



TÜRKİYE CUMHURİYETİ  
DİCLE ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



**DİYABETİK SIÇANLARDA SERUM ADİPONEKTİN ADİPSİN  
VE VİSFATİN DÜZEYLERİNDE OLASI DEĞİŞİKLİKLERİN  
İNCELENMESİ**

Zekiye Sevinç AYDIN  
YÜKSEK LİSANS TEZİ

FİZYOLOJİ ANA BİLİM DALI

DANIŞMAN  
Prof. Dr. Abdurrahman ŞERMET

DİYARBAKIR- 2019



TÜRKİYE CUMHURİYETİ  
DİCLE ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



**DİYABETİK SIÇANLARDA SERUM ADİPONEKTİN ADİPSİN  
VE VİSFATİN DÜZEYLERİNDE OLASI DEĞİŞİKLİKLERİN  
İNCELENMESİ**

Zekiye Sevinç AYDIN  
YÜKSEK LİSANS TEZİ

FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI

DANIŞMAN  
Prof. Dr. Abdurrahman ŞERMET

DİYARBAKIR- 2019



TÜRKİYE CUMHURİYETİ  
DİCLE ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



ONAY

Dicle Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Fizyoloji Anabilim Dalı Yüksek Lisans Öğrencisi Zekiye Sevinç AYDIN'ın hazırladığı "Diyabetik Sıçanlarda Serum Adiponektin Adipsin ve Visfatin Düzeylerinde Olası Değişikliklerin İncelenmesi" başlıklı tez Dicle Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca kapsam ve bilimsel kalite yönünden değerlendirilerek Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih: 30/04/2019

Danışman: Prof.Dr.Abdurrahman ŞERMET

Jüri Üyeleri

Jüri Başkanı: Prof.Dr. Abdurrahman ŞERMET

Üye: Prof.Dr.Mukadder BAYLAN

Üye: Dr.Öğretim Üyesi Betül YAZGAN

Bu tez Dicle Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun.../.../2019 tarih ve ... sayılı kararıyla onaylanmıştır.

.../.../.....

Prof.Dr.Hakkı Murat BİLGİN

Dicle Üniversitesi

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü



**TÜRKİYE CUMHURİYETİ  
DİCLE ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**



**BEYAN**

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını ve tezimi Dicle Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kılavuzu standartlarına uygun bir şekilde hazırladığımı beyan ederim.

03/05/2019

Öğrencinin Adı ve Soyadı

Zekiye Sevinç AYDIN

İmza

## TEŞEKKÜR

Tez çalıőmam sűresince her anlamda yardımını hiçbir zaman esirgemeyen eőime ve çocuklarıma teőekkűr ederim. Ayrıca tez çalıőmam sűresince her anlamda yardımını, bilimsel katkılarını ve tecrűbelerini hiçbir zaman esirgemeyen deęerli danıőman hocam Prof. Dr. Abdurrahman ŐERMET hocama

Eęitimim boyunca bana her anlamda yardımını ve tecrűbelerini hiçbir zaman esirgemeyen Fizyoloji Ana bilim dalının deęerli hocaları Prof. Dr. Hűda DĐKEN'e, Prof. Dr. Mukkadder BAYLAN'a, Prof. Dr. Mustafa KELLE' ye, Prof. Dr. Mehmet AYBAK'a

İstatistik analizlerim sırasında bana yűn veren Prof. Dr. Őmer SATICI'ya

Analizlerimin yapımında bűyűk emeęi olan sevgili eőim Dr. Őęr. Őyesi Abdulkadir AYDIN'a

Ayrıca Fizyoloji Ana bilim dalı tűm çalıőan ve personeline

Sonsuz teőekkűr ederim

## İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ONAY .....	iii
BEYAN.....	iv
TEŞEKKÜR .....	v
İÇİNDEKİLER .....	vi
TABLO LİSTESİ .....	ix
GRAFİK LİSTESİ .....	x
ŞEKİL LİSTESİ.....	xi
KISALTMA VE SİMGELER.....	xii
<b>1.ÖZET.....</b>	<b>1</b>
1.1. TÜRKÇE ÖZET.....	1
2.1. ABSTRACT .....	3
<b>2. GİRİŞ VE AMAÇ .....</b>	<b>5</b>
<b>3. GENEL BİLGİLER.....</b>	<b>7</b>
<b>3.1. DİYABETES MELLİTUS .....</b>	<b>7</b>
3.1.1. Diyabetes mellitusun tarihçesi .....	8
3.1.2. Diyabet tanı kriterleri .....	8
3.1.3. İnsülin Hormununun metabolizmaya etkileri .....	9
3.1.4. İnsülinin hücre geçirgenliği üzerine etkileri.....	10
3.1.5. İnsülinin lipid metabolizması üzerine etkileri .....	10
3.1.6. İnsülinin protein metabolizması üzerine etkileri .....	10
3.1.7. İnsülinin karbohidrat metabolizması üzerine etkileri .....	10
<b>3.2. DİYABETES MELLİTUS'UN SINIFLANDIRILMASI .....</b>	<b>11</b>
3.2.1. Tip I diyabetes mellitus (T1 DM) .....	13
3.2.2. Tip II diyabetes mellitus (T2 DM) .....	14
3.2.3. Gestasyonel diyabet .....	16
<b>3.3. DM' NİN KOMPLİKASYONLARI .....</b>	<b>17</b>
3.3.1. DM'nin makro ve mikro vasküler komplikasyonları .....	17
3.3.2. Diyabetik retinopati .....	17
3.3.3. Diyabetik nefropati .....	17

3.3.4. Diyabetik nöropati .....	18
<b>3.5. ADİPOKİNLER.....</b>	<b>18</b>
3.5.1. Leptin .....	19
3.5.2. Adiponektin.....	19
3.5.2.1. Adiponektinin yapısı .....	20
3.5.2.2. Adiponektinin post-translasyonel modifikasyonları....	20
3.5.2.3. Adiponektin reseptörleri .....	21
3.5.2.4. Adiponektin ve diyabet.....	23
3.5.2.5. Adiponektinin insülin duyarlaştırıcı etkisi .....	24
3.5.3. Plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1) .....	25
3.5.4. Anjiotensinojen.....	26
3.5.5. Serum Amiloid A (SSA) .....	26
3.5.6. Resistin .....	26
3.5.7. Apelin .....	26
3.5.8. Retinol Bağlayıcı Protein 4 (RbP-4) .....	27
3.5.9. Vaspin.....	27
3.5.10. Visfatin .....	27
3.5.10.1. Visfatinin biyolojik fonksiyonu.....	29
3.5.11.2. Adipokinler ile visfatin'nin ilişkisi .....	29
3.5.11. Omentin .....	30
3.5.12. Chemerin .....	30
3.5.13. Ghrelin.....	30
3.5.14. Pigment Epitelinden Türetilmiş Faktör (PEDF) .....	31
3.5.15. Tümör Nekroz Faktör- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ ) .....	31
3.5.16. İnterlökin-6 (IL-6) .....	31
3.5.17. Adipsin .....	31
<b>3.6. Adipokinler ile İnsülin ve Tip 2 diyabet ilişkisi .....</b>	<b>32</b>
3.6.1. İnsülin hassasiyetine neden olan adipokinler .....	32
3.6.2. Adipokinler ve tip II diyabet .....	32
<b>4. MATERYAL VE METOD.....</b>	<b>34</b>

4.1. Deney hayvanları .....	34
4.2. Sıçanlarda diyabet modelinin oluşturulması.....	34
4.3. Çalışma dizaynı .....	35
4.4. Biyokimyasal parametrelerin ölçümü.....	35
<b>4.5. ELİSA İŞLEM BASAMAKLARI .....</b>	<b>36</b>
4.5.1    Visfatin (VF) Tayini .....	36
4.5.2    Visfatin'in Reaktifleri.....	36
4.5.3    Visfatin (VF) reaktiflerinin hazırlanması .....	36
4.5.4    Visfatin deney prosedürü.....	37
4.5.5    Adiponektinin (ADP) Tayini .....	37
4.5.6    Adiponektinin Reaktifleri .....	38
4.5.7    Adiponektin reaktiflerinin hazırlanması.....	38
4.5.8    Adiponektin deney prosedürü.....	39
4.5.9    Adipsin (ADP) Tayini.....	39
4.5.10   Adipsin (ADP) Reaktifleri.....	39
4.5.11   Adipsin reaktiflerinin hazırlanması .....	40
4.5.12   Adipsin deney prosedürü .....	40
<b>4.6. İSTATİSTİKSEL ANALİZ .....</b>	<b>41</b>
<b>5. BULGULAR .....</b>	<b>42</b>
5.1 Karaciğer Dokusu Glikoz 6 Fosfat Dehidrogenaz Değerleri .	49
5.2.Karaciğer Dokusu Pirüvat kinaz Değerleri .....	50
5.3.Karaciğer Dokusu Hekzokinaz Değerleri .....	51
<b>6. TARTIŞMA .....</b>	<b>52</b>
<b>7. SONUÇ VE ÖNERİLER.....</b>	<b>59</b>
<b>8. KAYNAKLAR .....</b>	<b>60</b>
<b>9. ÖZGEÇMİŞ.....</b>	<b>79</b>
<b>10. TURNİTİN ORJİNALLİK BELGESİ .....</b>	<b>81</b>



## TABLO LİSTESİ

	<b>Sayfa</b>
<b>Tablo 1.</b> Diyabetes Mellitus'un Sınıflandırılması .....	11
<b>Tablo 2.</b> Visfatin (VF) Standartları .....	37
<b>Tablo 3.</b> Adiponektin (ADP) Standartları .....	38
<b>Tablo 4.</b> Adipsin (CFD) Standartları .....	40
<b>Tablo 5.</b> Üç grubun işlem öncesi ve işlem sonrası ortalama kan glukoz ve ağırlık değerlerinin karşılaştırılması .....	43
<b>Tablo 6.</b> Kontrol Grubu Sıçanların Açlık Kan Glikozu, İnsülin Düzeyi ve İnsülin Direnci.....	43
<b>Tablo 7.</b> Diyabetik Sıçanların Açlık Kan Glikozu, İnsülin Düzeyi ve İnsülin Direnci.....	44
<b>Tablo 8.</b> Metformin ile Tedavi Edilen Diyabetik Sıçanların Açlık Kan Glikozu, İnsülin Düzeyi ve İnsülin Direnci .....	44
<b>Tablo 9.</b> Gruplar arasında adiponektin, adipsin ve visfatin ortalama değerlerinin karşılaştırılması.....	45
<b>Tablo 10.</b> SKG VE DKG grup ratlardaki adiponektin, adipsin ve visfatin ortalama değerlerinin karşılaştırılması.....	45
<b>Tablo 11.</b> SKG ve MG grup ratlardaki adiponektin, adipsin ve visfatin ortalama değerlerinin karşılaştırılması .....	46
<b>Tablo 12.</b> DKG ve MG grup ratlardaki adiponektin, adipsin ve visfatin ortalama değerlerinin karşılaştırılması.....	47
<b>Tablo 13.</b> Gruplar arası korelasyonun incelenmesi .....	48
<b>Tablo 14.</b> Araştırma Sonunda Elde Edilen Enzim Bulguları .....	48
<b>Tablo 15.</b> Karaciğer Dokusu G6PD Değerleri .....	49
<b>Tablo 16.</b> Karaciğer Dokusu PK Değerleri .....	50
<b>Tablo 17.</b> Karaciğer Dokusu HK Değerleri.....	51

## GRAFİK LİSTESİ

	<b>Sayfa</b>
<b>Grafik 1.</b> Karaciğer G6PD Değerleri .....	49
<b>Grafik 2.</b> Karaciğer PK Değerleri .....	50
<b>Grafik 3.</b> Karaciğer HK Değerleri .....	51



## ŞEKİL LİSTESİ

	<b>Sayfa</b>
<b>Şekil 1:</b> Adiponektinin sentezi, sekresyonu ve sirkülasyonunun düzenlenmesi .....	20
<b>Şekil 2:</b> Adiponektin reseptörlerinin yapısı .....	22
<b>Şekil 3:</b> AdipoR1 ve AdipoR2 reseptörleri aracılığı ile adiponektin sinyal iletimi .....	23
<b>Şekil 4:</b> İnsülin direnci, metabolik sendrom ve aterosklerozda adiponektinin etkisi.....	24

## KISALTMA VE SİMGELER

**ADIPOQ:** Adiponectin, C1Q And Collagen Domain Containing

**AdipoR1:** Adiponektin Reseptör 1

**AdipoR2:** Adiponektin Reseptör 2

**ADP:** Adenizon Difosfat

**AMPK:** Activated Protein Kinase

**apM1:** İnsan Adiponektini

**ASP:** Aacylation-stimulating protein

**ATP:** Adenizon Trifosfat

**β:** Beta

**BAP:** Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi

**Ca:** Kalsiyum

**c-AMP:** Siklik Adenozin Monofosfat

**CFD:** Adipsin

**CTLA-4:** Sitotoksik T Lenfosit Assosiye Antijen-4

**DKG:** Diyabetik Kontrol Grubu

**DM:** Diyabetes Mellitus

**DNA:** Deoksiribo Nükleik Asit

**ELİSA:** Enzyme-Linked Immunosorbent Assay

**Ero1-Lα:** Endoplazmik Retikulum Oksidoredüktaz 1-Lα

**ERp44:** Endoplazmik Retikulum Proteini

**fAd:** Flavın Adenin Dinükleotit

**FMF:** Ailesel Akdeniz Ateşi

**gAd:** Glutamik Asit Dekarboksilaz

**GBP28:** Jelatin-Bağlayıcı Protein 28

**GD:** Hamilelik Diyabeti

**GLUT4:** Glukoz Transporter 4

**G6PD:** Glikoz 6 Fosfat Dehidrogenaz

**HbA1c:** Hemoglobin A1c

**HDL:** High Density Lipoprotein

**HK:** Hekzokinaz

**HLA:** İnsan Lökosit Antijeni

**HMW:** High Molecular Weight

**HNF-1 alfa:** Hepatocyte nuclear factor 1 alpha

**HOMA IR:** Homeostatic Model Assessment İnsülin Rezistansı

**HRP:** Horse Radish Peroxidase

**IL2RA:** İnterlökin-2 Reseptörü

**IL-6:** İnterlökin-6

**IPF-1:** İdiopatik Pulmoner Fibroz 1

**kDa:** Kilodalton

**LDL:** Low Density Lipoprotein

**MAPK:** Mitogen-Activated Protein Kinase

**MG:** Metformin Grubu

**M.Ö:** Milattan önce

**m-RNA:** Mesajcı Ribonükleik asit

**MS:** Multiple Skleroz

**M.S:** Milattan sonra

**NAD:** Nikotinamid Adenin Dinükleotid

**NADPH:** Nikotinamid Adenin Dinükleotit Hidrojen Fosfat

**NAMPT:** Nikotinamid Fosforibozil Transferaz

**Neuro D1:** Nöronal Farklılaşma 1

**NMN:** Nikotinamid Mononükleotid

**OGGT:** Oral glukoz tolerans testi

**Pai-1:** Plazminojen Aktivatör İnhibitör 1

**PBEF:** B Öncesi Hücre Kolonisi Arttırıcı Faktör

**PEDF:** Pigment Epithelium-Derived Factor

**PK:** Pirüvat Kinaz

**PPAR $\gamma$ :** Peroksizom Proliferator-Aktive Edici Gamma

**PTPN22:** Protein Tirozin Fosfat Nonreseptör Tip 22

**RBP-4:** Retinol bağlayıcı Protein 4

**ROS:** Reaktif Oksijen Türleri

**SAA:** Serum Amiloid A

**SKG:** Sağlıklı Kontrol Grubu

**SNP:** Single Nucleotide Polymorphisms

**STZ:** Streptozosin

**T1DM:** Tip I diyabetes mellitus

**T2DM:** Tip II diyabetes mellitus

**TNF- A:** Tümör Nekroz Faktör-Alfa

**TNF- $\alpha$ :** Tümör Nekroz Faktör-Alfa

**TG:** Tiroglobulin

**t-RNA:** Taşıyıcı Ribonükleikasit

**TZD:** Tiazolidindion

**UCP2:** Uncoupling Protein-2

**UDPG:** Üridindifosfoglukoz

**VF:** Visfatin

**VLDL:** Very Low Density Lipoprotein

**WHO:** Dünya sağlık örgütü

**µg/mL:** Mikrogram/Mililitre

# **Diyabetik Sıçanlarda Serum Adiponektin Adipsin ve Visfatin Düzeylerinde Olası Değişikliklerin İncelenmesi**

**Öğrencinin Adı ve Soyadı:** Zekiye Sevinç AYDIN

**Danışmanı:** Prof. Dr. Abdurrahman ŞERMET

**Anabilim Dalı:** Fizyoloji

## **1. ÖZET**

### **1.1. TÜRKÇE ÖZET**

**Amaç:** : Diyabetes Mellitus (DM); pankreastan yeterli miktarda insülin hormonu üretmemesi ya da ürettiği insulin hormonunun etkili bir şekilde kullanılamaması durumunda gelişen, ciddi komplikasyonlara neden olabilen bir hastalıktır. Diyabet, oluşturduğu komplikasyonlarla çeşitli organ yetmezliği ve ölüme yol açan başlıca nedenlerden biridir. Ayrıca, tedavi maliyeti oldukça yüksek bir sağlık sorunudur. Son yıllarda adipokinler olarak ifade edilen, yağ dokularından salgılanan, birçok biyoaktif molekülerden bazılarının diyabeti kötüleştirdiği, diğer bir kısmının ise antidiyabetik etkilere sahip olduğu ve diyabetik komplikasyonları azalttığı ortaya atılmıştır. Mevcut literatür bilgileri dikkate alındığında; adiponektin, adipsin ve visfatin adıyla bilinen adipokinlerin şeker hastalığının ortaya çıkışı konusundaki rolleri ve birbirleri ile aralarındaki olası ilişkilerin yeterince açıklığa kavuşmadığı görülmektedir. Bu nedenle yapmış olduğumuz deneysel araştırma projesinde; diyabetik sıçanlarda söz konusu adipokinlerin serum düzeyleri ve olası değişikliklerin glikoz metabolizmasına etkileri araştırılacaktır. Ayrıca, adı geçen adipokinlerin birbirleriyle ilişkileri belirlenecektir.

**Gereç ve Yöntem:** Dicle Üniversitesi Deney Hayvanları Araştırma Birimi'nden, ağırlıkları 380-434 gr arasında değişen 21 adet Wistar albino erkek sıçan temin edildi. Deney boyunca bu sıçanlar 12 saatlik karanlık 12 saatlik



aydınlık ritminde ışıklandırılan ortamda bulunmuş olup odanın ısısı  $22\pm 2$  °C olacak şekilde ayarlanmıştır. %55 nem oranına sahip odalarda bazal diyet ile beslendi. 21 adet erişkin erkek Wistar Albino sıçan her birinde 7 adet olacak şekilde 3 gruba ayrıldı. Grup I (Sağlıklı kontrol grubu 7 sıçan) Grup II (Diyabetik kontrol grubu 7 sıçan) ve Grup III (Tedavi (Metformin) grubu 7) olarak belirlendi. Grupların adiponektin, visfatin ve adipsin seviyeleri kan serumları alınarak kaydedildi. Gruplar arasında istatistiksel anlamda farklılık olup olmadığını bulmak için SPSS 21.0 programı ile değerlendirildi.

**Bulgular:** Diyabetik grup ratların vücut ağırlıkları işlem sonrasındaki ölçümlerde oldukça düşük ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p<0.001$ ). Ayrıca kan glukoz değerleri hem diyabetik grup hem de metformin grup ratlarda işlem öncesine göre oldukça yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p<0.001$ ). Açlık insülin değerleri sırasıyla kontrol, diyabetik ve metformin grubu ( $1,43 \pm 0,11/ 0,74 \pm 0,12/ 1,07 \pm 0,13$ ) olarak bulundu. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p<0.05$ ). Adiponektin ve adipsin seviyesi diyabetik gruptaki değerler hem kontrol hem de metformin grubuna göre düşük ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p<0.05$ ). Ayrıca visfatin seviyesi diyabetik grupta kontrol grubuna göre yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p<0.05$ ).

**Sonuç:** Diyabetik ratlarda glukoz seviyesi ve visfatin değerleri kontrol ve metformin grubuna göre yüksek bulunurken, adiponektin, adipsin ve insülin direnci değerleri düşük bulundu.

**Anahtar Sözcükler:** Sıçan, Diyabet, Adiponektin, Adipsin, Visfatin

## **Investigation of Possible Changes in Serum Adiponectin, Adipsin and Visfatin Levels of Diabetic Rats**

**Student's Surname and Name:** AYDIN, Zekiye Sevinç

**Adviser of Thesis:** Prof. Dr. Abdurrahman ŞERMET

**Department:** Physiology

### **1.2. ABSTRACT**

**Aim:** Diyabetes Mellitus (DM); is a chronic metabolic disease characterized by relative or absolute insufficiency of insulin secretion or insulin resistance resulting in impaired carbohydrate, lipid and protein metabolism. Diyabetes is one of the major causes of organ failure and death with its complications. In addition, the cost of treatment is a highly health problem. In recent years, many bioactive molecules, expressed as adipokines, have been shown to exacerbate diyabetes, others have antidiabetic effects and reduce diabetic complications. When the existing literature information is taken into consideration; the role of adipokines known as adiponectin, adipsin and visfatin in the emergence of diyabetes and the possible relationships between each other are not clear enough. For this reason, in our experimental research project; the serum levels of the adipokines will be examined in diabetic rats and the effects of possible changes on glucose metabolism will be investigated. In addition, the association of adipokines referred in this study will be determined.

**Material and Method:** 21 Wistar albino male rats weighing 380-434 g were obtained from Dicle University Experimental Animal Research Unit. During the experiment, these rats were found in a 12 hour light 12 hours of light rhythm in the lighted environment and the temperature of the room was adjusted to  $22 \pm 2$  ° C basal diet was provided in rooms with a humidity of 55%.21 adult male Wistar

Albino rats were divided into 3 groups with 7 each. Group I (7 rats in the healthy control group) were determined as Group II (7 rats in the diabetic control group) and Group II (Treatment (Metformin) group 7). Adiponectin, visfatin and adipsin levels of the groups were recorded by taking their blood. SPSS 21.0 program was used to determine whether there was a statistically significant difference between the groups.

**Results:** The body weights of diabetic group rats were significantly lower and statistically significant ( $p < 0.001$ ). In addition, blood glucose levels in both diabetic and metformin group rats were significantly higher and statistically significant ( $p < 0.001$ ). Fasting insulin values were found as control, diabetic and metformin group) respectively, ( $1.43 \pm 0.11$ ,  $0.74 \pm 0.12$ ,  $1.07 \pm 0.13$ ). There was a statistically significant difference between the groups ( $p < 0.05$ ). Adiponectin and adipsin levels were lower in diabetic group compared to both control and metformin groups and statistically significant ( $p < 0.05$ ). In addition, visfatin levels were higher in diabetic group compared to both control and metformin groups and statistically significant ( $p < 0.05$ ).

**Conclusion:** Glucose levels and visfatin levels were higher in diabetic rats compared to the control and metformin groups, whereas adiponectin, adipsin and insulin resistance values were lower.

**Key Words:** Rat, Diyabetes, Adiponectin, Adipsin, Visfatin

## 2. GİRİŞ ve AMAÇ

Diyabetes Mellitus (DM); insülin salgısının göreceli veya mutlak yetersizliği veya insülin direnci sonucu oluşan ve karbonhidrat, lipit ve protein metabolizması bozukluğu ile seyreden, kronik metabolik bir hastalıktır. Diyabetik hastalarda kronik hiperglisemi temel olarak vasküler yapılarda bozukluklara yol açabildiğinden bu durum göz, beyin, kalp, böbrekler ve ekstremiteler uçları başta olmak üzere vasküler beslenme problemlerine bağlı komplikasyonlara yol açmaktadır (1,2). DM insüline bağımlı ve bağımsız olmasına göre klinikte genellikle iki formda gözlenmektedir. İnsüline bağımlı tipte erken dönemde hastalar hipoglisemik atak ile presente olabilirken, insüline bağımsız tipte ise ketoasidoz ile seyreden koma ile hastalar başvurabilmektedir (3). Diyabet, oluşturduğu komplikasyonlarla çeşitli organ yetmezliği ve ölüme yol açan başlıca nedenlerden biridir. Ayrıca, tedavi maliyeti oldukça yüksek bir sağlık sorunudur. Adipokinler adipoz dokudan salınan ve obezitedeki metabolik süreçlerin başlamasında ve ilerlemesinde önemli olan mediatörlerdir. Adipoz doku sadece bir enerji deposu değil sistemik metabolizmadan görevli endokrin bir organ olduğu 1994 yılında anlaşılmıştır (4). Son yıllarda adipokinler olarak ifade edilen, yağ dokularından salgılanan, birçok biyoaktif molekülerden bazılarının diyabeti kötüleştirdiği, diğer bir kısmının ise antidiyabetik etkilere sahip olduğu ve diyabetik komplikasyonları azalttığı ortaya atılmıştır. Adiponektin, yağ dokusu tarafından sentezlenen kollagene benzeyen bir polipeptiddir. İlk kez 1995 yılında keşfedilmiştir. 1994 yılında keşfedilen Visfatinin, üretim yeri visseral yağ dokusudur. Önceleri glukoz seviyesini düşürdüğü görülmüştür. Ancak daha sonraki çalışmalarda ise Tip II DM, obezite ve kardiyovasküler-metabolik sendrom hastalıklarında artış olduğu bulunmuştur (5). Adipsinin (ASP), Aşırı kilolu insanlarda düzeyi yaklaşık iki kat yüksek olduğunu gösteren çalışmalar olmasına rağmen (6), Bazı insan çalışmalarında obez hastalarda kontrol grubuna göre ASP' nin artmış olduğu bunun artmış ASP aktivitesi sonucumu yoksa ASP direnci sonucumu olduğu tam olarak ortaya konamamıştır (7,8). Mevcut literatür bilgileri dikkate alındığında; adiponektin, adipsin ve visfatin adıyla bilinen adipokinlerin diyabet hastalığının ortaya çıkışı konusundaki rolleri ve birbirleri ile aralarındaki olası ilişkilerin yeterince açıklığa kavuşmadığı görülmektedir. Bu nedenle yapmış olduğumuz deneysel araştırma projesinde; diyabetik sıçanlarda

söz konusu adipokinlerin serum düzeyleri ve olası değişikliklerin glikoz metabolizmasına etkileri araştırılacaktır. Ayrıca, adı geçen adipokinlerin biri birleriyle ilişkileri belirlenecektir.



### 3. GENEL BİLGİLER

Diyabetes Mellitus (DM), pankreasta üretilen insülin hormonunun az üretilmesi veya hiç üretilmemesiyle karakterize olan ve bunun sonucunda kan glukoz seviyesinin yükselmesiyle seyreden bir hastalıktır (9). Görülme sıklığı yıllar geçtikçe artmaktadır. Daha önceki çalışmalar aşırı kilonun, genç yaştaki obezitenin bu bireylerde DM riskini arttırdığını göstermiştir (10). DM prevelansındaki artış halk sağlığı açısından büyük bir risk oluşturmaktadır. Uluslararası Diyabet Federasyonuna göre dünya çapında 347 milyon kişinin diyabetli olduğu tahmin edilmektedir (11). Türkiye de ise bu sayının 10 milyonun üzerinde olduğu düşünülmektedir.

#### 3.1. DİYABETES MELLİTUS

Diyabetes mellitus insülin sekresyonundaki defektler, insülin etkisi veya her ikisinden kaynaklanan hiperglisemi ile karakterize olan metabolik bir hastalıktır (12,13). Diyabet gelişiminde genetik ve çevresel faktörler birlikte rol almaktadır. Dünya sağlık örgütü (WHO) insüline bağımlı DM (T1DM, tip I diyabet) ve insüline bağımlı olmayan diyabetes mellitus (T2DM, tip II diyabetes mellitus) olmak üzere 2 temel klinik form tanımlamıştır Bunun dışında gebelikte diyabet, Gestasyonel diyabet olarak tanımlanmaktadır (12,13). Ayrıca özel durumlardan ve hastalıklardan ortaya çıkmış Spesifik tip diyabette tanımlanmıştır (14). Diyabetes Mellitus genetik kökenli, insülin hormonunun salgılanmasındaki yetersizliği ve ilgili dokularda insülinin metabolik etkisine karşı direnç hali ile karakterize bir hastalıktır. Hiperglisemi, dislipidemi ve glikozüri olarak adlandırılan sistemik kronik bir metabolizma hastalığıdır. Diyabetes mellitus'ta kandaki glukoz seviyesi normal sınırlarından yüksektir. Kandaki glukoz oranı normal seviyelerin üzerine çıktığında, pankreastan insülin hormonunun salınımı başlatılır. Salgılanan insülin, kandaki glukoz miktarını düşürebilmek için kas ve yağ hücrelerini aktive ederek, glukozun kandan karaciğere geçip metabolizmaya katılmasına olanak sağlar. Diyabetes mellitus'lu hastalarda kandaki glukoz oranları normale göre yüksek olmasının nedeni pankreastan ya da insülinin hiç üretilmemesinden veya yeterli miktarda üretilmemesinden ya da üretilen insülinin etkinliğinin hiç olmaması nedeniyle olabilir. En çok görülen diyabet

çeşitleri, Tip I (otoümmün sistem bağlantılı) ve Tip II (obezite ile ilişkili olan) diyabetir (15). Ayrıca Gestasyonel diyabet ise hamilelikle ortaya çıkar (16).

### **3.1.1. Diyabetes Mellitusun Tarihçesi**

DM ilk kez, milattan önce (M.Ö) Ebers tarafından idrar yoluyla şekerde kaybedilen bir hastalık olarak tanımlanmıştır. Milattan sonra (M.S) Areateus, bu hastalığa diyabetes adını vermiştir. Ancak ilk olarak Hindistanlı doktorlar (Sushruta ve Charak) yaş ile ilişkili olarak Tip I diyabeti, obezite ile ilişkili olarak Tip II diyabeti ilişkilendirmişlerdir (17). 1875' de Claud-Bernard diyabetin noro-hormonal mekanizmasını tanımlamıştır. 2000 yıl önce Areateus tarafından ilk kez tarif edildikten sonra tarih içinde tanı etiyoloji, adlandırılması ve tedavisinde sürekli gelişmeler ve değişmeler olan bir hastalık olarak günümüze kadar gelmiştir. Günümüzdeki tanımlama ve tedavilerini 1936 yılında ilk olarak Harold Percival Himsworth tarafından Tip I ve Tip II diyabet olarak ortaya konulmuştur (18).

### **3.1.2. Diyabet Tanı Kriterleri**

Kronik hipergliseminin kesinleşmesi diyabetes mellitus tanısı için önemlidir. Açlık plazma glukoz seviyeleri glisemi kategorilerini belirlemek için kullanıldığında, hastalar diyabet tipine göre aşağıdaki gibi sınıflandırılır:

1. Açlık plazma glukoz seviyesi  $\geq 126$  mg/dL ( $\geq 7.0$  mmol/L);
2. 75 g oral glukoz tolerans testinde (OGGT) 2. saat değeri  $\geq 200$  mg/dL ( $\geq 11.1$  mmol/L)
3. Rastgele plazma glukoz seviyesi  $\geq 200$  mg/dL ( $\geq 11.1$  mmol/L).
4. Oral Glukoz tolerans Testinde de 2.saat değeri  $< 140$  mg/dL ( $< 7.8$  mmol/L) ve açlık plazma glukoz seviyesi  $< 110$  mg/dL ( $< 6.1$  mmol/L) olan değerler normal tip olarak adlandırılır.

Borderline tip (ne diyabetik ne de normal tip) diyabetik ve normal değerler arasındadır. Daha önce belirlenen plazma glukoz değerlerine ek olarak, hemoglobin A1c (HbA1c) tanı kriterlerinden biri olarak daha çok öne çıkmaktadır. HbA1c % 6.5 olduğunda Tip II diyabetin belirlendiği düşünülebilir (19).

### 3.1.3. İnsülin Hormununun Metabolizmaya Etkileri

İnsülin, pankreasın beta ( $\beta$ ) hücrelerinden üretilen bir peptid hormondur ve yaklaşık olarak 5,8 kDa molekül ağırlığındadır. İki amino asit zincirinden oluşur bunlar A zinciri ve B zinciridir. Bu hormon 51 amino asitten meydana gelmektedir. Kısa olan A zinciri 21 amino asitten oluşurken uzun zincir olan B ise 30 amino asitten oluşmaktadır. Bu zincirler birbirlerine disülfür bağlarıyla bağlıdırlar. İnsülin ilk olarak 110 amino asitlik preproinsülin olarak sentez edilir; bu yapı hidrofobik olan N-terminal sinyal peptidini içerir. Bu zincirin kopması sonucu proinsülin meydana gelir ve en son tripsin, karboksi peptidaz ve çeşitli proteazların vasıtasıyla C zinciri koparak olgunlaşan insülinin sentezi tamamlanır. Glukozun kandan, iskelet kaslarına ve yağ dokularına absorplanmasını sağlayarak karbohidrat ve lipit metabolizmasını düzenler.

Pankreasın  $\beta$ -hücrelerinden insülin salınımı, depo veziküllerin hücre içi mikrotübüller aracılığıyla hücre membranına taşınması, membranın yapışma noktasından delinerek vezikülün dışarı atılmasıyla gerçekleşmektedir.  $\beta$ -hücrelerinin uyarılmasıyla insülin salgılanması arasındaki ilişkiyi, dışardan hücre içine giren  $Ca^{++}$  'un sağladığı, cAMP'nin de hücre içi aktivatör olarak bu olayda rolü olduğu gösterilmiştir. İnsülin, alyuvar ve beyin hücreleri dışında hemen her hücreye bağlanır. Karaciğer ve böbrek hücrelerine olan affinitesi daha yüksektir. Hücre membranında bulunan özgül glikoprotein yapısındaki  $2\alpha$  ve  $2\beta$  alt ünitesinden yapılmış reseptörüne bağlanarak etki gösterir. İnsülinin reseptöre bağlanması, plazma membranının metabolizmasında değişiklik yaparak membrandaki glukoz taşıyıcılarının miktarının artmasına neden olur. Bu başlangıç reaksiyonunda, kalsiyum önemli rol oynar. Kalsiyum aracılı hücresel uyarımların çoğunda 2. haberci olarak kalmodulin etkinlik göstermektedir. İnsülin hormonu hücre içine girmez. İnsülinin reseptöre bağlanması, adenilat siklazın inhibisyonuna ve membrana bağlı fosfodiesterazın uyarılmasına neden olur. Bunun sonucu hücrede c-AMP konsantrasyonu düşer, glukagon ve adrenalin gibi adenilat siklazı uyarıcı hormonlar üzerindeki reaksiyon yeteneği azalır. Dokular tarafından kullanılan yakıtları düzenleyen en önemli hormonlardan biri olarak insülinin etkileri oldukça fazla ve karmaşıktır. İnsülinin metabolik etkisi anaboliktir (20).



### **3.1.4. İnsülinin Hücre Geçirgenliği Üzerine Etkileri**

İnsülin, Pankreasın  $\beta$  hücrelerinde sentezlenir ve depolanır. Glukoz, protein ve yağ metabolizması üzerine önemli etkileri vardır. Ancak daha da önemlisi çizgili kaslar, miyokard, karaciğer ve yağ dokusu hücrelerinin plazma membranlarından glukozun geçirgenliği, yağ asitlerinin ve amino asit alınımını etkilemektedir (20).

### **3.1.5. İnsülinin Lipid Metabolizması Üzerine Etkileri**

Alınan besinlerdeki glukoz metabolizmada, glikojen (%10) ve lipitlere (%30-40) dönüştürülür. Bu dönüşümde insülin katalizör olarak hızlandırıcı etkiye sahiptir. Fazla miktarda Methylenetetrahydrofolate Reductase (MTHFR) üretildiği zaman lipid ve yağ asitlerinin fazlaca sentez edilmesi mümkün olur. Lipoliz, insülin eksikliğinde veya yokluğunda artar. Bu nedenle karaciğerde keton cisimcikleri oluşur (21).

### **3.1.6. İnsülinin Protein Metabolizması Üzerine Etkileri**

İnsülin amino asitlerden bir çoğunun hücre içine aktif transportunda rol oynar. En güçlü taşınan amino asitler valin, lösin, izölösin, tirozin ve fenil alanin olarak belirtilebilir. İnsülinin, protein biyosentezine doğrudan etkisi ise m-RNA ve t-RNA sentezlerini uyararak aminoasitlerden hücrenel protein sentezinin arttırması şeklindedir. Bu etkisi anaboliktir ve büyüme hormonunun etkisine benzer (22).

### **3.1.7. İnsülinin Karbohidrat Metabolizması Üzerine Etkileri**

İnsülin kan şekerini çok etkin bir biçimde düşürür. Kan glukoz düzeyinin artmasıyla insülin salgısı da artar. Glukozun hücre içinde kullanılabilmesi için hücre içine alındıktan sonra glukokinaz enzimi vasıtasıyla glukoz-6-fosfata dönüşmesi gerekir. İnsülinin glukoz transportunu arttırmasına ek olarak, glukokinaz enzimini aktive ettiği de gösterilmiştir. Sonuçta glukoz, glukoz-6-fosfata dönüştükten sonra karaciğer hücrelerinde Glukoliz ile Trikloroasetik Asit (TCA) siklusuna girerek piruvat üzerinden CO<sub>2</sub> ve H<sub>2</sub>O ya kadar parçalanmaktadır. Glukuronik asid yolağına girerek üridindifosfoglukoza (UDPG) dönüşmektedir. UDPG'ye dönüşen glukoz, glikojen sentaz enzimi aracılığıyla glikojene çevrilmektedir. İnsülinin karaciğerde glikojen sentezini arttırıcı etkisi

glukoz- 6-fosfat (G6P) artışına bağlı olmayıp, sentezi insülin tarafından arttırılan glikojen sentazın uyarılmasına da bağlıdır. Pentoz fosfat yolağı üzerinden gliseraldehit-3-fosfata dönüşmektedir. G6P enziminin etkisiyle glukoz dönüşmektedir. Sonucusu dışında bu olaylar insülin tarafından hızlandırılmakta, diğer olay ise insülin tarafından inhibe edilmektedir. Böylece hücreye giren glukoz yıkılmakta, bu sayede, bol miktarda NADPH oluşumu sağlanarak, karbohidratların yağlara dönüşmesi desteklenmektedir. İnsülinin karbohidrat metabolizmasındaki bir başka etkisi glukoneogenezisi (glukozun yeniden yapımını) inhibe etmesidir. Diyabette glukoneogenezin artmış olması hipergliseminin nedenlerinden birini oluşturmaktadır (23).

### 3.2. DİABETES MELLİTUS'UN SINIFLANDIRILMASI

Glukoz metabolizma hastalıklarının sınıflandırılması etiyolojiye ve insülin sekresyonunun eksikliğinin derecesine bağlı patofizyolojin'in klinik belirtilerine göre yapılmıştır. Bu bozukluklar 4 gruba ayrılmıştır. Bunlar Tip I ve Tip II diabet, diğer özel durumlardan ve hastalıklardan ortaya çıkmış diyabet ile gebelik diyabetidir (Tablo 1.) (19).

**Tablo 1.** Diyabetes Mellitus'un Sınıflandırılması (14)

<b>TİP I DİYABETES MELLİTUS (DM)</b>	
Bu tip DM' de genellikle insülin yetersizliğine sebep olan B-hücre yıkımı söz konusudur	
<b>TİP II DİYABETES MELLİTUS (DM)</b>	
İnsulin sekresyon defekti ile insulin rezistansının birarada etkili olduğu diyabet tipidir.	
<b>GESTASYONEL DM</b>	
Gebelik sırasında tanınmalanan diyabet	
<b>DİĞER SPESİFİK TİPLER</b>	
<b>A. BETA HÜCRE FONKSİYONUNUN GENETİK DEFEKTLERİ</b>	<b>B. İNSÜLİN ETKİSİNİN GENETİK DEFEKTLERİ</b>
HNF-1 alfa	

<p>Glukokinaz enzim eksikliği</p> <p>IPF-1</p> <p>HNF-1 beta</p> <p>Neuro D1</p> <p>Mitokondrial DNA</p>	<p>Tip A insülin direnci</p> <p>Leprechaunism</p> <p>Rabson-Mendenhall</p> <p>Sendromu</p> <p>Lipoatrofik Diyabet</p>
<p><b>C. EKZOKRİN</b></p> <p><b>PANKREAS</b></p> <p><b>HASTALIKLARI</b></p> <p>Pankreatit</p> <p>Travma</p> <p>Neoplazi</p> <p>Kistik fibrozis</p> <p>Hemokromatozis</p> <p>Fibrokalkülöz</p> <p>pankreatopati</p>	<p><b>D. ENDOKRİNOPATİLER</b></p> <p>Akromegali</p> <p>Cushing Sendromu</p> <p>Glukagonoma</p> <p>Hipertiroidi</p> <p>Aldosteronoma</p>
<p><b>E. İLAÇ VE KİMYASAL</b></p> <p><b>MADDELERLE OLUŞAN DİYABET</b></p> <p>Vacor</p> <p>Pentamidin</p> <p>Nikotinic asit</p> <p>Glukokortikoidler</p> <p>Tiroidler</p> <p>B-adrenerjik agonistler</p> <p>Tiazid diüretikler</p> <p>Dilantin</p>	<p><b>F. İNFEKSİYONLAR</b></p> <p>Konjenital kızamıkçık</p> <p>Sitomegalovirus</p>
<p><b>G. İMMÜN İLİŞKİLİ DİYABETİN</b></p> <p><b>SIK OLMAYAN FORMLARI</b></p> <p>Stiff-man sendromu</p> <p>Anti insülin reseptör antikoru</p>	<p><b>H. DİYABETLE GÖRÜLEBİLEN</b></p> <p><b>DİĞER GENETİK SENDROMLAR</b></p> <p>Down Sendromu</p> <p>Klinefelter Sendromu</p> <p>Turner Sendromu</p> <p>Wolfram Sendromu</p>

### 3.2.1. Tip I Diyabetes Mellitus (T1DM)

Tip I DM otoimmün kronik bir hastalıktır. Pankreastan insülin salgılayan  $\beta$ -hücrelerinin seçici olarak deforme olması nedeniyle ortaya çıkar. Bunun sonucunda da hiperglisemi gözlenir (13,24). Tip 1 diyabet pankreatik beta hücrelerinin harabiyeti ile karakterizedir. Genellikle 30 yaşından daha genç bireylerde görülmektedir bundan dolayı “Juvenil diyabet” adını da alır. Ancak herhangi bir yaşta da ortaya çıkabilmektedir (25). Kronik otoimmün bozukluk olan Tip I DM genetik geçişli yatkınlığı olan kişilerde, çevresel faktörlerinde büyük etkisi vardır. Tip I diyabetes mellitus görülme sıklığı dünya genelinde her geçen gün artmaktadır (12,26). Yapılan çalışmalar genetik faktörler, çevresel faktörler ve otoimmünite gibi birçok faktörün tip I diyabet etiyolojisinde yer aldığını göstermektedir (27). Tip I diyabet gelişmesinde etkili olan faktörlerden biri de çevresel faktörlerdir. Viral enfeksiyonlar, diyet (inek sütü, nitrozaminler), toksinler ve stres tip I diyabet gelişiminde etkili olan çevresel faktörlerdir (13). Genetik ve çevresel faktörlerin indüklenmesi ile birlikte oluşan otoimmün süreç ile birlikte pankreas adacık hücrelerinde devam eden ve yavaş yavaş ilerleyen yıkımla birlikte insülin salgılanması azalır. Pankreastaki adacık hücrelerinin %80-90'nının harabiyeti sonucunda diyabetin klinik bulguları ortaya çıkar (28). Vücudun kendi immün sistemi pankreasın langerhans adacıklarındaki beta hücrelerine saldırır ve bunun sonucunda insülin üretimi gerçekleşmez. Tip I DM genetiğinde, otoimmün bir genin mutajenik defekti sonucunda meydana geldiği görülür. Tip I DM'e neden olan genler, HLA, İnsülin, PTPN22, CTLA-4, IL2RA genleridir (25). Tip I diyabetin semptomlarına baktığımızda ise hiperglisemi, glukozüri, susuzluk hissi, beklenmedik kilo kaybı, ketoasidoz belirtileri, halsizliktir (29). Tip I diyabetin görülme sıklığı ülkeler arasında farklılık gösterir (30). Bu hastalığın ortaya çıkmasında genetik ve çevresel faktörler rol oynamaktadır. Tanısı yeni konulmuş Tip I DM'li hastalarda açlık ve tokluk kan glukozu takip edilmelidir. Haftada en az 2 veya 3 kez sabaha karşı kan glukozu ölçülmelidir. İnsülin tedavisi Tip I diyabet hastalarındaki insülin eksikliğinden dolayı efektifdir (31). İnsülin tedavisi kan glukoz seviyesini düşürmeye yardımcıdır ama uzun periyotlarda bunu sürdüremez. Adacık ve pankreas organ naklini de kapsayan beta hücre değiştirme terapileri, Tip I diyabet için yararlı bir yaklaşım getirmiştir fakat bu yaklaşım donör eksikliğinden kaynaklı efektif olarak

kullanılmamaktadır (32). Tip I diyabetli birçok hastada, özellikle böbrek hasarına bağlı kan basınçları ve kan lipit seviyelerinde de anormallikler gelişmektedir. Bu tip hastalarda prematür koroner arter hastalığı riski oldukça fazladır (30).

### 3.2.2. Tip II Diyabetes Mellitus (T2DM)

Tip II DM en yüksek prevalansa sahip olan diyabet türüdür. Dünya üzerinde yaklaşık olarak 366 milyon insan tip II diyabet hastalığına sahiptir (33). Bu rakamın 2030 yılında 400 milyon bireyi bulacağı tahmin edilmektedir (34). Tip II diyabet, insülin direnci ve insülinin az salgılanmasının sonucunda hiperglisemi ile karakterize edilen metabolik bir bozukluktur (11). Tip II diyabet, diyabet vakalarının %90'nını kapsamaktadır. Tip II diyabetin gelişimi genetik faktörler ve yaşam tarzının kombinasyonu ile meydana gelmektedir. Obez olan yetişkinlerde bu hastalık yaygın olarak görülmektedir. Bu bireylerde kan glukoz seviyesinin artmasında birçok faktör rol oynamaktadır (35). En önemli faktör ise insüline karşı gösterilen dirençtir. İkinci bir faktör ise, pankreastaki beta hücrelerinden insülin üretimindeki azalmadan kaynaklıdır. Dolayısıyla Tip II diyabetli birey insülin etkisinde azalma ve insülinin az salgılanmasının kombinasyonuna sahip olabilir (36). Tip II DM gelişiminde pankreastaki  $\beta$ -hücrelerinden insülin salınımının yetersiz olması önemli rol oynamaktadır (13,33). İnsülin direnci, dokuların insüline yanıt vermemesi ya da pankreatik beta hücrelerinden yeterli insülin salgılanmadığı durumlarda ortaya çıkmaktadır. Tip II diyabette glukoz toleransı, glukoz metabolizması ve insülin direnci bozulmaktadır (37).

Tip II DM açlık ve tokluk hiperglisemi ile karakterize edilir;

I. Açlık kan glukozu 126 mg/dL (0,7 mmol/L)'den büyük ya da eşit ise

II. Açlık durumuna bakılmaksızın kan glukozu 200 mg/dL (11,1 mmol/L)'den yüksek ya da eşit ise Tip II diyabet tanısı konulur (38). III. Son zamanlarda Hemoglobin A1c ölçümünde Tip II diyabet tanısında kullanılmaktadır (38). Tip II diyabet gelişiminde çevresel (vitamin D eksikliği, glisemik indeksi yüksek besinler, doymuş yağlar, trans yağlar v.b.) ve genetik faktörler birlikte rol almaktadır (33,39). Çevresel ve genetik faktörler üç mekanizma ile Tip II diyabet oluşturmaktadır; 1) Pankreastan insülin salınmasındaki aksaklıklar 2) Karaciğerde glukoz üretiminin artması ve 3) Periferik dokularda insülin direncinin oluşması.

Tip II DM hakkında yapılan çalışmalarda hastalığın insülin eksikliğinden çok insülin direncinden kaynaklandığı tahmin edilmektedir. Tip II DM için geçerli olan bir diğer öngörü ise zamanla  $\beta$ -hücrelerinin insülin üretemeyecek şekilde hasar görmesidir. Bunun nedeni ise kronik hipergliseminin  $\beta$ -hücrelerinin ölümüne neden olmasıdır. Diğer bir tez ise  $\beta$ -hücrelerinin bölünerek çoğalma kapasitesinin aşırı kullanılması nedeniyle zamanından önce kullanılıp bitmesi olarak tanımlanmıştır (13). İnsülin direnci tip II diyabetin esas özelliğidir. İnsülin duyarlılığını etkileyen temel faktörlerden bir tanesi de obezitedir. Özellikle abdominal obezite, tip II diyabet oluşmasında etkilidir (34). Omental yağ dokusundan salgılanan serbest yağ asitleri dolaşıma katılıp karaciğere gelir ve karaciğerde glukoneogenezi artırarak insülin etkisini azaltır. İnsülin direnci bulunduğu yere göre preresseptör, reseptör ve postreseptör şeklinde sınıflandırılabilir.

I. Preresseptör; Pankreasta  $\beta$ -hücrelerinde yetersiz insülin salınımı, hedef doku ve organlarda kan akımının yeterli ve uygun olmaması durumunda glukoz ve insülinin taşınmaması durumu meydana gelir.

II. Reseptör düzeyinde; insülin reseptör sayısında azalma, otofosforilasyonda ve tirozin kinaz aktivitesinde bozukluk, insülin genindeki farklı mutasyonlar neden olur.

III. Postreseptör düzeyinde; GLUT4'ün insülin ile aktivasyonundaki azalma, glukozun oksidatif ve oksidatif olmayan metabolik yollarında rol alan enzimlerin aktivitelerindeki bozukluklar. Ayrıca obezitede adipoz dokudan büyük miktarda salgılanan adiposit kaynaklı TNF- $\alpha$  insülin reseptörlerinin otofosforilasyonunu azaltarak postreseptör düzeyde insülin direnci oluşmasına neden olur. Tip II diyabet ya da insülin direnci olan bireylerin kardiyovasküler mortalite oranı beş kat artmaktadır (40). Tip II diyabet tedavisinde yaygın olarak metformin kullanılır. Metformin sadece diyabet ile ilgili komplikasyonları ve mortaliteyi azaltmamakta aynı zamanda aşırı kilolu bireylerde kilo kaybıda sağlamaktadır (41). Diyabetten kaynaklı kronik hiperglisemi uzun zamanlı komplikasyonlarla bağlantılıdır, özellikle gözler, böbrekler, kalp, sinir, kan damarları. Tanısı konulmamış Tip II diyabet hastalarında koroner kalp hastalığı, tıkanma, vasküler hastalıkların riski yüksektir. Tip II diyabet hastalarının

yarısından fazlası kardiyovasküler sebeplerden dolayı ölmektedir (42). Şişmanlık, yaşlılıkta adacık damarlarındaki skleroz, özellikle ikiden fazla olan gebelikler, büyüme hormonu, kortizon, glukagon, epinefrin, tiroit hormonları gibi hormonların fazla salınımı, bazı ilaçlar, toksik etmenler, özellikle pankreasa yerleşen virüslerin oluşturduğu hastalıklar, Cushing sendromu, akromegali, bazı ateşli hastalıklar, beyin ırları, ruhsal şoklar hastalığın ortaya çıkmasında dikkat çekmektedir. Uzun süre yüksek glukoz seviyesine maruziyet sonucu  $\beta$  hücrelerinin fonksiyonlarını yitirmesi, serbest yağ asiti seviyesini artırır.  $\beta$  hücreleri Reaktif oksijen türlerine (ROS) karşı yüksek hassasiyete sahiptir çünkü bu hücreler katalaz, glutatyon peroksidaz ve süperoksit dismutaz gibi antioksidan enzimler bakımından zengin değildir. Dolayısıyla oksidatif stresin oluşturduğu mitokondri hasarı ve insülin sekresyonunda oluşturmuş olduğu problemler sürpriz olmaz.  $\beta$ -hücrelerinin fonksiyonlarının yitirmesinin sebeplerinden biri de, mitokondrinin iç membranında bulunan uncoupling protein-2 olarak adlandırılan (UCP2)'nin ekspresyonundaki değişikliklerdir. Bu proteinler, ATP molekülü üretimini durdurarak besindeki enerjinin yalnızca ısı olarak açığa çıkmasını sağlar. Tip II diyabet egzersiz ve diyet değişiklikleri ile kontrol edilebilir. Buna rağmen kan şekerinde düşme gözlemlenmez ise çeşitli ilaçlar kullanılmalıdır (43).

### **3.2.3. Gestasyonel Diyabet (GD)**

GD, hamilelikte ortaya çıkan ve glukoz intoleransı olarak adlandırılan diğer bir diyabet çeşididir. GD, hamileliğin son trimesterinin başında gelişir. Hamileliğin bitiminden 6 hafta sonraya kadar bu hastalar glukoz tolerans testi yapmaya devam etmelidirler. Bu diyabet türü tüm hamileler içinde yaklaşık olarak %5'inde görülmektedir (16). Gebelik esnasında görülen diyabete GD denir. GD bozulmuş glukoz toleransı olarak tanımlanır ve hamilelerin %2-%8'inde görülür (44). Birçok faktör GD'te etkili olabilmektedir. GD yaygın bir patolojik durumdur ve hem annenin hem de fetüsün komplikasyonlara duyarlı hale gelmesine neden olur. Diyabet ile bağlantılı gebelikler; anormal fetal büyümesi, fetal malformasyonu, plasental disfonksiyon ve hasar görmüş utero-plasental kan akımı ile sonuçlanmaktadır (45). Anne, gebeliğin erken dönemlerinde diyabete maruz kaldığı zaman fetal kayıp, perinatal mortalite ve doğum defektleri

gözlenmiştir. Anne gebeliğin ilerleyen dönemlerinde diyabete maruz kaldığı zaman ise artan yenidoğan ağırlığı, makrozomi gözlenmiştir (46).

### **3.3. DİYABETES MELLİTUS' UN KOMPLİKASYONLARI**

İnsülinin tedavi amaçlı kullanıma başlamasının üzerinden neredeyse 90 yıl geçmesine rağmen DM insan ve hayvan sağlığını tehdit etmeye devam etmektedir. Mağduriyetlerin ve ölümlerin çoğu, diyabetin kronik komplikasyonları olarak adlandırılan diyabetik retinopati, nefropati, nöropati ve çeşitli damar hastalıklarından ileri gelmektedir (47).

#### **3.3.1. Diyabetes Mellitus' un Makro ve Mikro Vasküler Komplikasyonları**

Diyabetes Mellitus'un makro ve mikrovasküler komplikasyonları olmak üzere olarak ikiye ayrılır (48). Makrovasküler komplikasyonlar, serebrovasküler, periferik damar hastalığı ve koroner kalp hastalıklarıdır. Mikrovasküler komplikasyonlar ise nefropati, nöropati ve retinopatidir. Diyabetik hastalarda küçük damarlarda mikroanjyopatiler gelişmektedir. Damar duvarının bazal membranında glikozillenmiş protein ve mukopolisakkarit birikmektedir. Hiperglisemi bazal membranın glikoproteinleri içinde karbohidrat rezidülerinin artmasına ve HDL/LDL kolesterol oranlarının bozulmasına neden olmakta, sonuçta vasküler komplikasyonlar ortaya çıkmaktadır (49).

#### **3.3.2. Diyabetik Retinopati**

Diyabetik retinopati, 15 yılı aşkın bir süredir diyabet hastalığına yakalanan hastaların %60'nı etkilediği bulunmuştur. Retina sinir dokusunun ışığa odaklanan veya görüntüleri beyinden optik sinire taşıyan ince bir tabakasıdır. Normalde retina yeterli kan damarlarına sahiptir. Bu kan damarları retinadaki hücreleri besler. Diyabetik retinopati bu kan damarlarının etkilendiği bir komplikasyondur (50).

#### **3.3.3. Diyabetik Nefropati**

Diyabetik nefropati, diyabetli hastalarda böbreğin bir takım karakteristik yapısal ve işlevsel anormallikleri ile karakterize edilir. Diyabetik nefropati, Tip I ve Tip II diyabet hastalarının % 40'nı etkiler ve kardiyovasküler nedenlerden dolayı ölüm riskini artırır. İdrardaki albümin miktarının artmasıyla belirlenir.



Hiperglisemi kan basınç seviyesini arttırır ve diyabetik nefropatinin gelişmesindeki ana risk faktörü genetik yatkınlıktır. Diyabet böbrekte önemli değişimlere sebep olur. Glomüler bazal membranda genişleme, tübüllerde değişimler görülmektedir (51).

#### **3.3.4. Diyabetik Nöropati**

Diyabetik nöropati, endüstriyellemiş ülkelerdeki en yaygın olan nöropati versiyonudur. Yüksek kan glukoz seviyelerinin sinirlerin sinyal göndermesine ve bunun yanı sıra sinirlere besin taşıyan kan damarlarına zarar verdiği bunun sonucunda diyabetik nöropatinin ayaklarda his kaybına neden olduğu bilinmektedir. Diyabetik nöropatiye efektif bir tedavi yoktur ve glisemik kontrolün iyi yapılması ancak nöropati ile oluşan riskleri minimize edilebilir (52).

#### **3.5. ADİPOKİNLER**

Adipokinler, yağ dokusundan elde edilen hücelere sinyal ileten proteinlere verilen addır. Adipokinler adipoz dokudan salınan ve obezitedeki metabolik süreçlerin başlamasında ve ilerlemesinde önemli olan mediatörlerdir. Adipoz doku sadece bir enerji deposu değil sistemik metabolizmadan görevli endokrin bir organ olduğu 1994 yılında anlaşılmıştır (4). Sonraki yıllarda da adipoz dokunun birçok adipokin salgıladığı keşfedilmiştir. 1987 yılında Adipsin, 1993 yılında Tümör Nekroz Faktör (TNF A), 1994 yılında leptinin adipokin olarak tanımlanmıştır. Leptin, yiyecek ve enerji tüketimini düzenleyen lipid dokusundan salınan bir protein olarak tanımlanmıştır. Ayrıca Adipokinler, yağ dokusundaki adiposit dışındaki hücelerden de salgılandığı belirtilmiştir. Obeziteye neden olan vücuttaki yağ dokusunun fazlalığı kardiyovasküler hastalıklar ve diyabetin morbiditesini de arttırmaktadır. Organizmalarda yapılan deneysel çalışmalar göstermiştir ki adiponektin, metabolik ve kardiyovasküler hastalıklara karşı koruyucu bir adipokindir. Bir bütün olarak düşünüldüğünde, metabolik disfonksiyonun aşırı yağ dokusundan kaynaklanıp pro ve antiinflamatuvar adipokin ekspresyonu imbalansından kaynaklandığını böylece obezite ve obezite ile ilişkili komplikasyonlara katkıda bulunduğunu düşünülmesine neden olmuştur (53).

### 3.5.1. LEPTİN

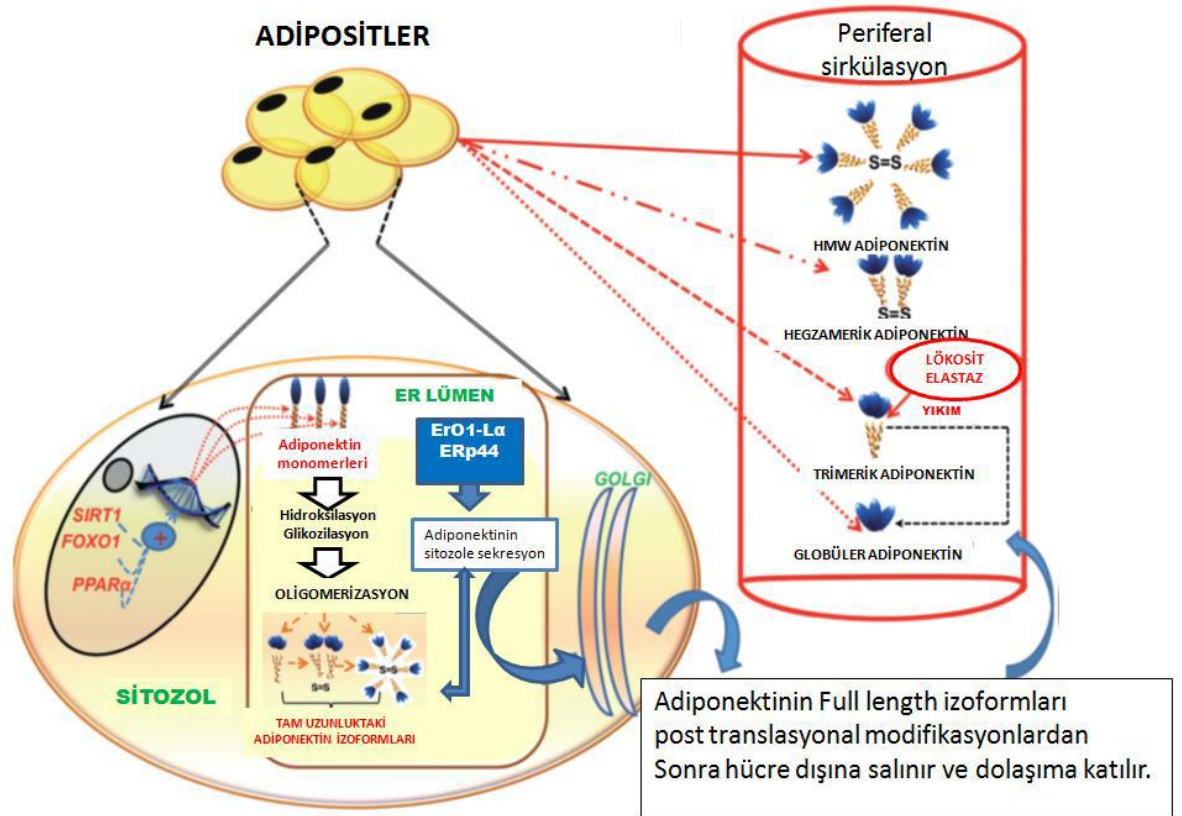
Leptin, ilk olarak 1994 yılında hayvanlar üzerinde yapılan bir çalışmada keşfedilmiştir. Latince bir kelime olan leptin latince leptos kelimesinden türetilmiştir (4). Leptin başlıca adipoz dokuda sentezlenmekle birlikte iskelet kası, plasenta, gastrik epitel, hipofiz ve meme bezi tarafından da salgılanmaktadır (54). Ancak genellikle, beyaz yağ dokusundaki adipositlerden üretildiği belirtilmiştir. Primer etkisi yağ dokusunun büyümesini kontrol etmesidir. Leptin, hipotalamusa etki ederek iştahı azaltmaktadır. Leptin, erkeklerdeki testosteron hormon seviyesini baskılamaktadır. Ayrıca kadınlardaki serum düzeyleri erkeklere göre daha yüksektir (55). Leptinin yapılan hayvan çalışmalarında Tip I ve Tip II DM'ü düzelttiği gösterilmiştir. İnsanlarda ise insülin hassasiyetini arttırdığı ve glukoz düzeyinin düzenlenmesinde katkı sağladığı belirtilmiştir (56).

### 3.5.2. ADİPONEKTİN

Adipositlerden salgılanan en önemli hormonlardan biri de adiponektin'dir. Adiponektin ilk defa 1995 yılında 3T3-L1 adipositlerde Scherer ve arkadaşları tarafından keşfedilmiştir (57). Adiponektin, yağ dokusu tarafından sentezlenen kollajene benzeyen bir polipeptiddir. Adiponektinin vücutta yağın depolanması için negatif feed-back bir etkisi vardır. Antiinflamatuvar ve antiaterojenik özelliği vardır. Adiponektin ilk zamanlarda esas olarak adipositlerden sekrete edildiği düşünülmüştür. Ancak son yapılan çalışmalarda adiponektinin hem protein hem de mRNA düzeylerinin osteoblastlar, karaciğer parankim hücreleri, miyositler, epitel hücreleri, plasenta dokusu gibi diğer dokularda da eksprese olduğu gösterilmiştir (58). Adiponektin aynı zamanda Acrp30 (adiposit komplement-ilişkili protein 30 kDa), AdipoQ, apM1 veya GBP28 (jelatin-bağlayıcı protein 28 kDa), olarak da bilinmektedir (58,59). Adiponektinin insüline karşı olan duyarlılığı arttırdığı savunulmuştur. Damarların korunması üzerine olumlu etkisi vardır. Ayrıca Tip II DM, koroner arter ve obez hastalarda düşük olduğu tespit edilmiştir.

### 3.5.2.1. Adiponektinin Yapısı

Adiponektin apM1 geni tarafından kodlanır (60). İnsan adiponektini 28-30 kDa ağırlığında 244 amino asit içeren bir proteindir (58,60). Adiponektin, N-terminal ucunda sinyalizasyon peptit bölgesi ve türe özgü değişken bölge içerirken ve C-terminal ucunda kollajen-benzeri bölge ile globüler bölge içermektedir (58,61).



Şekil 1. Adiponektinin sentezi, sekresyonu ve sirkülasyonunun düzenlenmesi (58).

### 3.5.2.2. Adiponektinin Post-translasyonel Modifikasyonları

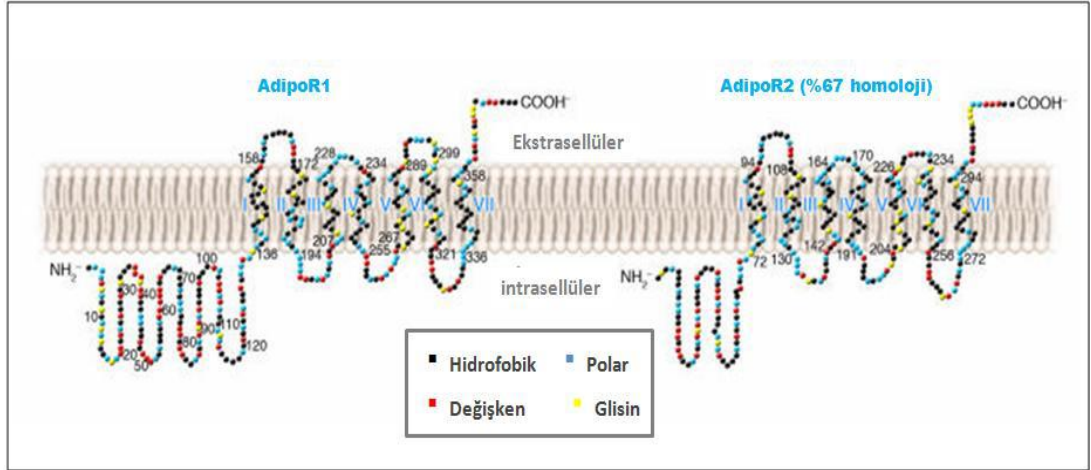
Adiponektin dolaşımda farklı formlarda bulunan kompleks bir proteindir. Adiponektinin her bir oligomerik formu farklı hedef dokularda farklı biyolojik fonksiyonları gerçekleştirmektedir. Adiponektinin merkezi rolünü gerçekleştiren öncelikli formları hegzamerik ve trimerik oligomerleridir. Yüksek moleküler ağırlık (HMW) oligomer, adiponektinin insülin duyarlaştırıcı etkisine aracılık eden major aktif formudur (60). Tip II diyabetli hastalarda adipositlerden

oligomer sekresyonu hasar gördüğünden, HMW adiponektinin dolaşımdaki seviyesi düşer.

Adiponektin oligomerlerinin sentezi post-translasyonel modifikasyonları içeren kompleks bir süreçtir. Hücre içinde oligomerik yapıları stabil edebilmek için adiponektinin kollajen bölgesinde yüksek oranda korunmuş olan lizin kalıntılarından hidroksilasyonu ve glikolizilasyonu gerekmektedir (62). Ayrıca adiponektin oligomerlerinin sekresyonu, endoplazmik retikulumda bulunan 44 kDa endoplazmik retikulum proteini (ERp44) ve endoplazmik retikulum oksidoredüktaz 1-L $\alpha$  (Ero1-L $\alpha$ ) şaperonları tarafından sıkı bir şekilde kontrol edilmektedir. ERp44, tiyol aracılı bir mekanizma ile adiponektin sekresyonunu inhibe ederek hücre içinde alıkoymaktadır. Bunun aksine Ero1-L $\alpha$ , ERp44 tarafından tutulan HMW adiponektinin salınmasını sağlar (63). *In vivo* ve *in vitro* çalışmalar adiponektin sekresyonunun ve ekspresyonunun PPAR $\gamma$  ve TZD'ler tarafından arttırıldığını göstermektedir (59,64). PPAR $\gamma$  agonisti olan TZD 'ler Ero1-L $\alpha$ 'yı up-regüle ederek HMW adiponektin sekresyonunu artırır (63).

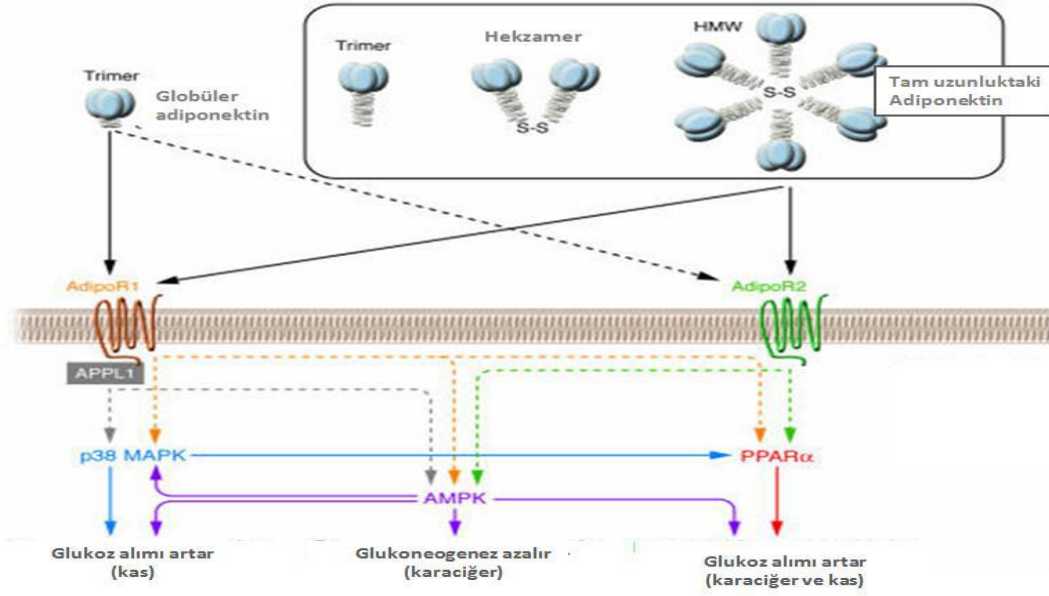
### 3.5.2.3. Adiponektin Reseptörleri

Adiponektin glukoz metabolizmasını ve insülin duyarlılığını etkiler. Ayrıca, antiinflamatuvar ve antiaterojenik özellik gösterir (59). Adiponektin bu etkisini p38 Mitogen-Activated Protein Kinase (MAPK), Activated protein kinase (AMPK), Peroksizom proliferator-aktive edici alfa (PPAR $\alpha$ ) ve Peroksizom proliferator-aktive edici gamma (PPAR $\gamma$ ) gibi birçok sinyal molekülünü aktive ederek gerçekleştirmektedir. Bu sinyalizasyon adiponektinin, adiponektin reseptör 1 (AdipoR1) ve adiponektin reseptör 2 (AdipoR2) olarak isimlendirilen reseptörleri üzerinden ilerlemektedir (58). AdipoR1 ve AdipoR2 amino asid içeriği bakımından %67 homoloji göstermektedir. Her iki reseptör de integral membran proteinleridir. N-terminal bölgesi hücre içinde C-terminal bölgesi ise hücre dışındadır (65) (Şekil 2).



**Şekil 2.** Adiponektin reseptörlerinin yapısı

AdipoR1 ve R2 reseptörlerinin her ikisi de 7 trans membran domaini içermekte ve %67 homoloji göstermektedir (66). AdipoR1 geni 375 amino asitlik bir protein kodlar ve moleküler ağırlığı yaklaşık olarak 42,4 kDa'dur. Adipo R2 geni ise 311 amino asitlik bir protein kodlar ve moleküler ağırlığı yaklaşık olarak 35,4 kDa'dur (67). Adiponektin reseptörleri farklı adiponektin multimerlerine karşı farklı afinitelere sahiptir. AdipoR1 glutamik asit dekarboksilaz (gAd)' ne yüksek afinite ile bağlanırken, AdipoR2 ise gAd ve tam uzunluktaki adiponektin (full-length adiponektin, fAd) orta düzeyde bir afineteye sahiptir (58,66). Adiponektin reseptörleri aracılığı ile PPAR $\alpha$ , AMPK ve p38 MAPK aktivitesini stimüle ederek glukoz alımını ve yağ asidi oksidasyonunu artırır (68). PPAR $\alpha$  ve AMPK'nın baskılanması adiponektin uyarımlı yağ asidi oksidasyonunun azalmasına neden olmaktadır. AMPK veya p38 MAPK'in baskılanması ise adiponektin uyarımlı glukoz alımının azalması ile sonuçlanmaktadır. Adiponektin ile tedavi sonrasında plazma glukoz seviyesi ve glukoneogenezde yer alan moleküller azalır. Bu durum ise insülin duyarlılığının geliştirir. STZ indüklü diyabetik farelerin iskelet kasında AdipoR1 mRNA düzeyleri artmıştır ve insülin alındıktan sonra normal AdipoR1 düzeyine gelmiştir (69).



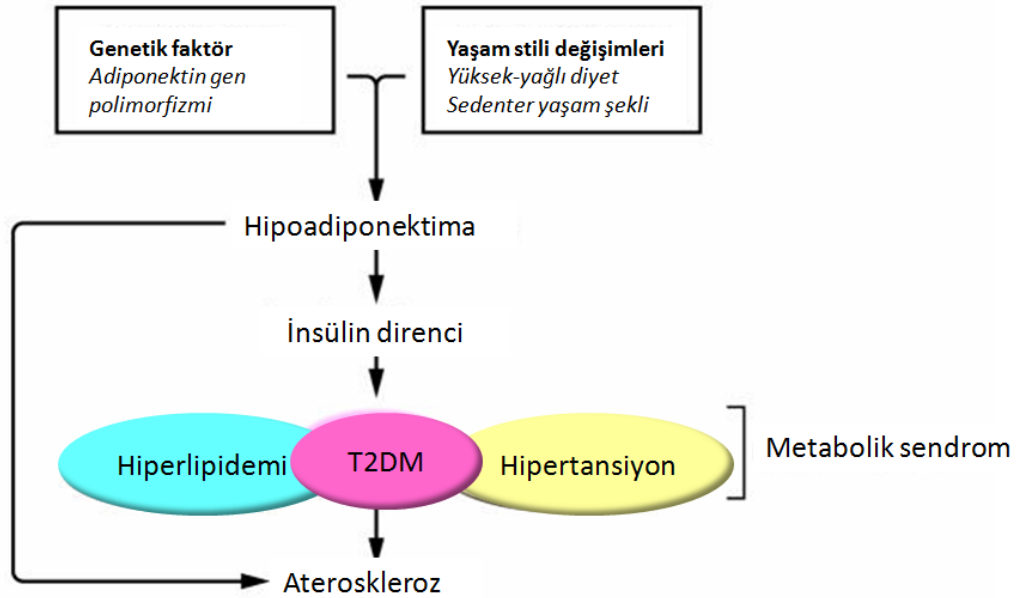
**Şekil 3.** AdipoR1 ve AdipoR2 reseptörleri aracılığı ile adiponektin sinyal iletimi

AdipoR1 ve AdipoR2, globüler ve oligomerik adiponektin formları için reseptör fonksiyonu göstermektedir. Adiponektin bu reseptörleri aracılığı ile AMPK, PPARα ve p38 MAPK aktivitesini uyarır ve biyolojik fonksiyonlarını gerçekleştirir (66).

### 3.5.2.4. Adiponektin ve Diyabet

Adiponektin antidiyabetik ve antiaterojenik özelliğinden dolayı büyük ilgi gören adipokinlerden biridir (61). Adiponektin geni tip II diyabet ve metabolik sendrom ile bağlantılı olan 3q27 kromozom üzerinde lokalize olmaktadır (59,66). Tip II diyabette hastalığın ilerleyen aşamasında yükselen kan glukozuna yanıt olarak pankreatik beta hücrelerinden sekrete edilen insülin miktarı azalır ve insülin direnci oluşur (70). İnsülin direncinde iskelet kası ve adipoz doku tarafından glukoz alımı azalır. Adiponektin; kas, karaciğer ve adipoz dokunun insüline duyarlı hücrelerinde AdipoR1 ve AdipoR2 aracılığı ile lipid ve glukoz metabolizmasını düzenler (70). Normal plazma adiponektin konsantrasyonu 5 ve 30 µg/mL arasında değişmektedir. Adiponektinin plazmadaki konsantrasyonu, leptin (insülin direnci ve tip II diyabet ile ters orantılı) konsantrasyonunun 1000 katıdır (59). Vücut kitle indeksi ile adiponektinin plazma konsantrasyonu arasında negatif bir korelasyon vardır. Obez, insülin

dirençli modellerinde TNF-  $\alpha$  ve resistin ekspresyonu yükselirken, adiponektin ekspresyonunun düştüğü gösterilmiştir (71). Adiponektin konsantrasyonundaki düşüş, insülin direnci ve diyabet riskini arttırmaktadır (72,73). Düşük plazma adiponektin seviyesi, insülin direnci ile ilişkili kardiyovasküler hastalıklar ve hipertansiyon gibi durumlarda gözlenmiştir (66). Obez insanlarda plazma adiponektin seviyelerinde insülin direnci ile kısmen düşme elde edilmiştir (74). Plazma adiponektin seviyesi cinsiyete göre de değişmektedir. Bayanların dolaşımdaki adiponektin seviyesi erkeklerden daha yüksektir. Bu östrojen ve androjen konsantrasyon farkından dolayı olabilir (75). Soya proteini (76), balık yağı (77) ve linoleik asid (78) gibi bazı diyetel faktörler de dolaşımdaki adiponektin düzeylerini arttırmaktadır. Bu yiyecekler aynı zamanda diyabet oluşumuna karşı da bireyleri korumaktadır. Karbohidrat ağırlıklı yiyecekler ise plazma adiponektin düzeylerini düşürmektedir (79). Oksidatif stres, adiponektin ekspresyonunu inhibe etmektedir. Sonuç olarak; plazma adiponektin düzeyleri yaş, cinsiyet ve yaşam tarzını da içeren birçok faktörden etkilenmektedir (66) (Şekil 4).



**Şekil 4.** İnsülin direnci, metabolik sendrom ve aterosklerozda adiponektinin etkisi

Genetik (adiponektin geninde SNP 276) veya çevresel faktörlerden (sedenter yaşam, beslenme sítili vb.) dolayı adiponektin seviyesinde azalma meydana gelebilir. Adiponektin seviyesindeki bu azalma tip II diyabet, insülin direnci ve metabolik hastalıkların oluşmasında önemli rol oynamaktadır. Dahası adiponektin seviyesindeki azalma direkt olarak ateroskleroz gelişmesinde önemli rol oynamaktadır (66).

### **3.5.2.5. Adiponektinin İnsülin Duyarlastırıcı Etkisi**

Genetik veya çevresel etkilerden dolayı dolaşımdaki adiponektin seviyesinde meydana gelen düşüş, diyabet ve metabolik sendromun gelişmesine neden olmaktadır (61,66). Adiponektinin, insülin duyarlastırıcı etkisinin moleküler mekanizmalarının altında AMPK ve PPAR'lar bulunmaktadır. Adiponektin, kasta AMPK'yı aktive ederek ve asetil-koA karboksilazı inhibe ederek glukoz transportunu ve yağ asidi oksidasyonunu artırır. Adiponektin aynı zamanda PPAR $\alpha$ 'yı aktive ederek karaciğer ve iskelet kasında yağ asidi ve enerji tüketimini artırır. Böylece karaciğer ve kasta trigliserid miktarı azalır ve insülin duyarlılığı artar (66,70). Çok sayıda çalışmada adiponektinin insülin duyarlastırıcı rolünün özellikle HMW formu ile bağlantılı olduğu gösterilmiştir (59). Hem diyabetik farelerde hem de insanlarda TZD gibi insülin duyarlastırıcı ilaçlarla tedavi sırasında HMW adiponektinin total adiponektin miktarına oranı insülin duyarlılığı ile pozitif bir korelasyon göstermiştir (66). Bundan dolayı; HMW adiponektinin insülin direnci, metabolik sendrom ve tip II diyabet için önemli bir biyomarker olabileceği düşünülmektedir (66).

### **3.5.3. PLAZMİNOJEN AKTİVATÖR İNHİBİTÖR 1 (PAI-1)**

PAI-1 genellikle hepatosit ve endotelden ve visseral beyaz yağ dokusundan salgılanır. PAI-1, plazmada plazminojen aktivasyonunun asıl inhibitörüdür. PAI-1, serpin grubundandır. Merkez obezitesi olanlarda PAI-1 yükselirken, kilo kaybı durumunda azaldığı kaydedilmiştir. Yapılan hayvan çalışmasında PAI-1' de obezite ve insülin rezistansının engellendiği gösterilmiştir. Yağ dokusunun, PAI-1 seviyesine katkıda bulunabileceği bildirilmiştir (80). Tip II DM' u olan hastaların anne ve çocuklarında PAI-1 seviyesinin yüksek olduğu kaydedilmiştir (81).



### **3.5.4. ANJİOTENSİNOJEN**

Anjiotensinojen, genellikle karaciğerden sentezlenir. Ayrıca adipoz dokudan da sentezlenir. Renin anjiyotensin-1 salgılanmasına neden olur. Anjiyotensin-1 akciğerde, aktif hali olan anjiyotensin-2'ye dönüştürülür. Anjiyotensin-2 damar çeperlerini daraltarak düz kas kasılmasını sağlayarak kan basıncını artırır (82). Obezlerde, angiotensinojen miktarında artış gösterilmiştir. Obezite ile Hipertansiyon arasındaki ilişkinin sebebi olabileceği belirtilmiştir. Anjiotensinojen seviyesi çocuk ve yetişkinlerde VKİ ile arasında paralel bir ilişki olduğu gösterilmiştir (83).

### **3.5.5. SERUM AMİLOİD A (SAA)**

SAA, karaciğer tarafından üretilir. Enfeksiyon, malignite, doku hasarı, Familial Mediterranean Fever (FMF) atağı ve diğer inflamatuvar olaylar sırasında oluşturulan bir akut faz reaktanının parçalanma ürünü olduğu tahmin edilmektedir (84). SAA, genellikle adipositlerden salgılanan bir adipokindir. Obes hastalarda SAA miktarı artar. SAA ve LDL' nin varlığı direkt enflamasyon varlığının göstergesi olduğu ayrıca koroner arter hastalığı olan hastalarda tanı koymada etkili olabileceği belirtilmiştir (85).

### **3.5.6. RESİSTİN**

Resistin, yağ hücresinden salgılanan son yıllarda keşfedilmiş bir hormondur. Tip II DM ve Obezite ile bağlantılı bir hormondur. Diyete bağlı obez hayvan deneylerinde 8 haftada resistin düzeyinde önemli ölçüde artış olmuştur (86). Resistin, sıçanlarda tip II DM sebep olduğu vurgulanmıştır. Resistin, endotel hücrelere primer olarak zarar verdiği gösterilmiştir. Normal insanlardaki resistin düzeyi obez insanlara göre daha az bulunmuştur (87).

### **3.5.7. APELİN**

Apelin, ilk kez 1998 yılında adipoz doku için tanımlanmış bir adiponektindir(88). Apelin ile yapılan çalışmalarda kardiyovasküler, sıvı homeostazisin düzenlenmesi ve ön hipofiz fonksiyonları üzerine etkileri ortaya konmuştur (89). Ayrıca metabolizma üzerine pozitif etkileri vardır. Kalbin kasılma gücünü artırmasının yanı sıra kan basıncının da düşmesine katkıda

bulunur. Hayvan deneylerinde insüline olan direnci düşürdüğü görülmüştür. Tip II DM ve obez ratlarda apelin yoğunluğunun yükseldiği gösterilmiştir (90).

### **3.5.8. RETİNOL BAĞLAYICI PROTEİN 4 (RBP-4)**

RBP-4, visseral yağ dokusunda önemli miktarlarda üretilmesine rağmen asıl yer adipoz dokusudur. Tip II DM ve obezlerde yükseldiği gösterilmiştir. İnsüline karşı önemli oranda rezistans gösterdiği bildirilmiştir (91).

### **3.5.9. VASPİN**

Serin proteaz inhibitör ailesinin bir üyesi olan vaspinin asıl üretim yeri visseral yağ dokusudur. Vaspin primer olarak yağ hücrelerini etkilediğini ve stromal endotelial hücreler üzerinde parakrin bir etkiye sahip olabileceği vurgulanmaktadır (92). İnsanlarda vaspin uygulamasının iskelet kası, karaciğer ve yağ dokusu üzerine etkileri henüz tam olarak bilinmemektedir. Hayvan deneylerinde ise obez farelerde, insüline olan duyarlılığı artırdığı belirtilmiştir. İnsanlarda kilo artışı ile arttığı kilo kaybı ile de azaldığı gösterilmiş ve insülin direncinde olumlu gelişme olduğu gösterilmiştir (93).

### **3.5.10. VISFATİN**

Visfatin ilk olarak 1994 yılında lenfositlerden salınan, sitokin benzeri yeni moleküller aranırken bulunmuştur. Bulunan bu molekülün  $\beta$  hücre öncüllerinin maturasyonu üzerine interlökin-7 ve kök hücre faktörünün etkilerini artırdığı belirlenmiş ve bu nedenle pre-B-hücre koloni-artırıcı faktör (pre-  $\beta$  cell colony-enhancing factor: PBEF) olarak adlandırılmıştır (94). Visfatin, üretim yeri visseral yağ dokusudur. İlk önce glukoz seviyesini aşağı çektiği görülmüştür. Daha sonraki çalışmalarda ise Tip II DM, obezite ve kardiyovasküler-metabolik sendrom hastalıklarında artış olduğu gösterilmiştir (5). Visfatin, B hücre maturasyonunu uyarması ve nötrofil apoptozisini inhibe etmesi nedeniyle bir sitokin olarak kabul edilmiştir. Visfatinin aynı zamanda, lökosit aktivasyonunu, adezyon molekülü sentezini ve proinflamatuvar sitokin üretimini arttırdığı da gösterilmiştir (95). Diğer taraftan, visfatin nikotinamid adenin dinükleotid (NAD) biyosentezinde hız kısıtlayıcı basamak olan nikotinamidten,

nikotinamid mononükleotid (NMN) sentezini sağlayan enzim olan nikotinamid fosforibozil transferaz (Nampt) olarak da bilinmektedir. Visfatin, 491 amino asitten oluşan 52 kDa ağırlığında bir polipeptittir ve geni 7. Kromozomun uzun kolunda bulunmaktadır (96). Bir çok dokuda eksprese edilebilen visfatin; omurgasız yumuşakçalar, bakteriler, balıklar, fareler, sıçanlar ve insan da dahil memelilerde homologdur. Adopikenlerle ilgili Fukuhara ve ark.(2005) (5) yaptıkları çalışmada, visfatinin, hepatik glikoz salınımını inhibe etme, adipositlerde ve miyositlerde glikoz alınımını artırma ve trigliserit sentezinde artış sağlamak gibi insülin etkilerini taklit ettiğini belirtmişlerdir. Visfatinin hücre sel rolü kesin olarak bilinmemekle birlikte, yağ hücresi differansiasyonuna otokrin ve parakrin etkileri olabileceği, ayrıca insülinin periferik dokulardaki etkisini düzenleyici endokrin fonksiyon gösterebildiği ileri sürülmüştür (97). Visfatin, insülin reseptörlerini insülinin bağlandığı bölgeden farklı bir yere bağlanarak etkileyen biyolojik aktif moleküllerden biridir (94). İnsülin eksikliği olan diyabetli farelerde visfatinin hiperglisemiye azaltmada insülin kadar etkili olduğu gösterilmiş ve visfatinin insülin reseptörlerine bağlanarak aktive ettiği reseptör fosforilasyonuna ve uyarının iletilmesine aracılık ettiği bulunmuştur (5). Brown ve ark(2010) yaptıkları çalışmada visfatinin sadece izole pankreas beta hücrelerinden insülin salgılanmasını arttırmadığını aynı zamanda bunların fosforilasyonunda artırarak doğrudan beta hücresi insülin reseptörlerini de aktive ettiğini göstermişlerdir (98). Kowalska ve ark (2013) yaptıkları çalışmada serum visfatin seviyesinin insülin ve serbest yağ asitleri tarafından düzenlendiğini ve hiperinsülineminin serum visfatin konsantrasyonunda ciddi düşüşlerle sonuçlandığını bildirmişlerdir (99). Berndt ve ark. 2005 yaptıkları çalışmada plazma visfatin konsantrasyonu ile insülin duyarlılığı arasında anlamlı bir ilişki bulamadılar (100). Skop ve ark. 2009 hayvan karaciğer hücrelerindeki glikoz alımının visfatin ekspresyonu ile azaldığını bulmuşlardır. Visfatin, Nikotinamid Fosforibozil Transferaz (NAMPT) olarak da bilinmektedir (101). Nikotinamid Fosforibozil Transferaz, Nikotinamid Adenin Dinükleotid (NAD) sentezinde hız sınırlayıcı rolünde olan bir enzim olarak bilinmektedir (102). Visfatin ile adipoz doku ilişkisi üzerine Fukuhara ve çalışma arkadaşları tarafından 2005 yılında bir araştırma yapılmıştır. Yapılan bu araştırmanın sonucunda “PBEF1” olarak bilinen proteinin fare ve insanlarda visseral adipoz dokudan daha fazla salındığını tespit

etmişlerdir. Visseral yağ dokusu ile olan bu ilişki PBEF1 olarak bilinen proteine “Visfatin” adının konulmasına neden olmuştur (103).

Visfatini kodlayan gen 7. kromozomda yer almaktadır. Yine visfatinin 52 kDA ağırlığı olan ve 491 aminoasit içeren bir protein olduğu tespit edilmiştir. Visfatin düzeyleri ile visseral doku artışı arasında korelasyondan bahsedilirken, aynı korelasyon visfatin ile subkutan doku arasında bulunmamaktadır (104).

### **3.5.10.1. VİSFATİN’İN BİYOLOJİK FONKSİYONU**

Visfatin, otokrin, endokrin ve parakrin olan oldukça fazla fonksiyonu olan bir polipeptittir. Bu fonksiyonların içerisinde;

- Hücre proliferasyonunun hızlanması,
- Otokrin etkilerden en önemlisi karaciğerdeki insülin duyarlılığı,

- Nikotinamid mono ve dinükleotit biyosentezi,  
- Hipoglisemik etki yer almaktadır (102). Visfatin karaciğerde iskelet kasında ve immün hücrelerde üretilmektedir. visfatinin insüline hassas hücrelerde insülin uyarıcılarına bağlanarak insüline benzeyen bir etki oluşturduğu vurgulanmıştır. 3T3-L1 Adipositlerde ve L6 myositlerde glukoz alımını artırıp, hepatositlerden de glukoz salınımını azalttığı görülmüştür (103).

### **3.5.10.2. ADİPOKİNLER İLE VİSFATİN’İN İLİŞKİSİ**

Genellikle adipositlerden oluşan ve tiroglobulin (TG) formunda enerji depolayan ve birçok fizyolojik fonksiyonların meydana geldiği doku beyaz adipoz dokudur (105). Ayrıca glikoz-lipid metabolizması, vasküler yapıda meydana gelen değişiklikler ve koagüle olmuş beyaz adipoz dokusunun fizyolojik fonksiyonları da vardır. Adipokinlerin salınımı, ağırlıklı olarak makrofajlardan oluşan bağışıklık hücrelerinin beyaz yağ dokusunu infiltre etmesi sonucu oluşan inflamatuvar süresinde adipositleri uyarması sonucu oluşur (105). Beyaz yağ dokusuna bağlı oluşan abdominal obezite durumunda, adipositlerde oluşan disregülasyona bağlı olarak kronik inflamasyon, MS ve kardiovasküler hastalık gelişme riskinde artış

olduğu gözlemlenmiştir. Visfatin, insan ve farelerde ağırlıklı olarak visseral beyaz yağ dokusundan salınan, ilk önce pre-B hücre koloni büyüme faktörü olarak tanımlanan, 52 kilodalton (kDa) ağırlığında son zamanlarda keşfedilmiş, yeni bir adipokindir (106). Nötrofil, monosit ve makrofajlar gibi çeşitli birçok epitelyal ve endotelyal hücreler, inflamatuvar stimulusun indüklenmesiyle visfatin salınımına neden olabilirler. Visfatinin CD40, CD80 ve intersellüler adezyon molekülü-1 gibi kostimülator molekülleri indükleyerek T hücre aktivasyonu yapmak gibi birçok proinflamatuvar ve immünmodulator özellikleri vardır (5).

### **3.5.11. OMENTİN**

Omentin (İntelektin) ilk kez intestinal paneth hücrelerinden izole edilmiştir. Sonradan kalp, akciğer, ovaryum ve plasentada salgılanan omentinin daha sonra yağ dokusunda da salgılandığı saptanmıştır (107). Omentin, visseral yağ hücrelerinde insüline bağlı glukoz alımını artırır. Ayrıca antienflamatuvar etkisi ile ateroskleroz üzerine pozitif etkileri vardır. Ancak obez hastalarda yoğunluğu düşük bulunmuştur. Benzer şekilde koroner hastalığı olanlarda da düşük seviyede olduğu gösterilmiştir (108).

### **3.5.12. CHEMERİN**

1994 yılında leptinin keşfedilmesinden sonra keşfedilen başka bir adiponektin olan chemerinin geni ilk kez psöriatik deri lezyonlarında saptanmıştır. 2007 yılında adipokin özelliği keşfedilmiştir (109). Her hücrede farklı etki gösterir. Yağ hücrelerinde insüline bağlı glukoz alımını artırır. Kas hücrelerinde insülin direncine neden olur (110).

### **3.5.13. GHRELİN**

Ghreltin, ilk kez 1999 yılında Kojima tarafından tanımlanmıştır (111). Ghreltin, öncelikli olarak midedeki endokrin X(A) hücreleri tarafından salgılanan polipeptid yapıda bir hormondur. Ghreltinin, sentezlenmesi primer olarak midede gerçekleşmesine rağmen bağırsak, kalp, böbrek, karaciğer, akciğer, pankreas, plasenta gibi birçok organda varlığı tespit edilmiştir. Büyüme hormonu salgılayan hormonun salınımını uyaran ghreltin başta kemik, kıkırdak, kas olmak üzere vücudun büyüme yeteneğinde olan hemen bütün dokuları üzerinde etkin bir role

sahiptir. Ayrıca yağ dokusundan salgılanan ve büyüme hormon reseptörü için uyarıcı özelliği olan bir adipokindir (112).

#### **3.5.14. PİGMENT EPİTHELIUM-DERİVED FACTOR (PEDF)**

Adipoz hücrelerinde bol miktarda bulunan adipokinlerdendir. PEDF seviyesinde artış insülin direnci ve obezite ile bağlantılı olduğu vurgulanmıştır. Obez kişilerde serum seviyesinde yükselme olduğu gösterilmiştir. Tip II DM ve Metabolik sendromda serum seviyesi artar. Kilo kaybı ile serum seviyelerinde azalma gösterilmiştir PEDF' nin vasküler damarlardaki hasar ve ateroskleroza karşı koruyucu bir etken olabileceği ileri sürülmektedir (113).

#### **3.5.15. TÜMÖR NEKROZ FAKTÖR-ALFA (TNF- A)**

Otoimmün hastalıklarda inflamasyonun başlamasında ve devam ettirilmesinde önemli özellikleri bulunmaktadır (114). Sentez ve salınımını başlatan birçok uyarıcı söz konusu olup, en başlıcası lipopolisakkaritlerdir. Hem membranöz hem de solubl formu biyolojik olarak aktiftir. Sentez ve salınımını başlatan birçok uyarıcı söz konusu olup, en başlıcası lipopolisakkaritlerdir. Hem membranöz hem de solubl formu biyolojik olarak aktiftir. Etkilerini hücrelerin yüzeyindeki TNF reseptör 1'e bağlanarak göstermektedir. Reseptörünün de yapısı trimerik şekilde olup, dört sisteinden zengin yineleyen bölge içermektedir (115).

#### **3.5.16. İNTERLÖKİN-6 (IL-6)**

IL-6, monoblastlar, fibroblastlar ve yağ dokusundaki damar yapılarından salgılanır. Yağ dokusu, enflamasyon olmasa bile IL-6 üretiminin %15-30'dan sorumludur. Diğer adipokinler üzerinde düzenleyici etkisi vardır. Adiponektin salgısını azaltır (116).

#### **3.5.17. ADİPSİN**

Adipsin 24 kDa ağırlığında, yağ hücrelerinden salınan proteazdır. Yağ dokusu metabolizması ve kompleman yolları arasındaki ilişkiyi düzenler. Anoreksiya nervosada düzeyi düşüktür. Besin alımı ile düzeyinin tekrar

yükseldiği izlenmiştir. Aşırı kilolu insanlarda düzeyi yaklaşık iki kat yüksek bulunmuştur (6). Adipsin bir serin proteaz olup kompleman faktör D ile ilişkilidir. İnsan çalışmalarında yağ dokusundan yoğun bir şekilde ASP [acylation-stimulating protein ] salgılandığı ve bunun adipsin, kompleman c3 ve faktör b etkileşimi sonucu sentezlendiği tespit edilmiştir. Bazı insan çalışmalarında obez hastalarda kontrol grubuna göre ASP' nin artmış olduğu bunun artmış ASP aktivitesi sonucunu yoksa ASP direnci sonucunu olduğu tam ortaya konamamıştır (7,8). ASP direncinin olması yağ asit akımını yağ dokusundan karaciğere yönlendirmektedir. Hiperbetalipoproteinemi, karaciğerden LDL ve VLDL aşırı salınımı ile karakterize dislipidemi grubu olup ASP'nin yağ dokusundan bozulmuş salınımı sonucu oluşmaktadır (117). İlginç olarak koroner arter hastalığı olan vakaların %25'inde ASP konsantrasyonu yüksek bulunmuştur (118).

### **3.6. Adipokinler ile insülin ve tip 2 diyabet ilişkisi**

Hiperlipidemi veya hipolipidemi patolojik bir durumdur. Hiperlipidemi, tip II DM, insülin direnci ve kardiyovasküler hastalıklar gibi birçok metabolik hastalık ile direkt ilişkilidir. Yağ dokusunun, salgıladığı adipokinlerin miktarındaki değişiklikler sonucunda bu hastalıkların prognozunda önemli rol oynadığı düşünülmektedir (119). Adipokinler ile insülin arasındaki ilişkinin kesinliği tam olarak bilinmemesine rağmen olası ilişkileri aşağıdaki gibi verilmiştir.

#### **3.6.1. İnsülin Hassasiyetine Neden Olan Adipokinler:**

**Adiponektin;** Yapılan klinik çalışmalarda adiponektin düzeyinin tip II DM, obezite ve koroner arter hastalarında düşük olduğu tespit edilmiştir (120).

**Leptin;** İskelet kasında, karaciğerde ve pankreasın beta hücrelerindeki hücre içi lipid düzeyini insülin duyarlılığını geliştirerek düşürür.

#### **3.6.2. Adipokinler ve Tip II DM:**

Diyabet inflamatuvar bir hastalıktan ziyade metabolik kökenli bir hastalıktır. *'Ancak yağ dokusundan salınan adipokin ve sitokinlerin insülin direncine yol açtığı anlaşılmasından sonra diyabet inflamatuvar bir hastalık olarak kabul görmüştür. Yüksek glukoz seviyesi pro-inflamasyonu artırır.*

*Sitokinler, insülin reseptörünün fosforilasyon bölgesini etkileyerek insülin hassasiyetini azaltır. Diyabette leptin seviyesi genelde artarken, adiponektin seviyesi ise düşer. Ayrıca adiponektinin trimer ve multimer formlarının oranı da insülin hassasiyeti için önem taşır (121).”*





## 4. MATERYAL METOD

Çalışmamız Dicle Üniversitesi Hayvan Denepleri Yerel Etik Kurulu'na sunulmuş onay almıştır. Etik kurul onayının ardından, Dicle Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi'ne (BAP) maddi destek için başvurulmuş ve projenin desteklenmesine karar verilmiştir.

### 4.1 Deney hayvanları

Dicle Üniversitesi Deney Hayvanları Araştırma Birimi'nden, ağırlıkları 380-434 gr arasında değişen 21 adet Wistar albino erkek sıçan temin edilmiştir. Deney boyunca bu sıçanlar 12 saatlik karanlık 12 saatlik aydınlık ritminde ışıklandırılan ortamda bulunmuş olup odanın ısısı  $22\pm 2$  °C olacak şekilde ayarlanmıştır. %55 nem oranına sahip odalarda bazal diyet ile beslenmişlerdir. 21 adet erişkin erkek Wistar Albino sıçan her birinde 7 adet olacak şekilde 3 gruba ayrıldı.

Grup I Sağlıklı kontrol grubu 7 sıçan

Grup II Diyabetik kontrol grubu 7 sıçan

Grup III Tedavi (Metformin) grubu 7 olarak belirlendi.

### 4.2 Sıçanlarda diyabet modelini oluşturulması

Diyabet oluşturmak için; sıçanların karın boşluğuna tek doz nikotinamid (110 mg/kg) uygulandıktan 15 dakika sonra pH değeri 4,5 olan sitrat tamponu içerisinde çözüldürülmüş streptozotosin (45 mg/kg) olacak şekilde tek doz olarak intraperitoneal yolla sıçanlara enjekte edildi. Streptozotosin uygulandıktan 48 saat sonra kuyruktan alınan kan örneklerinde açlık kan glikoz düzeyi kontrol edilecek ve kan glikoz düzeyi 14mm (250 mg/dl) den yüksek olanlar diyabetik gruba alındı. Streptozotosin (Sigma Chemical Company) uygulanmasından sonra su ve yem alımı serbest bırakılmıştır. Çalışma süresince kullanılan araç ve gereçler: Elisa okuyucu, homojenizatör, sitrat, izotonik, kan şekeri ölçüm cihazı, operasyon seti, elektronik tartı, hassas terazi kullanıldı.

### 4.3. Çalışma dizaynı

Çalışma Haziran 2018- Temmuz 2018 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Sağlık Bilimleri Araştırma ve Merkezi (DÜSAM)' da yapıldı. Beslenmelerinde standart 8mm'lik pellet yem ve günlük taze musluk suyu kullanıldı. oda ışığı 12 saat aydınlık 12 saat karanlık, sıcaklık 22 santigrat derece +\_2 ve nem oranı %50+\_10 olacak şekilde ayarlandı. Hayvanlar 40x60cmlik standart kafeslerde 3' erli ve 4'erli gruplar halinde barındırıldı. Diyabetik olan 14 hayvan 2 gruba ayrılırken steptozotosin uygulanmayan 7 hayvan kontrol gurubu olarak adlandırıldı. Bu gruba deney süresince herhangi bir ilaç uygulanmadı. Kontrol grubundaki hayvanların günlük yem ve su miktarları hesaplanıp sadece yem ve su verilmiştir. Diyabetik olan hayvanlar ise diyabetik kontrol ve metformin olmak üzere 2 gruba ayrıldı. Diyabetik kontrol gurubuna tıpkı kontrol grubunda olduğu gibi hayvanların günlük yem ve su miktarları hesaplanıp diyabetik oldukları göz önünde bulundurularak uygun dozda sadece yem ve su verilmiştir. Metformin grubuna 500mg/kg/gün olacak şekilde oragastrik yoldan metformin 5 hafta boyunca verilmiştir. İlaç alan gruptaki hayvanların günlük yem ve su miktarları hesaplanıp diyabetik olmaları göz önünde bulundurularak uygun dozda yem ve su verilmiştir. Sıçanlar 5 haftalık süre sonunda 12 saatlik açlığı takiben ketamin anestezisi altında kardiyak ponksiyonla feda edilerek sıçanların kan örnekleri alınmıştır.

### 4.4. Biyokimyasal parametrelerin ölçümü

Kan örneklerinde plazma glikoz düzeyi ve lipit parametreleri ölçülmüştür. Ratlardan alınan kan örnekleri 400 rpm de 10 dk santrifüj edilerek serum örnekleri ayrıldı. Metabolik kafeslere yerleştirilen tüm sıçanların günlük yem ve su tüketimleri belirlendi ve 24 saatlik idrar örnekleri toplandı. Altı haftalık deney periyodunun sonunda ağırlık değişikliği belirlenen sıçanlar, 12 saatlik açlığı takiben ketamin anestezisi altında kardiyak ponksiyonla feda edilerek batın açıldı ve karaciğer örnekleri alındı. Karaciğer örnekleri homojenizatörden geçirildikten sonra uygun kitler ve yöntemler kullanılarak glikoz metabolizmasıyla ilgili enzimler; hexokinase, pyruvate kinase ve glucose-6-phospate dehydrogenase aktiviteleri ölçüldü. Kan örneklerinde serum adiponektin, adipsin, visfatin, açlık

kan şekeri ve insülin direnci düzeyleri ölçüldü. Bir kısım serum örneklerinden ise serum Adiponektin, Adipsin, Visfatin düzeyleri ticari kitler kullanılarak ELİSA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) yöntemiyle çalışıldı.

#### **4.5. Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELİSA) İŞLEM BASAMAKLARI**

##### **4.5.1 Visfatin (VF) Tayini**

Serum visfatin düzeyleri ‘‘SUNRED HUMAN Visfatin (VF) ELİSA’’ kiti kullanılarak sandwich ELİSA immün yöntemi ile çalışıldı.

##### **4.5.2 Visfatin’in Reaktifleri**

- 1- 0,5 ml standart Human Visfatin 480 ng/ml
- 2- Visfatini seyreltmek için 3 ml solüsyon
- 3- Antikor kaplı mikroelisa stripleri visfatin için (12 kuyucuklu X 8 strip)
- 4- Visfatin için 6 ml streptavidin-HRP (horse Radish Peroxidase) solüsyonu
- 5- 30x yıkama solüsyonu (20 ml)
- 6- 1 ml biotinli Visfatin (VF Ab) antikor
- 7- Kromojen A solüsyonu (6 mg)
- 8- Kromojen A solüsyonu (6 mg)
- 9- Durdurma solüsyonu (6 mg)

##### **4.5.3 Visfatin (VF) reaktiflerinin hazırlanması**

Çalışmaya başlamadan önce 2-8 °C olan reaktifler, ilk önce 30 dk süre ile oda sıcaklığında bekletildi. 30x konsantre yıkama solüsyonu 600 ml distile su ile seyreltildi. Visfatin (VF) standardı kullanmadan önce seyreltilerek 240 mg/ml,

120 mg/ml, 60 mg/ml, 30 mg/ml ve 15 mg/ml olmak üzere 5 ayrı konsantrasyonda standart olarak hazırlandı (tablo 2).

Tablo 2: Visfatin (VF) Standartları

240 mg/ml	5 nolu standart	120µl orijinal standart + 120µl seyrelme solüsyonu
120 mg/ml	4 nolu standart	120µl 5 nolu standart + 120µl seyrelme solüsyonu
60 mg/ml	3 nolu standart	120µl 4 nolu standart + 120µl seyrelme solüsyonu
30 mg/ml	2 nolu standart	120µl 3 nolu standart + 120µl seyrelme solüsyonu
15 mg/ml	1 nolu standart	120µl 2 nolu standart + 120µl seyrelme solüsyonu

#### 4.5.4 Visfatin deney prosedürü

Dondurulmuş rat serumları oda sıcaklığına getirildi. Erimesi sağlandıktan sonra sentrifüj edildi. Plakalar hazırlanıp örnek enjeksiyonuna geçildi. Plakalardaki kör kuyucuğa kromojen A, B ve durdurma solüsyonu kondu. Fakat bu kuyucuğa ml biotinli Visfatin (VF Ab) antikoru ve Streptavidin-HRP (horse Radish Peroxidase) solüsyonu konmadı. Standart kutucuklara 50µl Streptavidin-HRP (horse Radish Peroxidase) solüsyonu kondu. Test kuyucuklarına 40µl örnek, 10µl Visfatin (VF) ve 50µl Streptavidin-HRP kondu. Kapatılarak 60 dk. 37 °C’ de inkubasyona bırakıldı. Bütün kuyucuklar 3 kez yıkama solüsyonu ile yıkandı. Her kuyucuğa 50µl kromojen A solüsyonu sonra 50µl kromojen B solüsyonu konarak hafifçe sallandı. Işıksız ortamda 37 °C’ de 1 saat bırakıldı. Reaksiyonu bitirmek için her kuyucuğa 50µl durdurma solüsyonu konuldu. Durdurma solüsyonu konulduktan 10-15 dk. İçinde kuyu boş ve sıfır kabul edilerek 450 nm dalga boyunda optik dansite ölçüldü.

#### 4.5.5 Adiponektin (ADP) Tayini

Serum Adiponektin, düzeyleri “SUNRED HUMAN Adiponektin (ADP) ELİSA” kiti kullanılarak sandwich ELİSA immün yöntemi ile çalışıldı.

#### 4.5.6 Adiponektin'in Reaktifleri

- 1- 0,5 ml standart Human Adiponektin 64 mg/L
- 2- Adiponektini seyreltmek için 3 ml solüsyon
- 3- Antikor kaplı mikroelisa stripleri adiponektin için (12 kuyucuklu X 8 strip)
- 4- Adiponektin için 6 ml streptavidin-HRP (horse Radish Peroxidase) solüsyonu
- 5- 30x yıkama solüsyonu (20 ml)
- 6- 1 ml biotinli Adiponektin (ADP ab) antikor
- 7- Kromojen A solüsyonu (6 mg)
- 8- Kromojen A solüsyonu (6 mg)
- 9- Durdurma solüsyonu (6 mg)

#### 4.5.7 Adiponektin reaktiflerinin hazırlanması

Çalışmaya başlamadan önce 2-8 °C olan reaktifler, ilk önce 30 dk süre ile oda sıcaklığında bekletildi. 30x konsantrite yıkama solüsyonu 600 ml distile su ile seyreltildi. Adiponektin standardı kullanmadan önce seyreltilerek 32 mg/L, 16 mg/L, 8 mg/L, 4 mg/L ve 2 mg/L olmak üzere 5 ayrı konsantrasyonda standart olarak hazırlandı (tablo 3)

Tablo 3: Adiponektin Standartları

32 mg/L	5 nolu standart	120µl orijinal standart + 120µl seyrelme solüsyonu
16 mg/L	4 nolu standart	120µl 5 nolu standart + 120µl seyrelme solüsyonu
8 mg/L	3 nolu standart	120µl 4 nolu standart + 120µl seyrelme solüsyonu
4 mg/L	2 nolu standart	120µl 3 nolu standart + 120µl seyrelme solüsyonu
2 mg/L	1 nolu standart	120µl 2 nolu standart + 120µl seyrelme solüsyonu

#### 4.5.8 Adiponektin deney prosedürü

Dondurulmuş rat serumları oda sıcaklığına getirildi. Erimesi sağlandıktan sonra sentrifüj edildi. Plakalar hazırlanıp örnek enjeksiyonuna geçildi. Plakalardaki kör kuyucuğa kromojen A, B ve durdurma solüsyonu kondu. Fakat bu kuyucuğa ml biotinli Adiponektin antikoru ve Streptavidin-HRP (horse Radish Peroxidase) solüsyonu konmadı. Standart kutucuklara 50µl Streptavidin-HRP (horse Radish Peroxidase) solüsyonu kondu. Test kuyucuklarına 40µl örnek, 10µl Adiponektin ve 50µl Streptavidin-HRP kondu. Kapatılarak 60 dk. 37 °C’ de inkubasyona bırakıldı. Bütün kuyucuklar 3 kez yıkama solüsyonu ile yıkandı. Her kuyucuğa 50µl kromojen A solüsyonu sonra 50µl kromojen B solüsyonu konarak hafifçe sallandı. Işıksız ortamda 37 °C’ de 1 saat bırakıldı. Reaksiyonu bitirmek için her kuyucuğa 50µl durdurma solüsyonu konuldu. Durdurma solüsyonu konulduktan 10-15 dk. İçinde kuyu boş ve sıfır kabul edilerek 450 nm dalga boyunda optik dansite ölçüldü.

#### 4.5.9 Adipsin (CFD) Tayini

Serum Adipsin düzeyleri “SUNRED HUMAN Adipsin (CFD) ELİSA” kiti kullanılarak sandwich ELİSA immün yöntemi ile çalışıldı.

#### 4.5.10 Adipsin (CFD) Reaktifleri

- 1- 0,5 ml standart Human Adipsin 160 mg/ml
- 2- Adipsini seyreltmek için 3 ml solüsyon
- 3- Antikor kaplı mikroelisa stripleri adipsin için (12 kuyucuklu X 8 strip)
- 4- Adipsin için 6 ml streptavidin-HRP (horse Radish Peroxidase) solüsyonu
- 5- 30x yıkama solüsyonu (20 ml)
- 6- 1 ml biotinli Adipsin (CFD ab) antikor

- 7- Kromojen A solüsyonu (6 mg)
- 8- Kromojen A solüsyonu (6 mg)
- 9- Durdurma solüsyonu (6 mg)

#### 4.5.11 Adipsin reaktiflerinin hazırlanması

Çalışmaya başlamadan önce 2-8 °C olan reaktifler, ilk önce 30 dk süre ile oda sıcaklığında bekletildi. 30x konsantre yıkama solüsyonu 600 ml distile su ile seyreltildi. Adipsin standardı kullanmadan önce seyreltilerek 80 mg/ml, 40 mg/ml, 20 mg/ml, 10 mg/ml ve 5 mg/ml olmak üzere 5 ayrı konsantrasyonda standart olarak hazırlandı (tablo 4)

Tablo 4: Adipsin Standartları

80 mg/ml	5 nolu standart	120µl orijinal standart + 120µl seyrelme solüsyonu
40 mg/ml	4 nolu standart	120µl 5 nolu standart + 120µl seyrelme solüsyonu
20 mg/ml	3 nolu standart	120µl 4 nolu standart + 120µl seyrelme solüsyonu
10 mg/ml	2 nolu standart	120µl 3 nolu standart + 120µl seyrelme solüsyonu
5 mg/ml	1 nolu standart	120µl 2 nolu standart + 120µl seyrelme solüsyonu

#### 4.5.12 Adipsin deney prosedürü

Dondurulmuş rat serumları oda sıcaklığına getirildi. Erimesi sağlandıktan sonra sentrifüj edildi. Plakalar hazırlanıp örnek enjeksiyonuna geçildi. Plakalardaki kör kuyucuğa kromojen A, B ve durdurma solüsyonu kondu. Fakat bu kuyucuğa ml biotinli Adipsin antikoru ve Streptavidin-HRP (horse Radish Peroxidase) solüsyonu konmadı. Standart kutucuklara 50µl Streptavidin-HRP (horse Radish Peroxidase) solüsyonu kondu. Test kuyucuklarına 40µl örnek, 10µl Adipsin ve 50µl Streptavidin-HRP kondu. Kapatılarak 60 dk. 37 °C' de inkubasyona bırakıldı. Bütün kuyucuklar 3 kez yıkama solüsyonu ile yıkandı. Her kuyucuğa 50µl kromojen A solüsyonu sonra 50µl kromojen B solüsyonu konarak hafifçe sallandı. Işıksız ortamda 37 °C' de 1 saat bırakıldı. Reaksiyonu bitirmek

için her kuyucuğa 50µl durdurma solüsyonu konuldu. Durdurma solüsyonu konulduktan 10-15 dk. İçinde kuyu boş ve sıfır kabul edilerek 450 nm dalga boyunda optik dansite ölçüldü.

#### **4.6 İSTATİSTİKSEL ANALİZ**

Gruplar arasında istatistiksel anlamda farklılık olup olmadığı bulmak için SPSS 21.0 programı kullanıldı. Üç farklı Grupta üç farklı değişken (adiponektin, adiposin, visfatin) incelendi. Grup ortalamaları arasındaki fark analizi için Kruskal Wallis Tek Yönlü Varyans Analizi kullanıldı. Farklılık bulunan değişkenlerde, farklılığın hangi gruptan kaynaklandığını bulmak için de, ikişerli karşılaştırmalarda Mann- Whitney U testi kullanıldı. Her alt grupta değişkenler arasında bir ilişki olduğunu incelemek için de Spearman r Korelasyon testi kullanıldı. Önemli korelasyonlar belirtildi.



## 5. BULGULAR

İşlem öncesi açlık glukoz ortalama değerleri SKG grubunda  $98,42 \pm 5,27$  mg/dl, DKG grubunda  $97,14 \pm 6,83$  mg/dl iken MG da  $96,28 \pm 4,17$  mg/dl bulundu. Her üç grupta da işlem öncesi ortalama glukoz değerlerinde de istatistiksel olarak bir fark bulunmadı ( $p>0.05$ ). SKG grup ratlarda işlem sonrası glukoz değeri  $99,14 \pm 5,47$  mg/dl bulundu. Ancak bu değer ile işlem öncesi ölçülen glukoz değeri ( $98,42 \pm 5,27$  mg/dl) ile aralarında istatistiksel olarak bir fark bulunmadı ( $p>0.05$ ). İşlem öncesine göre, işlem sonrası DKG grubu ratlarda kan glukoz değerinin oldukça yüksek olduğu bulundu. Bu değer istatistiksel olarak oldukça anlamlı bulundu ( $p<0.001$ ). İşlem öncesine göre, işlem sonrası MG grubu ratlarda kan glukoz değerinin oldukça yüksek olduğu bulundu. Bu değer istatistiksel olarak oldukça anlamlı bulundu ( $p<0.001$ ).

İşlem öncesi ratların ağırlık ortalama değerleri SKG grubu  $397,42 \pm 8,23$  gr, DKG grubu  $410,14 \pm 10,04$  gr iken MG grubu  $405,71 \pm 9,87$  gr olarak bulundu. Her üç grupta da işlem öncesi ağırlık değerlerinde de istatistiksel olarak bir fark bulunmadı ( $p>0.05$ ). Ayrıca SKG grubu ratlarda işlem öncesi ortalama ağırlık değeri ( $397,42 \pm 8,23$ ) ile işlem sonrası ağırlık değeri ( $403,42 \pm 8,86$ ) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ( $p>0.05$ ). Ancak hem DKG hem de MG grubu ratların ortalama ağırlıklarında işlem öncesine göre, işlem sonrası oldukça düşme görüldü. Hem DKG hem de MG ratlardaki bu kilo kaybı istatistiksel olarak oldukça anlamlı bulundu ( $p<0.001$ ) (Tablo 5).

Tablo 5: Üç grubun işlem öncesi ve işlem sonrası ortalama kan glukoz ve ağırlık değerlerinin karşılaştırılması

<i>n=21</i>	<i>SKG n= 7</i>	<i>DKG n=7</i>	<i>MG n=7</i>	<i>P</i>
<i>İşlem öncesi kan glukoz değeri (mg/dl)</i>	100,28 ± 9,14	97,14 ± 6,83	96,28 ± 4,17	0,879
<i>İşlem sonrası kan glukoz değeri (mg/dl)</i>	99,14 ± 5,47	363,57 ± 43,27	252,85 ± 45,99	0,000
<i>P</i>	0,921	0,000	0,000	
<i>İşlem öncesi ilk ağırlık (gr)</i>	397,42 ± 8,23	410,14 ± 10,04	405,71 ± 9,87	0,532
<i>İşlem öncesi son ağırlık (gr)</i>	403,42 ± 8,86	214,78 ± 9,33	194,14 ± 10,11	0,000
<i>P</i>	0,756	0,000	0,000	
<i>HOMA IR</i>	10,51 ± 0,50	14,50 ± 1,50	12,26 ± 1,58	
<i>Açlık insülin düzeyi</i>	1,43 ± 0,11	0,74 ± 0,12	1,07 ± 0,13	

*Değerler ortalama ± standart sapma şeklinde verilmiştir*

*SKG: Sağlıklı kontrol grubu, DKG: Diyabetik kontrol grubu MG: Metformin grubu*

Tablo 6. Kontrol Grubu Sıçanların Açlık Kan Glikozu, İnsülin Düzeyi ve İnsülin Direnci Değerleri

Açlık Kan Glikozu mg/dl	Açlık İnsülin Düzeyi	İnsülin Direnci(HOMA-IR)
110,00	1,60	10,30
92,00	1,30	10,60
105,00	1,40	11,20
95,00	1,40	10,17
88,00	1,30	10,15
100,00	1,50	10,00
112,00	1,50	11,20
Ort: 100,28 ± 9,14	Ort: 1,43 ± 0,11	Ort: 10,51 ± 0,50

*Değerler ortalama ± standart sapma şeklinde verilmiştir*

Tablo 7. Diyabetik Sıçanların Açlık Kan Glikozu, İnsülin Düzeyi ve İnsülin Direnci Değerleri

Açlık Kan Glikozu mg/dl	Açlık İnsülin Düzeyi	İnsülin Direnci(HOMA-IR)
410,00	0,80	16,23
380,00	0,70	13,50
390,00	0,80	14,20
350,00	0,60	13,60
295,00	0,60	13,00
320,00	0,80	14,00
400,00	0,90	17,00
Ort: 363,57 ± 43,27	Ort: 0,74 ± 0,12	Ort: 14,50 ± 1,50 mg/dL

*Değerler ortalama ± standart sapma şeklinde verilmiştir*

Tablo 8. Metformin ile Tedavi Edilen Diyabetik Sıçanların Açlık Kan Glikozu, İnsülin Düzeyi ve İnsülin Direnci Değerleri

Açlık Kan Glikozu mg/dl	Açlık İnsülin Düzeyi	İnsülin Direnci(HOMA-IR)
280,00	1,10	13,90
200,00	1,00	11,00
195,00	0,90	12,00
220,00	1,20	13,00
295,00	1,00	10,90
300,00	1,30	14,00
280,00	1,00	11,00
Ort: 252,85 ± 45,99	Ort: 1,07 ± 0,13	Ort: 12,26 ± 1,58 mg/dL

*Değerler ortalama ± standart sapma şeklinde verilmiştir*

Adiponektin, Adipsin ve Visfatin için gruplar arasındaki ortalamalar, istatistiksel olarak farklı ve anlamlı bulundu (P=0.001) (tablo 9).

Tablo 9. Gruplar arasında adiponektin, adipsin ve visfatin ortalama değerlerinin karşılaştırılması

<i>n=21</i>	<i>SKG n= 7</i>	<i>DKG n=7</i>	<i>MG n=7</i>	<i>P</i>
<b>ADİPONEKTİN</b> (ng / mL)	5500 ± 288 (5290 / 5820)	4610 ± 330 (4300/ 4920)	5620 ± 280 (5350 / 5880)	0,001
<b>ADİPSİN</b> (ng / mL)	8,86 ± 1,11 (7,82 / 9,89)	5,58 ± 0,31 (5,29 / 5,87)	6,61 ± 0,77 (5,90 / 7,33)	0,001
<b>VİSFATİN</b> (ng/mL)	45,32 ± 1,16 (44,24 / 46,39)	53,41 ± 3,53 (50,14 / 56,68)	49,00 ± 2,74 (46,47 / 51,54)	0,001

Değerler ortalama ± standart sapma şeklinde verilmiştir

*SKG: Sağlıklı kontrol grubu, DKG: Diyabetik kontrol grubu MG: Metformin grubu*

Adiponektin seviyesi, SKG (5500 ± 288 ng / mL ) ve MG grubu (5620 ± 280 ng / mL) ratlarda benzer ortalamalar bulundu. İstatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p>0.05) (Tablo 11). Ancak her iki grubun ortalama adiponektin seviyesi DKG (4610 ± 330 ng / mL) grubuna göre yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0.05) (Tablo 10).

Tablo 10. SKG VE DKG grup ratlardaki adiponektin, adipsin ve visfatin ortalama değerlerinin karşılaştırılması

<i>n=14</i>	<i>SKG n= 7</i>	<i>DKG n=7</i>	<i>P</i>
<b>ADİPONEKTİN</b> (ng / mL)	5550 ± 280 (5290 / 5820)	4610 ± 330 (4300 / 4920)	0,002
<b>ADİPSİN</b> (ng / mL)	8,86 ± 1,11 (7,82 / 9,89)	5,58 ± 0,31 (5,29 / 5,87)	0,001
<b>VİSFATİN</b> (ng/mL)	45,32 ± 1,16 (44,24 / 46,39)	53,41 ± 3,53 (50,14 / 56,68)	0,001

Değerler ortalama ± standart sapma şeklinde verilmiştir

*SKG: Sağlıklı kontrol grubu, DKG: Diyabetik kontrol grubu*

Adipsin seviyesi, SKG (8,86 ± 1,11 ng / mL) grup ratlarda DKG (5,58 ± 0,31 ng / mL) grubu ratlara oranla yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu

( $p < 0.05$ ) (Tablo 10). Ayrıca SKG ( $8,86 \pm 1,11$  ng / mL) grubu ratlardaki ortalama adipsin seviyesi MG ( $6,61 \pm 0,77$  ng / mL) grup ratlara göre daha yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p < 0.05$ ) (Tablo 11). Benzer şekilde MG grup ( $6,61 \pm 0,77$  ng / mL) ratlardaki ortalama adipsin seviyesi DKG grup ( $5,58 \pm 0,31$  ng / mL) ratlara göre yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p < 0.05$ ) (Tablo 12).

Tablo 11. SKG ve MG grup ratlardaki adiponektin, adipsin ve visfatin ortalama değerlerinin karşılaştırılması

<i>n=14</i>	<i>SKG n= 7</i>	<i>MG n=7</i>	<i>P</i>
<b>ADİPONEKTİN</b> (ng / mL)	$5550 \pm 280$ (5290 / 5820)	$5620 \pm 280$ (5350 / 5880)	0,070
<b>ADİPSİN</b> (ng / mL)	$8,86 \pm 1,11$ (7,82 / 9,89)	$6,61 \pm 0,77$ (5,90 / 7,33)	0,001
<b>VİSFATİN</b> (ng/mL)	$45,32 \pm 1,16$ (44,24 / 46,39)	$49,00 \pm 2,74$ (46,47 / 51,54)	0,047

*Değerler ortalama  $\pm$  standart sapma şeklinde verilmiştir*

*SKG: Sağlıklı kontrol grubu, MG: Metformin grubu*

Visfatin seviyesi, DKG grubundaki ( $53,41 \pm 3,53$  ng / mL) ratlarda SKG ( $45,32 \pm 1,16$  ng / mL) ve MG ( $49,00 \pm 2,74$  ng / mL) grup ratlara olanla daha yüksek bulundu. Bu değerler DKG grubu lehine istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p < 0.05$ ) (Tablo 12). Ayrıca MG grup ( $49,00 \pm 2,74$  ng / mL) ratlardaki ortalama visfatin oranı SKG grup ( $45,32 \pm 1,16$  ng / mL) ratlara göre yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p < 0.05$ ) (Tablo 12).

Tablo 12. DKG ve MG grup ratlardaki adiponektin, adipsin ve visfatin ortalama değerlerinin karşılaştırılması

<i>n=14</i>	<i>DKG n=7</i>	<i>MG n=7</i>	<i>P</i>
<b>ADİPONEKTİN</b> (ng / mL)	4610 ± 330 (4300 / 4920)	5620 ± 280 (5350 / 5880)	0,002
<b>ADİPSİN</b> (ng / mL)	5,58 ± 0,31 (5,29 / 5,87)	6,61 ± 0,77 (5,90 / 7,33)	0,039
<b>VİSFATİN</b> (ng/mL)	53,41 ± 3,53 (50,14 / 56,68)	49,00 ± 2,74 (46,47 / 51,54)	0,007

Değerler ortalama ± standart sapma şeklinde verilmiştir

**DKG:** Diyabetik kontrol grubu, **MG:** Metformin grubu

**Sağlıklı kontrol grubunda,** adiponektin ile adipsin arasında negatif korelasyon vardı ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p<0.05$ ) (Tablo 13). Ancak adiponektin ile visfatin arasında ve adipsin ile visfatin arasındaki ikili korelasyonlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (Tablo 13).

**Diabetik kontrol grubunda,** adiponektin ile adipsin arasında, adiponektin ile visfatin arasında ve adipsin ile visfatin arasındaki ikili korelasyonlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (Tablo 13).

**Metformin grubunda,** adiponektin ile adipsin arasında, adiponektin ile visfatin arasında ve adipsin ile visfatin arasındaki ikili korelasyonlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (Tablo 13).

Tablo 13. Gruplar arası korelasyonun incelenmesi

<b>Sağlıklı-Kontrol Grubu</b> <i>n=7</i>	<b>İkili gruplar arası korelasyon (S<sub>r</sub>)</b>	<b>P</b>
Adiponektin ile adipsin arasında	<b>-0,75</b>	<b>0,05</b>
Adiponektin ile visfatin arasında	-0,21	0,64
Adipsin ile visfatin arasında	0,25	0,58
<b>Diabetik Kontrol Grubu</b> <i>n=7</i>		
Adiponektin ile adipsin arasında	0,32	0,48
Adiponektin ile visfatin arasında	0,46	0,29
Adipsin ile visfatin arasında	-0,67	0,09
<b>Metformin Grubu</b> <i>n=7</i>		
Adiponektin ile adipsin arasında	-0,286	0,48
Adiponektin ile visfatin arasında	-0,179	0,70
Adipsin ile visfatin arasında	-0,57	0,57

*Değerler ortalama ± standart sapma şeklinde verilmiştir*

Adiponektin ortalama değerleri SKG grubunda  $5550 \pm 288$  ng / mL, DKG grubunda  $4610 \pm 330$  ng / mL ve MG grubunda ise  $5620 \pm 280$  ng / mL bulundu.

Tablo 14. Glukoz Metabolizması ile İlgili Karaciğer Enzimleri

	<b>SKG</b>	<b>DKG</b>	<b>MG</b>
<i>n=21</i>	7	7	7
<b>G6PD(mU/mL)</b>	503,32 ± 2,33	249,44 ± 1,74	397,57 ± 29,76
<b>PK(mU/mL)</b>	203,67 ± 1,32	92,78 ± 1,13	164,83 ± 5,04
<b>HK(mU/mL)</b>	254,34 ± 2,61	124,08 ± 1,98	268,67 ± 1,53

*Değerler ortalama ± standart sapma şeklinde verilmiştir*

**SKG:** Sağlıklı kontrol grubu, **DKG:** Diyabetik kontrol grubu, **MG:** Metformin grup, **G6PD:** Glukoz 6 fosfat dehidrogenaz, **PK:** Piriüvat kinaz, **HK:** Hezokinaz

### 5.1 Karaciğer G6PD Değerleri

Araştırma sonundaki ortalama karaciğer G6PD değerleri, SKG grubunda  $503,32 \pm 2,33$  mU/mL, DKG grubunda  $249,44 \pm 1,74$  mU/mL iken MG grubu  $397,57 \pm 29,76$  mU/mL olarak bulundu (tablo 15).

G6PD değerleri, sağlıklı kontrol grubundaki rat değerlerinde diyabetik kontrol grubu ve metformin grubu ratlarına göre daha yüksek bulundu. Bu oranlar hem diyabetik kontrol hem de metformin grup ratlarda istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p < 0.05$ ) (tablo 15). Ayrıca metformin grup ratlardaki değerler diyabetik kontrol grubuna göre yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p < 0.05$ ) (tablo 15).

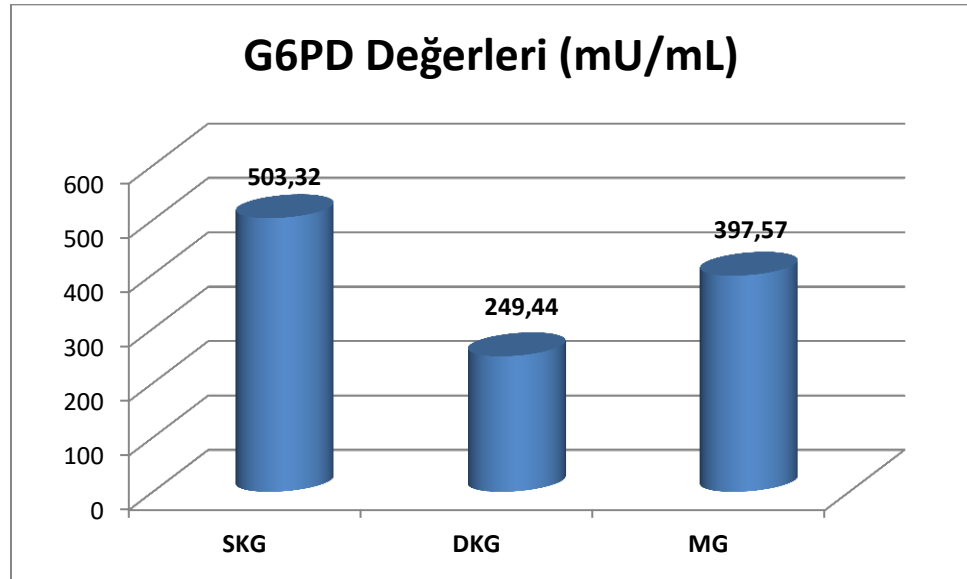
Tablo 15. Karaciğer G6PD Değerleri (mU/mL)

	<i>n</i>	<i>Ortalama G6PD</i>	<i>Min.</i>	<i>Max.</i>
<b>SKG</b>	7	$503,32 \pm 2,33$	487,12	511,56
<b>DKG</b>	7	$249,44 \pm 1,74$	239,43	261,11
<b>MG</b>	7	$397,57 \pm 29,76$	347,78	485,59

Değerler ortalama  $\pm$  standart sapma şeklinde verilmiştir

**SKG:** Sağlıklı kontrol grubu, **DKG:** Diyabetik kontrol grubu, **MG:** Metformin grup, **G6PD:** Glikoz 6 fosfat dehidrogenaz

Grafik 1. Karaciğer G6PD Değerleri



**SKG:** Sağlıklı kontrol grubu, **DKG:** Diyabetik kontrol grubu, **MG:** Metformin grup, **G6PD:** Glikoz 6 fosfat dehidrogenaz



## 5.2 Karaciğer PK Değerleri

Araştırma sonundaki ortalama karaciğerdeki PK değerleri, Sağlıklı kontrol grubunda  $203,67 \pm 1,32$  mU/mL, diyabetik kontrol grubunda  $92,78 \pm 1,13$  mU/mL ve metformin grubunda  $164,83 \pm 5,04$  mU/mL olarak bulundu (tablo 16). Sağlıklı kontrol grubu değerleri hem diyabetik kontrol grubuna göre hem de metformin grubuna göre daha yüksek ve istatistiksel olarak sağlıklı kontrol grubu lehine anlamlı bulundu (tablo 16). Ayrıca metformin grup ratlardaki PK değerleri diyabetik kontrol grubu ratlara göre daha yüksek ve metformin grubu lehine anlamlı bulundu (tablo 16).

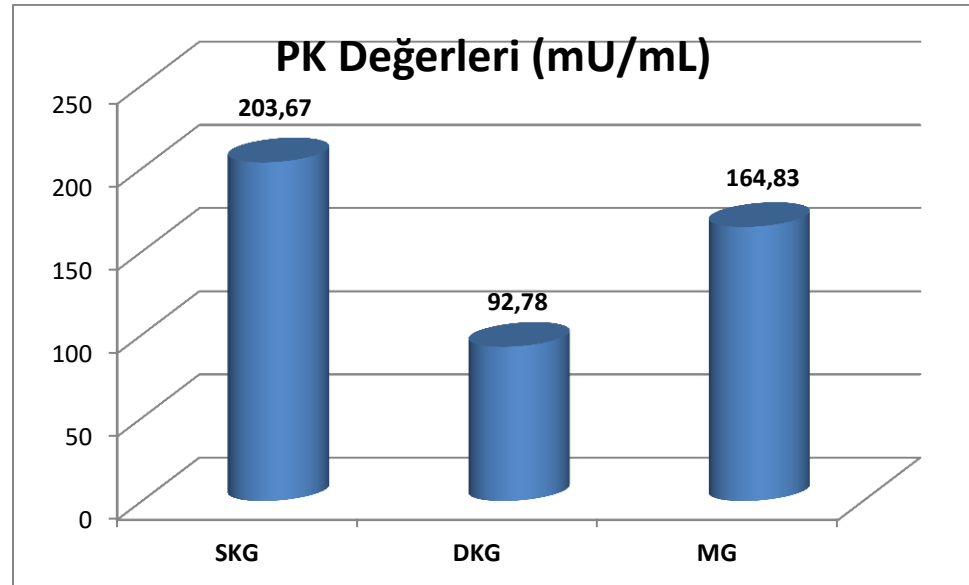
Tablo 16. Karaciğer PK Değerleri (mU/mL)

	<i>n</i>	<i>Ortalama PK</i>	<i>Min.</i>	<i>Max.</i>	<i>P</i>
<b>SKG</b>	7	$203,67 \pm 1,32$	196,49	210,53	0,000
<b>DKG</b>	7	$92,78 \pm 1,13$	86,21	98,54	0,000
<b>MG</b>	7	$164,83 \pm 5,04$	150,19	178,47	0,000

Değerler ortalama  $\pm$  standart sapma şeklinde verilmiştir

**SKG:** Sağlıklı kontrol grubu, **DKG:** Diyabetik kontrol grubu, **MG:** Metformin grup, **PK:** Pirüvat kinaz,

Grafik 2. Karaciğer PK Değerleri



**SKG:** Sağlıklı kontrol grubu, **DKG:** Diyabetik kontrol grubu, **MG:** Metformin grup, **PK:** Pirüvat kinaz,

### 5.3 Karaciğer HK Değerleri

Araştırma sonundaki ortalama karaciğer HK değerleri Sağlıklı kontrol grubu  $254,34 \pm 2,61$  mU/mL, diyabetik kontrol grubu  $124,08 \pm 1,98$  mU/mL ve metformin grubu  $268,67 \pm 1,53$  mU/mL bulundu (tablo 17). Sağlıklı kontrol grubu değerleri, diyabetik kontrol grubundaki ratlara daha yüksek ve sağlıklı kontrol grubu lehine anlamlı bulundu (tablo 17). Benzer şekilde metformin grup ratların değerleri diyabetik kontrol grup ratlara göre daha yüksek ve metformin grup ratlar lehine istatistiksel olarak anlamlı bulundu (tablo 17). Ancak sağlıklı kontrol grubu ratları ile metformin grubu ratların değerlerine benzer ve istatistiksel olarak fark bulunmadı (tablo 17).

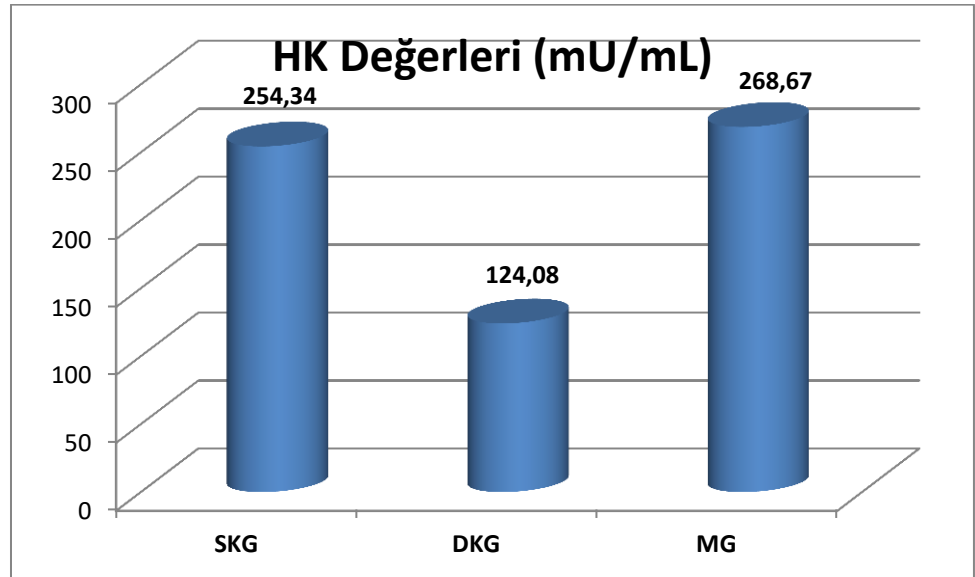
Tablo 17. Karaciğer HK Değerleri (mU/mL)

	<i>n</i>	<i>Ortalama HK</i>	<i>Min.</i>	<i>Max.</i>
<b>SKG</b>	7	$254,34 \pm 2,61$	246,33	269,07
<b>DKG</b>	7	$124,08 \pm 1,98$	115,27	133,90
<b>MG</b>	7	$268,67 \pm 1,53$	261,64	279,05

*Değerler ortalama  $\pm$  standart sapma şeklinde verilmiştir*

*SKG: Sağlıklı kontrol grubu, DKG: Diyabetik kontrol grubu, MG: Metformin grup, HK: Hekzokinaz*

Grafik 3. Karaciğer HK Değerleri



*SKG: Sağlıklı kontrol grubu, DKG: Diyabetik kontrol grubu, MG: Metformin grup, HK: Hekzokinaz*

## 6. TARTIŞMA

Son yıllarda birçok adipositokin keşfedilmiştir. Bu adipositokinler hücre metabolizmasının devamlılığı için oldukça önemli bir role sahiptir. Adipoz dokudan salgılanan enerji metabolizması ve bağışıklık üzerine etkin maddeler; adiponektin, adipsin, visfatin ve resistindir. Adipositokinlerin kontrolsüz bir şekilde yükselmesi insülin direnci, adipoz doku inflamasyonu, kronik sistemik inflamasyon ve endotel fonksiyon bozukluklarını da etkileyebileceği, ayrıca bu durumun obezite ve Tip 2 Diyabetes Mellitus (Tip II DM) gibi metabolik bozukluklarda da rol oynayabileceği vurgulanmıştır (122). Tüm kronik hastalıkların %77'sini kalp damar hastalıkları, diyabetes mellitus, solunum sistemi hastalıkları ve kanser oluşturur. (123). 2008 yılında meydana gelen 57 milyon ölümün %63'ünü ilk üç sırada yer alan kronik hastalıkların neden olduğu vurgulanmıştır (124). Diyabetes mellitus ve kalp damar hastalıklarının tüm kronik hastalık nedeniyle gerçekleşen ölümlerin %70'ine neden olduğu bildirilmiştir (125). Diyabet, tüm dünyada her yaş, cins ve ırktan milyonlarca kişiyi etkileyen bir hastalıktır (126). Diyabet hastası artışıındaki ivmenin hızlanacağı tahmin edilmektedir (122). Son yıllarda ciddi oranlarda artış gösteren DM insanların yaşam kalitesi, yaşam süresi üzerine önemli derecede negatif bir etkiye sahiptir. Beslenme alışkanlıklarının yanında sedanter yaşam tarzı ve genetik faktörlerin DM oluşmasında önemli bir yere sahiptir. Ayrıca adipositokinlerin kan serum içindeki değişiklikleri de DM varlığı hakkında fikir vermektedir. Biz bu çalışmamızda Adiponektin, adipsin ve visfatinin kan konsantrasyonu içinde gösterdiği değişiklikleri değerlendirmek üzere 21 albino tipi wistar sıçan ile çalıştık elde ettiğimiz bulguları ulusal ve uluslararası literatür ile değerlendirmeye ve bir sonuç çıkarmaya çalıştık.

Diyabetes mellitus (DM) insülin salgısının mutlak veya göreceli eksikliği ve/veya insülin direnci ile oluşan, hiperglisemi ile kendini belli eden, karbonhidrat, yağ ve protein metabolizması bozuklukları ile karakterize bir metabolizma hastalığıdır (127). Diyabetes mellitus birçok sistemi etkileyerek sakatlıklara neden olmakta, yaşam kalitesini bozmakta ve erken ölümlere neden olmaktadır (123). Diyabetes mellitusun en çok görülen semptomları çok su içme, çok yemek yeme ve çok idrar çıkarmadır (123). Tanısı kan şekeri ölçümü veya

idrara tahlili ile konmaktadır (123). Tip II diyabet insülin salınımında kısmi veya tam bozulma ile hedef doku ve sistemlerde oluşan insülin direnciyle, insülinin etkisinin azalması sonucu ortaya çıkar (128). Tip II DM tüm diyabet çeşitlerinin %90'ını oluşturur (123). Obez, diyabetik olmayan bireyler ve tip 2 diyabetik bireylerde insülin direnci görülebilir (128). Glut 4, glikojen sentaz gibi enzimde meydana gelen mutasyonlar da insülin direnci ve tip 2 diyabet gelişimi ile ilgili bulunmuştur (129). İnsülin direnci; puberte, gebelik gibi süreçlerde adaptasyon ve homeostazisi sürdürmek amacıyla geçici olarak ortaya fizyolojik bir şekilde çıkabilir (130). İnsülin direnci, obezite, hipertansiyon gibi ek hastalıklar olmaksızın görülebilir. Obez olmayan ve glikoz toleransı normal bireylerde de insülin direnci görülebileceği gösterilmiştir (131). İnsülin direnci gelişimi karaciğerde ve böbrekte artmış glikoz yapımı ve kasta azalmış glikoz alımı ile karakterizedir (132). Diyabet, pankreasın yeterli insülin üretememesi ya da üretilen insülinin hedef dokuda görevini yapamaması sonucunda, besinlerle vücuda alınan glikozun kullanılamaması ve kan şekerinin hızla yükselmesi tablosudur. Kan şekerinin yükselmesi ile ortaya çıkan belirtilerden bazıları; aşırı susuzluk hissi, sık idrara çıkma, yorgunluk, halsizlik, açıklanamayan kilo kaybıdır. Hastalığın daha da ilerlemesi durumunda görmede değişiklikler, el ve ayakta uyuşma hissi, yara iyileşmesinde gecikme ve kaşınma hissi görünebilir. Biz de çalışmamızda açlık insülin direncini sağlıklı kontrol ve metformin verdiğimiz ratlara göre diyabetik ratlarda daha yüksek bulduk. Bulduğumuz sonuçlar genel literatür ile paralelliğe sahipti.

Ülkemizde metformin, ve tiazolidendionlar Tip II DM tedavisinde yoğunlukla kullanılmaktadır. Metforminin esas olarak tip II DM' de karaciğerdeki glukoz üretimini baskılayarak etki gösterir. Bu ilaçlar antihiperlipidemik ilaçlar olarak adlandırılır. Metformin kilo aldırılmaz aksine vücut ağırlığının azalmasına neden olur (133). Adiponektin sadece yağ dokusundan salgılanmasına rağmen diğer adipositlerden farklı olarak şişman insanlarda daha düşük seviyelerde bulunmaktadır (134). Yapılan bir çalışmada, 3T3-L1 adipositlerin kısa süre ile insülinle teması sonrasında adiponektin ekspresyonunun arttığı, diğer bir çalışmada da uzun süreli insülinle temas sonrası adiponektinin azaldığı gösterilmiştir (135). Ancak, genel olarak adiponektin salınımının insülin

tarafından stimüle edilebildiği düşünülmektedir. Farelere adiponektin verildiğinde iskelet kasındaki insülin reseptörlerinde, insüline bağımlı tirozin fosforilasyonunu arttırdığı ve bu yolla insülin duyarlılığında artmaya yol açtığı gösterilmiş, bu görüş daha sonra insanlar üzerinde yapılan bir başka çalışmada da doğrulanmıştır (136). Çalışmamızın gruplarından birinde diyabet yaptığımız ratların metformin vererek kan plazmasındaki adiponektin, adiposin, visfatin, insülin direnci, HOMA-IR, Glikoz 6 fosfat dehidrogenaz, Pirüvat kinaz ve Hekzokinaz seviyelerini inceledik. Bu inceleme sonucunda açlık insülin ve HOMA IR düzeyini diabetik gruba göre daha iyi ancak sağlıklı kontrol grubuna göre daha kötü bulduk. Plazma adiponektin düzeyini yapılan çalışmalara benzer olarak diabetik ratlara göre daha fazla bulduk. Ancak kontrol grubu ile ilgili fark bulamadık. Plazma adiposin düzeyi diabetik ratlara göre daha yüksek bulduk. Ancak sağlıklı kontrol grubuna göre daha düşük bulduk. Bu bulguların literatürdeki çalışmaları ile paralel olduğunu bulduk. Plazma visfatin düzeyi diabetik ratlara göre daha düşük bulduk. Ancak sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksek bulduk. Bu bulguların literatürdeki çalışmaları ile paralel olduğunu bulduk. Ayrıca metformin grubunda değerlendirdiğimiz enzimlerden G6PD, PK ve HK seviyelerini diabetik grup ratlara göre yüksek ancak sağlıklı ratların enzimlerine göre düşük bulduk.

Tip II DM' de insülin direnci gelişimine paralel olarak adiponektin düzeylerinde azalma olmaktadır. Bu durum genetik olarak insülin direnci gelişimine yatkın olan bir tip maymunlarda gösterilmiştir (74). Bu çalışmada adiponektin düzeyleri, vücut ağırlığı ve açlık insülin düzeyleri ile negatif korelasyon göstermekte iken; insülin duyarlılığının bir belirteci olan insülinle uyarılmış glukoz alım düzeyi ile pozitif ilişki göstermekte idi. Adiponektin düzeylerinin düşmesi ile belirgin hiperglisemi oluşan bu maymunlarda, hiperinsülineminin gelişimi adiponektin seviyelerinde düşmeyi açıklayabilir gibi görünse de, tip 2 DM'nin ilerleyen evrelerinde, insülin düzeylerinin giderek düşmesine rağmen adiponektin seviyeleri yükselmekte idi. Bu yüzden adiponektin seviyelerinin, doğrudan kandaki mutlak insülin düzeyinden değil, adiposit-insülin ilişkisi veya sinyal düzenlenmesinden etkilendiği sonucuna varılmıştır. İnsülin direncinin yanı sıra; adiponektin düzeyleri, enerji ayarlanması ve vücut ağırlığıyla da ilgilidir. Yüksek yağlı diyetle beslenen farelere adiponektin verilmesi, kilo alım

hızını ve yağ dokusunun artısını yavaşlatmaktadır. Adiponektinin insülin direnci, obezite, DM ve ateroskleroz gibi durumlarda düşük bulunması, adiponektinin yerine konulmasının bu hastalıkların tedavisinde faydalı olabileceğini düşündürmektedir. Adipositokinlerden sadece adiponektin obez kişilerde azalmıştır (134). Adiponektinin antiaterojenik etkilerinin olduğu ve insülin duyarlaştırıcı bir ajan olduğu pek çok çalışmada gösterilmiştir (72,73,137,138). Panidis ve arkadaşlarının DM' li hastalarda yaptıkları çalışmada serum adiponektin düzeyleri de anlamlı olarak düşük bulundu (139). Ancak diğer bazı çalışmalarda tip II DM, insülin rezistansı ve adiponektin konsantrasyonu ile bu gen polimorfizmlerinin ilişkisi gösterilememiştir (140,141). Bizde çalışmamızda Panidis ve ark. bulduğu sonuçlar elde ettik. Diyabetik grupta adiponektin düzeyleri kontrol grubuna göre düşük ancak metformin grubu ile benzer bulduk.

Obezite, Tip II DM ve metabolik sendrom gibi değişik klinik durumlarda dolaşımdaki visfatin düzeylerinin yükseldiği (5) bildirilmesine karşın, bu konudaki çalışmaların sonuçları arasında genel bir tutarsızlık söz konusudur; bazı çalışmalarda söz konusu klinik durumlarda visfatin düzeylerinin sağlıklı gönüllülerden farklı olmadığı ya da daha düşük olduğu gösterilmiştir (142). Tip II DM (143) ve kronik böbrek yetmezliği (144) olan hastalarda brakial arterin akım aracılı gevşemesi ile plazma visfatin düzeyleri arasında negatif bir korelasyon olduğu gösterilmiş, renal transplantasyonu takiben dolaşımdaki visfatin düzeylerindeki azalma görülmüştür (145). Visfatin sentezi ve salınımının çeşitli obez hayvan modellerinin yanı sıra abdominal obez ve/ve ya Tip II DM'li insanlarda reseptör seviyesinde artmaya neden olduğu gösterilmiştir (146). Dolaşımdaki visfatin konsantrasyonlarının sağlıklı kişilerde 15 ng/mL olduğu (147) bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda diyabetik ratlarda visfatin düzeylerini kontrol grubu ve metformin grubuna göre yüksek değerlerde bulduk. Diğer taraftan plazma visfatin düzeylerinin Tip II DM'li hastalarda 18 - 32 ng/mL ve tip 1 diyabetik hastalarda 35 ng/mL düzeylerine çıktığı rapor edilmiştir. Bununla birlikte patolojik durumlarda plazma visfatin düzeylerine ilişkin çalışmaların sonuçları arasında genel olarak bir tutarsızlık söz konusudur; bazı çalışmalarda yukarıda belirtilen klinik durumlarda visfatin düzeylerinin sağlıklı gönüllülerden farklı olmadığı ya da daha düşük olduğu ileri sürülmüştür (142). Son zamanlarda

yapılan bir çalışmada ise diyabetik olmayan, prediyabetik ve diyabetik hastalarda plazma visfatin düzeyleri sırasıyla  $17.4 \pm 8.7$ ,  $20.6 \pm 12.3$  ve  $20.6 \pm 12.3$  ng/mL olarak ölçülmüştür (148). Obezite ve Tip 2 DM ile bağlantılı bir hormon olduğu belirtilmiştir (149). İnsanlarda plazma visfatin düzeyleri obezite, visseral yağ kitlesi, Tip II DM ve metabolik sendrom ile ilişkilendirilmektedir (150). Chen ve ark. (151) Tip II DM patogenezinde visfatinin rolü olabileceğini ifade etmektedirler. Bazı çalışmalarda Tip II DM' te visfatin seviyeleri yüksek HbA1c ile ilişkilendirilirken diğerlerinde Tip I DM'da visfatin seviyelerinin düşük olduğu saptanmış ve HbA1c ile negatif bir ilişki gözlenmiştir (152). Uzun süreli hiperglisemisi olan tip II DM hastalarında plazma visfatin seviyelerinin yüksek olduğu birçok çalışmada gösterilmiş olmasına karşın, kısa dönem glikoz yükselmesinde plazma visfatin seviyeleri aynı düzeyde kaldığı gösterilmiştir. (153). Adipoz dokunun ana proteinlerinden biri olan adipsin, obezite ve diyabet hastalığında azalır (154).Yüksek adipsin seviyelerine sahip obez insanların 'metabolik olarak sağlıklı' olduğu kabul edildiği belirtilmiştir. (155). Adipsin hakkında yapılacak çalışmalar; diyabet ihtimali olan ve diyabet hastası olan kişilerde hastalığın seyri için önemli olduğu kadar metabolik hastalıklarda da yeni teşhis ve tedavi alternatifleri açısından yararlı olacaktır (155). Adipsin konsantrasyonu obez kemirgenlerde düşük olmasına karşın, aşırı kilolu insanlarda iki kat kadar yüksektir (156). Ayrıca farelerde yapılan birkaç çalışmada adipsinin adipoz doku metabolizmasının alternatif tamamlayıcı aktivasyonu ile bağlantılı olabileceği vurgulanmıştır (157). Adipsin ile DM arasında ilişkiyi gösteren bir çalışma olmamasına rağmen çalışmamızda diyabetik ratların adipsin seviyelerini sağlıklı kontrol ve metformin grup ratlara oranla daha düşük seviyede adipsin olduğunu bulduk. Sonuç olarak adiponektin adipsin ve visfatin, yağ hücresinden salgılanan, yeni polipeptid hormonlardır. Adiponektin, adipsin ve visfatin Tip II DM ile bağlantılı olduğu birçok çalışmada olduğu gibi biz de çalışmamızda metformin verilen ratlara göre ve sağlıklı ratlara göre farklı değerler aldığını bulduk. Bu hormonlar, insan metabolizmasında hayati bir öneme sahiptirler ancak plazmada normal standart değerlerin altında ve üstünde olması Tip II DM olma olasılığını ortaya koymaktadır.

G6PD tüm hücrelere redüksiyon gücünü oluşturan redükte nikotin adenin dinükleotid fosfatı sağlayan pentoz fosfat metabolik yolunun ilk ve hız sınırlayan

enzimidir (158). G6PD aktivitesi beslenme, hormonlar ve özellikle NADPH konsantrasyonuna bağılı olarak değişmektedir. Beslenmenin ve hormonların enzim üzerinde uzun süreli etkisi kaba kontrol, NADP<sup>+</sup>/NADPH oranı ile kontrol ise kısa süreli ince kontroldür (159). Eritrositlerin yaşamlarını sürdürmeleri için enerji gereksinimlerini karşılamalarına ek olarak, hemoglobinin ve hücredeki proteinleri oksidan etkilerden korumaları gerekir. Eritrositlerde pentozmonofosfat yolunda bulunan glikoz-6-fosfat dehidrogenaz (G6PD) enzimi hücreyi oksidan hasardan korumak amacıyla görev yapar (160). Yapılmış olduğumuz çalışmada grupların G6PD enzim seviyeleri istatistiksel olarak diyabetik kontrol grubundan farklı çıkmıştır. Hekzokinaz, G6PD gibi insülinin kontrolü altındadır (161). İnsülin hücre içinde glikozun fosforilasyonundan sorumlu hekzokinazların sentezini artırarak glikoz konsantrasyon gradyentini artırır ve bu sekonder etkisiyle hücre içine glikoz girişı artar. Yani insülin yokluğunda glikoz hücre içine girer fakat kullanılamaz. Bu hücrelerde bulunan GLUT-4 ise insüline bağımlı çalışır (162). Piruvat kinaz (E.C.2.7.1.40), adenozin difosfatın substrat düzeyinde fosforilasyonunu katalize eden glikoliz yolunda bulunan allosterik bir enzimdir (163). Glikolizin onuncu basamağında fosfoenol piruvik asit, fosfatını kaybederek piruvik asit'e dönüşür. Bu reaksiyonu piruvat kinaz enzimi katalize eder. Tepkime tek yönlüdür ve enzim glikoliz'in kilit enzimlerindedir. Dönüşümü glikoneojenez enzimleri ile olur. Ayrılan fosfatı ADP olarak ATP 'nin sentezini sağlar (164).

Diyabette piruvat kinaz aktivitesindeki azalma; piruvat kinaz sentezindeki azalmadan kaynaklanabilir. Ayrıca kontrol edilmeyen diyabette insülin yokluğunun veya sentez anormalliklerinin de piruvat kinaz aktivitesi ile ilişkilidir. Açlıkta ve diabette insülinin düzeyinin düşmesi karaciğerde piruvat kinaz miktarında bir azalmaya yol açmaktadır. Enzim miktarındaki değişiklik, primer olarak gen transkripsiyon düzeyindeki düşüşe de bağılı olabilir. Bu enzimin düşük aktivitesi diyabette glikozun pirüvata dönüşme eğilimini azaltmaktadır. Yapılmış bir çalışmada; diyabet oluşturulan wistar albino ratların piruvat kinaz aktivitelerinin kontrol grubuna göre azaldığı bildirilmiştir (165). Bir başka çalışmada diyabetik sıçanlarda böbrek ağırlıklarının yaklaşık olarak % 30 arttığı, karaciğer ağırlığının ise % 20 oranında azaldığı ayrıca, piruvat kinaz aktivitesinin karaciğerde düşerken, böbrekte arttığı rapor edilmiştir. Bu çalışma sonunda DM'



de karaciğerin glikozu kullanmayan, böbreğin ise kullanan bir doku olduğu bildirilmiştir (166). Diyabetle ilgili yapılmış olan diğer bazı araştırmalarda ise 4 hafta süre ile diyabet oluşturulmuş sıçanlarda karaciğer piruvat kinaz aktivitesinin azaldığı, diyabet oluşturulmuş ratlarda karaciğerde ilk 24 saatte piruvat kinaz aktivitesinin değişmediği, 48 saat sonunda ise enzim aktivitesinin yaklaşık %70 oranında azaldığı rapor edilmiştir (167). Yapılan çalışmalarda deneysel diyabet oluşturulmuş ratlarda glikoz metabolizmasının etkilendiği ve diyabete bağlı olarak karaciğer piruvat kinaz aktivitesinin azaldığı bildirilmiştir (168).

Bizim çalışmamızda değerlendirdiğimiz enzimlerden G6PD, PK ve HK diyabetik rat grubundaki karaciğer kesitlerinde hepsi sağlıklı kontrol grubu ve metformin grubu ratlara göre oldukça düşük değerlerde bulduk. Benzer şekilde metformin verilen grubun değerlerini sağlık kontrol grubuna göre G6PD, ve PK' ı düşük bulduk. Ancak HK değerlerinde iki grup arasında fark bulamadık.

## 7. SONUÇ ve ÖNERİLER

Diyabet ülkemizde ve dünyada her geçen gün giderek artmaktadır. Tedavisi ve giderleri göz önüne alındığında sağlık ekonomilerini en çok etkileyen progressif ve kronik bir hastalıktır. Bu nedenle birçok alanda tedavisi için çok sayıda araştırmalar yapılmaktadır. Koruyucu önlemler, ilaç çalışmaları, bitkisel çalışmalar, hormon ve enzim çalışmaları bunlardan bir kaçıdır.

Bizde çalışmamızda hormon ve enzimlerin diyabette görülen değişimlerini inceledik. Diyabetin hormon ve ezimlerle direkt ilgili olduğunu bulduk. Diyabetin tedavisinde hormon ve enzim düzenlemeleri ile de tedavi edilebileceği kanısındayız.

## 8. KAYNAKLAR

- 1- Özdoğan E. Tip 2 Diyabet Hastalarında Kan Lipid Düzeylerinin HbA1c ve Obezite İle İlişkisi. Uzmanlık Tezi, İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Aile Hekimliği Koordinatörlüğü,2007.
- 2- Atalay M, Laaksonen DE. Diabetes, Oxidative Stress and Physical Exercise. J Sports Sci Med 2002; 1: 1-14
- 3- Can ÖD. Deneysel Diyabetin Neden Olduğu Metabolik ve Davranışsal Değişimler Üzerine İnsülinin ve Hypericum Perforatum L. Ekstresinin Etkileri. Doktora Tezi, Anadolu Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 2007.
- 4- Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. Nature 1994;372:425-32.
- 5- Fukuhara A, Matsuda M, Nishizawa M, et al. Visfatin: a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin. Science 2005;307:426-430.
- 6- Nedvidkova J, Smitka K, Kopsky V, Hainer V. Adiponectin: An adipocyte-derived protein. Physiol Res 2005;54:133-40.
- 7- Van Harmelen V, Reynisdottir S, Cianflone K, Degerman E, Hoffstedt J, Nilsell K, Sniderman A, Arner P. Mechanisms involved in the regulation of free fatty acid release from isolated human fat cells by acylation-stimulating protein and insulin. Journal of Biological Chemistry 1999;274(26):18243-51.
- 8- Maslowska M, Vu H, Phelis S, Sniderman AD, Rhode BM, Blank D, Cianflone K. Plasma acylation stimulating protein, adiponin and lipids in non-obese and obese populations. European J Clin Investigations 1999;29(8): 679-86.

- 9- Rivera-Mancia S, Lozada-Garcia MC, Pedraza-Chaverri J. Experimental evidence for curcumin and its analogs for management of diabetes mellitus and its associated complications. *Eur J Pharmacol*, 2015; 756: 30-7.
- 10- Baudrand R, Vaidya A. Cortisol dysregulation in obesity-related metabolic disorders. *Curr Opin Endocrinol*, 2015; 22: 143-9.
- 11- Semenkovich K, Brown ME, Svrakic DM, Lustman PJ. Depression in Type 2 Diabetes Mellitus: Prevalence, Impact, and Treatment. *Drugs*, 2015; 75: 577-87.
- 12- Al-Maweri, S.A., et al., Prevalence of oral mucosal lesions in patients with type 2 diabetes attending hospital universiti sains malaysia. *Malays J MedSci*, 2013. 20(4): p. 39-46.
- 13- Yasavul, P.D.Ü., Hacettepe İç Hastalıkları Kitabı 2003.
- 14- American Diabetes A. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 2014; 37: 81-90.
- 15- Iqbal S, Naseem I. Role of vitamin A in type 2 diabetes mellitus biology: Effects of intervention therapy in a deficient state. *Nutrition*, 2015; 31(7-8) : 901-7.
- 16- Alfidhli EM. Gestational diabetes mellitus. *Saudi Medical Journal*, 2015; 36: 399-406.
- 17- Lakhtakia R. The history of diabetes mellitus. *Sultan Qaboos University Medical Journal*, 2013; 13: 368-70.
- 18- Eknoyan G, Nagy J. A history of diabetes mellitus or how a disease of the kidneys evolved into a kidney disease. *Adv Chronic Kidney D*, 2005; 12: 223-9.
- 19- Committee of the Japan Diabetes Society on the Diagnostic Criteria of Diabetes Mellitus, Seino Y, Nanjo K, Tajima N, Kadowaki T, Kashiwagi A, Araki E, Ito C, Inagaki N, Iwamoto Y, Kasuga M, Hanafusa T, Haneda M,

- Ueki K. Report of the committee on the classification and diagnostic criteria of diabetes mellitus. *Journal of Diabetes Investigation*, 2010; 1: 212-8.
- 20- Fu Z, Gilbert ER, Liu D. Regulation of insulin synthesis and secretion and pancreatic Beta-cell dysfunction in diabetes. *Current Diabetes Reviews*, 2013; 9: 25-53.
- 21- Sparks JD, Sparks CE. Insulin regulation of triacylglycerol-rich lipoprotein synthesis and secretion. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1994; 1215: 9-32.
- 22- Charlton M, Nair KS. Protein metabolism in insulin-dependent diabetes mellitus. *J Nutr*, 1998; 128: 323-7.
- 23- Koch L, Wunderlich FT, Seibler J, Konner AC, Hampel B, Irlenbusch S, Brabant G, Kahn CR, Schwenk F, Bruning JC. Central insulin action regulates peripheral glucose and fat metabolism in mice. *The Journal of Clinical Investigation*, 2008; 118: 2132-47.
- 24- Weir, G.C. and S. Bonner-Weir, Islet  $\beta$  cell mass in diabetes and how it relates to function, birth, and death. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 2013. 1281(1): p. 92-105.
- 25- Van Belle TL, Coppieters KT, von Herrath MG. Type 1 diabetes: etiology, immunology, and therapeutic strategies. *Physiological Reviews*, 2011; 91: 79-118.
- 26- Incidence and trends of childhood Type 1 diabetes worldwide 1990-1999. *Diabet Med*, 2006. 23(8): p. 857-66.
- 27- Jensen, P.E. and Z. Zhou, Structural characteristics of HLA-DQ that may impact DM editing and susceptibility to Type-1 diabetes. *Frontiers in Immunology*, 2013. 4.

- 28- Haller, M.J., M.A. Atkinson, and D. Schatz, Type 1 Diabetes Mellitus: Etiology, Presentation, and Management. *Pediatric Clinics of North America*, 2005. 52(6): p. 1553-78.
- 29- Bally L, Laimer M, Stettler C. Exercise-associated glucose metabolism in individuals with type 1 diabetes mellitus. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 2015; 18(4): 428-33.
- 30- Szablewski L. Role of immune system in type 1 diabetes mellitus pathogenesis. *International Immunopharmacology*, 2014; 22: 182-191.
- 31- Hummel M, Achenbach P. Type 1 diabetes mellitus. Early detection and prevention. *Internist*, 2015; 56: 475-83.
- 32- Atkinson MA, Eisenbarth GS, Michels AW. Type 1 diabetes. *Lancet*, 2014; 383: 69-82.
- 33- Gujral, U.P., et al., Type 2 diabetes in South Asians: similarities and differences with white Caucasian and other populations. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 2013. 1281(1): p. 51-63.
- 34- Phillips, C., Nutrigenetics and Metabolic Disease: Current Status and Implications for Personalised Nutrition. *Nutrients*, 2013. 5(1): p. 32-57.
- 35- Xiao XC, Liu YJ, Sun CL, Gang XK, Cheng J, Tian SY, Gao Y, Lv Y, Sun ZH, Li YZ, He P, Liu Y, Wang G, Gao Y, Zhu LW, Liu Y, Wang GX. Evaluation of different obesity indices as predictors of type 2 diabetes mellitus in a Chinese population. *Journal of Diabetes*, 2015; 7: 386-92.
- 36- Vistisen D, Witte DR, Tabak AG, Herder C, Brunner EJ, Kivimaki M, Faerch K. Patterns of Obesity Development before the Diagnosis of Type 2 Diabetes: The Whitehall II Cohort Study. *Plos Med*, 2014; 11: 2.
- 37- Vrachnis, N., et al., Role of adipokines and other inflammatory mediators in gestational diabetes mellitus and previous gestational diabetes mellitus. *Int J Endocrinol*, 2012. p. 549-748.

- 38- McCormack, S. and S.F. Grant, Genetics of obesity and type 2 diabetes in African Americans. *J Obes*, 2013. 2013: p. 396-416.
- 39- Nanri, A., Nutritional epidemiology of type 2 diabetes and depressive symptoms. *J Epidemiol*, 2013. 23(4): p. 243-50.
- 40- Muller-Wieland, D., et al., Insulin-regulated transcription factors: molecular link between insulin resistance and cardiovascular risk factors. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 2001. 25 Suppl 1: p. S35-7.
- 41- Thule, P.M., Mechanisms of current therapies for diabetes mellitus type 2. *Adv Physiol Educ*, 2012. 36(4): p. 275-83.
- 42- Mughal MA, Jan M, Maheri WM, Memon MY, Ali M. The effect of metformin on glycemic control, serum lipids and lipoproteins in diet alone and sulfonylurea-treated type 2 diabetic patients with sub-optimal metabolic control. *J Pak Med Assoc*, 2000; 50: 381-6.
- 43- Zephy D, Ahmad J. Type 2 diabetes mellitus: Role of melatonin and oxidative stress. *Diabetes & Metabolic Syndrome*, 2015; 9: 127-31.
- 44- Arck, P., et al., Nuclear receptors of the peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) family in gestational diabetes: from animal models to clinical trials. *Biol Reprod*, 2010. 83(2): p. 168-76.
- 45- Suwaki, N., et al., Expression and potential role of peroxisome proliferator-activated receptor gamma in the placenta of diabetic pregnancy. *Placenta*, 2007. 28(4): p. 315-23.
- 46- Mayorga, M.E., et al., Simulated Estimates of Pre-Pregnancy and Gestational Diabetes Mellitus in the US: 1980 to 2008. *PLoS One*, 2013. 8(9): p. e73437.
- 47- Forbes JM, Cooper ME. Mechanisms of diabetic complications. *Physiological Reviews*, 2013; 93: 137-88.
- 48- Nicholson G, Hall GM. Diabetes mellitus: new drugs for a new epidemic. *Br J Anaesth*, 2011; 107: 65-73.

- 49- Yoon HJ, Lee YH, Kim SR, Rim TH, Lee EY, Kang ES, Cha BS, Lee HC, Lee BW. Glycated albumin and the risk of micro- and macrovascular complications in subjects with type 1 diabetes. *Cardiovascular Diabetology*,2015; 14: 53.
- 50- Shah CA. Diabetic retinopathy: A comprehensive review. *Indian Journal of Medical Sciences*,2008; 62: 500-19.
- 51- Ayodele OE, Alebiosu CO, Salako BL. Diabetic nephropathy--a review of the natural history, burden, risk factors and treatment. *J Natl Med Assoc*,2004; 96: 1445-54.
- 52- Said G. Diabetic neuropathy--a review. *Nature Clinical Practice Neurology*,2007; 3: 331-40.
- 53- Mehta S, Farmer JA. Obesity and inflammation: A new look at an old problem. *Curr Atheroscler Rep* 2007;9: 134-8.
- 54- Hoggard N, Hunter L, Duncan JS, Williams LM, Trayhurn P, Mercer JG. Leptin and leptin receptor mRNA and protein expression in the murine fetus and placenta. *Proc Natl Acad Sci*, 1997; 94: 11073-8.
- 55- Himms-Hagen, J. Physiological roles of the leptin endocrine system: differences between mice and humans. *Crit Rev Clin Lab Sci*, 1999; 36: 575-655.
- 56- Konstantidines S, Schafer K, Koschnick S, Loskutoff DJ. Leptin-dependent platelet aggregation and arterial thrombosis suggests a mechanism of atherothrombotic disease in obesity. *J Clin Invest* 2001;108:1533-40.
- 57- Scherer, P.E., et al., A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes. *J Biol Chem*, 1995. 270(45): p. 26746-9.
- 58- Thundyil, J., et al., Adiponectin receptor signalling in the brain. *Br J Pharmacol*, 2012. 165(2): p. 313-27.



- 59- Ziemke, F. and C.S. Mantzoros, Adiponectin in insulin resistance: lessons from translational research. *Am J Clin Nutr*, 2010. 91(1): p. 258-61.
- 60- Adamczak, M. and A. Wiecek, The Adipose Tissue as an Endocrine Organ. *Seminars in Nephrology*, 2013. 33(1): p. 2-13.
- 61- Goldstein, B.J., R.G. Scalia, and X.L. Ma, Protective vascular and myocardial effects of adiponectin. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*, 2009. 6(1): p. 27-35.
- 62- Wang, C., et al., Adiponectin sensitizes insulin signaling by reducing p70 S6 kinase-mediated serine phosphorylation of IRS-1. *J Biol Chem*, 2007. 282(11): p. 7991-6.
- 63- Liu, M. and F. Liu, Up- and down-regulation of adiponectin expression and multimerization: mechanisms and therapeutic implication. *Biochimie*, 2012. 94(10): p. 2126-30.
- 64- Yu, J.G., et al., The effect of thiazolidinediones on plasma adiponectin levels in normal, obese, and type 2 diabetic subjects. *Diyabetes*, 2002. 51(10): p. 2968-74.
- 65- Yamauchi, T., et al., Cloning of adiponectin receptors that mediate antidiabetic metabolic effects. *Nature*, 2003. 423(6941): p. 762-9.
- 66- Kadowaki, T., et al., Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diyabetes, and the metabolic syndrome. *J Clin Invest*, 2006. 116(7): p. 1784-92.
- 67- Shehzad, A., et al., Adiponectin: regulation of its production and its role in human diseases. *Hormones (Athens)*, 2012. 11(1): p. 8-20.
- 68- Xin, X., et al., APPL1 mediates adiponectin-stimulated p38 MAPK activation by scaffolding the TAK1-MKK3-p38 MAPK pathway. *American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism*, 2010. 300(1): p. 103-10.

- 69- Guo, Z., et al., Cardiac expression of adiponectin and its receptors in streptozotocin-induced diabetic rats. *Metabolism*, 2007. 56(10): p. 1363-71.
- 70- Sattar, A.A. and R. Sattar, Insulin-regulated expression of adiponectin receptors in muscle and fat cells. *Cell Biol Int*, 2012. 36(12): p. 1293-7.
- 71- Hu E, L.P., Spiegelman BM., AdipoQ is a novel adipose-specific gene dysregulated in obesity. *J Biol Chem.*, 1996 May 3.
- 72- Daimon, M., et al., Decreased serum levels of adiponectin are a risk factor for the progression to type 2 diabetes in the Japanese Population: the Funagata study. *Diabetes Care*, 2003. 26(7): p. 2015-20.
- 73- Spranger, J., et al., Adiponectin and protection against type 2 diabetes mellitus. *Lancet*, 2003. 361(9353): p. 226-8.
- 74- Hotta, K., et al., Circulating concentrations of the adipocyte protein adiponectin are decreased in parallel with reduced insulin sensitivity during the progression to type 2 diabetes in rhesus monkeys. *Diabetes*, 2001. 50(5): p. 1126-33.
- 75- Xu, A., et al., Testosterone Selectively Reduces the High Molecular Weight Form of Adiponectin by Inhibiting Its Secretion from Adipocytes. *Journal of Biological Chemistry*, 2005. 280(18): p. 18073-80.
- 76- Nagasawa, A., et al., Effects of soy protein diet on the expression of adipose genes and plasma adiponectin. *Horm Metab Res*, 2002. 34(11-12): p. 635-9.
- 77- Flachs, P., et al., Polyunsaturated fatty acids of marine origin induce adiponectin in mice fed a high-fat diet. *Diabetologia*, 2006. 49(2): p. 394-7.
- 78- Nagao, K., et al., Conjugated linoleic acid enhances plasma adiponectin level and alleviates hyperinsulinemia and hypertension in Zucker diabetic fatty (fa/fa) rats. *Biochem Biophys Res Commun*, 2003. 310(2): p. 562-6.

- 79- Pischon T, G.C., Rifai N, Hotamisligil GS, Rimm EB., Association between dietary factors and plasma adiponectin concentrations in men *Am J Clin Nutr.*, 2005 Apr: p. 81(4):780-6.
- 80- Juan-Vague I, Alessi MC, Vague P. Increased plasma plasminogen activator inhibitor 1 levels. A possible link between insulin resistance and atherothrombosis. *Diabetologia* 1991;34: 457-62.
- 81- Ma LJ, Mao SL, Taylor KL, Kanjanabuch T, Guan Y, Zhang Y, Brown NJ, Swift LL, McGuinness OP, Wasserman DH, Vaughan DE, Fogo AB. Prevention of obesity and insulin resistance in mice lacking plasminogen activator inhibitor 1. *Diabetes*. 2004;53(2):336-46.
- 82- Massiera F, Bloch-Faure M, Ceiler D, Murakami K, Fukamizu A, Gasc JM, Quignard- Boulange A, Negrel R, Ailhaud G, Seydoux J, Meneton P, Teboul M. Adipose angiotensinogen is involved in adipose tissue growth and blood pressure regulation. *FASEB J* 2001;15: 2727-9.
- 83- Yiannikouris F, Karounos M, Charnigo R, English VL, Rateri DL, Daugherty A, and Cassis LA. Adipocyte-specific deficiency of angiotensinogen decreases plasma angiotensinogen concentration and systolic blood pressure in mice. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2012;302:244-51.
- 84- Lin Y, Rajala MW, Berger JP, Moller DE, Barzilai N, Scherer PE. Hyperglycemia induced production of acute phase reactants in adipose tissue. *J Biol Chem* 2001;276:42077-83.
- 85- King VL, Thompson J, Tannock LR. Serum amyloid A in atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol* 2011;22: 302-7.
- 86- Steppan CM, Bailey ST, Bhat S, et al. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature* 2001;409:307-12.
- 87- Kusminski CM, Meternan PG, Kumar S. Role of resistin in obesity, insulin resistance and Type II diabetes. *Clinical Science* 2005;109:243-56.

- 88- Ashley EA, Powers J, Chen M, et al. The endogenous peptide apelin potently improves cardiac contractility and reduces cardiac loading in vivo. *Cardiovasc Res* 2005;65: 73-82.
- 89- Wei L, Hou X, Tatemoto K. Regulation of apelin mRNA expression by insulin and glucocorticoids in mouse 3T3-L1 adipocytes. *Regul Pept* 2005;132: 27-32.
- 90- Yu S, Zhang Y, Li MZ, et al. Chemerin and apelin are positively correlated with inflammation in obese type 2 diabetes patients. *Chin Med J* 2012;125:3440-4.
- 91- Hammarstedt A, Graham TE, Kahn BB. Adipose tissue dysregulation and reduced insulin sensitivity in non-obese individuals with enlarged abdominal adipose cells. *Diabetol Metab Syndr* 2012 19;4(1):42.
- 92- Hida K, Wada J, Eguchi J, et al. Visceral adipose tissue-derived serine protease inhibitor: a unique insulin-sensitizing adipocytokine in obesity. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005;102:10610-5.
- 93- Kloting N, Kovacs P, Kern M, et al. Central vaspin administration acutely reduces food intake and has sustained blood glucose-lowering effects. *Diabetologia* 2011;54: 1819-23.
- 94- Samal B, Sun Y, Stearns G, Xie C, Suggs S, McNiece I. Cloning and characterization of the cDNA encoding a novel human pre-B-cell colony-enhancing factor. *Mol Cell Biol* 1994; 14(2): 1431-7.
- 95- Kim SR, Bae YH, Bae SK, et al. Visfatin enhances ICAM-1 and VCAM-1 expression through ROS-dependent NF-kappaB activation in endothelial cells. *Biochim Biophys Acta* 2008;1783:886-95.
- 96- Sommer G, Garten A, Petzold S, Beck-Sickinger AG, Bl. her M, Stumvoll M, et al. Visfatin/PBEF/Nampt: structure, regulation and potential function of a novel adipokine. *Clin Sci (Lond)* 2008; 115(1): 13-23.

- 97- Sethi JK, Vidal-puig A. Visfatin: the missing link between intra-abdominal obesity and diabetes? Trends in molecular medicine 2005, Pages 344–7.
- 98- James E P Brown, David J Onyango, Manjunath Ramanjaneya, Alex C Conner, Snehal T Patel, Simon J Dunmore, Harpal S Randeva, Visfatin regulates insulin secretion, insulin receptor signalling and mRNA expression of diabetes-related genes in mouse pancreatic  $\beta$ -cells. J Mol Endocrinol 2010,44(3):171-8.
- 99- Īrina Kowalska, Monika Karczewska-Kupczewska, Agnieszka Adamska, Agnieszka Nikolajuk, Elzbieta Otziomek, and Marek Straczkowski, Serum Visfatin Is Differentially Regulated by Insulin and Free Fatty Acids in Healthy Men. J Clin Endocrinol Metab, February 2013, 98(2):293–7.
- 100- Janin Berndt, Nora Klötting, Susan Kralisch, Peter Kovacs, Mathias Fasshauer, Michael R. Schön, Michael Stumvoll, Matthias Blüher, Plasma Visfatin Concentrations and Fat Depot–Specific mRNA Expression in Humans. Diabetes 2005;54: 2911-6.
- 101- Skop V, kontrova K, Zidek V, Sajdok J, Pravenec M, Kazdova L, Mikulik K, Zidkova J: Autocrine effects of visfatin on hepatocyte sensitivity to insulin action. Physiol Res 2009.
- 102- Uçgun T. Yavaş Koroner Akımda Serum Lipokin (Omentin ve Visfatin) Düzeyleri. Uzmanlık Tezi, Düzce Üniversitesi, Tıp Fakültesi, 2013.
- 103- Gönen C. Polikistik Over Sendrom“lu Hastalarda Īnsülin Rezistansını Gösteren Adiponektin Ghrelin, Resistin ve Visfatin Düzeylerinin incelenmesi. Uzmanlık Tezi, Denizli: Pamukkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi, 2012.
- 104- Aksir A. Makrovasküler Komplikasyon Gelişmiş Tip 2 Diyabetik Olgularda; Serum Visfatin ile Hs-CRP Düzeyleri, HOMA-IR Arasındaki Korelasyon. Uzmanlık Tezi, İstanbul: Gülhane Askeri Tıp Akademisi, 2011.

- 105- GERDES, S., OSADTSCHY, S., ROSTAMÍ-YAZDÍ, M., BUHLES, N., WEICHENTHAL, M., MROWIETZ, U. (2012). Leptin, adiponectin, visfatin and retinol-binding protein-4 mediators of comorbidities in patients with psoriasis? *Exp Dermatol.* 1: 43-7.
- 106- LAGO, F., DIEGUEZ, C., GÓMEZ-REINO, J., GUALILLO, O. (2007). Adipokines as emerging mediators of immune response and inflammation. *Nat Clin Pract Rheumatol.* 12: 716-24.
- 107- Yang RZ, Lee MJ, Hu H, Pray J, Wu HB, Hansen BC, Shuldiner AR, Fried SK, McLenithan JC, Gong DW. Identification of omentin as a novel depot-specific adipokine in human adipose tissue: possible role in modulating insulin action. *Am J Physiol-Endoc M.* 2006;290(6):1253-61.
- 108- Schaffler A, Neumeier A, Herfarth H, Furst A, Scholmerich J, Buchler C. Genomic structure of human omentin, a new adipocytokine expressed in omental adipose tissue. *Bba-Gene Struct Expr.* 2005;1732(1-3):96-102.
- 109- Goralski KB, McCarthy TC, Hanniman EA, et al. Chemerin, a novel adipokine that regulates adipogenesis and adipocyte metabolism. *J Biol Chem* 2007;282:28175- 88.
- 110- Sell H, Laurencikiene J, Taube A, et al. Chemerin is a novel adipocyte-derived factor inducing insulin resistance in primary human skeletal muscle cells. *Diyabetes* 2009;58: 2731-40.
- 111- Kojima M, Hosoda H, Date Y, Nakazato M, Matsuo H, Kangawa K. Ghrelin is a growth hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature.* 1999 Dec 9; 402 (6762): 656-60.
- 112- Der Lely A.J, Ghigo E. Non-acylated ghrelin counteracts the metabolic but not the neuroendocrine response to acylated ghrelin in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89: 3062-5.

- 113- Tombran-Tink J, Chader GG, Johnson LV. PEDF: a pigment epithelium-derived factor with potent neuronal differentiative activity. *Experimental eye research*. 1991;53(3):411-4.
- 114- Lumeng C, Bodzin J, Saltiel A. Obesity induces phenotypic switch in adipose tissue macrophage polarization. *J Clin Invest* 2007;117:175-84.
- 115- Romanatto T, Roman EA, Arruda AP, et al. Deletion of the tumor necrosis factor- $\alpha$  receptor 1 (TNFR1) protects against diet-induced obesity by means of increased thermogenesis. *J Biol Chem* 2009;284:36213-22.
- 116- Bruun JM, Lihn AS, Verdich C, et al. Regulation of adiponectin by adipose tissue-derived cytokines: in vivo and in vitro investigations in humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2003;285: 257-533.
- 117- Kildsgaard J, Zsigmond E, Chan L, Wetsel RA. A critical evaluation of the putative role of C3adesArg (ASP) in lipid metabolism and hyperapobetalipoproteinemia. *Molecular Immunology* 1999;36(13-14):869-76.
- 118- Cianflone K, Zhang XJ, Genest J Jr, Sniderman A. Plasma acylation-stimulating protein in coronary artery disease. *Arteriosclerosis Thrombosis and Vascular Biology* 1997;17(7):1239-44.
- 119- C. Zou, J. Shao. Role of adipocytokines in obesity-associated insulin resistance. *Journal of Nutritional Biochemistry* 19 (2008) 277-86.
- 120- Fantuzzi, G. Adipose tissue, adipokines, and inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115: 911-9
- 121- Pickup JC. Inflammation and activated innate immunity in the pathogenesis of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004;27(3):813-23.
- 122- Zimmet PZ, Alberti KGMM. Epidemiology of Diabetes Status of a Pandemic and Issues Around Metabolic Surgery. *Diabetes Care* 2016;39(6):878-83.

- 123- Wallace R.V. Public Health and Preventive Medicine, The McGraw-Hill Companies, Inc., 2008.
- 124- Alwan A, Maclean DR, Riley LM, D'Espaignet T, Mathers CD, Stevens GA, Bettcher D. Monitoring and Surveillance of Chronic Non-Communicable Diseases: Progress and Capacity in High-Burden Countries. Lancet 2010;376:1861-8.
- 125- World Health Organization Study Group. The Global Burden of Disease 2004.
- 126- Haffner S, Taegtmeier H. Epidemic obesity and the metabolic syndrome. Circulation 2003;30:108(13):1541-5.
- 127- Altuntaş Y, Diyabetes Mellitus'un tanımı, tanısı ve sınıflaması, Her Yönüyle Diyabetes Mellitus, Yenigün M, 2. Baskı, Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti. İstanbul, 2001; 51-62.
- 128- American Diyabetes Association. Diagnosis and classification of Diyabetes Mellitus. Diyabetes Care 2004; 27: 5-14.
- 129- Almind K, Doria A, Kahn CR. Putting the genes for type 2 diyabetes on the map. Nat Med 2001;7: 277-9.
- 130- Gürlek A. İnsülin Direncinde Genetik Faktörler. Klinik Endokrinoloji. İzmir, Meta Basım 2001;49-53.
- 131- Hollenbeck C, Reaven GM. Variations in insulin stimulated glucose uptake in healthy individuals with normal glucose tolerance. J Clin Endocrinol Metab 1987;64: 1169-73.
- 132- Champe PC, Harvey RA, Ferrier DR. Biyokimya Lipincott, 3. Baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitapevleri 2007;340-5.
- 133- Bailey, CJ, Turner, RC. Metformin. N Engl J Med 1996; 334:74
- 134- Arita Y, Kihara S, Ouchi N, Takahashi M, Maeda K, Miyagawa J, Hotta K, Shimomura I, Nakamura T, Miyaoka K. Paradoxical decrease of



an adipose specific protein, adiponectin in obesity. *Biochem Biophys Res Commun.* 1999; 257: 79-83.

- 135- Zoccali C, Mallamaci F, Tripepi G. Adiponectin, metabolic risk factors and cardiovascular events among patients with end stage renal disease. *J Am Soc Nephrol.* 2002; 13: 131-41.
- 136- Stefan N, Vazorova B, Funahashi T, Matsuzawa Y. Plasma adiponectin concentration is associated with skeletal muscle receptor tyrosine phosphorylation and low plasma concentration precedes a decrease in whole body insulin sensitivity in humans. *Diabetes.* 2002; 51: 1884-8.
- 137- Okamoto Y, Arita Y, Nishida M, Muragushi M, Ouchi N, Takahashi M, Igura T, Inui Y, Kihara S, Nakamura T. An adipocyte-derived plasma protein, adiponectin, adheres to injured vascular walls. *Horm Metab Res.* 2003 2: 47-50.
- 138- Tschritter O, Fritsche A, Thamer C, Haap M, Shirkavand F, Rahe S, Staiger H, Maerker E, Haring H, Stumvoll M. Plasma adiponectin concentrations predict insulin sensitivity of both glucose and lipid metabolism. *Diabetes.* 2003; 52: 239-43.
- 139- Panidis D, Kourtis A, Kukuvtis A, Farmakiotis D, Xita N, Georgiou I. Association of the T45G polymorphism in exon 2 of the adiponectin gene with polycystic ovary syndrome: role of D4-androstenedione. *Hum Reprod.* , 2004; 19: 1728-33.
- 140- Ardawi MS, Rouzi AA. Plasma adiponectin and insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2005; 83: 1708-16.
- 141- Gu HF, Abulaiti A, Ostenson CG, Humphreys K, Wahlestedt C, Brookes AJ. Single nucleotide polymorphisms in the proximal promoter region of the adiponectin (APM1) gene are associated with type 2 diabetes in Swedish Caucasians. *Diabetes* 53 (Suppl 1): 2004; 31-5

- 142- Filippatos TD, Randeve HS, Derdemezis CS, Elisaf MS, Mikhailidis DP. 2010. Visfatin/PBEF and atherosclerosis-related diseases. *Current vascular pharmacology* 8: 12-28.
- 143- Takebayashi K, Suetsugu M, Wakabayashi S, Aso Y, Inukai T. 2007. Association between plasma visfatin and vascular endothelial function in patients with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism: clinical and experimental* 56: 451-8.
- 144- Yilmaz MI, Saglam M, Carrero JJ, Qureshi AR, Caglar K, et al. 2008. Serum visfatin concentration and endothelial dysfunction in chronic kidney disease. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 23: 959-65
- 145- Yilmaz MI, Saglam M, Carrero JJ, Qureshi AR, Caglar K, et al. 2009. Normalization of endothelial dysfunction following renal transplantation is accompanied by a reduction of circulating visfatin/NAMPT. A novel marker of endothelial damage? *Clinical transplantation* 23: 241-8.
- 146- Dogru T, Sonmez A, Tasci I, Bozoglu E, Yilmaz MI, et al. 2007. Plasma visfatin levels in patients with newly diagnosed and untreated type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance. *Diabetes research and clinical practice* 76: 24-9.
- 147- Lopez-Bermejo A, Chico-Julia B, Fernandez-Balsells M, Recasens M, Esteve E, et al. 2006. Serum visfatin increases with progressive beta-cell deterioration. *Diabetes* 55: 2871-5.
- 148- Goktas Z, Owens S, Boylan M, Syn D, Shen CL, et al. 2013. Associations between tissue visfatin/nicotinamide, phosphoribosyltransferase (Nampt), retinol binding protein-4, and vaspin concentrations and insulin resistance in morbidly obese subjects. *Mediators of inflammation* 2013:861496.

- 149- Nicholson W, Bolen S, Witkop CT, Neale D, Wilson L, Bass E. Benefits and Risks of Oral Diabetes Agents Compared With Insulin in Women With Gestational Diabetes: A Systematic Review. *Obstet Gynecol* 2009;113(1):193-205.
- 150- Filippatos TD, Derdemezis CS, Gazi IF, Lagos K, Kiortsis DN. Increased plasma visfatin levels in subjects with the metabolic syndrome. *Eur J Clin Invest* 2008;38(1):71-2.
- 151- Chen MP, Chung FM, Chang DM, Tsai JC, Huang HF, et al. 2006. Elevated plasma level of visfatin/pre-B cell colony-enhancing factor in patients with type 2 diabetes mellitus. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 91: 295-9
- 152- Stofkova, A., Resistin and visfatin: regulators of insulin sensitivity, inflammation and immunity. *Endocrine regulations*, 2010. 44(1): p. 25-36.
- 153- Saddi-Rosa, P., et al., Visfatin, glucose metabolism and vascular disease: a review of evidence. *Diabetology & metabolic syndrome*, 2010. 2(1): p. 21.
- 154- Flier JS, Cook KS, Usher P, Spiegelman BM. Severely impaired adiponin expression in genetic and acquired obesity. *Science*. 1987 Jul 24;237(4813):405-8.
- 155- Lo JC, Ljubicic S, Leibiger B, et al. Adiponin is an Adipokine That Improves B Cell Function in Diabetes. *Cell* 2014 Jul;158(1):41-53.
- 156- Martin LJ, Cianflone K, Zakarian R, et al. Bivariate linkage between acylation stimulating protein and BMI and high-density lipoproteins. *Obes Res*. 2004;12: 669-78
- 157- Choy LN, Spiegelman BM. Regulation of alternative pathway activation and C3a production by adipose cells. *Obes Res* 1996;4: 521-32.
- 158- Luzzatto L, Poggi V. Glucose-6-phosphate deficiency. In: Orkin SH, Nathan D, Ginsburg D, Look AT, Fisher DE, Lux SE (eds).

Hematology of Infancy and Childhood. 7th edition. Philadelphia: WB Saunders Company, 2009; 883-907.

- 159- Tandoğan B, Ulusu NN. Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz: moleküler özellikleri ve klinik önemi. Hacettepe Tıp Dergisi 2005; 36: 13-18.
- 160- Anonim Glukoz 6 Fosfat Dehidrogenaz Enzim Eksikliği. <http://www.thd.org.tr/thdData/Books/94/bolum-iv-glukoz-6-fosfat-dehidrogenaz-enzim-eksikligi-tani-ve-tedavi-kilavuzu.pdf>. 2014.
- 161- Kruszynska YT, Mulford MI, Baloga J, et al. Regulation of skeletal muscle hexokinase II by insulin in nondiabetic and NIDDM subjects. Diabetologia. 1998; 47: 1107-13.
- 162- Özişik M. Bazal/Bolus İnsulin Tedavisine Gecilen Tip 2 Diyabetlilerde İnsan İnsulinleri (Reguler/Nph) İle İnsulin Analoglarının (Lispro/Glargin) Etkinliğinin Karşılaştırılması. Uzmanlık Tezi, Sağlık Bakanlığı Dr. Lutfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi. İç Hastalıkları Kliniği, 2005.
- 163- Heinrichs M, Jacobasch G, Scheiner-Bobis K, et al. Human erythrocyte pyruvate kinase (LÖ/R-PK): Production and characterization of a monoclonal antibody. Biomed. Biochim. Acta., 1987; 46: 223-8.
- 164- Rıfkın MH. Diyabetes Mellitus Theory and Practice, New York, 1990.
- 165- Yılmaz S, üstündağ B. Streptozotosin ile Diabet Oluşturulan Ratların Karaciğer ve Böbrek Dokularında Pirüvat Kinaz Aktivite Düzeyleri. Turk J Vet Anim Sci 2002; 26: 549-53.
- 166- Saxena AK, Srivastava P, Baquer NZ. Effects of Vanadate on Glycolytic Enzymes and Malic Enzyme in Insulin-Dependent and -Independent Tissues of Diabetic Rats. Eur. J. Pharmacol 1992; 216: 123-6.

- 167- Sochor M, Kunjara S, Baquer NZ, et al. Regulation of Glucose Metabolism in Livers and Kidneys of NOD Mice. *Diabetes* 1991; 40: 1467-71.
- 168- Miethke H, Wittig B, Nath A, et al. Metabolic Zonation in Liver of Diabetic Rats. *Biol-Chem Hoppe-Seyler* 1985; 366: 493-501.





**TÜRKİYE CUMHURİYETİ**  
**DİCLE ÜNİVERSİTESİ**  
**SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**



## 9. ÖZGEÇMİŞ

<b>Adı</b>	Zekiye Sevinç	<b>Soyadı</b>	AYDIN
<b>Doğum Yeri</b>	Mardin	<b>Doğum Tarihi</b>	24.05.1973
<b>Uyruğu</b>	T.C	<b>Tel</b>	507-3807393
<b>E-posta</b>	Sevincaydin73@hotmail.com		

## EĞİTİM DÜZEYİ

	<b>Mezun Olduğu Kurumun Adı</b>	<b>Mezuniyet Yılı</b>
<b>Doktora/Uzmanlık</b>		
<b>Tezli Yüksek Lisans</b>		
<b>Tezsiz Yüksek Lisans</b>		
<b>Lisans</b>	Hacettepe Üniversitesi Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Okulu	1994
<b>Lise</b>	Burdur Lisesi	1990

## İŞ DENEYİMİ

<b>Görevi</b>	<b>Kurum</b>	<b>Süre (Yıl - Yıl)</b>
Fizyoterapist	Oruçoğlu termel tesisleri FTR kliniği, Fizyoterapist	1994-1995
Fizyoterapist	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Ünitesi	1996-2007
Fizyoterapist	Fizyocenter Fizik tedavi Dal Merkezi,	2007- 2012
Fizyoterapist	Seyrantepe Hastanesi Fizik tedavi Kliniği	2012-2013
Fizyoterapist	Diyarbakır Memorial Hastanesi Fizik Tedavi Kliniği	2013-2015
Öğretim görevlisi	Dicle üniversitesi Atatürk Sağlık Hizmetleri MYO Ortopedik Ortez-Protez	2015-.....

--	--	--

<b>Yabancı Dil Sınav Notu</b>								
ÜDS/YDS	YÖKDİL	IELTS	TOEFL IBT	TOEFL PBT	TOEFL CBT	FCE	CAE	CPE
45								

	<b>Sayısal</b>	<b>Eşit Ağırlık</b>	<b>Sözel</b>
<b>ALES Puanı</b>			
<b>(Diğer) Puanı</b>	60,714	62.437	63,234





TÜRKİYE CUMHURİYETİ  
DİCLE ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



TEZ SAVUNABİLİRLİK VE ORJİNALLİK  
BEYAN FORMU

I. ÖĞRENCİ BİLGİLERİ

Adı ve Soyadı: Zekiye Sevinç AYDIN

Numarası: 15859001

Eğitim – Öğretim Yılı: 2018-2019

Yarıyıl:  GÜZ  BAHAR

Anabilim Dalı: Fizyoloji Anabilim Dalı

Programı: TEZLİ YÜKSEK LİSANS

Lisansüstü Eğitime Başlama Tarihi: 2015

Tez Konusu: DİYABETİK SIÇANLARDA SERUM ADİPONEKTİN ADİPSİN VE VİSFATİN  
DÜZEYLERİNDE OLASI DEĞİŞİKLİKLERİN İNCELENMESİ

II. İNTİHAL RAPORU BİLGİLERİ

Rapor Türü:  TEZ SAVUNMA SINAVI ÖNCESİ  TEZ SAVUNMA SINAVI SONRASI

Sayfa Sayısı: 70

Benzerlik Oranı: % 18

Raporlama Tarihi: 02/01/2019

Yukarıda başlığı/konusu gösterilen tez çalışmamın kapak sayfası, giriş, ana bölümler, tartışma ve sonuç kısımlarından oluşan toplam 70 sayfalık kısmına ilişkin, **02/01/2019** tarihinde şahsım/tez danışmanım tarafından turnitin adlı intihal tespit programından aşağıda belirtilen filtrelemeler uygulanarak alınmış olan intihal raporuna göre, tezimin benzerlik oranı % 18 'dir.

Uygulanan filtrelemeler:

- Kabul/Onay, Beyan, Teşekkür, İçindekiler, Kısaltma ve Simgeler, Şekil, Resim ve Tablolar sayfaları hariç,
- Kaynakça (Bibliyografya) hariç
- Alıntılar hariç
- Tez Danışmanı onayıyla kelime ve %'lik filtresi uygulaması (% 1)

Dicle Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Lisansüstü Programlarda Tez Çalışması İntihal Raporu Uygulama Esasları'nı inceledim ve bu Uygulama Esasları'nda belirtilen azami benzerlik oranlarına göre tez çalışmamın herhangi bir intihal içermediğini; aksinin tespit edilmesi durumunda doğabilecek her türlü hukuki sorumluluğu kabul ettiğimi ve vermiş olduğum bilgilerin doğru olduğunu beyan ederim.

Yukarıda bilgileri verilen tezi bilimsel, şekilsel ve etik kurallar çerçevesinde inceledim. Tezin Lisansüstü Öğretim Yönetmeliği ve Dicle Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kılavuzu kurallarına uygun olduğunu onaylarım. Jüri karşısında savunabilir olduğunu bilgilerinize arz ederim.

NOT: Daha önceki genel bilgiler kısmı tunitinden taratılıp dicle üniversitesi kütüphanesine depolandığı için dicle üniversitesi kütüphanesi tarama dışı tutulmuştur.

(İmza)

03/05/2019

Zekiye Sevinç AYDIN  
Öğrenci

(İmza)

03/05/2019

Prof.Dr. Abdurrahman ŞERMET  
Danışman





## Dijital Makbuz

Bu makbuz ödevinizin Turnitin'e ulaştığını bildirmektedir. Gönderiminize dair bilgiler şöyledir:

Gönderinizin ilk sayfası aşağıda gönderilmektedir.

Gönderen: Abcd Edef  
Ödev başlığı: tez  
Gönderi Başlığı: tez  
Dosya adı: ve\_Visfatin\_D\_zeylerinde\_Olas\_De..  
Dosya boyutu: 1.76M  
Sayfa sayısı: 70  
Kelime sayısı: 14,201  
Karakter sayısı: 97,413  
Gönderim Tarihi: 02-Oca-2019 03:34PM (UTC+0300)  
Gönderim Numarası: 1061157793

**Diyabetik Sıçanlarda Serum Adiponektin Adipsin ve Visfatin Düzeylerinde  
Olası Değişikliklerin İncelenmesi**

**ÖZET**

**AMAÇ:** Diabetes Mellitus (DM); insülin salgısının göreceki veya mutlak yetersizliği veya insülin direnci sonucu oluşan ve karbonhidrat, lipid ve protein metabolizması bozukluğu ile seyreden, kronik metabolik bir hastalıktır. Diyabet, oluşturduğu komplikasyonlarla çeşitli organ yetmezliği ve ölüme yolaçan başlıca nedenlerden biridir. Ayrıca, tedavi maliyeti oldukça yüksek bir sağlık sorunudur. Son yıllarda adipokinler olarak ifade edilen, yağ dokularından salgılanan, birçok biyoaktif moleküllerden bazılarının diyabeti kötüleştirdiği, diğer bir kısmının ise anti-diyabetik etkilere sahip olduğu ve diyabetik komplikasyonları azalttığı ortaya atılmıştır. Mevcut literatür bilgileri dikkate alındığında; adiponektin, adipsin ve visfatin adıyla bilinen adipokinlerin şeker hastalığının ortaya çıkışı konusundaki rolleri ve birbirleri ile aralarındaki olası ilişkilerin yeterince açıklığa kavuşturulmuş görünmektedir. Bu nedenle yapmış olduğumuz deneysel araştırma projesinde; diyabetik sıçanlarda söz konusu adipokinlerin serum düzeyleri ve olası değişikliklerin glikoz metabolizmasına etkileri araştırılacaktır. Ayrıca, adı geçen adipokinlerin birbirleriyle ilişkileri belirlenecektir.

**GEREK VE YÖNTEM:** Dicle Üniversitesi Deneysel Hayvanları Araştırma Birimi'nden, ağırlıkları 260-300 gr arasında değişen 21 adet Wistar albino erkek sıçan temin edildi. Deneysel boyunca bu sıçanlar 12 saatlik karanlık 12 saatlik aydınlık ritiminde ışıklandırılan ortamda bulunmuş olup odanın sıcaklığı 22±2 °C olacak şekilde ayarlanmıştır. %55 nem oranına sahip odalarda bazal diyet ile beslendi. 21 adet erişkin erkek Wistar Albino sıçan her birinde 7 adet olacak şekilde 3 gruba ayrıldı. Grup I (Sağlıklı kontrol grubu 7 sıçan) Grup II (Diyabetik kontrol grubu 7 sıçan) ve Grup III (Tedavi (Metformin) grubu 7) olarak belirlendi. Grupların adiponektin, visfatin ve adipsin seviyeleri kanları alınarak kaydedildi. Gruplar arasında istatistiksel anlamda farklılık olup olmadığını bulmak için SPSS 21.0 programı ile değerlendirildi.