

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

**TİP 2 DİYABETİK HASTALARDA SERUM VİSFATİN FETUİN A  
VE EOTAKSİN DÜZEYLERİNİN İNCELENMESİ**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**Hacer KAYA**

**Prof. Dr. Abdurrahman ŞERMET**

**FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**DİYARBAKIR**

**Eylül 2015**

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

**TIP 2 DİYABETİK HASTALARDA SERUM VİSFATİN FETUİN A  
VE EOTAKSİN DÜZEYLERİNİN İNCELENMESİ**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**Hacer KAYA**

**Prof. Dr. Abdurrahman ŞERMET**

**FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**DİYARBAKIR**

**Eylül 2015**

Bu tez çalışması, TIP.15.018 no'lu proje ile Dicle Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü (DÜBAP) tarafından desteklenmiştir.

**T.C**  
**DİCLE ÜNİVERSİTESİ**  
**SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜ**

“Tip 2 Diyabetik Hastalarda Serum Visfatin Fetuin A ve Eotaksin Düzeylerinin İncelenmesi” başlıklı Yüksek Lisans tezi 01/09/2015 tarihinde tarafımızdan değerlendirilerek başarılı bulunmuştur.

Tez Danışmanı :Prof. Dr. Abdurrahman ŞERMET

Tezi Teslim Eden :Hacer KAYA

Jüri Üyesinin

	Ünvanı	Adı Soyadı
Başkan:	Prof. Dr.	Abdurrahman ŞERMET
Üye:	Doç.Dr.	Basra DENİZ OBAY
Üye:	Doç.Dr.	Veysi AKPOLAT

Yukarıdaki imzalar tasdik olunur.

03/09/2015

Prof. Dr. Ali CEYLAN  
Dicle Üniversitesi  
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

## TEŞEKKÜR

Yüksek Lisans tez danışmanlığımı üstlenerek gerek tez konumun belirlenmesinde gerekse çalışmalarımın yürütülmesinde bana her konuda yardımcı olan değerli hocam sayın Prof. Dr. Abdurrahman ŞERMET'e en içten teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Çalışmada numunelerin temini konusunda büyük yardımlarını gördüğüm, Uz. Dr. Ezel TAŞDEMİR ve Uz. Dr. Zafer PEKKOLAY'a, çalışmadan elde ettiğim verilerin düzenlenmesinde bana yardımcı olan hocam, sayın Doç. Dr. Basra DENİZ OBAY'a ve araştırma süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım Dicle Üniversitesi Fizyoloji Anabilim Dalı'nın değerli Öğretim Üyesi hocalarıma teşekkür ederim.

15.TIP.018 no'lu proje ile maddi katkı sağlayan Dicle Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü'ne teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmam süresince benden desteğini esirgemeyen sevgili eşim, ailem ve arkadaşlarıma sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

## İÇİNDEKİLER

<b>1. ÖN SAYFALAR</b>	<b>SAYFA NO</b>
1.1. Kapak	
1.2. İç Kapak	
1.3. Onay Sayfası	III
1.4. Teşekkür Sayfası	IV
1.5. İçindekiler Dizini	V
1.6. Şekiller Dizini	VII
1.7. Tablolar Dizini	VIII
1.8. Kısaltma ve Simgeler Dizini	IX
<b>2. ÖZET SAYFALARI</b>	
2.1. Özet	X
2.2. Abstract	XII
<b>3. TEZ METNİ</b>	<b>1</b>
3.1. Giriş ve Amaç	1
3.2. Genel Bilgiler	3
3.2.1. Diabetes Mellitus	3
3.2.2. Tip 2 Diabetes Mellitus	3
3.2.3. İnsülin Direnci	6
3.2.4. Adipoz Doku ve Adipoz Dokudan Salınan Adipokinler	7
3.2.5. Visfatin	10
3.2.6. Fetuin A	15
3.2.7. Eotaksin	18
3.3. Gereç ve Yöntem	20
3.3.1. Çalışmaya Alınan Deneklerin Belirlenmesi	20

3.3.2. Laboratuvar Tetkikleri	20
3.3.3. İnsülin Direncinin Hesaplanması	21
3.3.4. Visfatin Tayini	21
3.3.5. Fetuin A Tayini	22
3.3.6. Eotaksin (CCL11) Tayini	24
3.3.7. İstatistiksel Analiz	26
3.4. Bulgular	27
3.4.1. Hasta Bilgileri	27
3.4.2. Hasta ve Kontrollerin Fiziksel Özellikleri	31
3.4.3. Hasta ve Kontrollerin Kan Glukozu ve İnsülin ile İlişkili Parametreleri	32
3.4.4. Hasta ve Kontrollerin Lipit Parametreleri	36
3.4.5. Hasta ve Kontrollerin Serum Visfatin, Eotaksin ve Fetuin A Düzeyleri	40
3.5. Tartışma	46
3.6. Sonuç ve Öneriler	53
<b>4. KAYNAKLAR</b>	<b>54</b>
<b>5. EKLER</b>	<b>64</b>
<b>6. ÖZGEÇMİŞ</b>	<b>65</b>

**ŞEKİLLER**

<b><u>Şekil No ...</u></b>	<b><u>Sayfa</u></b>
<b>Şekil 1.</b> Obez Diyabetik Hastalar ile Obez Olmayan Diyabetik Hastaların Serum Açlık Glukoz Düzeyleri (mg/dl)	34
<b>Şekil 2.</b> Obez Diyabetik Hastalar ile Obez Olmayan Diyabetik Hastaların Serum Açlık İnsülin Düzeyleri ( $\mu$ U/ml)	34
<b>Şekil 3.</b> Obez Diyabetik Hastalar ile Obez Olmayan Diyabetik Hastaların Serum HbA1c Düzeyleri(%)	35
<b>Şekil 4.</b> Obez Diyabetik Hastalar ile Obez Olmayan Diyabetik Hastaların İnsülin Direnci (HOMA-IR)	35
<b>Şekil 5.</b> Obez Diyabetik Hastalar ile Obez Olmayan Diyabetik Hastaların Serum Trigliserit Düzeyleri (mg/dl)	38
<b>Şekil 6.</b> Obez Diyabetik Hastalar ile Obez Olmayan Diyabetik Hastaların Serum Total Kolesterol Düzeyleri (mg/dl)	38
<b>Şekil 7.</b> Obez Diyabetik Hastalar ile Obez Olmayan Diyabetik Hastaların Serum HDL Kolesterol Düzeyleri (mg/dl)	39
<b>Şekil 8.</b> Obez Diyabetik Hastalar ile Obez Olmayan Diyabetik Hastaların Serum LDL Kolesterol Düzeyleri (mg/dl)	39
<b>Şekil 9.</b> Obez Diyabetik Hastalar ile Obez Olmayan Diyabetik Hastaların Serum Visfatin Düzeyleri (ng/ml)	43
<b>Şekil 10.</b> Obez Diyabetik Hastalar ile Obez Olmayan Diyabetik Hastaların Serum Eotaksin Düzeyleri (ng/L)	44
<b>Şekil 11.</b> Obez Diyabetik Hastalar ile Obez Olmayan Diyabetik Hastaların Serum Fetuin A Düzeyleri (mg/L)	45

**TABLULAR**

<b><u>Tablo No</u></b>	<b><u>Sayfa</u></b>
<b>Tablo 1.</b> Visfatin Standartları	22
<b>Tablo 2.</b> Fetuin A Standartları	23
<b>Tablo 3.</b> Eotaksin Standartları	25
<b>Tablo 4.</b> Obez Diyabetik Hastaların Fiziksel ve Biyokimyasal Parametreleri	28
<b>Tablo 5.</b> Obez Kontrollerin Fiziksel ve Biyokimyasal Parametreleri	29
<b>Tablo 6.</b> Obez Olmayan Diyabetik Hastaların Fiziksel ve Biyokimyasal Parametreleri	29
<b>Tablo 7.</b> Obez Olmayan Kontrollerin Fiziksel ve Biyokimyasal Parametreleri	30
<b>Tablo 8.</b> Hasta ve Kontrollerin Ortalama Yaş (yıl), Boy (cm), Kilo (kg) ve BMI (kg/m <sup>2</sup> ) Değerleri	31
<b>Tablo 9.</b> Hasta ve Kontrollerin Kan Glukozu ve İnsülin ile İlişkili Parametreleri	33
<b>Tablo 10.</b> Hasta ve Kontrollerin Lipit Parametreleri	37
<b>Tablo 11.</b> Obez Diyabetik Hastaların Visfatin, Eotaksin ve Fetuin A Konsantrasyonları	40
<b>Tablo 12.</b> Obez Kontrollerin Visfatin, Eotaksin ve Fetuin A Konsantrasyonları	41
<b>Tablo 13.</b> Obez Olmayan Diyabetik Hastaların Visfatin, Eotaksin ve Fetuin A Konsantrasyonları	41
<b>Tablo 14.</b> Obez Olmayan Kontrollerin Visfatin, Eotaksin ve Fetuin A Konsantrasyonları	41
<b>Tablo 15.</b> Hasta ve Kontrollerin Visfatin, Eotaksin ve Fetuin A Konsantrasyonları	42



## KISALTMA VE SİMGELER

DM: Diabetes Mellitus

T2DM: Tip 2 Diabetes Mellitus

PBEF: Pre  $\beta$  Hücresi Koloni Uyarıcı Faktör

HOMA: Homeostatik Model Düzeylendirmesi

SAT: Derialtı Yağ Dokusu

VAT: Viseral Yağ Dokusu

IR: İnsülin Reseptörü

BMI: Vücut Kütle İndeksi

HbA1c: Glikolize Hemoglobin

BUN: Kan Üre Azotu

AST: Aspartat Aminotransferaz

ALT: Alanin Aminotransferaz

TG: Trigliserit

LDL: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein

HDL: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein

VLDL: Çok Düşük Yoğunluklu Lipoprotein

TNF  $\alpha$ : Tümör Nekroz Faktör  $\alpha$

IL: İnterlökin

CRP: C-Reaktif Protein

IGT: Bozulmuş Glukoz Toleransı

## ÖZET

Yağ dokusu, adipokin olarak bilinen metabolik olarak aktif birçok molekül salgılar. Bunlardan bazıları obezite, insülin direnci ve tip 2 diyabetle ilişkili bulunmuştur. Tip 2 diyabet ile ilişkili olduğu belirtilen adipokinlerden biri özellikle visceral yağ dokusundan salgılanan visfatindir. Visceral yağ dokusunda bulunduğu belirtilen ve immün sistemin bazı hücreleri tarafından üretilen eotaksin, özellikle alerjik ve inflamatuvar reaksiyonlarda rol oynayan bir proinflamatuvar sitokin olarak tanımlanmıştır. Bununla birlikte, eotaksinın insülin direnci ve diyabetle ilişkili olabileceği ileri sürülmüştür. Obezite, insülin direnci ve tip 2 diyabetle ilişkili olabileceği ileri sürülen bir diğer molekül, başlıca karaciğerden salgılanan protein tabiatlı fetuin A dır. Ancak, şimdiye kadar yapılmış olan araştırmaların sonuçları visfatin, eotaksin ve fetuin A'nın obezite, insülin direnci ve diyabetle ilişkisini tam olarak açıklamaya yeterli değildir. Üstelik bu konuda araştırma sonuçları birbirleriyle tam bir uyum göstermemektedir. Bu nedenle, yapmış olduğumuz çalışmada; obez ve obez olmayan medikal tedavi gören tip 2 diyabetik hastalarda serum visfatin, eotaksin ve fetuin A düzeylerini ölçtük ve bu parametrelerin hem diyabet ile hemde kendi aralarında olası ilişkilerini inceledik. Bu çalışmaya, yaşları 47-83 arasında değişen toplam 30 tip 2 diyabetik hasta ile yaş ve cinsiyet bakımından benzer toplam 20 sağlıklı ve gönüllü denek alındı. 30 hasta vücut kütle indeksine göre iki alt gruba ayrıldı. Obez olmayan diyabetik grup, BMI değeri 18.50 ile 24.99kg/m<sup>2</sup> arasında olanlar (n=6), obez diyabetik grup ise BMI $\geq$ 25kg/m<sup>2</sup> (n=24) olarak belirlendi. Yaklaşık 12 saatlik açlığı takiben alınan kan örneklerinde BUN, kreatinin, AST, ALT, açlık serum glukozu, HbA1c, açlık serum insülini, TG, total kolesterol, HDL-K, LDL-K düzeyleri uygun metotlarla ölçüldü. İnsülin direnci (HOMA-IR), açlık serum glukoz ve insülin değerleri kullanılarak formülden hesaplandı. Serum visfatin, eotaksin ve fetuin A düzeyleri ELİSA yöntemiyle ölçüldü. Elde edilen verilerin gruplar arasındaki karşılaştırmaları için Mann-Witney U testi, korelasyonlar için Spearman's analizi kullanıldı.

Diyabetik hastalarda serum açlık glukoz düzeyi kontrollere kıyasla önemli ölçüde yüksek bulundu (P<0.001, P<0.05). Glikolize hemoglobin (HbA1c) değerleri de benzer şekilde yüksek bulundu (P<0.001). Serum açlık insülin düzeyi ve insülin

dirençleri obez diyabetik hastalarda obez olmayan diyabetik hastalara göre önemli ölçüde yüksek bulundu ( $P<0.05$ ).

Total kolesterol ve LDL-K bakımından hasta ve kontrol grupları arasında önemli bir farklılık bulunmadı. Obez olmayan diyabetiklerde serum TG düzeyleri kontrollerine oranla yüksek bulundu ( $P<0.05$ ). Her iki hasta grubunda da serum HDL-K düzeyi kontrollere ve referans değerlere göre düşük bulundu.

Serum visfatin seviyeleri hem obez hem de obez olmayan diyabetik hastalarda kontrollerine göre yüksek olup, hasta ve kontrol grupları arasındaki farklılık istatistiksel olarak önemli bulundu ( $p<0.05$ ). Kontrol grupları kendi aralarında karşılaştırıldığında obez kontrollerin serum visfatin seviyeleri obez olmayanlardan yüksek bulundu.

Obez diyabetik hastalar ile bunların kontrollerinde serum visfatin düzeyi ile BMI arasında pozitif korelasyon ( $p<0.05$ ,  $p<0.001$ ) bulunurken, obez olmayan kontrollerde ise negatif korelasyon belirlendi ( $p<0.05$ ). Obez kontrollerde visfatin düzeyi ile eotaksin düzeyi arasında doğrusal önemli bir ilişki belirlendi ( $p<0.05$ ).

Serum eotaksin düzeyleri, her iki diyabetik hasta grubunda da kontrollerine göre, önemli derecede yüksek bulundu ( $p<0.001$ ,  $p<0.05$ ). Obez kontrollerde serum eotaksin düzeyi ile serum visfatin düzeyi arasında pozitif önemli bir ilişki belirlendi ( $p<0.05$ ).

Serum fetuin A düzeyleri bakımından hasta ve kontrol grupları arasında önemli bir farklılık bulunmadı. Obez olmayan kontrollerde serum fetuin A düzeyi ile serum açlık insülin düzeyi ve insülin direnci arasında pozitif önemli korelasyon belirlendi ( $p<0.05$ ).

Sonuçlarımız visfatin, eotaksin ve fetuin A'nın obezite ve tip 2 diyabet patogeneğinde rol oynayabileceğini göstermektedir. Ancak, bunların hangi mekanizmalar aracılığıyla rol oynadığını açıklayabilmek için daha ileri ve kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar kelimeler:** Tip 2 diyabet, visfatin, eotaksin, fetuin A

## ABSTRACT

### **Investigation of the Serum Visfatin, Fetuin A and Eotaxin Levels in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus**

Adipose tissue, secretes metabolically active many molecules that known as adipokine. Some of these have been found associated with obesity, insulin resistance and type 2 diabetes. Visfatin is the one of adipokines secreted by visceral adipose tissue especially and has been specified to be associated with type 2 diabetes. Eotaxin is located in visceral adipose tissue and produced by certain cells of the immune system that has a role involved particularly allergic and inflammatory reactions and it has been identified as a proinflammatory cytokine. In addition to this, it has been suggested that eotaxin to be associated with insulin resistance and diabetes. Fetuin A is another protein molecule secreted from the liver that it may be associated with obesity, insulin resistance and type 2 diabetes. However, the results of the research done so far are not enough to explain the relationship of obesity, insulin resistance and diabetes mellitus with visfatin, eotaxin and fetuin A. Moreover, the results of research on this subject does not present a complete harmony. Therefore, in this study; we measured serum levels of visfatin, eotaxin and fetuin A in obese and non-obese type 2 diabetic patients treated medically. And we examined the possible relationship these parameters both diabetes and between them

The study was carried out in 30 T2DM patients with varying ages between 47-83 and 20 sex and age matched healthy volunteers control subjects (n=20). According to the body mass index (BMI) 30 patients were divided into two subgroups; one group was non-obese diabetic patients with  $18.50 < \text{BMI} < 24.99 \text{ kg/m}^2$  (n=6) and the other group was type 2 diabetic obese diabetic patients with  $\text{BMI} \geq 25 \text{ kg/m}^2$  (n=24). In blood samples taken after fasting for about 12 hours BUN, creatinine, AST, ALT, fasting serum glucose, HbA1c, fasting serum insulin, TG, total cholesterol, HDL-C, LDL-C levels were measured by conventional methods. Insulin resistance (HOMA-IR) was calculated from the formula using the values of fasting serum glucose and insulin. Serum visfatin, eotaxin and fetuin A levels were measured by ELISA method. Mann-Witney U test obtained for comparisons between groups of data, Spearman's test were used for correlation analysis.

Serum fasting glucose levels compared to controls in diabetic patients was significantly higher ( $P < 0.001$ ,  $P < 0.05$ ). Glycosylated hemoglobin (HbA1c) levels were likewise increased ( $P < 0.001$ ). Serum fasting insulin levels and insulin resistance in obese diabetic patients was significantly higher than non-obese diabetic patients ( $P < 0.05$ ).

There were no significant differences between patient and control groups in terms of total cholesterol and LDL-C levels. Serum TG levels were higher in non-obese diabetic patients compared to their controls ( $P < 0.05$ ). Both groups of patients were had significantly lower serum HDL-C levels compared to controls and reference values.

Serum visfatin levels are higher than controls in both obese and non-obese diabetic patients, the differences between the patient and control groups were statistically significant ( $p < 0.05$ ). The control groups were compared among themselves serum visfatin levels of obese controls were higher than non-obese controls.

While a positive correlation was found between serum visfatin level and BMI in obese diabetic patients and their controls ( $p < 0.05$ ,  $p < 0.001$ ), negative correlations were determined In non-obese controls ( $p < 0.05$ ). A linear significant relationship were determined between visfatin and eotaxin levels in obese controls ( $p < 0.05$ ).

Serum eotaxin levels in both diabetic groups were significantly higher than their controls ( $p < 0.001$ ,  $p < 0.05$ ). A significant positive correlation were determined between serum visfatin and eotaxin levels in obese controls ( $p < 0.05$ ).

There were no significant differences between patient and control groups in terms of serum fetuin A levels. Serum fetuin A levels with serum fasting insulin levels and insulin resistance was observed a significant linear relationship in non-obese controls ( $p < 0.05$ ).

Our results have showed that visfatin, eotaxin and fetuin A may play a role in pathogenesis of the obesity and type 2 diabetes. However, to explain the mechanism through which they act there is need for further and comprehensive study.

**Key words:** Type 2 diabetes mellitus, visfatin, eotaxin, fetuin A

### 3. TEZ METNİ

#### 3.1. Giriş ve Amaç

Tip 2 diyabet, en yaygın diyabet tipidir ve insülin etkisi veya sekresyonunda bozukluk ile karakterizedir. Hastalığa yol açan özel nedenler henüz tam olarak bilinmemektedir. Aşırı besin alımı, sedanter yaşam tarzı, fiziksel aktivite azlığı ve dünyanın birçok yerinde giderek artan obezite, tip 2 diyabet insidansındaki artıştan sorumlu tutulmaktadır. Tip 2 diyabet hastalarının büyük çoğunluğu obezdir ve obezitenin kendisi insülin direncine ve insülin direncinin şiddetlenmesine neden olabilir. Aşırı obezite, tip 2 diyabet için en önemli risk faktörü olarak kabul edilir. Obezite, yağ asidi depolanmasındaki artışla karakterizedir. Adipoz doku kütlesindeki artış ile iskelet kası ve karaciğer gibi periferik dokularda insülin direncinin gelişimi arasında yakın ilişki bulunmaktadır.

Son yıllarda yağ dokusunun lipit depolama görevinin yanısıra endokrin işlevinin de anlaşılmasıyla, yağ dokusundan salgılanan adipokinlerin fizyolojik ve biyokimyasal rolleri ile ilgili çok sayıda çalışma yapılmıştır. Yapılan çalışmalarda adipositlerden salgılanan adipokinlerin; obezite, insülin direnci, beta hücre disfonksiyonu ve ateroskleroz ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir. Ayrıca, abdominal viseral yağ dokusu artışı ile insülin direnci arasında çok yakın bir ilişki olduğu belirlenmiştir. 2004 yılında tanımlanan visfatin, bir adipokindir ve ağırlıklı olarak viseral yağ dokusunda üretilmektedir. Visfatin, adipogenezisi kolaylaştırma, insülinin etkisini taklit etme gibi özellikleri olan ve plazma glukoz düzeyini düşüren bir adipokindir. Visfatin insülini taklit edici etkisini hepatik glukoz salınımını inhibe etmek, adiposit ve miyositlerde glukoz alımını ve trigliserid sentezini arttırmak suretiyle gösterir. Visfatin birçok hücre ve dokuda üretilir ve daha önce  $\beta$  hücresi olgunlaşmasında görevli bir protein olarak tanımlanmış olan PBEF (pre  $\beta$  hücresi koloni uyarıcı faktör) ile aynı molekül olduğu anlaşılmıştır. Visfatinin, viseral adipoz dokudaki adipositlerden ziyade ağırlıklı olarak makrofajlardan salındığı bulunmuştur. Bu bağlamda, visfatinin yağ dokuya infiltre olan makrofajlarda enflamatuar sinyallere yanıt olarak sentezlendiği düşünülmektedir. Visfatinin plazma konsantrasyonu ve viseral visfatinin mRNA ekspresyonu obezite ile korelasyon gösterir. Yakın zamanda keşfedilen bir adipokin olmasına rağmen, visfatinin

özellikle diyabetle ilişkisini inceleyen çok sayıda çalışma yapılmıştır. Bu çalışmaların esas çıkış noktası, visfatinin daha önce belirtildiği gibi insülini taklit edici etki gösterip göstermediğinin sorgulanmasıdır. Visfatinin diyabetle ilişkisini inceleyen araştırmacılar çelişkili sonuçlar elde etmişlerdir. Bu çalışmaların bazılarında, visfatin ve diyabet arasında ilişki bulunurken, bazılarında ise herhangi bir ilişki bulunamamıştır.

Eotaksin, İmmün sistemin bazı hücrelerinde sentezlenen ve özellikle alerjik solunum yolu hastalıkları, iltihaplı bağırsak hastalığı ve gastrointestinal alerjik hipersensitivitenin patogenezinde rol alan önemli bir proinflamatuvar sitokin olarak ortaya çıkmıştır.

Fetuin A, karaciğerde sentezlenen ve kana verilen proteinlerden biridir. Glukoz metabolizmasıyla ilişkisi son zamanlarda yapılan çalışmalarla anlaşılmıştır. Fetuin A'nın yağ ve kas dokusunda insülin reseptörlerine bağlandığı, in vivo ve in vitro olarak insülin reseptör otofosforilasyonunun yanısıra insülin reseptör tirozin kinaz aktivitesini de inhibe ettiği ve potansiyel olarak insülin direnci veya metabolik sendroma neden olduğu ileri sürülmüştür.

Şimdiye kadar yapılan çalışmalarda; insülin direncine yol açan mekanizmalar ve bu patolojik süreçte adipositokinlerin rolü tam olarak belirlenememiştir. Tip 2 diyabetik hastalarda visfatin ve diğer adipokinlerin seviyeleri arasındaki ilişkilerin incelenmesine yönelik çeşitli çalışmalar yapılmış olsa da tip 2 diyabetik hastalarda serum visfatin, fetuin A ve eotaksin seviyelerinin kendi aralarındaki ilişkilerini birlikte inceleyen herhangi bir çalışma yapılmamıştır. Özellikle visfatinin insülin benzeri özelliklerinin tanımlanması ve fetuin A'nın ise buna zıt etki göstermesi oldukça ilgi çekici bir durumdur. Tip 2 diyabet oluşmasında obezite ya da insülin direnci açısından visfatin, fetuin A ve eotaksinın olası etkilerinin araştırılması ve bunların tip 2 diyabet ile olan ilişkilerinin anlaşılması oldukça önemlidir. Bu çalışmayla, tip 2 diyabetik hastalarda serum visfatin, fetuin A ve eotaksin seviyelerinin incelenmesi, bu parametrelerin insülin direnci ile ilişkisi ve bu olası ilişkilerin diğer çeşitli biyokimyasal parametreler ve vücut kütle indeksiyle ilişkisinin incelenmesi amaçlanmıştır.

## 3.2. Genel Bilgiler

### 3.2.1. Diabetes Mellitus

Diabetes mellitus (DM), insülin hormonunun salgısında, etkisinde veya bunların her ikisindeki yetersizliklerden kaynaklanan ve karbohidrat, yağ ve protein metabolizması bozukluklarına neden olan, kronik hiperglisemi ile karakterize metabolik bir hastalıktır (1, 2).

Diyabet prevalansı dünya genelinde, obezite, hareketsiz yaşam tarzı ve sağlıksız beslenmenin artmasına bağlı olarak ciddi artış göstermektedir. 2025 yılında dünyada 300 milyon, 2030 yılında ise 366 milyon diyabet hastası bulunacağı tahmin edilmektedir (3, 4). Diyabette çeşitli organların uzun süreli harabiyeti, disfonksiyonu ve yetmezliği gibi ciddi komplikasyonlar görülür (1).

Diyabetin klasik semptomları başlıca poliuri, polidipsi, nokturi, çok yemek yemeye rağmen kilo kaybı, ağız kuruluğu, halsizlik, deri, vulva ve idrar yolu enfeksiyonları, tekrarlayan mantar enfeksiyonları, kaşıntı ve bulanık görmedir (6).

Diyabet dünyada her yıl milyonlarca insanın ölümüne neden olmaktadır. Tüm dünyada diyabet ve komplikasyonları nedeniyle hayatını kaybeden insan sayısı 2000 yılında 3,2 milyon, 2013 yılında ise 5,1 milyona ulaşmıştır (5, 6). Türkiye’de yılda yaklaşık 33,000 kişi diyabete bağlı komplikasyonlar nedeniyle hayatını kaybetmektedir (7). 2004 yılı verilerine göre diyabet, Türkiye’de ulusal düzeyde ölüme neden olan ilk 10 hastalık arasında %2,2 ile 8. sırada yer almaktadır. Erkeklerde 11. kadınlarda ise 7. sırada ölüm nedenidir (8).

Diyabet; tip 1 diyabet, tip 2 diyabet, spesifik nedenlere bağlı diyabet ve gebelik diyabeti (gestasyonel diabetes mellitus, GDM) olmak üzere başlıca dört gruba ayrılır. Diyabetli bireylerin çoğunluğunu tip 1 (DM hastalarının %5-10’u) ve tip 2 (DM hastalarının %90-95’i) diyabetli bireyler oluşturmaktadır (9).

### 3.2.2. Tip 2 Diabetes Mellitus

Tip 2 Diabetes Mellitus (T2DM), ilk olarak 1988’de metabolik sendromun bir bileşeni olarak tanımlanmıştır (10). Günümüzde 21. yüzyılın en önemli metabolik hastalıklardan biri olarak kabul edilmekte olup, tüm dünyada en sık rastlanan diyabet formudur (9). Hastalığın oluşmasında asıl neden insülin eksikliği (11) ve/veya insülin



direncidir (12, 13). Bu faktörlerin her ikisinde hastalığın patogenezinde birlikte rol aldığı kabul edilmektedir (4). Hastalığın erken evrelerinde insülin direnci, pankreas beta hücresi kütlesi ve fonksiyonundaki artış ile karşılanmaya çalışılır (14). Ancak,  $\beta$ -hücresi çeşitli mekanizmalarla yükselen insülin direncine karşı koyamaz ve hiperglisemi ortaya çıkar (15). Bu durum karaciğer, kas hücreleri ve yağ hücreleri başta olmak üzere vücut hücrelerine glukoz alımında azalmaya yol açar. Hiperglisemi ile birlikte yağ yıkımında artış olur. Ayrıca, açlık sırasında glukagon ve hepatik glukoz seviyeleri de yükselir (16).

Tip 2 diyabetin patogenezi tam olarak anlaşılammakla birlikte, genetik ile çevresel ve davranışsal risk faktörlerinin etkileşiminin bir sonucu olduğu düşünülmektedir (17, 18). Ekonomik gelişmeler, kentleşme, uzun ömür, fiziksel hareketsizlik, sağlıksız beslenme, sigara ve alkol alışkanlığı ile obezite gibi metabolik risk faktörleri tip 2 diyabet gelişimine katkıda bulunur (19, 20). Hastalığın gelişmesinde, güçlü bir kalıtsal bağlantı vardır. Özellikle birinci derece yakını tip 2 diyabet tanısı almış olan bireylerde tip 2 diyabet görülme riski oldukça yüksektir. Monozigot ikizler arasındaki uyum %100'e yakındır ve bunlardan diyabet olanların yaklaşık %25'inde ailede diyabet öyküsü vardır (16, 21).

Tip 2 diyabette hastaların çoğunluğu obezdir ve obezite prevalansındaki artışla diyabet prevalansında görülen artış yakından ilişkilidir (22). Obezite tip 2 diyabetli vakaların yaklaşık % 55'inde hastalığın gelişimine katkı sağlamıştır (23). 1960 ve 2000 yılları arasında, çocuk ve adolesanlarda tip 2 diyabet gelişiminde, artan çocukluk çağı obezitesinin neden olduğu düşünülmektedir (24).

Türkiye'de yapılan çalışmada, 1997-2010 yılları arasında erkek ve bayanlarda diyabet prevalansında görülen artışın obezitede görülen artışa paralel seyrettiği tespit edilmiştir. Aynı çalışmada diyabetle birlikte 1997 de erkeklerde %17.8, kadınlarda % 32.8 olan obezite prevalansının da 2010 yılında erkeklerde % 26.9 ve kadınlarda %42.0 ye yükseldiği ve bu değerlerin artan diyabet prevalansı ile paralel olduğu belirlenmiştir. Ayrıca, 2010 yılından itibaren 10 yıl içinde obezite prevalansı %10 ve sigara içiliği de % 20 oranında azalırse diyabet prevalansında 2025 e kadar % 10'luk bir düşüşün olabileceği tahmin edilmektedir (25).

Fiziksel aktivite ve beslenme alışkanlıklarının iyileştirilmesi gibi basit yaşam tarzı değişiklikleri ile tip 2 diyabet gelişme riski ve hastalık gelişmesi durumunda

hastalığın olumsuz etkileri azaltılabilir. Düzenli fiziksel aktivite prediyabetli kişilerde insulin direncini azaltır ve tip 2 diyabet gelişiminin önlenmesine katkıda bulunur. Diyabetli bireylerde ise kan glukoz değerlerinin düzenlenmesini, lipid düzeyleri ve kan basıncı kontrolünün sağlanmasını kolaylaştırır (6). Çalışmalar, beden kütle indeksi (BKİ)'nin  $25 \text{ kg/m}^2$  nin altında tutulması, düzenli ve sağlıklı diyet programı, düzenli egzersiz, sigara ve alkolden kaçınma sonucunda tip 2 diyabet sıklığında anlamlı bir azalmanın olduğunu göstermiştir (16, 26). Prediyabetli bireylerde tip 2 diyabetin yalnızca sağlıklı yaşam tarzı değişiklikleri ile %40-58 oranında önlenebileceği gösterilmiştir (27, 28). İsveç'te yapılan çalışmada, fiziksel aktivite ve tıbbi beslenme tedavisi programına alınan hastalarda tip 2 diyabet gelişme riski %10.6 iken rutin önerilerin yapıldığı grupta bu oran %21.4 bulunmuştur (29). Çin'de 577 kişide gerçekleştirilen çalışmada 6 yıllık diyet ve egzersiz programı ile tip 2 diyabet insidansında %43 azalma sağlanmıştır (27).

Tip 2 diyabet genel olarak orta ve ileri yaş grubu hastalığıdır. Diyabetli bireylerin %80'i düşük veya orta gelir düzeyine sahip ülkelerde yaşamaktadır. Bu ülkelerde diyabetli bireylerin üçte biri 65 yaş altında, %25'i ise 44 yaş altındadır. Gelişmiş ülkelerde ise diyabetli bireylerin yaş ortalaması daha yüksek olup yarısından fazlası 65 yaş üzerindedir (5). Ancak, son yıllarda yaşam tarzındaki değişiklikler ile hareketsizlik ve yanlış beslenmeye bağlı olarak artan obezite sıklığı nedeniyle çocuk ve gençlerde tip 2 diyabet sıklığı artış göstermektedir (30).

Tüm dünyada toplumun %5-10'u tip 2 diyabet hastasıdır (31) ve dünyada bilinen diyabetlilerin bilinmeyen diyabetlilere oranı 2/1 dir (32). Yani diyabetli bireylerin yarısını henüz tanı konulmamış vakalar oluşturmaktadır. Türkiye'de Türkiye Diyabet Epidemiyoloji II (TURDEP II) çalışması verilerine göre diyabetli bireylerin %45.5'ine tanı konmamıştır (33). Gelir düzeyi düşük Afrika gibi ülkelerde tanı almamış diyabetlilerin oranı %90'ları bulabilmektedir. Erken tanı hastada gelişebilecek komplikasyonların önlenmesi açısından oldukça önemlidir. Çalışmalarda tanı konmamış diyabetli bireylerde kronik böbrek hastalığı, retinopati ve nöropati gibi komplikasyonların çoktan gelişmiş olabileceği gösterilmiştir (6, 34, 35).

Dünyadaki diyabetli birey sayısı her geçen gün artmaktadır. 2013 yılında 382 milyon olan diyabetli sayısının 2035 yılında 592 milyona ulaşacağı tahmin

edilmektedir (31). Ülkemizde 1997-1998 yıllarında yapılan Türkiye Diyabet Epidemiyoloji I (TURDEP-I) çalışması sonuçlarına göre tip 2 diyabet prevalansı %7.2, bozulmuş glukoz toleransı (BGT) sıklığı ise %6.7 olarak bulunmuştur (36). TURDEP-II çalışmasında ise ülke genelinde 20 yaş üzerinde 26.499 kişi incelenmiş ve tip 2 diyabet sıklığının ciddi bir artış göstererek %13.7'ye ulaştığı belirlenmiştir (33).

Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) tarafından 2009 yılında yayımlanan Diyabet Atlası'nda ülkemiz için diyabet prevalansı % 7.4 olarak belirlenmiş ve 3.5 milyon civarında olan diyabetli nüfusun 2030 yılında 6 milyonu geçeceği tahmin edilmiştir (7).

Türkiyede 1997 de % 7.5, 2010 yılında ise % 16.2 olan tip 2 diyabet prevalansının 2025 yılında %31.5 (erkeklerde % 28.6, kadınlarda %35.1) olacağı ve 1997 ile 2025 yılları arasında diyabetli kişi sayısının ise 2.193.508 ten 6.143.941 ulaşacağı tahmin edilmektedir (25).

Hastalık ilk yıllarında genellikle asemptomatik olduğundan hastalar uzun yıllar tanı almadan yaşayabilirler. Kontrolsüz diyabet, hiperglisemiye yol açarak zamanla hastalarda ciddi mikrovasküler (retinopati, nefropati, nöropati, mikroanjyopati) ve makrovasküler (ateroskleroz, koroner kalp hastalığı, inme, periferik damar hastalığı vs.) komplikasyonların gelişmesine neden olabilir (43). Erken tanı diyabet komplikasyonlarının önlenmesinde hayati öneme sahiptir. Hem tip 1 ve hem de tip 2 diyabette metabolik kontrolün yeterince sağlanması ile bu komplikasyonların önlenebileceği veya geciktirilebileceği kanıtlanmıştır (44, 45).

### **3.2.3. İnsülin Direnci**

Bozulmuş insülin aktivitesi yani insülin direnci; kas, karaciğer ve yağ gibi hedef dokuların dolaşımdaki normal insülin konsantrasyonlarına cevap verme yeteneğinin azalmasıdır (37). Bu durumda, insülin reseptör sayısı azalmıştır ve plazma insülin düzeyi normal veya yüksektir (37, 38). İnsülin direncinin hesaplanmasında en sık kullanılan yöntem HOMA-IR yöntemidir. Matthews ve arkadaşları tarafından tanımlanan HOMA-IR testi, hem insülin direncini hem de  $\beta$ -hücre fonksiyonunu gösterebilen diğer yöntemlere göre uygulanması daha kolay bir

testtir (39). Bu yöntemde açlık plazma glukozu ve insülin düzeyleri kullanılarak insülin direnci hesaplanır.

İnsülin direncinin belirlenmesinde değişik yöntemler kullanılır. Burda altın standart tanı yöntemi, öglisemik insulin klemp testidir (40). Ancak bu yöntem invaziv olup, pahalı ve zahmetli bir test olduğu için daha çok araştırma amaçlı kullanılmaya olup klinik pratikte pek kullanılmaz. Klinik ve epidemiyolojik çalışmalarda daha uygun olması nedeniyle en sık kullanılan yöntem Homeostatik Model Düzeylendirmesi (HOMA) formülüdür (41).

Normal bireylerde HOMA-IR değeri 2.7'den düşük olmalıdır. 2.7'nin üzeri ise değişik derecelerde insulin direnci varlığını gösterir.

$$\text{HOMA-IR} = [\text{açlık glukoz (mmol/l)} \times \text{açlık insülin } (\mu\text{U/ml})] / 22.5$$

HOMA formülüyle, açlık kan glukozu ve insülin verilerinin matematiksel dönüşümünden ayrıca insülin duyarlılığı indeksi (HOMA-%S) ve  $\beta$ -hücre fonksiyonu (HOMA %B) tahmini olarak hesaplanabilmektedir (42).

#### **3.2.4. Adipoz Doku ve Adipoz Dokudan Salınan Adipokinler**

Adipoz doku bağ dokunun özel bir çeşidi olup, erkeklerde vücut ağırlığının %15-20'sini, kadınlarda ise %20-25'ini oluşturur. Genel olarak adipositler, fibroblastlar, preadipositler, perisitler, endotel ve bağışıklık hücrelerinden oluşmaktadır. Adipoz dokunun, enerji depolama, yağda eriyen vitaminleri depolama, fiziksel koruma, termogenezis fonksiyonlarının yanı sıra topluca adipokin ya da adipositokin olarak adlandırılan birçok hormon, sitokin ve büyüme faktörü salgılama fonksiyonu da vardır (46). Bazı hormonlar ve sitokinler daha çok adipositlerden, diğer salgı proteinleri ise daha çok adipoz dokunun adiposit olmayan fraksiyonundan salgılanırlar (47). Adipoz doku ayrıca, salgıladığı bu faktörlerin çoğu içinde reseptör eksprese eder (48) ve adipokinler aracılığıyla başta karaciğer, kas, beyin, üreme sistemi, panreas  $\beta$  hücreleri ve vasküler yatak olmak üzere birçok dokuyu etkilemektedir (49).

Adipoz doku, farklı depolardan oluşan heterojen bir yapıya sahiptir (50). Derialtı (Subkutan, SAT) ve viseral (VAT) olmak üzere iki temel adipoz doku deposu vardır. Deri altı adipoz dokusu büyük ölçüde kas ve deri arasında bulunan

yağ dokusu, viseral adipoz dokusu ise ağırlıklı olarak vücut boşluklarında özellikle de karın boşluğunda bulunur (51, 52, 53, 54). Viseral adipoz dokunun yaklaşık üçte biri adiposit geri kalanı ise fibroblastlar, makrofaj hücreleri ve monositlerdir (55). Derialtı yağ dokusundaki genlerin yaklaşık %20'si ve viseral adipoz dokudaki genlerin ise yaklaşık %30'unun adipokinleri kodladığı gösterilmiştir (56). Diğer yağ depolarının aksine, viseral adipoz doku serbest yağ asitlerini portal venöz sistemden karaciğere taşıdığı için karaciğerin insülin direncinin gelişiminde önemli rol oynamaktadır. Viseral yağ dokusundaki adipositler, metabolik olarak aktif olmaları sebebiyle, derialtı yağ dokusuna kıyasla insülin direnci ve diyabet gelişimiyle daha yakın ilişkilidirler (57).

Son zamanlarda adipoz dokunun enflamasyon ya da immun cevap gibi tüm vücut metabolizmasını düzenleyen karmaşık ve aktif endokrin bir organ olduğu görüşü adipoz dokuya olan ilgiyi arttırmıştır (58, 59, 60, 61, 62, 63). Hiç yağ dokusu içermeyen fare modelleri oluşturulduğunda, bu hayvanlarda insülin direnci, hiperglisemi, hiperlipidemi ve karaciğer yağlanması geliştiği, sağlıklı farelerden elde edilen adipoz dokunun transplantasyonu sonucu bu bulguların büyük ölçüde normale döndüğü görülmüştür (64, 65). Adipokinler besin alımı, insülin duyarlılığı, vasküler süreçler, bağışıklık ve enflamasyon da dahil olmak üzere fizyolojik veya patofizyolojik süreçlerde önemli rol almaktadırlar (66). Ayrıca bu proteinlerin çoğu, glukoz ve lipit metabolizması üzerine direkt ya da indirekt olumsuz etkileriyle insülin direncini arttırmırlar (67).

Viseral adipositler, derialtı adipositlerden metabolik olarak daha aktiftirler (68, 69). Enflamatuar sitokinlerin üretimi ve salınımının viseral adipoz dokuda arttığı belirlenmiştir (51, 70, 71, 72). Obez ve insüline dirençli kişilerde abdominal derialtı adipoz doku uzaklaştırılmasının herhangi bir metabolik etkisi yokken, Viseral adipoz doku uzaklaştırılması, benzer kişilerde insülin duyarlılığının gelişmesine neden olmuştur (73, 74). Kemirgenlerde, viseral yağın, derialtı alana ya da karın içine transplantasyonu ile alıcı hayvanın metabolizması üzerine hiçbir etkisi yokken, derialtı yağın karın içi boşluğa transplantasyonu ile adiposite, insülin duyarlılığı ve glukoz toleransında önemli koruyucu etkileri olduğu gösterilmiştir (75, 76). Artmış viseral yağ depolarının daha çok pro enflamatuar durumla ilişkili olduğu ve aşırı yağ

birikiminin adipoz dokunun salgı profilini değiştirdiği yönünde kanıtlar mevcuttur (77). Ayrıca, diyet kısıtlaması, egzersiz, yağ aldırma operasyonu gibi nedenlerle kilo kaybının enflamasyon belirteçlerinde azalmaya neden olduğu gösterilmiştir (78, 79). Ancak derialtı yağ dokusunun uzaklaştırılması enflamasyon belirteçlerini viseral yağ dokusunun uzaklaştırılması kadar etkilememiştir (74).

Uzun yıllardır pankreas ve adipoz doku arasındaki ilişkinin paralel olduğuna inanılmaktadır. Tip 2 diyabet hastaların çoğunluğu viseral yağlanması olan obez bireylerdir. Bu nedenle, adipoz dokunun tip 2 diyabet patogeneğinde önemli bir rol oynadığı düşünölmektedir. Obezitede görölen yağ dokusu depolarındaki artış, düzensiz adipokin salgılanmasına neden olur. Adipositlerden ve adipoz dokuya infiltre olan makrofajlardan salınan adipokinlerin düşük dereceli kronik enflamatuar bir duruma sebep olarak iskelet kası ve karaciğer gibi periferel dokularda insölin direncinin gelişimi ve sonrasında da tip 2 diyabete yol açtığı düşünölmektedir (80, 81, 82).

Özellikle, viseral yağlanmayla insölin direnci arasında güçlü bağlantılar bulunmuştur. Bunlardan ilki, deri altı adipoz dokusundan farklı olarak viseral adipoz doku hücrelerinin, tümör nekroz faktörü-alfa (TNF-  $\alpha$ ) ve interleukin-1 ve -6 gibi proenflamatuar sitokinlerin önemli miktarlarını üretmesidir (83). Birçok deneysel modelde, bu proenflamatuar sitokinlerin yağ ve kas hücrelerinde normal insölin etkisini bozan ve viseral yağlanma olan hastalarda gözlenen tüm vöcut insölin direncinin ana nedeni olabileceği gösterilmiştir. İkinci etmen ise, alkole bağlı olmayan yağlı karaciğer (NAFLD) durumu olarak bilinen karaciğerde yağ birikimi ile ilişkili viseral yağlanmadır. Burda artan lipolize bağlı olarak, serbest yağ asitlerinin kan akımı içine aşırı salınımı ile hepatik glukoz üretiminde artış olur. Bunların her ikisi de, periferel insölin direncini şiddetlendirme ve tip 2 diyabet olasılığını artırma etkisine sahiptir (84). Adipokin (ya da adipositokin) olarak tanımlanan moleköllerin çoğu hormon benzeri özelliklere sahip peptit/proteinlerdir. Adipokinlerin listesi her yıl giderek büyümekte ve adipokinlerin metabolik bozukluklarda kesin rolüne ilişkin çok sayıda araştırma devam etmektedir. adipokinler 'adipo-insular axis' in önemli bir parçasını oluştururlar ve bunların

düzensiz salgısının beta hücresi yetmezliğine ve böylece tip 2 diyabet gelişimine katkıda bulunabileceği giderek daha açık hale gelmektedir (84).

Son yıllarda, adipokinlerin sayısı hızla artmış ve Adiponektin, Rezistin, Visfatin, Apelin, Retinol Bağlayıcı Protein 4 (PBP4), Serum Amiloid A, Plasminojen Aktivator İnhibitör 1, Angiotensinojen, Vaspin, Omentin, Tumor Nekroz Faktor- $\alpha$  (TNF $\alpha$ ), İnterlökin-6, Adipsin dahil olmak üzere çok sayıda adipokin tanımlanmıştır. Bunlardan özellikle TNF $\alpha$ , interlökin-6 ve Rezistin aktivitesindeki artışın, obezitede görülen insülin direncinin gelişiminde rol oynadığı düşünülmektedir (85).

Adipokinlerin, otokrin, parakrin ve endokrin fonksiyonları ve çeşitli davranışları, tip 2 diyabet ve metabolik sendrom gibi obezite ile ilişkili hastalıkların altında yatan nedendir. Adipokinlerin fizyolojik etkileri beyin, karaciğer, kemik, üreme organları, iskelet kası, bağışıklık hücreleri ve kan damarları dahil olmak üzere birçok farklı organda belirgin olup, yüksek adipokin üretimi, enerji dengesi, lipid metabolizması, immünite, insülin duyarlılığı, kanser ve kardiyovasküler hastalıkların patolojisi ile ilişkilidir (86). Yağ dokusu, besin, sinirsel ve hormonal sinyaller gibi uyaranlarla uyarılabilir ve adipokinlerin salgısı bu uyaranlarla düzenlenebilir.

### 3.2.5. Visfatin

Visfatin, adipositokin ailesinin en yeni üyelerinden olup, Fukuhara ve arkadaşları tarafından 2005 yılında tanımlanmıştır (87). Ağırıklı olarak visceral adipoz dokudan üretilip salgılandığı için “Visfatin” (visceral fat adipokine) olarak adlandırılmıştır. Visfatin, başlıca adipoz doku hücrelerinde üretilmekte olup, aynı zamanda iskelet kası, kemik iliği, lenfosit ve karaciğerde de üretilmektedir (88, 89).

Son veriler, visfatinin lökositlerden sentezlendiğini ve en azından ergenlerde dolaşımdaki visfatinin temel kaynağının bu hücreler olduğunu işaret etmektedir (90). Plazma visfatin düzeyi kadınlarda ve erkeklerde benzerdir (91, 92). Çalışmalarda cinsiyet ve plazma visfatin düzeyi arasında bir ilişki saptanmamıştır (93). Plazma visfatin seviyelerinde yaşa bağlı olarak ta farklılık bulunmamıştır (94).

Visfatinin amino asit sayısı türlere göre farklı olmakla birlikte, insan ve farelerde 491 amino asit içerikli ve 52 kDa. molekül ağırlıklı bir proteindir (95, 96). Visfatin, 1994 yılında tanımlanan ve lenfositler tarafından üretilerek lenfosit olgunlaşması ile inflamatuvar düzenlemede etkili bir sitokin olan pre-B hücre koloni

uyarıcı faktör (PBEF) ve nikotinamid adenin dinükleotid (NAD) sentezinde hız sınırlayıcı enzim olan nikotinamid fosforiboziltransferaz (NAMPT) enzimi ile identiktir (88, 97). Bu nedenle, visfatin, PBEF ve NAMPT çok sayıda biyolojik fonksiyonlara sahip özdeş bir proteini ifade etmektedir.

Visfatin, hem viseral hem de subkutan adipoz dokusundan sentezlenmektedir. Ancak, insan ve hayvanlarda subkutan adipoz doku ile karşılaştırıldığında öncelikli olarak viseral adipoz dokudan salınır. insanlarda, plazma visfatin konsantrasyonları viseral yağ miktarı ile kuvvetli bir korelasyon gösterirken, subkutan yağ dokusuyla böyle bir korelasyon belirlenmemiştir (77, 89).

Visfatin, her ne kadar ağırlıklı olarak viseral adipoz dokudan sentezleniyor olsa da iskelet kası, karaciğer, kemik iliği, beyaz kan hücreleri, makrofajlar, kolon ve meme epitel hücreleri, sinovyal sıvı ve plazmada dahil olmak üzere pek çok doku ve hücrelerde bulunur (98, 99, 100). Visfatin (PBEF) ekspresyonu lipopolisakkarit, IL-1, TNF- $\alpha$  ve IL-6 gibi insülin direncine zemin hazırlayan sitokinler ile regüle edilir (101).

Visfatinin, viseral adipoz dokudaki adipositlerden ziyade ağırlıklı olarak makrofajlardan salgılandığı belirlenmiştir ve bu durum, visfatinin enflamatuvar sinyallere yanıt olarak, yağ dokuya infiltrate olan makrofajlardan sentezlendiğini düşündürmektedir (102,103).

Visfatinin endokrin, parakrin ve otokrin etki edebileceğine inanılmaktadır. Visfatinin bu otokrin etkileri karaciğerde insülin duyarlılığının düzenlenmesinde önemli bir rol oynayabilir (104).

Visfatinin hücrel rolü kesin olarak bilinmemekle birlikte yağ hücresi farklılaşması, otokrin ve parakrin etkiler ile insülin hormonunun periferik dokulardaki etkisini düzenleyici endokrin etkileri olabileceği ileri sürülmüştür (89). Visfatinin en ilgi çekici özelliği belkide son zamanlarda ileri sürülmüş olan insülinomimetik özelliğidir. Adipokinlerle ilgili yapılan çalışmada, visfatinin, hepatik glukoz salınımını inhibe etme, adipositlerde ve miyositlerde glukoz alımını arttırma ve trigliserid sentezinde artış gibi insülin etkilerini taklit ettiği ve insülin mimetik etki gösterdiği belirlenmiştir. Visfatinin insülin reseptörlerine (IR) insülinin bağlandığı bölgeden farklı bir bölgeye bağlanarak ve insülininden farklı bir yolu kullanarak reseptör fosforilasyonunu ve sinyal iletimini aktive ettiği belirlenmiştir



(88, 87). Obezite, adipositokinler ve tip 2 diyabet birbirleriyle sıkı ilişkilidir. Obezitenin insülin direncine yol açan mekanizmaları belirsizdir ve bu patolojik süreçte adipositokinlerin rolü tam olarak tespit edilememiştir. Obezite, tip 2 diyabet, metabolik sendrom ve kardiyovasküler hastalığı olan bireylerde plazma visfatin seviyelerinin artmış olduğu gösterilmiştir (105).

Obeziteyle visfatinin ilişkisine ait bulgular çok çelişkilidir. Morbid obezlerde visfatin seviyesinin belirgin şekilde yüksek olduğu, obezite cerrahisinden 6 ay sonra kilo kaybı sonrasında ise serum düzeylerinin azaldığı gösterilmiştir (106). Diğer bir çalışmada ise plazma visfatin düzeylerinin obez hastalarda azaldığı ve insülin direnci ile ilişkili olmadığı bildirilmiştir (107). Zayıf farelerle kıyaslandığında obez farelerin adipoz dokusunda TNF- $\alpha$  ve IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinlerin daha fazla bulunduğu görülmüştür. Bu iki sitokinin de visfatin mRNA seviyelerini arttırdığı bilinmektedir (101). Bu durum, viseral yağ dokudaki visfatinin mRNA seviyelerindeki artıştan sorumlu olabilir.

Visfatin seviyelerinin yüksek BMI'li çocuklarda artışı, bu yeni adipokinin çocukluk çağında başlamış olan obezitenin inflamatuvar mekanizmalarında önemli bir belirti olduğunu gösterir (108). Visfatinin obez kadınlarda arttığı ve BMI'lerinin yaklaşık % 20'sinden fazlasını kaybeden morbid obez kadınlarda dolaşımdaki miktarının azaldığı gösterilmiştir (109).

Visfatinin insülin ve diyabet üzerine etkisini araştırmak için farelere intravenöz visfatin enjeksiyonu uygulanmış, insülin eksikliği olan diyabetli farelerde visfatinin hiperglisemiyi azaltmada insülin kadar etkili olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmadan elde veriler, visfatinin in vivo ve in vitro ortamlarda insülinin bazı özelliklerini paylaştığını ve yüksek dozda visfatin uygulamasının hem insüline dirençli hemde insülinde yoksun farelerin her ikisinde de plazma glukoz seviyesini düşürdüğünü göstermiştir (87). Akut damar içi visfatin uygulamaları ile plazma glukoz seviyeleri düşmekte ancak insülin seviyeleri etkilenmemektedir. Bu durum, visfatinin insülin seviyelerini etkilemeden direk hipoglisemik etki yaptığını göstermiştir (87). Benzer bir çalışmada, akut intravenöz visfatin uygulaması, plazma insülin konsantrasyonunu etkilemeden plazma glukoz seviyesini düşürmüştür. Bu veri, visfatinin hipoglisemik etkisini insülinde bağımsız gerçekleştirdiğini göstermesi bakımından önemlidir (110).

Fare pankreatik beta hücrelerinin visfatinle inkübasyonu sonucunda, diyabetle ilişkili çok sayıda genin mRNA ekspresyonunda önemli değişiklikler olduğu ve kontrol grubu ile karşılaştırıldığında düşük glukoz durumunda visfatinin insülin salgısında belirgin bir artışa (%46) neden olduğu belirlenmiştir. Bu araştırmacılar, visfatinin sadece izole pankreas beta hücrelerinden insülin salgılanmasını arttırmadığını aynı zamanda bunların fosforilasyonunu da arttırmak suretiyle doğrudan beta hücresi insülin reseptörlerini aktive ettiğini belirlemişlerdir (111). Bir diğer çalışmada, visfatinin beta hücresi çoğalmasını uyardığı ve palmitat tarafından indüklenen beta hücresi apoptozunu inhibe ettiği gösterilmiştir (112). Bu veriler, visfatinin beta hücre kütleleri üzerine olumlu etkileri olduğunu göstermektedir. Henüz visfatinin beta hücreleri üzerine olan etkilerinin yararlı mı yoksa zararlı mı olduğu tam olarak belirlenememiştir. Ancak, düşük fizyolojik seviyelerinin yararlı yüksek patolojik konsantrasyonlarının zararlı etkilere sahip olabileceğine dair bazı kanıtlar bulunmaktadır (111).

Mevcut veriler, visfatinin normal insülin sekresyonu için önemli olduğunu göstermektedir. Ancak, visfatinin diyabet riski ve ilerlemesiyle olan ilişkisi üzerine çelişkili sonuçlar içeren bazı çalışmalar vardır ve bu konu hala önemli bir tartışma konusudur. Bazı çalışmalarda visfatinin insülin direnci ile ilişkili olabileceği belirtilirken, diğer bazı çalışmalarda ise aksi durum belirtilmektedir. Yaş, BMI, cinsiyet, sigara içme durumu, kan basıncı ve lipid profili benzer olan 61 tip 2 diyabetik hastada, visfatin düzeyleri normoglisemik kontrollere göre 2 kat yüksek bulunmuştur. Ancak, diyabetik kişilerde yüksek visfatin seviyelerinin artmış viseral adipoz dokudan mı yoksa diyabetin kendisinden mi kaynaklandığı tartışmalıdır (113). Yeni diyabet veya glukoz intoleransı tanısı konmuş 40 kişide visfatin düzeyleri incelenmiş ve serum visfatin seviyelerinin, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında glukoz intoleransı olan hastalarda (pre diyabet) yüksek değilken, diyabetik hastalarda yüksek bulunmuştur. Ayrıca bu çalışmada, dolaşımdaki visfatin konsantrasyonlarının hiperglisemi ile paralel olarak artış gösterdiği ve BMI, kan basıncı, plazma adiponektin, insülin, CRP, glukoz ve lipid düzeyleri ya da HOMA-IR ile korele olmadığı belirlenmiştir (92). Başka bir çalışmada, serum visfatin düzeyleri daha önce diyabet tanısı konmuş olan hastalarda kontrol grubuna oranla yüksek bulunurken, yeni diyabet tanısı konmuş hastalarda kontrol grubundan farksız

bulunmuştur. Ayrıca, tip 2 diyabetik hastalarda visfatin seviyelerinin kısmen artmış glikolize hemoglobin düzeyleri (A1C) ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Yine bu çalışmada, visfatin seviyesi ve beta hücre fonksiyonu arasında negatif korelasyon varlığı gösterilmiştir. Beta hücre hasarının plazma visfatin seviyesinin artışına katkı sunabileceği ve diyabetik hastalarda plazma visfatin düzeyindeki bu artışın beta hücre hasarının göstergesi olarak düşünülebileceği belirtilmiştir (114).

Tayvanlı popülasyonda yapılan çalışmada, visfatinin abdominal obezite ve tip 2 diyabet ile ilişkili olduğu ve tip 2 diyabetik hastalarda serum visfatin seviyesinin kontrollere kıyasla önemli ölçüde yüksek olduğu bildirilmiştir (113). Hindistan'da 150'den fazla hasta üzerinde yapılan çalışmada, serum visfatin seviyeleri ve tip 2 diyabet arasında güçlü bir ilişki olduğu ve serum visfatin konsantrasyonlarının tip 2 diyabetik hastalarda kontrollere göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu gösterilmiştir (91). Visfatinin fizyolojik rolünün daha iyi anlaşılması için, farelerde aşırı visfatin ekspresyonunun glukoz/lipid metabolizması ve insülin duyarlılığına olan etkileri araştırılmış, aşırı visfatin uygulamasının farelerde hipokolesterolemik etki gösterdiği ve insülin hassasiyetini arttırdığı tespit edilmiştir. Bu çalışmada ayrıca, karaciğer ve adipoz dokusunda insüline yanıt olarak İnsülin reseptör substrat (IRS)-1 tirozin fosforilasyonunu önemli ölçüde arttırdığı görülmüştür (115). Diyabetik ve diyabetik olmayan insülin dirençli bireyler ile yapılan çalışmada, hem serum visfatin düzeylerinin hemde izole edilen adipositte visfatin ekspresyonunun diyabetik olanlarda diyabetik olmayan insülin dirençli bireylere göre daha fazla olduğu belirlenmiştir (116). Tip 2 diyabetik hastalarda visfatin düzeyinde artış bulunmuş, fakat lipit değerleri, açlık kan şekeri, insülin direnci arasında bir korelasyon bulunmamıştır. Bu çalışmada, dolaşımdaki visfatin seviyelerinin aynı zamanda inflamasyonla ilişkili olabileceği bildirilmiştir (117). Visfatin genindeki mutasyonlar bakımından heterozigot olan farelerde insülin salınımindaki yetersizlikten kaynaklanan glukoz intoleransı geliştiğini tespit edilmiştir (118).

Takebayashi, diyabet ve visfatin arasında hiçbir korelasyon bulamamıştır (119). Bir diğer çalışmada, visfatin düzeyleri ve insülin direnci arasındaki ilişki incelenmiş, visfatin ve HOMA-IR arasında bir herhangi bir ilişki saptanmamıştır (120). Yeni tanı konmuş 214 tip 2 diyabetik hastanın incelendiği çalışmada, tip 2

diyabetik hastaların, bozulmuş glukoz toleransı olan ve kontrol grubuyla, plazma visfatin seviyeleri arasında herhangi bir farklılık saptanmamıştır (121). Tip 2 diyabetik 40 obez bayan hastayla yapılan çalışmada, serum visfatin seviyeleri bakımından hasta ve kontrol grubunda benzer sonuçlar elde edildiği bildirilmiştir. Bu çalışmada, serum visfatin seviyelerinin tip 2 diyabetik hastalarda ( $4.03 \pm 2.44$  ng/mL) kontrol grubu ( $3.65 \pm 3.02$  ng/mL) ile benzerlik gösterdiği belirlenmiştir (122). Diğer bir çalışmanın sonuçları da diyabetik ve kontrol grubunda, visfatin ile insülin direnci, BMI, CRP ve insülin düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmadığını göstermiştir (123). Hipokalorik diyetin etkisinin araştırıldığı çalışmada, visfatin düzeyleri ile HOMA, glukoz ve insülin konsantrasyonları arasında korelasyon olmadığı, kilo verme ile visfatin düzeylerinin azaldığı, visfatin seviyelerinin yaşla ters orantılı olduğu görülmüştür (124).

Li ve ark, visfatin seviyesinin diyabetiklerde normal kontrollere göre belirgin olarak daha düşük olduğunu göstermişlerdir. Visfatin düzeyinin BMI ile pozitif ve anlamlı korele olduğunu, HbA1c ile negatif korele olduğunu göstermişlerdir (125). Başka bir çalışmada, plazma visfatin düzeyindeki artış, plazma insülin düzeyi ve HOMA-IR ile ters ilişkili bulunmuştur (98). Azalmış visfatin sentezi olan hayvan hepatositlerinde glukoz alımı incelenmiş, normal visfatin sentezi olan kontrol grubu hepatositleriyle karşılaştırıldığında, insülin ile uyarılmadan sonra bunlarda, NAD biyosentezinin ve glukoz alımının önemli ölçüde azaldığı belirlenmiştir (104).

Visfatinin diyabet patofizyolojisinde bir kompensatuar mekanizma olabileceği düşünülmektedir. Ancak bu adipokinin, diyabet patofizyolojisindeki rolü halen tartışmalıdır. insülin direnci ve ilgili bozukluklarda visfatinin rolünün daha iyi anlaşılması daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

### **3.2.6. Fetuin A**

Fetuin A ilk olarak 1979 yılında Lebreton ve ark. tarafından keşfedilmiştir (126). Yetişkinlerde esas olarak karaciğerde sentezlenen 60 kDa ağırlığında multifonksiyonel bir glikoproteindir. Karaciğerde üretildikten sonra kana verilir (127). Ekstrahepatik olarak böbreklerde, koroid pleksus ve bütün büyük organlarda fetal gelişim süresince sentezlenebilir. Serum konsantrasyonu 0.4 ile 1.0 g/L seviyelerinde bulunur (128).

Fetuin A, kemik mineralizasyonu ve vasküler kalsifikasyon mekanizmalarında kritik rol oynar. Kalsiyum ve fosfat için taşıyıcı protein olarak görev yapar. Böylece bu minerallerin serum içinde çökelmelerini önler (129). Çalışmalar, bu proteinin ektopik kalsiyum birikimi inhibe ettiğini ve damar kalsifikasyonundan koruduğunu göstermiştir (130). Fetuin A bakımından yoksun farelerde, yoğun yumuşak doku kalsifikasyonu görülmüş ve mineralce zengin diyetle bu kalsifikasyonun hızlandığı belirlenmiştir. Bu durum fetuin A'nın kalsifikasyon olayının güçlü bir inhibitörü olduğunu göstermektedir (131). Şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda fetuin A düzeyindeki düşüşlerin vasküler kalsifikasyonların gelişimi ve artmış mortalite ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir. (130, 132, 133)

Adiposit türevli faktörler ve pankreatik hormonların insanlarda glukoz metabolizmasını düzenlediği bilinmektedir. Ancak, yapılan çalışmalarla fetuin A gibi hepatosit türevli proteinlerinde glukoz metabolizmasının düzenlenmesinde rol alabileceği belirtilmiştir (134). Fetuin A'nın karaciğer, kas ve yağ dokusunda reseptör otofosforilasyonun yanısıra insülin reseptör tirozin kinaz aktivitesini inhibe ederek hedef dokularda insülin direncini indüklediği belirlenmiştir (135, 136, 137, 138, 139). İnsanlarda yapılan çalışmalarda, yüksek fetuin A düzeyi insülin direnci, metabolik sendrom ve tip 2 diyabet ile ilişkili bulunmuştur (134, 140, 141). Yaşlı kişilerde fetuin A düzeyinin diyabetle ilişkili olup olmadığını belirlemek için yapılan çalışmada, serum fetuin A ile diyabetin ilişkili olduğu belirlenmiştir (134).

Kadınlarda yapılan prospektif çalışmada, plazma fetuin A düzeyleri ve tip 2 diyabet gelişme riski arasında pozitif korelasyon bulunduğu ve fetuin A seviyesinde her 100 mg/ml artışın tip 2 diyabet gelişme riskinde %27'lik bir artış sağladığı belirlenmiştir (142).

Yeni tanı almış 100 tip 2 diyabetik hasta ve 100 kontrol grubunun, plazma fetuin A ve bazı klinik özellikleri incelenmiş, yeni tanı almış hastalarda plazma fetuin A düzeyi normal glukoz toleranslı ve kontrol grubuna oranla önemli derecede yüksek ( $368.5 \pm 15.6$ ,  $152.7 \pm 7.1$  mg/ml,  $P < 0.01$ ) bulunmuştur. Ayrıca fetuin A, HOMA-IR, HbA1c, TG, LDL-K, BMI, açlık plazma glukozu (AKŞ) ile pozitif, açlık plazma insülin, HDL-K ile negatif korelasyon varlığı gösterilmiştir (143).

Prediyabetik bireylerde 4 yıllık süre boyunca, prediyabetin normoglisemiye gerilemesi ya da diyabete ilerlemesi durumunda fetuin A değişimleri incelenmiş, artan fetuin A düzeyinin glisemik sonuçlar üzerinde olumsuz etkileri bulunmuştur. Yüksek fetuin A seviyesi olan hastalarda diyabet gelişme riski yüksek, normoglisemiye gerileme oranının düşük olduğu belirlenmiştir (144) .

160 diyabetik olmayan ve 161 tip 2 diyabetik bireyde serum fetuin A düzeyleri ve insülin direnci arasındaki ilişki incelenmiş, fetuin A seviyeleri bakımından diyabet olmayan ve tip 2 diyabetik (sırasıyla  $260.0 \pm 45.0$ ,  $260.1 \pm 44.1$   $\mu\text{g/ml}$ .) kişilerde herhangi bir farklılık bulunmamıştır. Bu tip 2 diyabetli hastalarda fetuin A ve insülin direnci arasında önemli bir ilişkinin bulunmadığını göstermesi bakımından ilk ve önemli çalışmadır (140).

172 tip 2 diyabetik hastada, serum fetuin A, insülin direnci (IR), metabolik sendrom ve vasküler komplikasyonlar arasındaki ilişki incelenmiş, serum fetuin A düzeyi HOMA-IR, total kolesterol, trigliseritler, serum c-peptit ile anlamlı pozitif korelasyon gösterdiği saptanmıştır (145).

Yapılan çalışmalarda, fetuin A düzeyi bakımından erkek ve kadın diyabetik olgular arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (146).

Tip 2 diyabet ve diyabetik nefropati başlangıcı olan hastalarda serum fetuin A düzeyleri, kadınlara oranla erkeklerde daha düşük ( $0.49 \pm 0.15$ ,  $0.56 \pm 0.20$  g/L,  $p=0.02$ ) ve yaşla ters orantılı bulunmuştur (147).

40 yaş veya üstü prediyabetik, tip 2 diyabetik ve insülin direnci olan bireylerde serum Fetuin A düzeyleri incelenmiş, fetuin A konsantrasyonları bakımından erkek ve dişi bireyler ( $296.9$ ,  $292.9$  mg/l,  $p = 0.11$ ) arasında anlamlı bir farklılık gözlenmemiş ve tip 2 diyabetik hastalarda serum fetuin A konsantrasyonları NGT veya IGR olanlara göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Ayrıca, serum fetuin A konsantrasyonları BMI, serum açlık insülin konsantrasyonu, açlık ve 2 saatlik plazma glukoz konsantrasyonları, HOMA-IR, serum TC, TG, ve LDL-K ile pozitif ilişkili bulunmuştur (140).

Serum fetuin A düzeyi ve diyabetik ayak gelişiminin olası ilişkisi araştırılmış, hastalar diyabetik, diyabetik ayak ve kontrol grubu olmak üzere üç guba ayrılmıştır. Fetuin A düzeyi, tip 2 diyabetik hastalarda kontrol grubuna göre ( $85$  ng/ml ve  $36$

ng/ml,  $P = 0.026$ ); diyabetik ayak (123ng/ml) olan hastalarda ise diyabetik ve kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur. Ortalama HbA1c değerleri kontrol, diyabet ve diyabetik ayak gruplarında sırasıyla % 5.4, % 7.7 ve % 7.6 bulunmuştur (148).

Diyabetin damar bütünlüğünü bozduğu damar yapısında tahribatlar yarattığı bilinmektedir. Bu özellik bakımından fetuin A'nın incelendiği çeşitli çalışmalar mevcuttur. Diyabetik nefropati başlangıcı olan hastalarda, düşük fetuin A düzeyinin ilerlemiş makrovasküler komplikasyonlarla ilişkili olduğu, ancak metabolik durum ya da mikrovasküler komplikasyonlar ile ilişkili olmadığı bildirilmiştir (147).

Ancak, tip 2 diyabette makro damar patolojilerinde fetuin A'nın rolü ile ilgili çelişkili sonuçlar rapor edilmiştir (149, 150) Ix ve ark. koroner arter hastalığı olan ve normal böbrek fonksiyonlarına sahip 970 hastada serum fetuin A ile kapak kalsifikasyonu ilişkisi incelemiş, mitral ve aort kapak kalsifikasyonu ile serum fetuin A düzeyleri arasında zıt bir korelasyon varlığını tespit etmişlerdir (151).

Fetuin A'nın adipogenezin düzenlenmesinde rolü olabileceği düşünülmektedir (152). Yapılan çalışmada, plazma fetuin A düzeyleri ile viseral obezite ve dislipidemi ilişkili bulunmuştur (153). Diğer bir çalışmada, yüksek fetuin A konsantrasyonları viseral adipoz dokusunun artışı ile ilişkili bulunmuş (154). Ayrıca, obez çocuklarda egzersiz ve diyetle ilgili kilo kaybı sırasında fetuin A düzeylerinin önemli ölçüde azaldığı belirlenmiştir (155).

Morbid obezlerde gastrik bypassla kilo kaybı öncesi ve sonrası serum fetuin A konsantrasyonları incelenmiş. Fetuin A düzeyleri morbid obezlerde lerede ( $877 \pm 318$   $\mu\text{g/ml}$ ) kontrollere ( $295 \pm 61$   $\mu\text{g/ml}$ ,  $P < 0.001$ ) oranla önemli derecede yüksek bulunmuş, Ameliyat sonrası kilo kaybıyla HOMA ( $2.0 \pm 1.2$ ,  $6.6 \pm 6.3$   $P < 0.001$ ) ve fetuin A ( $710 \pm 350$ ,  $877 \pm 318$   $\mu\text{g/ml}$ ,  $P < 0.001$ ) değerlerinin azaldığı görülmüştür (156).

Tip 2 diyabetli 40 obez bayan hastayla yapılan çalışmada serum fetuin A seviyelerinin tip 2 diyabetli hastalarda ( $298.75 \pm 78.86$ ) kontrol grubuna ( $430.73 \pm 94.46$   $\mu\text{g/mL}$ ) oranla oldukça düşük olduğu belirlenmiştir (122).

### 3.2.7. Eotaksin

Kemokinler hematopoiez, anjiyogenez, enflamasyon, ateroskleroz, alerjik, enfeksiyöz ve otoimmün hastalıklar gibi fizyolojik ve patofizyolojik durumlarda

önemli fonksiyonları olan düşük molekül ağırlıklı proteinleridir (157, 158). Temel olarak lökositlerin hareketini, histamin ve sitokinler gibi enflamasyon aracılı molekülleri üretmek ve salgılamak üzere çeşitli hücre tiplerininin aktivasyonunu düzenlerler (159). Obez farelerin adipoz dokusunda kemokinlerle ilgili genlerin sentezinin arttığı tespit edilmiş (80, 160). Düşük dereceli kronik inflamasyonun tip 2 diyabet patogeneğinde rol oynadığı bilinmektedir. Bu açıdan bazı sitokinlerin diyabet patofizyolojisinde rol oynayabileceği düşünülmektedir. Ancak, tip 2 diyabet gelişiminde sitokinlerin potansiyel rolü hakkında bilinenler çok azdır. Son yıllarda bu konuda çeşitli çalışmalar yapılmış ve hem tip 2 diyabet hastalık durumunda hem de hastalığın ortaya çıkmasından yıllar önce bazı sitokinlerin konsantrasyonlarının arttığı gösterilmiştir (161, 162, 163).

Eotaksin, alerjik solunum yolu hastalıkları, iltihaplı bağırsak hastalığı ve gastrointestinal alerjik hipersensitivitenin patogeneğinde önemli bir proinflamatuvar sitokindir (164). İmmün sistemin bazı hücrelerinde sentezlendiği gösterilmiştir. Eotaksinın yağ dokusunun bir salgı ürünü olduğu ve plazma seviyelerin obezlerde artmış olduğu gösterilmiştir. Eotaksin mRNA düzeyleri visceral adipoz dokusunda subkutan adipoz dokuya kıyasla 4.7 kat daha yüksek bulunmuştur (165). Eotaksin ve tip 2 diyabet arasındaki ilişki konusunda sınırlı sayıda çalışma vardır. Bu çalışmalardan birinde, 236 tip 2 diyabetli, 242 IGT ve 244 kişiden oluşan normoglisemik kontrol grubu incelenmiş, eotaksinın IGT ya da tip 2 diyabetle ilişkili olmadığı gösterilmiştir (159).



### 3.3. Gereç ve Yöntem

#### 3.3.1. Çalışmaya Alınan Deneklerin Belirlenmesi

Çalışmamıza Dicle Üniversitesi Hastaneleri, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Polikliniği'ne başvuran ve Amerikan Diyabet Birliği'nin (ADA) kriterlerine göre tip 2 diyabet tanısı konmuş toplam 30 hasta ve sağlıklı toplam 20 kontrol grubu dahil edildi. Çalışma öncesi Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu komitesinin 15.04.2015 tarihli 2015/195 numaralı kararı ile çalışmamız için etik kurul onayı alındı. Ayrıca çalışmaya dahil edilen tüm katılımcılara "Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu" [Ek 1] ile yapılacaklar hakkında bilgi verildi ve gönüllü olduklarına ilişkin imzaları ile izinleri alındı. Diyabetik grup, tip 2 diyabet tanısı konmuş ve antidiyabetik tedavi alan sigara ve alkol alışkanlığı bulunmayan hasta deneklerden oluşturuldu. Kontrol grubu ise hasta grubuyla yaş, boy ve vücut ağırlığı yönünden aralarında istatistiksel olarak önemli farklılık oluşturmayacak şekilde sigara ve alkol alışkanlığı bulunmayan deneklerden oluşturuldu. Olguların ilk başvurusunda boy (m) ve kiloları (kg) ölçülerek  $\text{kg/m}^2$  cinsinden BMI hesaplandı.

#### 3.3.2. Laboratuvar Tetkikleri

Tüm katılımcıların biyokimyasal ölçümleri hastanemiz Merkez Laboratuvarında gerçekleştirildi. Deneklerden en az 8-12 saatlik açlıktan sonra alınan venöz kan örneklerinde glukoz, BUN, kreatinin, total kolesterol, trigliserit, HDL-kolesterol, AST, ALT testleri Abbott Diagnostics orijinal kitleri ile Abbott Architect C16000 otoanalizöründe (Abbott Laboratories, Abbott Park, IL, USA) spektrofotometrik yöntemle ölçüldü. HbA1c, high performance liquid chromatography (HPLC) metodu ile aynı gün ölçüldü. LDL-kolesterol düzeyleri  $\text{LDL kolesterol mg/dl} = \text{Total kolesterol} - (\text{HDL} + \text{Trigliserid}/5)$  formülü ile hesaplanarak bulundu. Aynı kan örneklerinden elde edilen serumların bir bölümü -20°C'de en fazla bir hafta saklanarak serum insülin ve C peptid düzeyleri Roche Diagnostics orijinal kitleri ile Cobas e601 modülünde (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany) elektrokemiluminesans ölçüm yöntemi ile yapıldı. Deneklerden fazladan alınan bir kuru tüp kan 4000 rpm de 10 dakika santrifuj

edilerek serum örnekleri ayrıldı. -80 °C’de saklanan serum örneklerinden visfatin, fetuin A ve eotaksin düzeyleri ticari kitler kullanılarak ELİSA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) yöntemi ile ölçüldü.

### **3.3.3. İnsülin Direncinin Hesaplanması**

Açlık glukoz ve insülin değerleri ölçülen hasta ve kontrol grubu bireylerin insülin direnci, Homeostasis model assesment (HOMA) insülin direnci (IR) indeksine göre hesaplandı.

### **3.3.4. Visfatin Tayini**

Serum visfatin düzeyleri “SunRed Human Visfatin ELISA” kiti kullanılarak Sandwich ELISA immün yöntemi ile çalışıldı.

#### **Visfatin Reaktifleri**

1. 0.5ml standart (human visfatin) (12ng/ml)
2. 3ml standart seyrelme solüsyonu
3. Antikor kaplı mikroelisa stripleri (her biri 12 kuyucuklu 8 adet strip)
4. 6ml streptavidin-HRP (Horse Radish Peroxidase) solüsyonu
5. 20ml 30x yıkama solüsyonu
6. 1ml biotinli human visfatin antikor (VF-Ab) solüsyonu
7. 6ml kromojen A solüsyonu
8. 6ml kromojen B solüsyonu
9. 6ml durdurma solüsyonu

#### **Visfatin Reaktiflerinin Hazırlanması**

Analiz öncesi 2-8 °C’de tutulan reaktifler çalışmaya başlamadan önce 30 dakikasüreyle oda ısısında bekletildi. 30 kat konsantre yıkama solüsyonu 600ml distile su ile sulandırıldı. Visfatin standardı kullanımdan önce seyreltilerek 6.4ng/ml, 3.2ng/ml, 1.6ng/ml, 0.8ng/ml ve 0.4ng/ml olmak üzere 5 ayrı konsantrasyonda standartlar hazırlandı (tablo 1).

Tablo 1. Visfatin Standartları		
6.4ng/ml	5 nolu standart	120µl orjinal standart+120µl seyrelme solüsyonu
3.2ng/ml	4 nolu standart	120µl 5 nolu standart +120µl seyrelme solüsyonu
1.6ng/ml	3 nolu standart	120µl 4 nolu standart +120µl seyrelme solüsyonu
0.8ng/ml	2 nolu standart	120µl 3 nolu standart +120µl seyrelme solüsyonu
0.4ng/ml	1 nolu standart	120µl 2 nolu standart +120µl seyrelme solüsyonu

### Deney Prosedürü

1. Dondurularak saklanmış hasta serumları oda ısısına getirildi. Çözünmesi tamamlandıktan sonra santrifüj edildi.
2. Plakalar hazırlandıktan sonra örnek enjeksiyonuna geçildi.
3. Plakadaki kör kuyucuğuna sadece kromojen A solüsyonu, kromojen B solüsyonu ve durdurma solüsyonu kondu. Bu kuyucuğa örnek, biotinli visfatin antikör solüsyonu ve streptavidin-HRP konmadı. Diğer işlem basamakları diğerleriyle tamamen aynıdır.
4. Standart kuyucuklara 50µl standart ve 50µl streptavidin-HRP kondu.
5. Test kuyucuklarına 40µl örnek ve ardından 10µl VF-Ab ile 50µl streptavidin-HRP kondu. Üzeri kapatılarak 37 °C de 60 dakika inkübasyona bırakıldı.
6. Tüm kuyucuklar yıkama solüsyonu ile 5 defa yıkandı.
7. Her kuyucuğa 50µl kromojen A solüsyonu, ardından 50µl kromojen B solüsyonu kondu. Hafifçe sallayarak ışısız ortamda 37 °C de 10 dakika inkübasyona bırakıldı.
8. İnkübasyondan sonra reaksiyonu durdurmak için her kuyucuğa 50µl durdurma solüsyonu kondu (mavi olan renk hızla sarıya döndü).
9. Durdurma solüsyonu konduktan itibaren 15 dak. içinde boş kuyu sıfır kabul edilerek 450 nm dalgaboyunda optik dansite (OD) ölçüldü.

### 3.3.5. Fetuin A Tayini

Serum fetuin A düzeyleri “SunRed Human Fetuin A (FETU-A) ELISA” kiti kullanılarak Sandwich ELISA immün yöntemi ile çalışıldı.

### Fetuin A Reaktifleri

1. 0.5ml standart (human Fetuin A) (2400mg/L)
2. 3ml standart seyrelme solüsyonu
3. Antikor kaplı mikroelisa stripleri (her biri 12 kuyucuklu 8 adet strip)
4. 6ml streptavidin-HRP (Horse Radish Peroxidase) solüsyonu
5. 20ml 30x yıkama solüsyonu
6. 1ml biotinli human Fetuin A antikor (FETU-A Ab) solüsyonu
7. 6ml kromojen A solüsyonu
8. 6ml kromojen B solüsyonu
9. 6ml durdurma solüsyonu

### Fetuin A Reaktiflerinin Hazırlanması

Analiz öncesi 2-8 °C’de tutulan reaktifler çalışmaya başlamadan önce 30 dakika süreyle oda ısısında bekletildi. 30 kat konsantre yıkama solüsyonu 600ml distile su ile sulandırıldı. Fetuin A standardı kullanımdan önce seyreltilerek 1200mg/L, 600mg/L, 300mg/L, 150mg/L ve 75mg/ml olmak üzere 5 ayrı konsantrasyonda standartlar hazırlandı (tablo 2).

Konsantrasyon	Standart	Hazırlama Solüsyonu
1200mg/L	5 nolu standart	120µl orjinal standart+120µl seyrelme solüsyonu
600mg/L	4 nolu standart	120µl 5 nolu standart +120µl seyrelme solüsyonu
300mg/L	3 nolu standart	120µl 4 nolu standart +120µl seyrelme solüsyonu
150mg/L	2 nolu standart	120µl 3 nolu standart +120µl seyrelme solüsyonu
75mg/L	1 nolu standart	120µl 2 nolu standart +120µl seyrelme solüsyonu

### Deney Prosedürü

1. Dondurularak saklanmış hasta serumları oda ısısına getirildi. Çözünmesi tamamlandıktan sonra santrifüj edildi.
2. Plakalar hazırlandıktan sonra örnek enjeksiyonuna geçildi.

3. Plakadaki kör kuyucuğuna sadece kromojen A solüsyonu, kromojen B solüsyonu ve durdurma solüsyonu kondu. Bu kuyucuğa örnek, biotinli FETU-A Ab solüsyonu ve streptavidin-HRP konmadı.
4. Standart kuyucuklara 50µl standart, 50µl streptavidin-HRP kondu.
5. Test kuyucuklarına 40µl örnek ve ardından 10µl FETU-A Ab ile 50µl streptavidin-HRP kondu ve üzeri kapatılarak 37 °C de 60 dakika inkübasyona bırakıldı.
6. Tüm kuyucuklar yıkama solüsyonu ile 5 defa yıkandı.
7. Her kuyucuğa 50µl kromojen A solüsyonu ardından 50µl kromojen B solüsyonu kondu ve hafifçe sallayarak ışıksız ortamda 37 °C de 10 dakika inkübasyona bırakıldı.
8. İnkübasyondan sonra reaksiyonu durdurmak için her kuyucuğa 50µl durdurma solüsyonu kondu (mavi olan renk hızla sarıya döndü).
9. Durdurma solüsyonu konduktan itibaren 15 dak. içinde boş kuyu sıfır kabul edilerek 450 nm dalgaboyunda optik dansite (OD) ölçüldü.

### **3.3.6. Eotaksin (CCL11) Tayini**

Eotaksin düzeyleri “Eastbiopharm Human Eotaksin (CCL11) ELISA” kiti kullanılarak serumdan Sandwich ELISA immün yöntemi ile çalışıldı.

#### **Eotaksin (CCL11) Reaktifleri**

1. 0.5ml standart (human Eotaksin) (960ng/L)
2. 3ml standart seyrelme solüsyonu
3. Antikor kaplı mikroelisa stripleri (her biri 12 kuyucuklu 8 adet strip)
4. 6ml streptavidin-HRP (Horse Radish Peroxidase) solüsyonu
5. 20ml 30x yıkama solüsyonu
6. 1ml biotinli Anti CCL11 antikor solüsyonu
7. 6ml kromojen A solüsyonu
8. 6ml kromojen B solüsyonu
9. 6ml durdurma solüsyonu

### Eotaksin (CCL11) Reaktiflerinin Hazırlanması

Analiz öncesi 2-8 °C’de tutulan reaktifler çalışmaya başlamadan önce 30 dakika süreyle oda ısısında bekletildi. 30 kat konsantrite yıkama solüsyonu 600ml distile su ile sulandırıldı. Eotaksin standardı kullanımdan önce seyreltilerek 480ng/L, 240ng/L, 120ng/L, 60ng/L ve 30ng/L olmak üzere 5 ayrı konsantrasyonda standartlar hazırlandı (tablo 3).

Konsantrasyon	Standart	Hazırlama Yöntemi
480ng/L	5 nolu standart	120µl orjinal standart+120µl seyrelme solüsyonu
240ng/L	4 nolu standart	120µl 5 nolu standart +120µl seyrelme solüsyonu
120ng/L	3 nolu standart	120µl 4 nolu standart +120µl seyrelme solüsyonu
60ng/L	2 nolu standart	120µl 3 nolu standart +120µl seyrelme solüsyonu
30ng/L	1 nolu standart	120µl 2 nolu standart +120µl seyrelme solüsyonu

### Deney Prosedürü

1. Dondurularak saklanmış hasta serumları oda ısısına getirildi. Çözünmesi tamamlandıktan sonra santrifüj edildi.
2. Plakalar hazırlandıktan sonra örnek enjeksiyonuna geçildi.
3. Plakadaki kör kuyucuğuna sadece kromojen A solüsyonu, kromojen B solüsyonu ve durdurma solüsyonu kondu. Bu kuyucuğa örnek, biotinli Anti CCL11 antikor solüsyonu ve streptavidin-HRP konmadı.
4. Standart kuyucuklara 50µl standart, 50µl streptavidin-HRP kondu.
5. Test kuyucuklarına 40µl örnek ve ardından 10µl CCL11 antikor ile 50µl streptavidin-HRP kondu ve üzeri kapatılarak 37 °C de 60 dakika inkübasyona bırakıldı.
6. Tüm kuyucuklar yıkama solüsyonu ile 5 defa yıkandı.
7. Her kuyucuğa 50µl kromojen solüsyonu A ardından 50µl kromojen solüsyonu B kondu. Hafifçe sallayarak ışısız ortamda 37 °C de 10 dakika inkübasyona bırakıldı.

8. İnkübasyondan sonra reaksiyonu durdurmak için her kuyucuğa 50µl durdurma solüsyonu kondu (mavi olan renk hızla sarıya döner).
9. Durdurma solüsyonu konduktan itibaren 10 dak. içinde boş kuyu sıfır kabul edilerek 450 nm dalgaboyunda optik dansite (OD) ölçüldü.

### **3.3.7. İstatistiksel Analiz**

Çalışma kapsamında hasta ve kontrol grubundan elde edilen verilerin kaydında Microsoft Excel, istatistiksel analizlerinde ise SPSS (18. versiyon) istatistik programları kullanıldı. Verilerin analizinde, iki bağımsız gurubun ortalamalarını karşılaştırmak için kullanılan nonparametrik testlerden Mann Whitney U testi kullanıldı. Visfatin, fetuin A ve eotaksin değerlerinin insülin direnci, vücut yağ oranı, vücut kütle indeksi, insülin ve glukoz düzeyi ile ilişkilerini incelemek için, Sperman's korelasyon analizi uygulandı. İstatistiksel incelemeler ve grafikler ile histogramlar güncel SPSS programı yüklenmiş bilgisayar ortamında gerçekleştirildi. Sonuçlar, aritmetiksel ortalama±standart sapma şeklinde ifade edildi ve karşılaştırmalardan elde edilen p değerleri %5'ten küçük ( $p<0.05$ ) ise önemli, %5'ten büyük ise önemsiz olarak değerlendirildi.

### **3.4. Bulgular**

#### **3.4.1. Hasta Bilgileri**

Çalışmaya alınan hasta ve kontrollerin fiziksel ve biyokimyasal parametreleri tablo 4, 5, 6 ve 7 de gösterilmektedir.





Tablo 4. Obez Diyabetik Hastaların Fiziksel ve Biyokimyasal Parametreleri

Hasta No	Yaş (yıl)	Boy (cm)	Kilo (kg)	BMI (kg/m <sup>2</sup> )	BUN (mg/dl)	Kreatinin (mg/dl)	AST (U/L)	ALT (U/L)	Glukoz (mg/dl)	HbA1C (%)	İnsülin (µU/ml)	HOMA-IR	TG (mg/dl)	Total Kolesterol (mg/dl)	HDL-K (mg/dl)	LDL-K (mg/dl)
1	64	176	81	26,2	20	1,0	24	30	140	6,7	15	5,18	117	193	39	131
2	70	170	80	27,7	12	0,9	21	27	96	6,5	7,5	1,77	93	172	42	105
3	73	165	75	27,6	21	0,9	13	13	119	5,9	21	6,17	189	196	26	132
4	47	183	92	27,5	17	0,8	20	24	129	6,3	22	7	182	199	21	141
5	58	180	85	26,2	18	0,9	27	52	146	8,0	1	,36	81	212	42	154
6	65	173	82	27,4	18	0,8	32	26	169	6,8	7,2	3	134	231	45	160
7	70	155	68	28,3	14	0,7	26	36	135	6,1	5	1,66	120	192	26	132
8	48	188	98	27,7	10	0,8	23	57	116	8,6	23	6,58	51	212	38	164
9	62	158	73	29,2	8	0,7	14	9	177	5,7	4,7	2,05	80	186	47	113
10	83	150	60	26,7	17	0,9	33	31	119	7,2	12,3	3,61	124	167	28	114
11	74	160	70	27,3	18	0,7	14	4	113	7,3	3,8	1,06	81	208	67	126
12	64	155	68	28,3	16	0,5	18	21	124	5,9	11,1	3,39	380	241	24	141
13	61	162	75	28,6	14	0,9	16	17	153	8,3	12	4,53	133	193	30	136
14	59	176	107	34,5	16	1,1	29	37	165	8,2	19	7,74	148	205	25	150
15	61	168	111	39,3	22	1,1	18	29	118	5,8	19	5,53	171	182	22	113
16	55	168	100	35,4	9	0,8	18	18	119	6,2	34	9,99	116	245	50	172
17	50	168	90	31,9	10	0,8	48	87	182	8,8	12	5,39	62	170	43	105
18	54	158	80	32,1	9	0,7	14	21	160	7,8	13	5,13	242	218	31	139
19	54	155	85	35,4	13	0,6	23	29	148	7,4	29,6	10,81	461	245	30	123
20	79	160	95	37,1	30	1,1	21	14	99	5,3	11,4	2,78	162	150	33	84
21	66	156	80	32,9	20	0,8	10	10	157	7,0	9	3,48	84	195	24	154
22	60	160	95	37,1	14	0,6	12	11	150	6,5	19	7,03	250	235	28	158
23	60	154	74	31,2	9	0,6	21	26	131	6,5	28,8	9,31	167	223	53	136
24	65	172	92	31,1	9	0,7	38	51	164	9,1	23,4	9,47	124	310	26	260

Tablo 5. Obez Kontrollerin Fiziksel ve Biyokimyasal Parametreleri

Hasta No	Yaş (yıl)	Boy (cm)	Kilo (kg)	BMI (kg/m <sup>2</sup> )	BUN (mg/dl)	Kreatinin (mg/dl)	AST (U/L)	ALT (U/L)	Glukoz (mg/dl)	HbA1C (%)	İnsülin (µU/ml)	HOMA-IR	TG (mg/dl)	Total Kolesterol (mg/dl)	HDL-K (mg/dl)	LDL-K (mg/dl)
1	61	181	100	30,5	10	0,7	15	24	95	5,6	12,2	2,86	204	194	35	118
2	53	193	126	33,8	13	1,1	18	21	102	5,1	20,9	5,26	92	185	24	143
3	57	172	91	30,8	15	0,9	15	26	106	5,5	18,5	4,84	140	170	32	110
4	51	165	106	38,9	7	0,8	24	30	120	5,6	21,9	6,48	142	250	42	170
5	64	169	87	30,5	23	0,7	16	21	97	4,2	11,4	2,73	244	204	33	122
6	60	174	76	25,1	30	0,8	23	16	104	5,3	9,2	2,36	300	248	39	149
7	48	170	75	25,9	23	0,7	14	15	88	4,8	10,2	2,21	104	188	31	136
8	58	170	77	26,6	46	0,8	28	27	89	6,0	11	2,41	46	141	33	98
9	64	173	78	26,1	12	0,8	23	25	109	5,3	34,5	9,28	97	210	56	134
10	59	169	77	26,9	10	0,6	12	11	96	5,6	15	3,55	66	175	39	123
11	63	159	65	25,7	11	0,8	18	15	101	5,3	11,2	2,79	120	174	43	107

Tablo 6. Obez Olmayan Diyabetik Hastaların Fiziksel ve Biyokimyasal Parametreleri

Hasta No	Yaş (yıl)	Boy (cm)	Kilo (kg)	BMI (kg/m <sup>2</sup> )	BUN (mg/dl)	Kreatinin (mg/dl)	AST (U/L)	ALT (U/L)	Glukoz (mg/dl)	HbA1C (%)	İnsülin (µU/ml)	HOMA-IR	TG (mg/dl)	Total Kolesterol (mg/dl)	HDL-K (mg/dl)	LDL-K (mg/dl)
1	55	170	71	24,6	13	0,8	12	12	162	7,2	7,9	3,16	119	207	35	148
2	73	168	68	24,1	14	0,9	21	23	128	6,4	3,4	1,07	106	128	26	80
3	61	172	70	23,7	16	0,8	22	29	134	6,5	11	3,63	144	207	30	148
4	53	165	57	20,9	8	0,6	22	9	181	8,6	6,2	2,77	262	204	27	112
5	63	160	55	21,5	12	0,5	17	15	101	5,8	5,9	1,47	129	181	34	122
6	56	150	47	20,9	12	0,6	16	15	146	6,5	4,1	1,47	103	240	32	188

Tablo 7. Obez Olmayan Kontrollerin Fiziksel ve Biyokimyasal Parametreleri

Hasta No	Yaş (yıl)	Boy (cm)	Kilo (kg)	BMI (kg/m <sup>2</sup> )	BUN (mg/dl)	Kreatinin (mg/dl)	AST (U/L)	ALT (U/L)	Glukoz (mg/dl)	HbA1C (%)	İnsülin (µU/ml)	HOMA-IR	TG (mg/dl)	Total Kolesterol (mg/dl)	HDL-K (mg/dl)	LDL-K (mg/dl)
1	55	178	75	23,7	11	1,0	18	17	102	5,2	8,1	2,04	97	225	36	153
2	49	182	80	24,2	12	1,0	20	13	89	5,3	7,4	1,62	105	205	35	149
3	53	164	60	22,3	10	0,7	20	21	88	5,2	11,4	2,47	82	232	54	163
4	62	170	61	21,1	9	0,7	20	18	96	4,4	13	3,08	94	180	36	125
5	54	165	68	25	12	0,7	14	11	89	5,2	8,7	1,91	137	226	34	162
6	63	174	70	23,1	20	0,6	34	48	91	4,7	10,2	2,29	94	128	42	66
7	58	160	62	24,2	12	0,6	15	9	100	5,4	14,5	3,58	73	186	48	124
8	65	165	65	23,9	21	0,7	15	14	105	5,3	7,8	2,02	92	196	33	144
9	62	158	50	20	26	0,6	16	15	82	5,1	10,8	2,18	39	128	48	72

### 3.4.2. Hasta ve Kontrollerin Fiziksel Özellikleri

Hasta ve kontrol grupların fiziksel özelliklerine ait ortalama değerler tablo 8’de özetlenmiştir. Obez diyabetik 24 olgu, obez olmayan diyabetik 6 olgu, obez kontrol 11 olgu ve obez olmayan kontrol 9 olgu yaş, boy, kilo ve BMI açısından karşılaştırıldı. Her iki gruba ait hasta ve bunların kontrolleri yaş, boy, kilo ve BMI bakımından birbirlerine yakın ve bu parametreler bakımından gruplar arasında önemli farklılık bulunmadı.

Tablo 8. Hasta ve Kontrollerin Ortalama Yaş(yıl), Boy(cm), Kilo(kg) ve BMI(kg/m<sup>2</sup>) Değerleri (ORT±S.D).

	Obez Diyabetik Hasta	Obez Kontrol	Obez Olmayan Diyabetik Hasta	Obez Olmayan Kontrol
Yaş	62,58±9,16	58,00±5,37	60,16±7,33	57,88±5,44
Boy	165,41±10,19	172,27±8,77	164,16±8,1	168,44±8,15
Kilo	84,00±12,93	87,09±17,59	61,33±9,77	65,66±8,87
BMI	30,69±3,95	29,17±4,27	22,60±1,68	23,05±1,61

### 3.4.3. Hasta ve Kontrollerin Kan Glukozu ve İnsülin ile İlişkili

#### Parametreleri

Hasta ve kontrol gruplarının kan glukozu ve insülin ile ilişkili parametrelerine ait ortalama değerler tablo 9’da gösterilmiştir.

Açlık kan glukoz düzeyi, obez diyabetik hastalarda  $138,70 \pm 24,14$  mg/dl, obez olmayan diyabetik hastalarda  $142 \pm 27,84$  mg/dl olarak ölçüldü. Her iki hasta grubunda da oral hipoglisemik ilaç kullanmalarına rağmen açlık kan glukoz düzeyi kontrollere göre önemli ölçüde yüksek bulundu ( $p < 0.001$ ,  $p < 0.05$ ), (şekil 1).

Serum açlık insülin düzeyleri obezlerde hem diyabetik hem de kontrol gruplarında, obez olmayanlara göre önemli derecede yüksek bulundu (tablo 9). Gruplar kendi aralarında karşılaştırıldığında ise her iki grupta da kontrollerin hastalara oranla yüksek insülin seviyesine sahip oldukları belirlendi. Bu fark obez grupta istatistiksel olarak önemli değilken, obez olmayan grupta istatistiksel olarak önemli bulundu ( $p < 0.05$ ).

HbA1c değerleri, her iki hasta grubunda da kontrollerine oranla yüksek olup, aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $P < 0.001$ ) (tablo 9 ve şekil 3).

HOMA-IR bakımından hastalarla kendi kontrolleri arasında önemli bir farklılık bulunmazken, hem obez diyabetik hastalarda hem de obez diyabetik kontrollerde obez olmayan hasta ve kontrollere oranla yüksek olup, aralarındaki fark istatistiksel olarak önemli bulundu ( $p < 0.05$ ), (tablo 9 ve şekil 4).

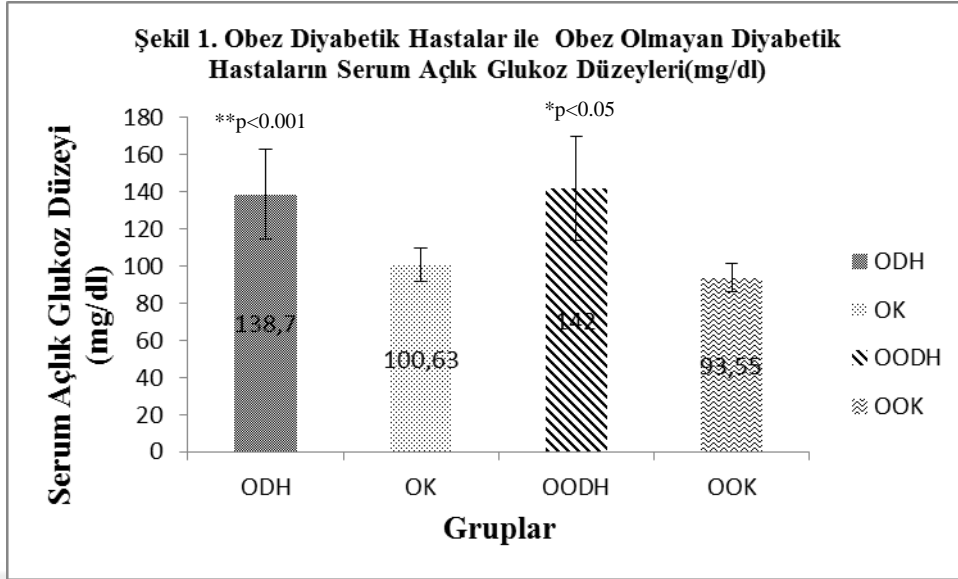
Tedavi alan obez diyabetik hastalar, obez olmayan diyabetik hastalar ile karşılaştırıldığında, serum insülin ve HOMA-IR değerleri yüksek ve aralarında fark istatistiksel olarak önemli bulundu ( $p < 0.05$ ). Kan glukoz düzeyi ise obez olmayan diyabetiklere oranla düşük bulundu. Ancak aralarındaki fark istatistiksel olarak önemli değildi. HbA1c bakımından ise hasta grupları arasında önemli farklılık bulunmadı.

Obez diyabetik hastalarda insülin düzeyi ile total kolesterol ve trigliserit seviyeleri arasında pozitif önemli bir korelasyon belirlendi. Ayrıca, BMI ile HOMA-IR arasında da önemli pozitif bir korelasyon belirlendi. Obez kontrollerde açlık kan

glukoza, insülin ve HOMA-IR değerleri ile visfatin arasında pozitif önemli bir korelasyon belirlendi ( $p<0,05$ ). Obez olmayan diyabetik hastalarda serum açlık glukoz ve HbA1c değerleri ile eotaksin arasında tersine önemli bir korelasyon belirlendi ( $p<0.001$  ve  $p<0.05$ ). Obez olmayan kontrollerde hem serum açlık insülin düzeyi ve HOMA-IR değerleriyle fetuin A seviyeleri arasında hem de HOMA-IR ile visfatin arasında pozitif önemli bir korelasyon belirlendi ( $p<0.001$  ve  $p<0.05$ ). Ayrıca, serum açlık insülin düzeyi ve HOMA-IR değerleriyle HDL kolesterol düzeyi arasında da pozitif önemli bir korelasyon belirlendi ( $p<0,05$ ).

Tablo 9. Hasta ve Kontrollerin Kan Glukozu ve İnsülin ile İlişkili Parametreleri (ORT±S.D)

	Obez Diyabetik Hasta	Obez Kontrol	Obez Olmayan Diyabetik Hasta	Obez Olmayan Kontrol
Serum Açlık Glukozu (mg/dl)	138,70±24,14	100,63±9,21	142,00±27,84	93,55±7,60
Serum Açlık İnsülini (µU/ml)	15,15±8,77	16,00±7,56	6,41±2,75	10,21±2,45
HbA1c (%)	6,99±1,07	5,30±0,47	6,83±0,97	5,08±0,32
HOMA-IR	5,12±2,94	4,07±2,21	2,26±1,05	2,35±0,61



ODH: Obez diyabetik hasta

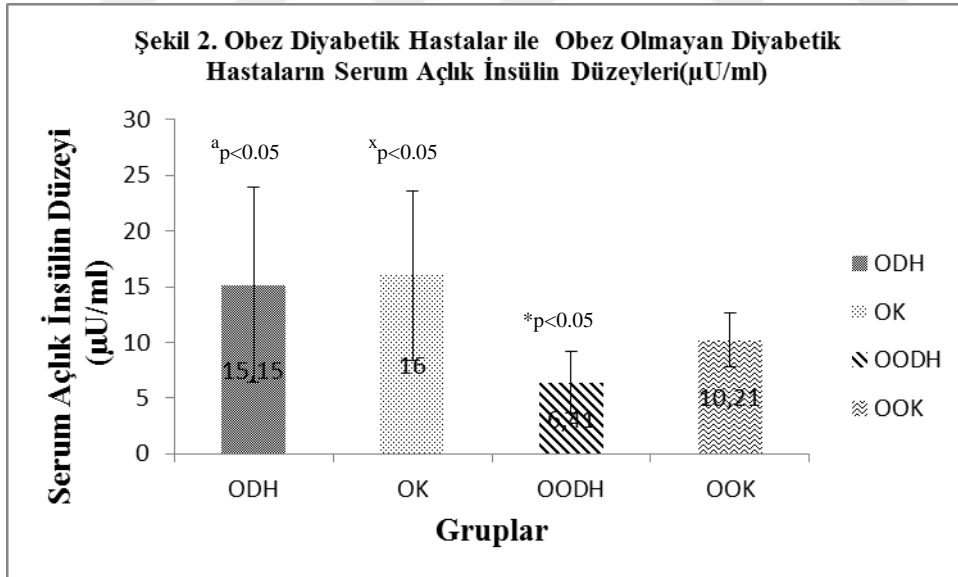
OK: Obez kontrol

OODH: Obez olmayan diyabetik hasta

OOK: Obez olmayan kontrol

\* Hastalar kendi kontrolleri ile karşılaştırıldığında,  $p<0.05$

\*\* Hastalar kendi kontrolleri ile karşılaştırıldığında,  $p<0.001$



ODH: Obez diyabetik hasta

OK: Obez kontrol

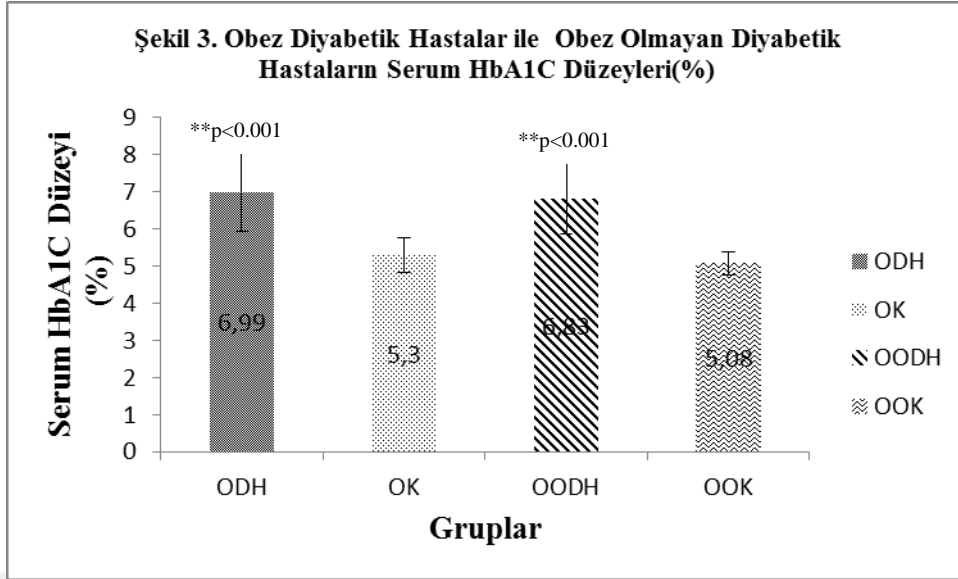
OODH: Obez olmayan diyabetik hasta

OOK: Obez olmayan kontrol

\* Hastalar kendi kontrolleri ile karşılaştırıldığında,  $p<0.05$

<sup>a</sup> Hastalar birbirleriyle karşılaştırıldığında,  $p<0.05$

<sup>x</sup> Kontroller birbirleriyle karşılaştırıldığında,  $p<0.05$



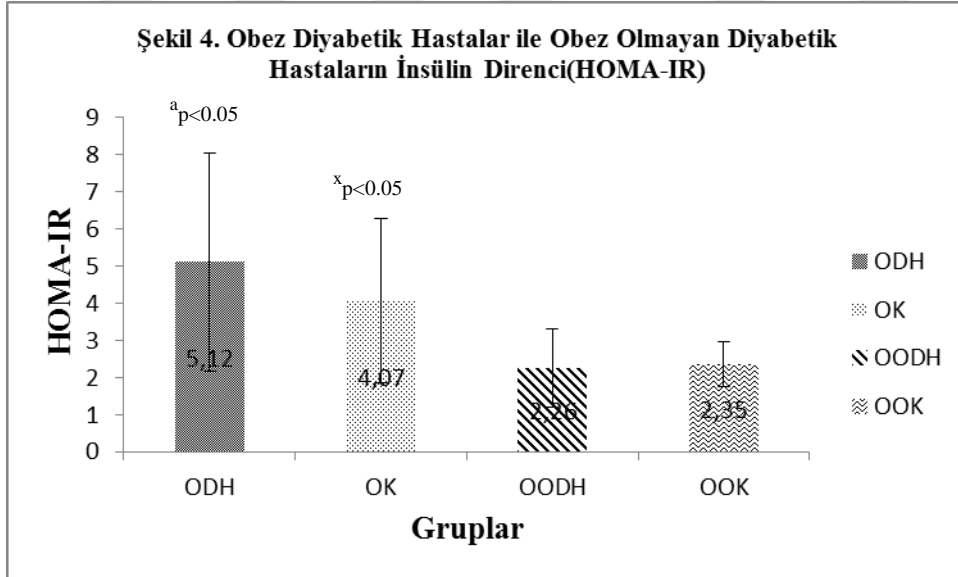
ODH: Obez diyabetik hasta

OK: Obez kontrol

OODH: Obez olmayan diyabetik hasta

OOK: Obez olmayan kontrol

\*\* Hastalar kendi kontrolleri ile karşılaştırıldığında,  $p<0.001$



ODH: Obez diyabetik hasta

OK: Obez kontrol

OODH: Obez olmayan diyabetik hasta

OOK: Obez olmayan kontrol

<sup>a</sup> Hastalar birbirleriyle karşılaştırıldığında,  $p<0.05$

<sup>x</sup> Kontroller birbirleriyle karşılaştırıldığında,  $p<0.05$



### 3.4.4. Hasta ve Kontrollerin Lipit Parametreleri

Hasta ve kontrollerin lipit parametrelerine ait ortalama değerler tablo 10'da gösterilmiştir

Serum TG düzeyleri tüm gruplarda normal sınırlar içerisinde ve hem obez diyabetiklerde hem de obez olmayan diyabetiklerde kontrollerine oranla yüksek bulundu. Obez diyabetiklerde hasta ve kontrolleri arasındaki bu fark istatistiksel olarak önemli bulunmazken, obez olmayan hastalarda ( $143,83\pm 59,83$ ) kontrollerine ( $90,33\pm 26,15$ ) göre önemli derecede yüksek bulundu ( $p<0.05$ ), (tablo 10, şekil 5).

Serum total kolesterol düzeyleri hem diyabetik hastalarda hemde bunların kontrollerinde normal sınırlar içerisinde bulundu. Ancak, her iki hasta grubunda da kontrollerine oranla yüksek bulunmakla birlikte aradaki fark istatistiksel olarak önemli bulunmadı (tablo 10, şekil 6).

Serum HDL kolesterol düzeyi hasta gruplarında hem referans değerlere hemde kontrollerine göre düşük bulundu. Obez diyabetik hastalarda  $35,00\pm 11,65$ , obez kontrollerde  $37,00\pm 8,34$ , obez olmayan diyabetik hastalarda  $30,66\pm 3,66$ , obez olmayan kontrollerde ise  $40,66\pm 7,63$  olarak bulundu. Serum HDL kolesterol düzeyi bakımından obez diyabetik hastalarla kontrolleri arasındaki fark önemli değilken, obez olmayan diyabetik hastalarda kontrollerine göre önemli derecede düşük bulundu ( $p<0.05$ ) (şekil 7).

Serum LDL kolesterol tüm gruplarda referans değerler içerisinde olup, her iki diyabetik hasta grubunda da kontrollerine göre yüksek bulundu. Ancak, hasta ve kontroller arasındaki fark istatistiksel olarak önemli bulunmadı (tablo 10, şekil 8)

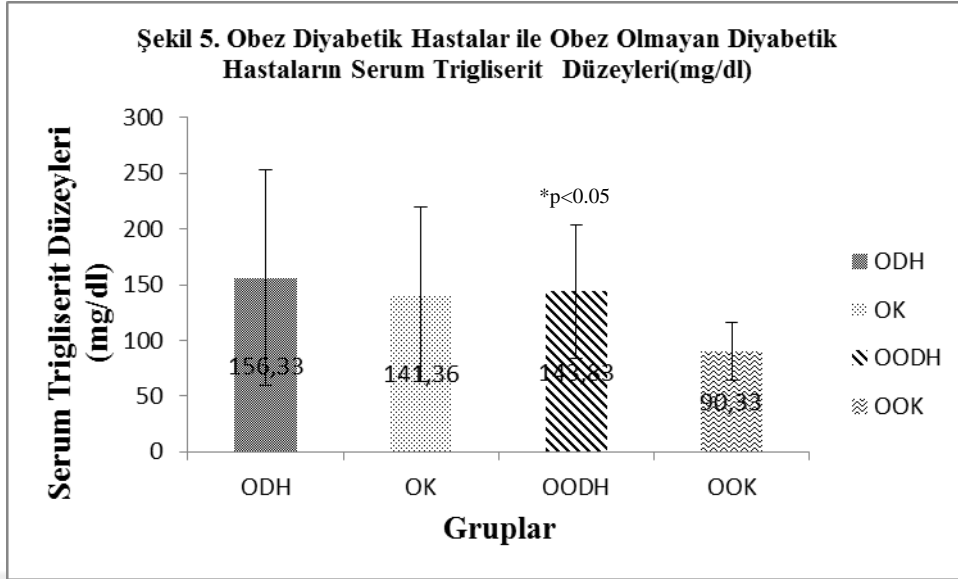
Her iki diyabetik hasta grubunda da serum total kolesterol, trigliserit ve LDL kolesterol düzeyleri kontrollerine oranla yüksek, HDL kolesterol düzeyi ise kontrollerine oranla düşük bulundu.

Obez diyabetik hastalarda, serum total kolesterol ve trigliserit değerleri ile serum insülin düzeyleri arasında pozitif önemli bir korelasyon belirlendi ( $p<0.05$ ).

Obez olmayan kontrollerde, serum HDL kolesterol düzeyleri ile insülin ve insülin direnci arasında da pozitif önemli bir korelasyon belirlendi.

Tablo 10. Hasta ve Kontrollerin Lipit Parametreleri(ORT±S.D)

	Obez Diyabetik Hasta	Obez Kontrol	Obez Olmayan Diyabetik Hasta	Obez Olmayan Kontrol
Trigliserit (mg/dl)	156,33±96,71	141,36±77,88	143,83±59,83	90,33±26,15
Total Kolesterol (mg/dl)	207,50±33,55	194,4±32,66	194,50±37,62	189,55±39,28
HDL Kolesterol (mg/dl)	35,00±11,65	37,00±8,34	30,66±3,66	40,66±7,63
LDL Kolesterol (mg/dl)	139,29±33,39	128,18±20,87	133,00±37	128,66±36,57



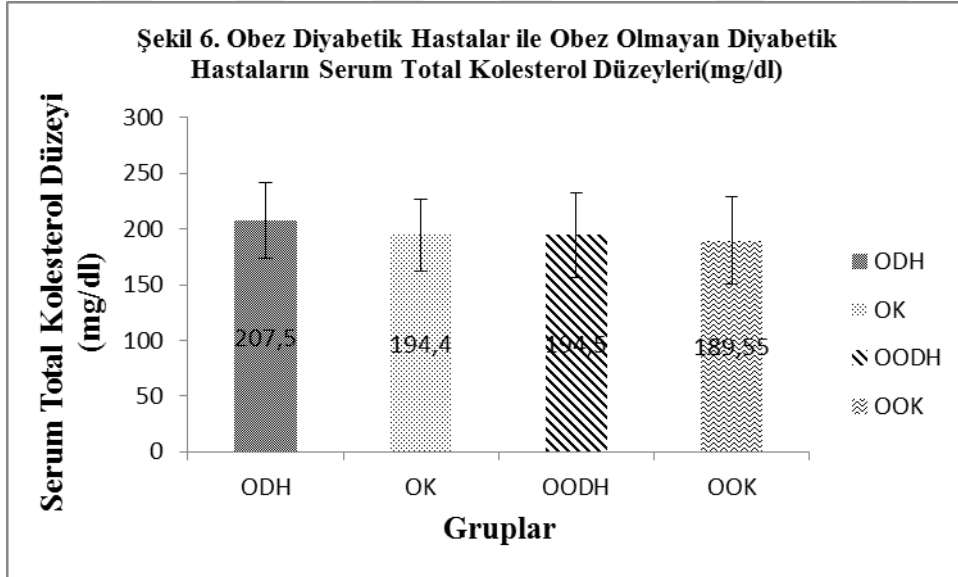
ODH: Obez diyabetik hasta

OK: Obez kontrol

OODH: Obez olmayan diyabetik hasta

OOK: Obez olmayan kontrol

\* Hastalar kendi kontrolleri ile karşılaştırıldığında,  $p<0.05$

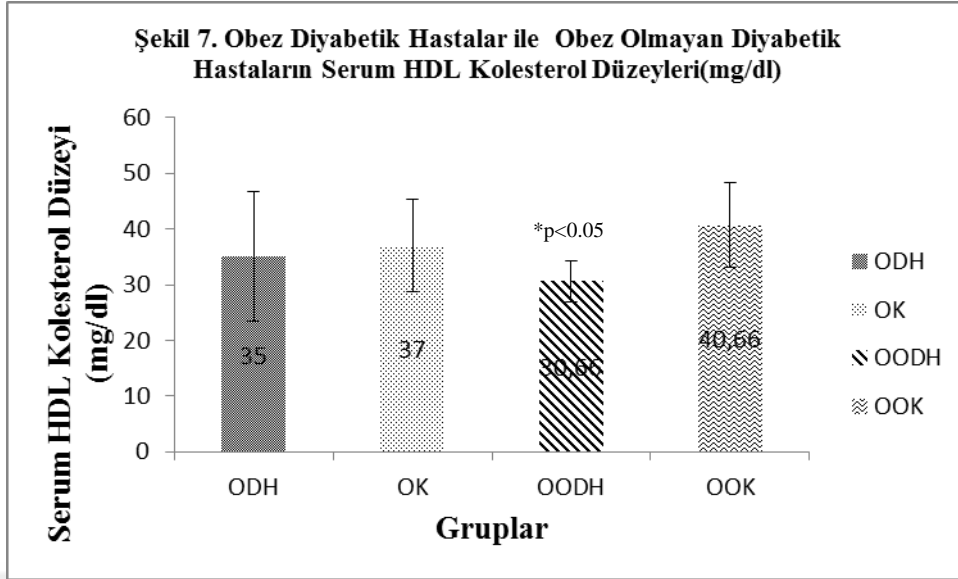


ODH: Obez diyabetik hasta

OK: Obez kontrol

OODH: Obez olmayan diyabetik hasta

OOK: Obez olmayan kontrol



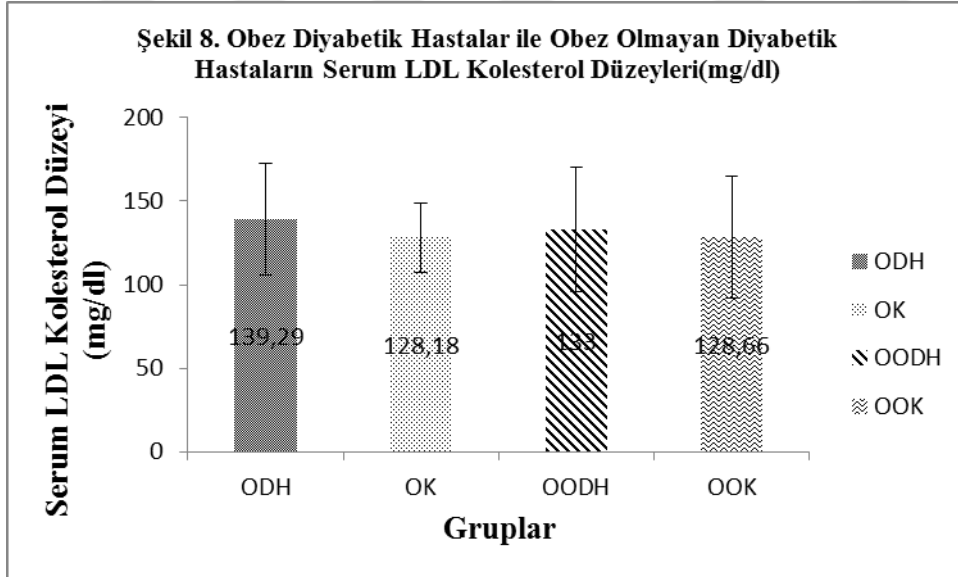
ODH: Obez diyabetik hasta

OK: Obez kontrol

OODH: Obez olmayan diyabetik hasta

OOK: Obez olmayan kontrol

\* Hastalar kendi kontrolleri ile karşılaştırıldığında,  $p<0.05$



ODH: Obez diyabetik hasta

OK: Obez kontrol

OODH: Obez olmayan diyabetik hasta

OOK: Obez olmayan kontrol

### 3.4.5. Hasta ve Kontrollerin Serum Visfatin, Eotaksin ve Fetuin A

#### Düzeyleri

Hasta ve kontrol gruplarına ait bireylerin serum visfatin, eotaksin ve fetuin A konsantrasyonları tablo 11, 12, 13 ve 14'te ortalama konsantrasyon değerleri ise tablo 14'te gösterilmektedir.

Tablo 11. Obez Diyabetik Hastaların Visfatin, Eotaksin ve Fetuin A Konsantrasyonları			
Hasta No	Visfatin (ng/ml)	Eotaksin (ng/L)	Fetuin A (mg/L)
1	12,7	123,1	304,8
2	12,6	270,8	261,8
3	10,5	187,5	294,6
4	12,6	146,8	305
5	20,2	169,2	282,8
6	10,1	165,1	262,9
7	25,4	150	262,9
8	13,1	213,8	350,2
9	11,3	65,6	291,3
10	12,9	206,3	287
11	12,6	127,1	285,4
12	12,8	280,5	312,6
13	11,8	156,1	159,4
14	26,6	488,2	258,2
15	22,1	167,2	287
16	5,8	250,6	316,6
17	21,8	69,5	96,7
18	21,3	233,3	259,8
19	22,8	234,2	331,3
20	21,8	126,2	196,9
21	21,9	105,7	195,4
22	21,6	136,5	161,8
23	22,7	203,4	275
24	22,6	80,2	276,3

Hasta No	Visfatin (ng/ml)	Eotaksin (ng/L)	Fetuin A (mg/L)
1	15,4	58,8	184,9
2	20,3	156,6	175,3
3	25,2	104,3	256,1
4	18,6	101,8	259,2
5	17,5	98,9	367,3
6	2,7	68,5	171,9
7	2,6	90,3	193,3
8	2,5	67,5	170,3
9	10,6	85,7	280,6
10	2,9	76,6	274,8
11	7,9	87,6	322,4

Hasta No	Visfatin (ng/ml)	Eotaksin (ng/L)	Fetuin-A (mg/L)
1	12	145,9	168,2
2	20,6	185,5	254,8
3	21,7	163,7	289,8
4	11,9	75,1	241,3
5	15,5	466,3	492,6
6	12,5	91,4	184,4

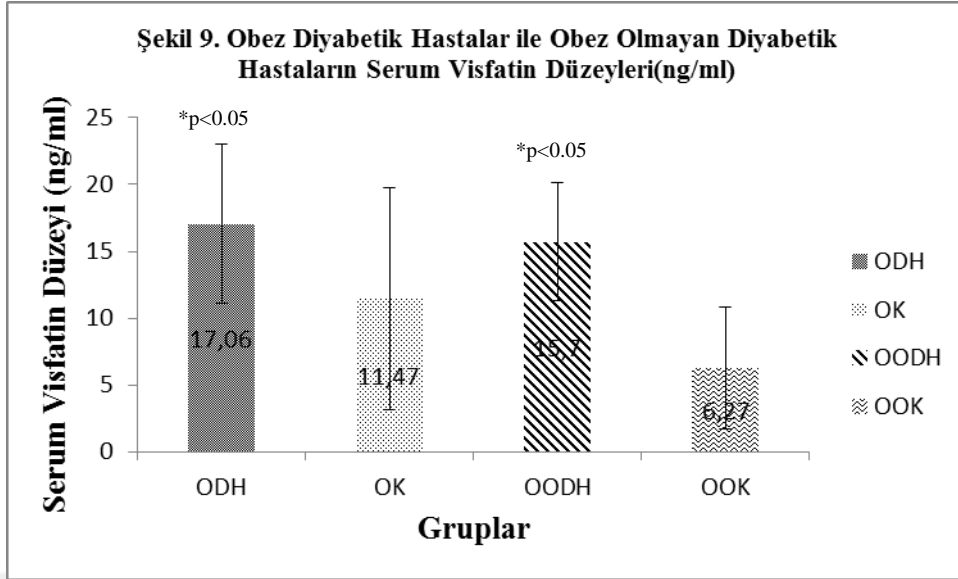
Hasta No	Visfatin (ng/ml)	Eotaksin (ng/L)	Fetuin A (mg/L)
1	7,3	66,1	298,9
2	2,8	87,2	295,9
3	7,4	98,2	312,3
4	13,9	76,8	328,4
5	2	95,7	299,1
6	13,4	73,9	228,3
7	3,5	75,2	360,7
8	2,7	83,7	255,2
9	3,5	74,7	303,5

Tablo 15. Hasta ve Kontrollerin Visfatin, Eotaksin ve Fetuin A Konsantrasyonları (ORT±S.D)

	Obez Diyabetik Hasta	Obez Kontrol	Obez Olmayan Diyabetik Hasta	Obez Olmayan Kontrol
Visfatin (ng/ml)	17,06±5,92	11,47±8,31	15,70±4,43	6,27±4,60
Eotaksin (ng/L)	181,57±88,73	90,60±26,45	187,98±142,75	81,27±10,72
Fetuin A (mg/L)	263,15±60,02	241,46±67,34	271,85±117,19	298,03±38,38

Serum visfatin düzeyleri, obez diyabetik hastalarda 17,06±5,92 ng/ml bunların kontrollerinde 11,47±8,31 ng/ml, obez olmayan diyabetiklerde 15,70±4,43 ng/ml bunların kontrollerinde ise 6,27±4,6 ng/ml olarak bulundu. Serum visfatin seviyeleri hem obez diyabetik hastalarda hem de obez olmayan diyabetik hastalarda kontrollerine göre önemli derecede yüksek bulundu ( $p<0.05$ ), (şekil 9). Visfatin seviyeleri obez diyabetik hastalarda obez olmayan diyabetiklere oranla yüksek bulunmasına rağmen aradaki fark istatistiksel olarak önemli bulunmadı. Benzer durum obez kontroller ile obez olmayan kontrollerde de gözlemlendi.

Obez ve obez olmayan diyabetik hastalar ile obez olmayan kontrollerde serum visfatin düzeyleriyle serum eotaksin ve fetuin A düzeyleri arasında herhangi bir korelasyon saptanmadı. Obez kontrollerde visfatin düzeyi ile eotaksin düzeyi arasında doğrusal önemli bir ilişki belirlendi ( $p<0.05$ ). Obez diyabetik hastalar ile bunların kontrollerinde serum visfatin düzeyi ile BMI arasında pozitif korelasyon ( $p<0.05$ ,  $p<0.001$ ) bulunurken, obez olmayan kontrollerde ise negatif korelasyon belirlendi ( $p<0.05$ ). Obez kontrollerde serum visfatin düzeyi ile serum açlık glukoz düzeyi, serum açlık insülin düzeyi ve HOMA-IR değerleri arasında pozitif korelasyon belirlendi ( $p<0.05$ ). Obez olmayan kontrollerde de visfatin seviyesi ile HOMA-IR arasında pozitif korelasyon belirlendi ( $p<0.05$ ). Tüm gruplarda, serum visfatin düzeyi ile HbA1c ve lipit parametreleri arasında herhangi bir ilişki saptanmadı.



ODH: Obez diyabetik hasta

OK: Obez kontrol

OODH: Obez olmayan diyabetik hasta

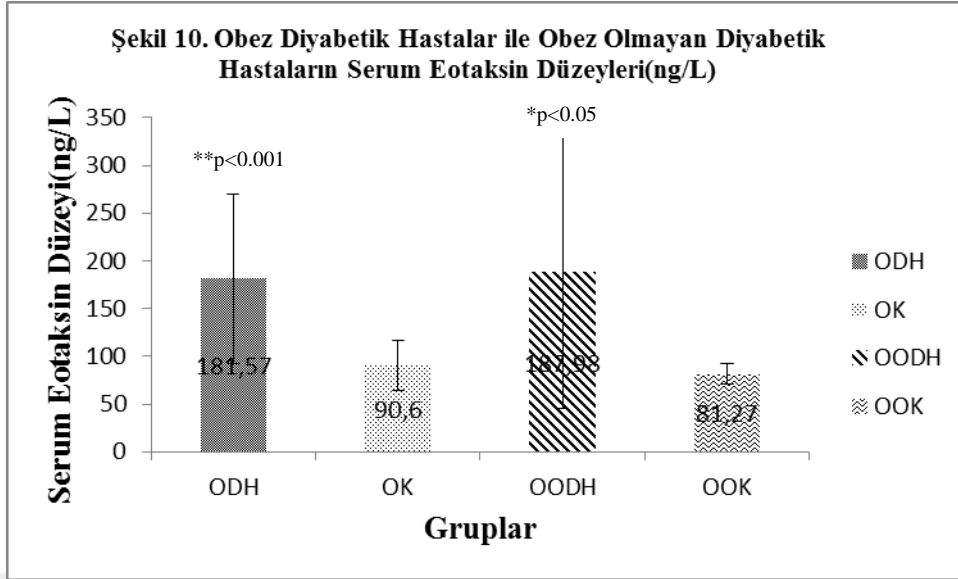
OOK: Obez olmayan kontrol

\* Hastalar kendi kontrolleri ile karşılaştırıldığında,  $p < 0.05$

Serum eotaksin düzeyleri, hem obez hem de obez olmayan diyabetik hastalarda kendi kontrolleriyle karşılaştırıldığında, önemli derecede yüksek bulundu ( $p < 0.001$ ,  $p < 0.05$ ) (tablo 15, şekil 10). Eotaksin düzeyleri obez olmayan diyabetiklerde obez diyabetiklere oranla yüksek bulundu ancak aradaki fark istatistiksel olarak önemli bulunmadı. Benzer şekilde kontrol grupları kendi aralarında karşılaştırıldığında, obez kontrollerde obez olmayan kontrollere oranla eotaksin seviyesi yüksek olmasına rağmen gruplar arasında istatistiksel olarak önemli farklılık bulunmadı.

Obez ve obez olmayan diyabetik hastalar ile obez olmayan kontrollerde serum eotaksin düzeyleriyle serum visfatin ve fetuin A düzeyleri arasında herhangi bir korelasyon saptanmadı. Obez kontrollerde ise serum eotaksin düzeyi ile serum visfatin düzeyi arasında pozitif önemli bir ilişki belirlendi ( $p < 0.05$ ). Ayrıca, obez olmayan diyabetik hastalarda serum eotaksin düzeyi ile serum açlık glukoz ve HbA1c düzeyleri arasında tersine önemli bir ilişki belirlendi ( $p < 0.05$ ). Tüm gruplarda serum eotaksin düzeyi ile BMI, serum açlık insülin düzeyi, HOMA-IR ve lipit parametreleri arasında herhangi bir ilişki bulunmadı.





ODH: Obez diyabetik hasta

OK: Obez kontrol

OODH: Obez olmayan diyabetik hasta

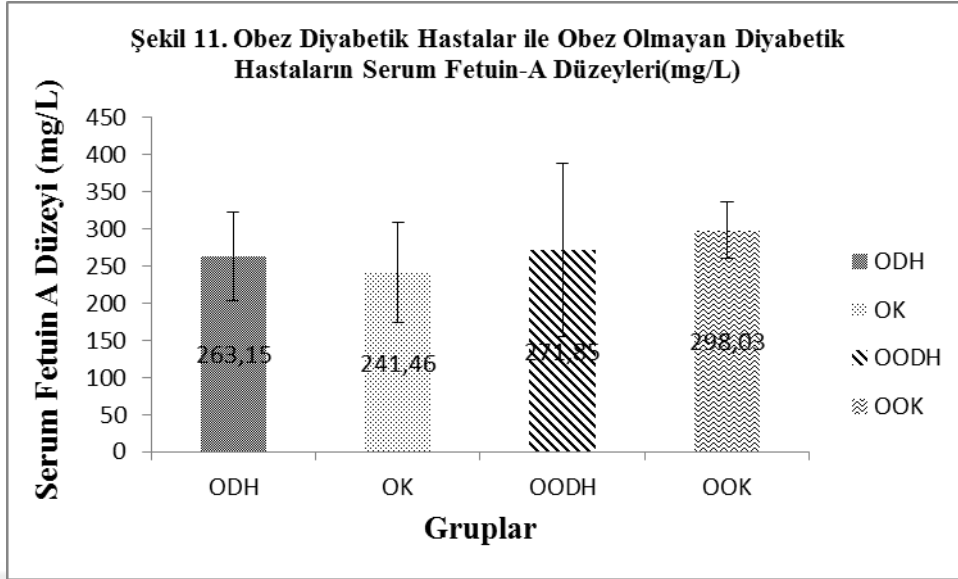
OOK: Obez olmayan kontrol

\* Hastalar kendi kontrolleri ile karşılaştırıldığında,  $p<0.05$

\*\* Hastalar kendi kontrolleri ile karşılaştırıldığında,  $p<0.001$

Obez ve obez olmayan diyabetik hastalar birbirleri ve kontrolleriyle karşılaştırıldığında serum fetuin A düzeyleri bakımından aralarında önemli bir farklılık bulunmadı (tablo 15, şekil 11).

Tüm gruplarda serum fetuin A düzeyleriyle serum visfatin ve eotaksin düzeyleri arasında herhangi bir korelasyon bulunmadı. Ayrıca, obez ve obez olmayan diyabetik hastalar ve obez kontrollerde serum fetuin A düzeyi ile BMI, serum açlık glukozu, serum açlık insülini, HbA1c, insülin direnci ve lipit parametreleri arasında herhangi bir ilişki saptanmadı. Obez olmayan kontrollerde serum fetuin A düzeyi ile serum açlık insülin düzeyi ve insülin direnci arasında pozitif önemli korelasyon belirlendi ( $p<0.05$ ).



ODH: Obez diyabetik hasta

OK: Obez kontrol

OODH: Obez olmayan diyabetik hasta

OOK: Obez olmayan kontrol

### 3.5. Tartışma

Yapmış olduğumuz bu çalışmada, insanların serum visfatin, eotaksin ve fetuin A düzeyleriyle birlikte diyabetle ilişkili diğer biyokimyasal parametreleri belirledik ve bu parametrelerin obez ve obez olmayan tip 2 diyabetik hastalarda hem diyabet ile hem de kendi aralarındaki olası ilişkilerini araştırdık.

Diyabet, aşırı beslenme alışkanlığı, yaşam tarzındaki değişiklikler ve fiziksel aktivite azlığına bağlı olarak 21. yüzyıl'da birçok ülkede görülme sıklığı giderek artan önemli kronik bir metabolizma hastalığıdır. Obezite, özellikle karın boşluğunda yağ dokusunun birikmesine bağlı viseral obezite, insülin direnciyle yakın ilişkilidir ve sıklıkla tip 2 diyabete yol açar. Diyabetik hastalar, medikal tedaviye rağmen karbohidrat, lipit ve protein metabolizmasındaki düzensizlikler sonucu bazı komplikasyonlara maruz kalabilmektedir. Özellikle medikal tedaviyle kontrol altına alınamayan hastalarda genellikle hiperglisemi, HbA1c yüksekliği, insülin direncinde artış, hiperinsülinemi, hiperlipidemi görülmektedir. Yapmış olduğumuz araştırmada oral hipoglisemik sülfonilüre ve biguanidlerle ve antilipidemik (statinler) ilaçlarla tedavi edilen obez ve obez olmayan tip 2 diyabetik hastalarda açlık kan glukoz düzeyi ve HbA1c konsantrasyonu önemli ölçüde yüksekti. Obez diyabetik hastalarda serum açlık insülin düzeyi ve insülin direnci obez olmayan hastalara göre yüksekti. Aynı şekilde obez kontrollerde de bu parametreler obez olmayan kontrollere göre yüksek bulundu. Bu veriler, serum insülin seviyesi ve insülin direnciyle vücut kütle indeksi arasında ilişkinin varlığını göstermiştir. İnsülin direnci genel olarak tip 2 diyabetiklerde yüksektir ve bu obezite varlığında daha fazla şiddetlenir (166). İnsülin direncinin karaciğer ve kasta yağ doku birikimi neticesinde yağ doku dağılımından etkilendiği kabul edilmektedir (167, 168). Daha önce yapılmış olan klinik araştırmalarda insülin direnci ile özellikle viseral obezite arasında güçlü bir ilişki olduğu belirlenmiştir (166, 169). Yaptığımız bu çalışmada da obez diyabetik ve kontrollerde insülin direnci ve vücut kütle indeksi arasında var olan ilişki literatürü destekledi. Sürpriz olmayan ve beklenen sonuçlar olmasına rağmen, araştırmamıza katılan özellikle obez diyabetik hastaların almış oldukları antidiyabetik tedaviyle biyokimyasal açıdan tam olarak kontrol altına alınmadıkları görülmektedir. Bu durum, hastaların ilaçlarını düzenli kullanmayışları, diyetlerine ve periyodik sağlık

kontrollerine dikkat etmemeleri ve sedentar yaşam tarzı alışkanlıklarına bağlı olabilir.

Kontrol altına alınamayan diyabetiklerde lipit parametreleri önemli ölçüde etkilenir. Özellikle tip 2 diyabetik hastalarda total kolesterol, LDL-K, VLDL-K ve trigliserid düzeylerinde yükselme, HDL-K düzeyinde azalma görülebilmektedir. Yapmış olduğumuz çalışmada serum total kolesterol ve LDL-K düzeyleri, obez ve obez olmayan diyabetik hastalar ve kontrol gruplarında birbirlerine oldukça yakın bulundu ve aralarında önemli bir farklılık saptanmadı. Ancak, serum açlık trigliserit düzeyleri her iki diyabetik grupta da normal sınırlar içerisinde ve kontrollere oranla yüksekti. Obez olmayan diyabetiklerde bu yükseklik daha belirgindi. Bununla birlikte, serum HDL-K düzeyi hem obez hemde obez olmayan diyabetik hastaların tümünde referans değerlere göre düşüktü. Gündüz ve ark., total kolesterol, TG, HDL-K ve LDL-K bakımından tip 2 diyabetik hastalarla kontrol grubu arasında önemli bir farklılık belirlememişlerdir (122). Benzer şekilde, El-shaer ve ark. da bu lipit parametreleri bakımından diyabetik hasta ve kontrol grupları arasında önemli bir farklılık belirlememiştir (2) Bu çalışmada antilipidemik ilaç alan diyabetik hastalarda bazı lipid parametreleri normalize olurken diğerlerinde tam bir düzelme görülmemektedir. Hastaların serum total kolesterol ve LDL-K seviyelerindeki iyileşmenin kullandıkları antilipidemik ilaçlarla sağlanmış olabileceğini düşünüyoruz.

Yaklaşık 10-15 yıl öncesine kadar sadece enerji deposu olarak bilinen yağ dokusunun artık vücudun en büyük endokrin organı olduğu bilinmektedir. Aktif bir doku olarak yağ dokusu, metabolik aktiviteye sahip Adipokin denilen çeşitli önemli proteinler salgılamaktadır. Yağ dokusundan salgılanan adipokinlerin bazıları insülin direnci ve tip 2 diyabete karşı koruyucu olabilir. Bunlardan biri kas ve yağ dokusu ile karaciğerde insülin gibi etki gösteren ve insüline duyarlılığı arttıran visfatin'dir. Daha önce bir büyüme faktörü PBEF olarak isimlendirilen bu adipokinin daha sonra 2005 yılında Fukuhara ve arkadaşları tarafından visfatin olarak tanımlanmış ve viseral yağ dokusu kütlesiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir (87). Visfatinin antidiyabetik etkileri, insülin direnci ve tip 2 diyabet ile ilişkisi birçok araştırmaya konu olmuştur. Ancak, bu konuda yapılmış benzer çalışmalarda çelişkili sonuçlar elde edilmiştir.

Çalışmamızda, serum visfatin seviyelerinin diyabetik hasta gruplarında kontrollere göre yüksek olduğunu belirledik. Çeşitli araştırmacılar da çalışmamıza benzer sonuçlar bildirmişlerdir (2, 92, 113, 172). Çok sayıda hasta üzerinde yapılan çalışmada, serum visfatin konsantrasyonunun tip 2 diyabetli hastalarda kontrollere göre anlamlı derecede yüksek olduğu gösterilmiştir (91). Lopez ve ark. plazma visfatin seviyelerinin insülin direnciyle pozitif ilişkili olduğunu ve visfatinin diyabet patogenezinde önemli olabileceğini belirtmişlerdir (114). Geniş kapsamlı literatür taramasıyla oluşturulan bir meta-analize göre; tip 2 diyabet hastalarında plazma visfatin düzeyleri önemli ölçüde yüksek bulunmuştur (105). Ayrıca, plazma visfatin düzeyleri ile insülin direnci arasında pozitif bir ilişki olduğu saptanmıştır. Haider ve ark. glukoz infüzyon testi uyguladıkları normal kişilerde kan glukozu yükseldikçe plazma visfatin düzeylerinin de yükseldiğini gözlemlemişlerdir (173). Aynı araştırmacılar yağ hücresi kültürlerinde glukoz düzeyi yükseldikçe visfatin ekspresyonunun da arttığını (upregulation) saptamışlardır. Visfatin, normal farelerin pankreas  $\beta$  hücrelerinde insülin sekresyonunu dokuz kata kadar arttırabilmektedir. Düşük glukoz ortamında bile insülin sekresyonunu %46 arttırdığı bildirilmiştir (111). Bununla birlikte visfatinin, obez tip 2 diyabetik farelerde plazma glukoz düzeyini önemli ölçüde azalttığı gösterilmiştir (87). Glukoz metabolizması bozuk olan metabolik sendromlu hastalarda da serum visfatin düzeyi yüksek bulunmuştur (28, 29). Bu bulgular dikkate alındığında, diyabetiklerde visfatin düzeyindeki bu yükselmenin olasılıkla hedef dokularda visfatin sinyalinin bozulması, visfatine direnç

gelişmesi veya hiperglisemi, hiperinsülinemi veya adipokinlere tepki sonucu biyosentezindeki artışa bağlı olabileceği ve bu durumun koruyucu bir fizyolojik mekanizma olarak kabul edilebileceği akla gelmektedir (113).

Çalışmamızda diyabetik hasta gruplarında, visfatin ve HOMA-IR arasında herhangi bir korelasyon belirleyemedik. Visfatin seviyeleri ile insülin direnci arasında ilişki gösteremeyen çeşitli çalışmalar mevcuttur (2, 114, 116, 120).

Bu çalışmada, visfatin ve BMI arasında pozitif bir korelasyon belirledik. Değişik araştırmacılar tarafından daha önce yapılmış benzer çalışmalarda da sonuçlarımızla uyumlu olarak visfatin seviyesi ile BMI arasında önemli pozitif korelasyon bulunmuştur (2, 103, 120, 170). Choi ve ark., obez Koreli kadınların visfatin düzeylerinin obez olmayanlara göre daha yüksek olduğunu ve egzersiz programıyla vücut ağırlığı azaltıldığında plazma visfatin düzeyinin de azaltılabildiğini bildirmişlerdir (171). Kara ve ark., obez ve obez olmayan tip 2 diyabetik hastalarla sağlıklı kontrolleri karşılaştırdığı çalışmada, obez diyabetiklerde kontrollere göre serum visfatin seviyesinin yüksek olduğunu belirlemişlerdir (170).

Diğer taraftan bazı araştırmacılar plazma visfatin seviyesi ile diyabet, obezite veya dislipidemi arasında herhangi önemli bir ilişkinin bulunmadığını rapor etmişlerdir (174, 175). Takebayashi ve ark., diyabet ve visfatin arasında istatistiksel olarak önemli bir farklılık bulunmadığını, Gündüz ve ark., da visfatin seviyelerinin tip 2 diyabetik hasta ve kontrollerde benzer olduğunu bildirmişlerdir (119, 122). Toruner ve ark. ise diyabetik hastalarda plazma visfatin düzeylerinin önemli ölçüde düşük olduğunu ve visfatin ile HbA1c düzeyleri arasında negatif bir ilişkinin bulunduğunu belirlemişlerdir (176). Ancak, plazma visfatin düzeylerini daha yüksek bulduklarını ifade eden bazı araştırmacılar, bu bulgulara tamamen zıt sonuçlar bildirmişlerdir (114, 173).

Kısaca belirtmek gerekirse şimdiye kadar yapılmış araştırmalarda plazma visfatin düzeylerinin diyabet ile ilişkisi tam olarak açıklığa kavuşmamıştır. Araştırmamızın sonuçlarına göre, antidiyabetik ve antilipidemik tedavi gören obez ve obez olmayan tip 2 diyabetik hastalarımızda serum visfatin değerleri önemli ölçüde yüksekti. Bununla birlikte diyabetik olmayan obez deneklerde de visfatin düzeyi yüksek bulundu. Bulgularımız, visfatin ile obezite ve diyabet arasında bir ilişkinin

bulduğunu göstermektedir. Literatür bilgileriyle karşılaştırıldığında sonuçlarımızın bazı araştırmaları desteklemediği açıkça görülmektedir.

Visfatinin, diyabet patofizyolojisindeki rolü halen tartışmalıdır. Visfatinin diyabet patofizyolojisinde bir kompensatuar mekanizma olabileceği düşünülmektedir. Yeni çalışmalarla visfatinin diyabetik sürecin mekanizmaları üzerine muhtemel rolü aydınlatılmaya çalışılmaktadır. insülin direnci ve ilgili bozukluklarda visfatinin rolünün daha iyi anlaşılması daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.



Eotaksin, önemli bir proinflamatuvar sitokindir. İmmün sistemin bazı hücrelerinde sentezlendiği gösterilmiştir. Bununla birlikte, yağ dokusunun bir salgı ürünü olduğu ve plazma seviyelerinin obezlerde artmış olduğu bildirilmiştir (165). Eotaksin mRNA düzeyleri visceral adipoz dokuda subkutan adipoz dokuya kıyasla 4.7 kat daha yüksek bulunmuştur (165). Eotaksinın bir proinflamatuvar ajan olması nedeniyle, diyabet ile ilişkisinin olabileceğini düşündük. Ancak bu konuda yapılmış herhangi bir çalışmaya rastlamadık. Yapmış olduğumuz bu çalışmada, obez olmayan diyabetik hastalar kendi kontrolleriyle karşılaştırıldığında, serum eotaksin düzeyleri önemli ölçüde yüksekti. Ayrıca, bu hastalarda eotaksin düzeyleriyle serum açlık glukozu ve glikolize hemoglobin değerleri arasında negatif önemli bir korelasyon belirlendi. Bu konuda yapılmış benzer bir çalışma olmadığı için bulgularımızı karşılaştıramadık. Eotaksinın glukoz metabolizması ve obezite ile tip 2 diyabet patogenezinde rol oynayabileceğini bulgularımıza bakarak söyleyebiliriz. Ayrıca, eotaksin diyabetik olmayan obezlerde visfatin ile pozitif ilişkili bulundu. Bu veri, eotaksinın diyabetik olmayan obezlerde adipokinlerle ilişkili olabileceğini göstermektedir.



Fetuin A karaciğerden salgılanan multifonksiyonel bir moleküldür. Daha önce yapılmış bazı çalışmaların sonuçlarına göre fetuin A, tip 2 diyabet riskinin bir biyogöstergesidir (134, 142, 178, 179, 180). Ix ve ark., sağlıklı ve yaşları 70-79 arasında değişen 406 kişiyi 6 yıl süreyle izlemişlerdir. Bunların 135'inde diyabet gelişmiş, diyabet gelişenlerde serum fetuin A seviyelerinin diyabet gelişmeyenlere göre daha yüksek olduğu ve insülin direnciyle fetuin A seviyeleri arasında ilişki olduğunu bulmuşlar. Bu araştırmacılar, diyabet insidansı yüksek orta yaşlı gruplarda daha ileri araştırmalar yapılırsa ve benzer sonuçlar saptanırsa fetuin A'nın tedavide hedef olarak gösterilebileceğini ve insanlarda glukoz metabolizmasıyla ilgili yeni bilgiler sağlanabileceğini öne sürmüşlerdir (134). Song ve ark., tip 2 diyabetik orta yaşlı kişilerde fetuin A seviyelerinin yüksek olduğunu ve fetuin A ile insülin direnci arasında pozitif bir korelasyon bulunduğunu göstermişlerdir (141). Takata ve ark., ise diyabetiklerde glukoz toksisitesinden fetuin A'nın sorumlu olabileceğini ifade etmişlerdir (181). Ancak, bazı araştırmacılar tip 2 diyabetiklerle normal sağlıklı kişilerin serum fetuin A düzeyleri arasında önemli bir farklılığın bulunmadığını ve fetuin A ile insülin direnci arasında bir ilişki saptayamadıklarını rapor etmişlerdir (122, 140). Yılmaz ve ark., tip 2 diyabetiklerde fetuin A düzeylerini önemli ölçüde düşük bulmuşlardır (172).

Araştırmamızda obez ve obez olmayan tip 2 diyabetiklerle bunların kontrollerinde serum fetuin A düzeyleri bakımından aralarında önemli bir farklılık bulunmadı. Ancak, obez olmayan kontrollerde serum fetuin A düzeyi ile açlık insülin düzeyi ve HOMA-IR değerleri arasında pozitif önemli bir ilişki saptandı. Bulgularımız, yapılmış bazı benzer araştırmaların sonuçlarıyla uyumlu olsa da (122, 140), diğer araştırmacıların sonuçlarını desteklememektedir (142, 144). Bununla birlikte fetuin A'nın glukoz metabolizması ve diyabetle ilişkisini anlayabilmek için daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

### 3.6. Sonuç ve Öneriler

Bulgularımız, literatürdeki bilgilerin büyük bir bölümüyle uyum içindedir. Bu konuda şimdiye kadar araştırma sonuçları arasında azda olsa bazı farklılıklar vardır. Bu farklılıkların nedeni, seçilen deneklerin etnik kökenlerinin farklı oluşu, farklı ilaçlarla tedavi görmeleri, cinsiyet farklılıkları, farklı diyet alışkanlıkları olabilir. Sonuç olarak, araştırmamızdan elde ettiğimiz bulgular serum visfatin, eotaksin ve fetuin A düzeyleriyle obezite, insülin direnci ve diyabet arasında ilişkiler bulunduğunu göstermektedir. Böylece, bu parametrelerin tip 2 diyabet patogenezinde rol oynayabileceğine işaret etmektedir. Ancak, söz konusu bu parametrelerin obezite, insülin direnci ve tip 2 diyabet patogenezinde hangi mekanizmalar aracılığıyla rol oynadığını ayrıntılı olarak açıklayabilmek için daha ileri ve kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

#### 4. KAYNAKLAR

1. WHO. Diabetes Mellitus: Report of a WHO Study Group. Geneva: WHO. Technical Report Series. 727. 1999.
2. El-Shaer O.S, Belal K.M, Issa H.A, El-Adl, T. Increased Serum Visfatin Levels in Patients with Type2 Diabetic Patients. *Life Sci. J.9* (3): 114-120; 2012.
3. King H, Aubert RE, Herman WH. Global burden of diabetes, 1995-2025: prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes Care* 21:1414-1431; 1998.
4. Wild S, Roglic G, Green A, et al. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care.* 27:1047–53; 2004.
5. World Health Organization. Diabetes Action Now. Switzerland, <http://www.who.int/diabetes/actionnow/booklet/en/>. 2004.
6. T.C. Sağlık Bakanlığı, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Ankara, 816, 2014.
7. International Diabetes Federation. Diabetes Atlas, 4th Edition, Brussels, 2009.
8. Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı. Türkiye Hastalık Yükü Çalışması, Ankara, [http://ekutuphane.tusak.gov.tr/kitaplar/turkiye\\_hastalik\\_yuku\\_calismasi.pdf](http://ekutuphane.tusak.gov.tr/kitaplar/turkiye_hastalik_yuku_calismasi.pdf). 2004.
9. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes-2015. *Diabetes Care.* 38(Suppl. 1):S1–S2; 2015.
10. Patlak M. New weapons to combat an ancient disease: treating diabetes. *FASEB J Dec*;16(14):1853. 2002.
11. Mitrakou A, Kelly D, Mokan M, Veneman T, Pang-burn T, Reilly J, Gerich J. Role of reduced supression of glucose production and diminished early insulin release in impaired glucose tolerance. *N Engl J Med.* 326:22-29; 1992.
12. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes.* 37:1595–1607; 1988.
13. Porte D. Beta cells in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes* 40:166-180; 1991.
14. Chang-Chen KJ, Mullur R, Bernal-Mizrachi E.  $\beta$ -Cell failure as a complication of diabetes. *Reviews in Endocrine & Metabolic Disorders.* 9: 329–343; 2008.
15. Jonas JC, Bensellam M, Duprez J, Elouil H, Guiot Y & Pascal SM. Glucose regulation of islet stress responses and b-cell failure in type 2 diabetes. *Diabetes, Obesity & Metabolism* 11(Suppl 4) 65–81;2009.
16. Olokoba AB, Obateru OA, Olokoba LB, Type 2 diabetes mellitus: A review of current trends, *Oman Medical Journal* Vol. 27, No. 4: 269-273; 2012.
17. Chen L, Magliano DJ, Zimmet PZ. The worldwide epidemiology of type 2 diabetes mellitus: present and future perspectives. *Nature Reviews Endocrinology* 8, 228-236;2012.
18. Genetic basis of type 1 and type2 diabetes, obesity, and their complications. Advances and emerging opportunities in diabetes research: a Strategic Planning report of the DMICC. [www2.niddk.nih.gov/NR](http://www2.niddk.nih.gov/NR). 2015.
19. Hu FB, Manson JE, Stampfer MJ, Colditz G, Liu S, Solomon CG, Willett WC. Diet, lifestyle, and the risk of type 2 diabetes mellitus in women, *The New England Journal of Medicine*, 345: 790-797; 2001.
20. Hu FB. Globalization of diabetes: the role of diet, lifestyle, and genes. *Diabetes Care* 34:1249-1257; 2011.
21. Rother KI. Diabetes treatment–bridging the divide. *N Engl J Med.* Apr;356(15):1499-1501; 2007.
22. Opara E. Nutrition and Diabetes. Pathophysiology and Management. Taylor and Francis Group. 2006.
23. Prevalence of overweight and obesity among adults with diagnosed Diabetes United States, 1988-1994 and 1999-2000"Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (November 2004) *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report*; 53(45): 1066-1068; 2004.

24. Barlow SE and the Expert committee. Expert committee recommendations regarding the prevention, assessment and treatment of childhood and adolescent overweight and obesity: Summary report. *Paediatrics*.120:S164-S192; 2007.
25. Sözmen K., Unal B., Capewell S., Critchley J., O'Flaherty M. Estimating diabetes prevalence in Turkey in 2025 with and without possible interventions to reduce obesity and smoking prevalence, using a modelling approach. *Int J Public Health*. 60 (Suppl 1):S13–S21; 2015.
26. Willi C, Bodanmann P, Ghali WA, Faris PD, Cornuz J. Active smoking and the risk of type 2 diabetes, *JAMA*, 298: 2654-2664; 2007.
27. Pan X R, Li G W, Hu Y H, et al. Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance. The Da Qing IGT and Diabetes Study. *Diabetes Care*.20:537-544; 1997.
28. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksoon JK, et al., Finnish Diabetes Prevention Study Group. Prevention of type 2 diabetes by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med*. 344:1343-1350; 2001.
29. Eriksson K, Lindgrade F. Prevention of type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus by diet and physical exercises. *Diabetologia*.34:891-898; 1991.
30. The committee of the japan diabetes society on the diagnostic criteria of diabetes mellitus. Report of the committee on the classification and diagnostic criteria of diabetes mellitus, *Journal of Diabetes Investigation*, 1: 212-226; 2010.
31. International Diabetes Federation. *Diabetes Atlas*. 6th edition, 2013. <http://www.idf.org/diabetesatlas>. 2015.
32. Eastman RC, Cowie CC, Haris M\_. Undiagnosed diabetes or impaired glucose tolerance and cardiovascular risk. *Diabetes Care*. 20:127- 128; 1997.
33. Satman I, Omer B, Tutuncu Y, et al., TURDEP-II Study Group. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. *Eur J Epidemiol*. 28(2):169-180; 2013.
34. Spijkerman AM, Dekker JM, Nijpels G, et al. Microvascular complications at time of diagnosis of type 2 diabetes are similar among diabetic patients detected by targeted screening and patients newly diagnosed in general practice: the hoorn screening study. *Diabetes Care*. 26(9):2604-2608; 2003.
35. Plantinga LC, Crews DC, Coresh J, Miller ER 3rd, Saran R, Yee J, Hedgeman E, Pavkov M, Eberhardt MS, Williams DE, Powe NR; CDC CKD Surveillance Team. Prevalence of chronic kidney disease in US adults with undiagnosed diabetes or prediabetes. *Clin J Am Soc Nephrol*. 5(4):673-682; 2010.
36. Satman I, Yilmaz T, Sengul A, et al. Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: results of the Turkish diabetes epidemiology study (TURDEP). *Diabetes Care*. 25(9):1551-1556; 2002.
37. Kayaalp SO. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji, Hacettepe-Tas, 2. Cilt, 8.Baskı, sayfa:1241, 1998.
38. DeFronzo RA, *Current Management of Diabetes Mellitus*. Mosby a Times Mirror Company, sayfa:59-60, 1998.
39. Mattheews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and  $\beta$ -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*.; 28:412; 1985.
40. DeFronzo RA, Tobin JD, Andres R: Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol*. 237:E214–E223; 1979.
41. Wallace TM, Matthews DR: The assessment of insulin resistance man.*Diabetic Med*. 19:527–534; 2002.
42. Hatemi H, Yumuk VD, Turan N, Arik N. Prevalence of overweight and obesity in Turkey. *Metab Syndr Relat Disord [serial online]* 2003, 1(4):285-90. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18370653>. 2015.

43. Kural Aydın F. Prediyabetik Bireylerde Yaşam Tarzı Değişimi ile Klinik Diyabetin Önlenmesi: İnflamatuvar Belirteçlerin (CRP, ADMA, Visfatin) Prediktif Değeri ve Önemi. İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi. İstanbul. 2009.
44. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group: The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 329:977–986; 1993.
45. The United Kingdom Prospective Diabetes Study Group: U.K. prospective diabetes study. 16. Overview of 6 years' therapy of type II diabetes: a progressive disease. *Diabetes.* 44:1249–1258; 1995.
46. Gimble JM. Adipose tissue-derived therapeutics. *Expert Opin Biol Ther.* 3:705-713: 2003.
47. Fain JN, Madan AK, Hiler ML, et al. Comparison of the release of adipokines by adipose tissue, adipose tissue matrix, and adipocytes from visceral and subcutaneous abdominal adipose tissues of obese humans. *Endocrinology.* 145: 2273 -82; 2004.
48. Frühbeck G. The Sir David Cuthbertson Medal Lecture. Hunting for new pieces to the complex puzzle of obesity. *Proc Nutr Soc.* 65 : 329 -47; 2006.
49. Scherer PE. Adipose tissue: from lipid storage compartment to endocrine organ. *Diabetes* 55:1537-1545; 2006.
50. Abate N, Garg A. Heterogeneity in adipose tissue metabolism: causes, implications and management of regional adiposity. *Prog Lipid Res* 34:53-70; 1995.
51. Wajchenberg BL. Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome. *Endocr Rev.* 21 : 697 -738; 2000.
52. Wajchenberg BL, Giannella-Neto D, da Silva ME, Santos RF. Depot-specific hormonal characteristics of subcutaneous and visceral adipose tissue and their relation to the metabolic syndrome *Horm Metab Res.* 34 : 616 -21; 2002.
53. Després JP, Lemieux I. Abdominal obesity and metabolic syndrome. *Nature.* 444 : 881 -7; 2006.
54. Azuma K, Heilbronn LK, Albu JB, et al. Adipose tissue distribution in relation to insulin resistance in type 2 diabetes mellitus. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 293:E435-42; 2007.
55. Geloan A, Roy PE, Bukowiecki LJ. Regression of white adipose tissue in diabetic rats. *Am J Physiol.* 257:E547–53; 1989.
56. Matsuzawa Y. Therapy Insight: adipocytokines in metabolic syndrome and related cardiovascular disease. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med.* 3 : 35-42; 2006.
57. Hakime İrem Turkoğlu; Tip 2 Diyabetli Hastaların Serum Visfatin Seviyeleri ve Karotis İntima-Media Kalınlıklarının Ölçümü. Tıpta Uzmanlık Tezi Ankara. 2007.
58. Ahima RS, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *Trends Endocrinol Metab.* 11:327-32; 2000.
59. Frühbeck G, Gómez-Ambrosi J, Muruzabal FJ, Burrell MA. The adipocyte: a model for integration of endocrine and metabolic signaling in energy metabolism regulation. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 280 : E827-47; 2001.
60. Kershaw EE, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol Metab.* 89:2548 -56; 2004.
61. Gómez-Ambrosi J, Catalán V, Diez-Caballero A, et al. Gene expression profile of omental adipose tissue in human obesity. *Faseb J.*18:215 -7; 2004.
62. Frühbeck G. Overview of adipose tissue and its role in obesity and metabolic disorders. *Methods Mol Biol.* 456:1 -22; 2008.
63. Deng Y, Scherer PE. Adipokines as novel biomarkers and regulators of the metabolic syndrome. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1212 E1–E19; 2010.

64. Shimomura I, Hammer RE, Ikemoto S, Brown MS, Goldstien JL. Leptin reverses insulin resistance and diabetes mellitus in mice with congenital lipodystrophy. *Nature*. 401:73-76; 1999.
65. Gavrilova O, Marcus-Samuels B, Graham D et al. Surgical implantation of adipose tissue reverses diabetes in lipoatrophic mice. *J Clin Invest*. 105:271-278; 2000.
66. Trayhurn P. Adipocyte biology. *Obes Rev*. 8:41 -4; 2007.
67. Wellen KE, Hotamisligil GS. Inflammation, stress, and diabetes. *J Clin Invest*. 115(5): 1111–1119; 2005.
68. Montague CT, Prins JB, Sanders L, et al. Depot-related gene expression in human subcutaneous and omental adipocytes. *Diabetes*. 47:1384 -91; 1998.
69. Rodríguez A, Catalán V, Gómez-Ambrosi J, Frühbeck G. Visceral and subcutaneous adiposity: are both potential therapeutic targets for tackling the metabolic syndrome? *Curr Pharm Des*. 13:2169 -75; 2007.
70. Fried SK, Bunkin DA, Greenberg AS. Omental and subcutaneous adipose tissues of obese subjects release interleukin-6: depot difference and regulation by glucocorticoid. *J Clin Endocrinol Metab*. 83:847 -50; 1998.
71. Bruun JM, Lihn AS, Madan AK, et al. Higher production of IL-8 in visceral vs. subcutaneous adipose tissue. Implication of nonadipose cells in adipose tissue. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 286:E8 -13; 2004.
72. Hotamisligil GS. Inflammation and metabolic disorders. *Nature*. 444:860 -7; 2006.
73. Thorne A, Lonnqvist F, Apelman J, et al. A pilot study of long-term effects of a novel obesity treatment: omentectomy in connection with adjustable gastric banding. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 26:193 -9; 2002.
74. Klein S, Fontana L, Young VL, Coggan AR, Kilo C, Patterson BW, Mohammed BS. Absence of an effect of liposuction on insulin action and risk factors for coronary heart disease. *N Engl J Med*. 350:2549-2557; 2004.
75. Hocking SL, Chisholm DJ, James DE. Studies of regional adipose transplantation reveal a unique and beneficial interaction between subcutaneous adipose tissue and the intra-abdominal compartment. *Diabetologia*. 51 : 900 -2; 2008.
76. Tran TT, Yamamoto Y, Gesta S, Kahn CR. Beneficial effects of subcutaneous fat transplantation on metabolism. *Cell Metab*. 7:410 -20; 2008.
77. Arner P. Insulin resistance in type 2 diabetes – role of the adipokines. *Curr Mol Med*. 5:333 -9; 2005.
78. Heilbronn LK, Noakes M, Clifton PM. Energy restriction and weight loss on very low fat diets reduce C-reactive protein concentrations in obese, healthy women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 21:968-970; 2001.
79. Giugliano G, Nicoletti G, Grella E, et al. Effect of liposuction on insulin resistance and vascular inflammatory markers in obese women. *Br J Plast Surg*. 57:190-194; 2004.
80. Xu H, Barnes GT, Yang Q et al. Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance. *Journal of Clinical Investigation*. 112 1821–1830; 2003.
81. Tilg H, Moschen AR. Adipocytokines: mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity. *Nat Rev Immunol*. 6:772 -83; 2006.
82. Tilg H, Moschen AR. Inflammatory mechanisms in the regulation of insulin resistance. *Mol Med*. 14: 222 -31; 2008.
83. Hawley JA and Lessard SJ. Exercise training-induced improvements in insulin action. *Acta Physiol (Oxf)*. Jan; 192(1):127-135; 2008.
84. Dunmore S J and Brown J E P. The role of adipokines in b-cell failure of type 2 diabetes. *Journal of Endocrinology*. 216, T37–T45; 2013.
85. Chen XD, Lei T, Xia T, Gan L, Yang ZQ. Increased expression of resistin and tumour necrosis factor-alpha in pig adipose tissue as well as effect of feeding treatment on resistin and cAMP pathway. *Diabetes Obes Metab*. 6:271-279; 2004.

86. Hill M J, Kumar S, McTernan P G. Adipokines and the clinical laboratory: what to measure, when and how?. *J Clin Pathol.* 62:206–211; 2009.
87. Fukuhara A, Matsuda M, Nishizawa M, et al. Visfatin: a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin. *Science.* 307:426-30; 2005.
88. 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.*14:1431-7; 1994.
89. Sethi JK, Vidal-Puig A. Visfatin: the missing link between intraabdominal obesity and diabetes?,11(8): 344–347; 2005.
90. Friebe D, Neef M, Kratzsch J, et al. Leucocytes are a major source of circulating nicotinamide phosphoribosyltransferase (NAMPT/ pre-B colony (PBEF)/visfatin linking obesity and inflammation in humans. *Diabetologia.* 54:1200–121; 2011.
91. Sandeep, S.; Velmurugan, K.; Deepa, R.; Mohan, V. Serum visfatin in relation to visceral fat, obesity, and type 2 diabetes mellitus in Asian Indians. *Metabolism.* 56(4):565-70; 2007.
92. Dogru T, Sonmez A, Tasci I ve ark. Plasma visfatin levels in patients with newly diagnosed and untreated type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance. *Diabetes Res Clin Pract.* 76(1):24-29; 2007.
93. Malamitsi-Puchner A., Briana D.D., Gourgiotis D., Boutskou M., Baka, S., Hassiakos D. Blood visfatin concentrations in normal full-term pregnancies. *Acta Paediatr.* 96(4), 526-529; 2007.
94. Lewandowski, K.C., Stovanovic N., Press M., et al. Elevated serum levels of visfatin in gestational diabetes: a comparative study across various degrees of glucose tolerance .*Diabetologia.* 50(5), 1033-1037; 2007.
95. Chen H., Xia T., Zhou L., et al. Gene organization, alternate splicing and expression pattern of porcine visfatin gene. *Domest Anim. Endocrinol.* 32 (3): 235–245. 2007.
96. Kim M.K., Lee J.H., Kim H., et al. Crystal Structure of Visfatin/Pre-B Cell Colony-enhancing Factor 1/Nicotinamide Phosphoribosyltransferase, Free and in Complex with the Anti-cancer Agent FK-866. *J. Mol. Biol.*, , 362(1), 66-67; 2006.
97. Rongvaux A, Shea RJ, Mulks MH, et al. Pre-B-cell colony-enhancing factor, whose expression is upregulated in activated lymphocytes, is a nicotinamide phosphoribosyltransferase, a cytosolic enzyme involved in NAD biosynthesis. *Eur J Immunol* 32: 3225-3234, 2002.
98. Adeghate E. Visfatin: Structure, Function and Relation to Diabetes Mellitus and Other Dysfunctions. *Current Medicinal Chemistry.*15:1851-1862; 2008.
99. Garten A, Petzold S, Barnikol-Oettler A, et al. Nicotinamide phosphoribosyltransferase (NAMPT/ PBEF/visfatin) is constitutively released from human hepatocytes. *Biochem Biophys Res Commun.* 391(1):376-81; 2010.
100. Costford SR, Bajpeyi S, Pasarica M, et al. Skeletal Muscle NAMPT is Induced by Exercise in Humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 98: E117-E126; 2010.
101. Ognjanovic S, Bao S, Yamamoto SY et al. Genomic organization of the gene coding for human pre-B-cell colony enhancing factor and expression in human fetal membranes. *J. Mol. Endocrinol.* 26, 107–117; 2001.
102. Curat CA, Wegner V, Sengenès C, Miranville A, Tonus C, Busse R: Macrophages in human visceral adipose tissue: increased accumulation in obesity and a source of resistin and visfatin. *Diabetologia* 49:744-7; 2006.
103. Varma V, Yao-Borengasser A, Rasouli N, et al. Human visfatin expression: relationship to insulin sensitivity, intramyocellular lipids, and inflammation. *J Clin Endocrinol Metab.* 92:666-672; 2007.
104. Skop V, Kontrová K, Zídek V, et al. Autocrine effects of visfatin on hepatocyte sensitivity to insulin action. *Physiol. Res.* 59: 615-618, 2010.
105. Chang YH, Chang DM, Lin KC, Shin SJ, Lee YJ. Visfatin in overweight/obesity type 2 diabetes mellitus insulin resistance, metabolic syndrome and cardiovascular

- diseases: a meta-analysis and systematic review. *Diabetes Metab Res Rev.*27:515–27; 2011.
106. Haider DG, Schindler K, Schaller G, Prager G, Wolzt M, Ludvik B. Increased plasma visfatin concentrations in morbidly obese subjects are reduced after gastric banding. *J Clin Endocrinol Metab.* 91:1578-1581; 2006.
  107. Pagano C, Pilon C, Olivieri M, et al. Reduced plasma visfatin/pre-B cell colony-enhancing factor in obesity is not related to insulin resistance in humans. *J Clin Endocrinol Metab.*91:3165-70; 2006.
  108. Dedoussis Gv, Kapiri A, Samara A, et al. Visfatin: the link between inflammation and childhood obesity. *Diabetes Care.* 32: 6 e71; 2009.
  109. Manco M, Fernandez-Real Jm, Equitani F, et al. Effect of massive weight loss on inflammatory adipocytokines and the innate immune system in morbidly obese women. *J Clin Endocrinol Metab.* 92: 483-490; 2007.
  110. Beltowski J. Apelin and visfatin: Unique ‘beneficial’ adipokines upregulated in obesity? *Med Sci Monit.* 12(6): RA112-119; 2006.
  111. Brown JE, Onyango DJ, Ramanjaneya M, et al. Visfatin regulates insulin secretion, insulin receptor signalling and mRNA expression of diabetes-related genes in mouse pancreatic b-cells. *Journal of Molecular Endocrinology* 44:171–178; 2010.
  112. Cheng Q, Dong W, Qian L, Wu J, Peng Y. Visfatin inhibits apoptosis of pancreatic b-cell line, MIN6, via the mitogen-activated protein kinase/phosphoinositide 3-kinase pathway. *Journal of Molecular Endocrinology* 47 13–21; 2011.
  113. Chen MP, Chung FM, Chang DM, et al. Elevated plasma level of visfatin/pre-B cell colony-enhancing factor in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab.* 91: 295–99. 2006.
  114. López-Bermejo A, Chico-Julià B, Fernández-Balsells M, Recasens M, Steve E, Casamitjana R, et al. Serum visfatin increases with progressive beta-cell deterioration. *Diabetes.* 55:2871-2875; 2006.
  115. Sun Q., Li L., Li R., et al. Overexpression of visfatin/PBEF/Nampt alters whole-body insulin sensitivity and lipid profile in rats. *Annals of Medicine.* 41: 311-320; 2009.
  116. Hammarstedt A, Pihlajamaki J, Rotter Sopasakis V, et al. Visfatin is an adipokine, but it is not regulated by thiazolidinediones. *J Clin Endocrinol Metab.* 91:1181-1184;2006.
  117. Oki K, Yamane K, Kamei N, Nojima H, Kohno N. Circulating visfatin level is correlated with inflammation, but not with insulin resistance. *Clin Endocrinol (Oxf)* 67:796-800; 2007.
  118. Revollo Jr, Körner A, Mills K, et al. Nampt/PBEF/Visfatin regulates insulin secretion in beta cells as a systemic NAD biosynthetic enzyme. *Cell Metab.* 6: 363-375; 2007.
  119. Takebayashi K, Suetsugu M, Wakabayashi S, Aso Y, Inukai T: Association between plasma visfatin and vascular endothelial function in patients with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism* 56(4):451-458; 2007.
  120. Berndt J, Kloting N, Kralisch S, et al. Plasma visfatin concentrations and fat depot-specific mRNA expression in humans. *Diabetes.* 54(10):2911-2916; 2005.
  121. Jian, W.X., Luo, T.H., Gu, Y.Y., et al. The visfatin gene is associated with glucose and lipid metabolism in a Chinese population. *Diabet. Med.* 23, 967-973; 2006.
  122. Gunduz, F. O., Yildirmak, S. T., Temizel, M., ve ark. Serum Visfatin and Fetuin-A Levels and Glycemic Control in Patients with Obese Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes metab J.* Oct; 35(5); 523-528; 2011.
  123. Yüksel A. Şişman ve Şişman Olmayan Tip 2 Diyabetik kişilerde rezistin ve visfatinin insülin direnci ile ilişkisinin incelenmesi. İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı. İstanbul. 2008.



124. De Luis DA, Sagrado MG, Aller R, Conde R, Izaola O, Romero E. Effect of a hypocaloric diet on serum visfatin in obese non-diabetic patients. *Nutrition* 24:517-521; 2008.
125. Li L., Li G. Yang Q., Tang Y., Yang M., Li K.. Changes and Relations of Circulating Visfatin, Apelin, and Resistin Levels in Normal, Impaired Glucose Tolerance, and Type 2 Diabetic Subjects. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*; 114: 544-548; 2006.
126. Lebreton JP, Joisel F, Raoult JP, Lannuzel B, Rogez JP, Humbert G. Serum concentration of human  $\alpha 2$  HS glycoprotein during the inflammatory process: evidence that  $\alpha 2$  HS glycoprotein is a negative acute-phase reactant. *J Clin Invest.* 64: 1118-1129; 1979.
127. Denecke B, Graber S, Schafer C, et al. Tissue distribution and activity testing suggest a similar but not identical function of fetuin-B and fetuin-A. *Biochem J.* 376: 135–145; 2003.
128. Westenfeld R, Jahnen-Dechent W, Ketteler M. Vascular Calcification and Fetuin-A Deficiency in Chronic Kidney Disease. *Trends Cardiovasc Med.* 17:124-128; 2007.
129. Heiss A., Du Chesne, A. Denecke, B., et al. Structural basis of calcification inhibition by alpha 2-HS glycoprotein/fetuin-A. Formation of colloidal calciprotein particles. *J. Biol. Chem.* 278(15), 13333–13341; 2003.
130. Schafer C, Heiss A, Schwarz A, et al. The serum protein alpha 2-Heremans-Schmid glycoprotein/fetuin-A is a systemically acting inhibitor of ectopic calcification. *J Clin Invest.* 112: 357-366; 2003.
131. Reynolds JL, Skepper JN, McNair R, et al. Multifunctional roles for serum protein fetuin-a in inhibition of human vascular smooth muscle cell calcification. *J Am Soc Nephrol.* 16:2920 –2930; 2005.
132. London GM, Guérin AP, Marchais S, et al. Arterial media calcification in end-stage renal disease: impact of all cause and cardiovascular mortality. *Nephrol Dial Transplant.* 18: 1731-1740; 2003.
133. Mizobuchi M, Towler D, Slatopolsky E, et al. Vascular calcification: the killer of patients with chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 20: 1453-1464; 2009.
134. Ix JH, Wassel CL, Kanaya AM, et al. Health ABC Study. Fetuin-A and incident diabetes mellitus in older persons. *JAMA* 300: 182–188; 2008.
135. Auberger P, Falquerho L, Contreres JO, et al. Characterization of a natural inhibitor of the insulin receptor tyrosine kinase: cDNA cloning, purification, and anti-mitogenic activity. *Cell.* 58(4):631-640; 1989.
136. Rauth G, Poschke O, Fink E, et al. The nucleotide and partial amino acid sequences of rat fetuin: identity with the natural tyrosine kinase inhibitor of the rat insulin receptor. *Eur J Biochem.* 204(2): 523-529; 1992.
137. Srinivas PR, Wagner AS, Reddy LV, et al. Serum alpha 2-HS-glycoprotein is an inhibitor of the human insulin receptor at the tyrosine kinase level. *Mol Endocrinol* 7: 1445–1455; 1993.
138. Mathews ST, Chellam N, Srinivas PR, et al. Alpha2-HSG, a specific inhibitor of insulin receptor autophosphorylation, interacts with the insulin receptor. *Mol Cell Endocrinol*; 164: 87-98; 2000.
139. Mathews ST, Rakhade S, Zhou X, et al. Fetuin null mice are protected against obesity and insulin resistance associated with aging. *Biochem Biophys Res Commun.* 350(2):437- 443; 2006.
140. Mori K., Emoto M, Yokoyama H., Araki T., Teramura M., Koyama H., Shoji T, Inaba M., Nishizawa Y., Association of serum fetuin-A with insulin resistance in type 2 diabetic and nondiabetic subjects. *Diabetes Care* 29(2), 468; 2006.
141. Song A, Xu M, Bi Y, et al. Serum fetuin-A associates with type 2 diabetes and insulin resistance in Chinese adults. *PLoS One* 6: e19228; 2011.

142. Sun Q, Cornelis MC, Manson JE, Hu FB. Plasma levels of fetuin-A and hepatic enzymes and risk of type 2 diabetes in women in the U.S. *Diabetes* 62: 49–55; 2013.
143. Yin L., Cai W.J., Zhu L.Y., et al. Association of plasma Fetuin-A and clinical characteristics in patients with new-onset type 2 diabetes mellitus. *Int J Clin Exp Med*. 8(1):991-999; 2015.
144. Dutta D, Mondal SA, Kumar M, et al. Serum fetuin-A concentration predicts glycaemic outcomes in people with prediabetes: a prospective study from eastern India. *Diabet. Med.* Dec;31(12):1594-9; 2014.
145. Jung CH, Kim BY, Kim CH, Kang SK, Jung SH, Mok JO. Associations of serum fetuin-A levels with insulin resistance and vascular complications in patients with type 2 diabetes. *Diab Vasc Dis Res*. Sep;10(5):459-67; 2013.
146. Rasul, A. Ilhan, M.H. Reiter, J., et al. Levels of fetuin-A relate to the levels of bone turnover biomarkers in male and female patients with type 2 diabetes. *Clin. Endocrinol*. 76(4), 499–505; 2012.
147. Roos M, Oikonomou D, von Eynatten M, et al. Associations of fetuin-A levels with vascular disease in type 2 diabetes patients with early diabetic nephropathy. *Cardiovasc Diabetol* 9: 48; 2010.
148. Ozenç S, Simsek K, Yildirim AO ve ark. Association between the development of diabetic foot and serum fetuin-A levels. *Pol Arch Med Wewn*. 123 (10):513-8; 2013.
149. Lorant DP, Hoeller F, Grujicic M, et al. Fetuin-A levels are increased in patients with type 2 diabetes and peripheral arterial disease. *Diabetes Care* 34: 156-161; 2011.
150. Eraso LH, Ginwala N, Qasim AN, et al. Association of lower plasma fetuin-A levels with peripheral arterial disease in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 33: 408-410; 2010.
151. Ix JH, Chertow GM, Shlipak MG, Brandenburg VM, Ketteler M, Whooley MA. Association of fetuin-A with mitral annular calcification and aortic stenosis among persons with coronary heart disease: data from the Heart and Soul Study. *Circulation*. 19:2533–2539; 2007.
152. Cayatte AJ, Kumbla L, Subbiah MT. Marked acceleration of exogenous fatty acid incorporation into cellular triglycerides by fetuin. *J Biol Chem*. 265 (10):5883-5888;1990.
153. Chen HY, Chiu YL, Hsu SP, et al. Association of serum fetuin A with truncal obesity and dyslipidemia in non-diabetic hemodialysis patients. *Eur J Endocrinol*. 160: 777-783; 2009.
154. Ix JH, Wassel CL, Chertow GM, et al. Fetuin- A and change in body composition in older persons. *J Clin Endocrinol Metab* 94:4492–4498; 2009.
155. Reinehr T, Roth CL. Fetuin-A and its relation to metabolic syndrome and fatty liver disease in obese children before and after weight loss. *J Clin Endocrinol Metab* 93:4479–4485; 2008.
156. Brix JM, Stingl H, Höllerl F, Schernthaner GH, Kopp HP, Schernthaner G. Elevated Fetuin-A concentrations in morbid obesity decrease after dramatic weight loss. *J Clin Endocrinol Metab*. 95(11):4877-81; 2010.
157. Baggiolini M, Dewald B, Moser B: Human chemokines: an update. *Annu. Rev Immunol* 15:675–705, 1997.
158. Gerard C, Rollins BJ: Chemokines and disease. *Nat Immunol* 2:108–115, 2001.
159. Herder C, Haastert B, Müller-Scholze S, et al. Association of Systemic Chemokine Concentrations With Impaired Glucose Tolerance and Type 2 Diabetes.. *Dabetes*, 54 (2). S11-S17; 2015.
160. Weisberg SP, McCann D, Desai M, Rosenbaum M, Leibel RL, Ferrante AW Jr. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *Journal of Clinical Investigation*. 112 1796–1808; 2003.
161. Pradhan AD, Manson JE, Rifai N, Buring JE, Ridker PM: C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 286:327–334, 2001.

162. Muller S, Martin S, Koenig W, et al. Impaired glucose tolerance is associated with increased serum concentrations of interleukin 6 and co-regulated acute-phase proteins but not TNF-alpha or its receptors. *Diabetologia* 45:805– 812; 2002.
163. Pick up JC: Inflammation and activated innate immunity in the pathogenesis of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 27:813– 823; 2004.
164. Jean-Baptiste, S., O'Toole, E. A., Chen, M., Guitart, J., Paller, A., Chan. L. S. Expression of eotaxin, an eosinophil-selective chemokine, parallels eosinophil accumulation in the vesiculobullous stage of incontinentia pigmenti. *Clin. Exp. Immunol.* 127(3):470-478; 2002.
165. Vasudevan AR, Wu H, Xydakis AM, et al. Eotaxin and obesity. *J Clin Endocrinol Metab*, 91(1):256–261; 2006.
166. Kelley DE, Williams KV, Price JC, McKolanis TM, Goodpaster BH, Thaete FL. Plasma fatty acids, adiposity, and variance of skeletal muscle insulin resistance in type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 86: 5412–5419, 2001.
167. Bjorntorp P. Regional fat distribution—implications for type II diabetes. *Int J Obes Relat Metab Disord* 16, Suppl 4: S19–S27, 1992.
168. Despres JP, Lemieux S, Lamarche B, Prud'homme D, Moorjani S, Brun LD, Gagne C, Lupien PJ. The insulin resistance-dyslipidemic syndrome: contribution of visceral obesity and therapeutic implications. *Int J Obes Relat Metab Disord* 19, Suppl 1: S76–S86, 1995.
169. Banerji MA, Lebowitz J, Chaiken RL, Gordon D, Kral JG, Lebovitz HE. Relationship of visceral adipose tissue and glucose disposal is independent of sex in black NIDDM subjects. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 273: E425–E432, 1997.
170. Kara M., Uslu S., Kebapçı N., Özçelik E., Bal C., Evaluation of the serum visfatin and adiponectin levels in patients with type 2 diabetes mellitus. *Turk J Biochem* 2014; 39 (2) ; 181–187.
171. Choi KM, Kim JH, Cho GJ, Baik SH, Park HS, Kim SM. Effect of exercise training on plasma visfatin and eotaxin levels. *European Journal of Endocrinology* 2007, 157 437–442.
172. Yilmaz MI, Saglam M, Qureshi AR, Carrero JJ, Caglar K, Eyiletten T, Sonmez A, Cakir E, Oguz Y, Vural A, Yenicesu M, Stenvinkel P, Lindholm B, Axelsson J. Endothelial dysfunction in type-2 diabetics with early diabetic nephropathy is associated with low circulating adiponectin. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:1621-7.
173. Haider DG, Schaller G, Kapiotis S, Maier C, Luger A and Wolzt M (2006): The release of the adipocytokine visfatin is regulated by glucose and insulin. *Diabetologia*;49: 1909–1914.
174. Erick Ingelsson E, Martin G, Caroline SF, Xiaoyan Yin, Thomas JW, Lipinska I, Karla MP, Hoffmann U, Emelia JB, John FK and Ramachandran S (2007): Clinical correlates of circulating visfatin levels in a community-based sample *Diabetes Care*; 30, 5: 1278-1280.
175. Bottcher Y, Teupser D, Enigk B, Berndt J, Kloting N, Schon MR, Thiery J, Bluher M, Stumvoll M and Kovacs P (2006): Genetic variation in the visfatin gene (PBEF1) and its relation to glucose metabolism and fat-depot-specific messenger ribonucleic acid expression in humans. *J Clin Endocrinol Metab.*; 91(7): 2725-2731.
176. Toruner F, Altinova AE, Bukan N, Arslan E, Akbay E, Ersoy R and Arslan M (2009): Plasma visfatin concentrations in subjects with type 1 diabetes mellitus. *Horm Res.*;72(1): 33-37.
177. Kryzanowska K, Krugluger W, Mittermayer F, Rahman R, Haider D, Shnawa N and Scherthaner G (2006): Increased visfatin concentrations in women with gestational diabetes mellitus. *Clin. Sci.*; 110: 605–609.
178. Ix JH, Biggs ML, Mukamal KJ, Kizer JR, Zieman SJ, Siscovick DS, Mozaffarian D, Jensen MK, Nelson L, Ruderman N, Djousse L. Association of fetuin-a with

incident diabetes mellitus in community-living older adults: the cardiovascular health study. *Circulation* 2012; 125: 2316-2322.

179. Stefan N, Fritsche A, Weikert C, Boeing H, Joost HG, Häring HU, Schulze MB. Plasma fetuin-A levels and the risk of type 2 diabetes. *Diabetes* 2008; 57: 2762-2767.
180. Rasul S, Wagner L, Kautzky-Willer A. Fetuin-A and angiopoietins in obesity and type 2 diabetes mellitus. *Endocrine* 2012; 42: 496-505.
181. Takata H, Ikeda Y, Suehiro T, Ishibashi A, Inoue M, Kumon Y, Terada Y. High glucose induces transactivation of the alpha2- HS glycoprotein gene through the ERK1/2 signaling pathway. *J Atheroscler Thromb* 2009;16:448-56.



## **5. EKLER**

**Ek.1.** Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu (BGOF)

Prof. Dr. Abdurrahman ŞERMET ve arkadaşları tarafından yürütülen “**Tip 2 Diyabet Hastalarında Serum Visfatin, Fetuin-A ve Eotaxin Seviyelerinin Değerlendirilmesi**” hakkında bana bilgi verildi. Bu çalışmada tip 2 diyabet hastalığı ile ilgili vücutta bazı maddelerin miktarında değişimlerin söz konusu olabileceği bana anlatıldı. Bu çalışma kapsamında maayenede testler için bir tüp kan vermem gerektiği bana anlatıldı. Bu çalışmanın, bana risk oluşturabilecek herhangi bir unsur ihtiva etmediği bildirildi.

Çalışma için elde edilen verilerin sadece bu çalışma için kullanılacağı ve herhangi bir şekilde kimlik bilgilerimi açığa çıkaran bir çalışmada kullanılmayacağı belirtildi. İstedğim anda çalışmadan çıkabileceğimi veya hastama ait bilgilerin kullanılması iznini geri çekebileceğim konusunda bilgilendirildim.

Bana verilen bu bilgiler ile çalışmanın amacını anladığımı ve çalışmanın şartlarını kabul ettiğimi bildiririm.

	Adı Soyadı	Telefon no	İmzası
Katılımcı	.....	.....	.....
Doktor	.....	.....	.....
Tanık	.....	.....	.....

Tarih: ...../...../ 2015

İrtibat için: Prof. Dr. Abdurrahman ŞERMET, Tel: 0532 442 74 69, iş tel 0 412 2488001-4258 [sermet@dicle.edu.tr](mailto:sermet@dicle.edu.tr)

## 6. ÖZGEÇMİŞ

**KİŞİSEL BİLGİLER**

Adı, Soyadı : Hacer KAYA

Doğum Yeri :Diyarbakır

Doğum Tarihi :02.09.1984

Medeni Hali :Evli

Yabancı Dili :İngilizce

**EĞİTİM DURUMU (KURUM VE YIL)**

Lise :Atatürk Lisesi, 1999-2002

Lisans :Dicle Üniversitesi, 2004-2008 (Biyoloji)

Lisans :Dicle Üniversitesi, 2006-2011 (Kimya, Çift Anadal Programı)

Yüksek Lisans :Dicle Üniversitesi, S.B.E., 2013-2015