZHUANG, J., WANG, K., ... XU, Y. 2013. Plasma vaspin concentrations are decreased in acute coronary syndrome, but unchanged in patients without coronary lesions. *Clinical Biochemistry*, 46(15), 1520–1525. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2013.06.028>
- ZHANG, B., PENG, W., WANG, K., Lİ, H., VE XU, Y. 2016. Vaspin as a Prognostic Marker in Patients with Acute Myocardial Infarction. *Heart Lung and Circulation*, 25(3), 257–264. <https://doi.org/10.1016/j.hlc.2015.07.001>
- ZHANG, C., DİNG, Z., LV, G., Lİ, J., ZHOU, P., VE ZHANG, J. 2016. Lower irisin level in patients with type 2 diabetes mellitus: A case-control study and meta-analysis. *Journal of Diabetes*, 8(1), 56–62. <https://doi.org/10.1111/1753-0407.12256>
- ZHANG, J., VALVERDE, P., ZHU, X., MURRAY, D., WU, Y., YU, L., ... CHEN, J. 2017. Exercise-induced irisin in bone and systemic irisin administration reveal new regulatory mechanisms of bone metabolism. *Bone Research*, 5. <https://doi.org/10.1038/boneres.2016.56>
- ZHANG, N., YANG, X., ZHU, X., ZHAO, B., HUANG, T., VE Jİ, Q. 2017. Type 2 diabetes mellitus unawareness, prevalence, trends and risk factors: National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1999–2010. *Journal of International Medical Research*, 45(2), 594–609. <https://doi.org/10.1177/0300060517693178>
- ZHAO, H., SHU, L., HUANG, W., WANG, W., VE SONG, G. 2019. <p>Difference Analysis Of Related Factors In Macrovascular And Microvascular Complications In Chinese Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: A Case-Control Study Protocol</p>. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*, Volume 12, 2193–2200. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S213848>
- ZHENG, Y., LEY, S. H., VE HU, F. B. 2018. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Nature Reviews Endocrinology*, Vol. 14, pp. 88–98. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2017.151>

- ZHOU, B., LU, Y., HAJÍFATHALÍAN, K., BENTHAM, J., DÍ CESARE, M., DANAEÍ, G., ... CÍSNEROS, J. Z. 2016. Worldwide trends in diabetes since 1980: A pooled analysis of 751 population-based studies with 4.4 million participants. *The Lancet*, 387(10027). [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00618-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00618-8)
- ZIMMET, P., ALBERTÍ, K. G., MAGLIANO, D. J., VE BENNETT, P. H. 2016. Diabetes mellitus statistics on prevalence and mortality: facts and fallacies. *Nature Reviews. Endocrinology*, 12(10), 616–622. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2016.105>
- ZIMMET, P. Z. 2017. Diabetes and its drivers: The largest epidemic in human history? *Clinical Diabetes and Endocrinology*, Vol. 3. <https://doi.org/10.1186/s40842-016-0039-3>
- ZOU, D., YE, Y., ZOU, N., VE YU, J. 2017. Analysis of risk factors and their interactions in type 2 diabetes mellitus: A cross-sectional survey in Guilin, China. *Journal of Diabetes Investigation*, 8(2), 188–194. <https://doi.org/10.1111/jdi.12549>
- ZWICK, R. K., GUERRERO-JUAREZ, C. F., HORSLEY, V., VE PLIKUS, M. V. 2018. Anatomical, Physiological, and Functional Diversity of Adipose Tissue. *Cell Metabolism*, Vol. 27, pp. 68–83. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2017.12.002>