

T.C.
HATAY MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TIP FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI



**TİP 2 DİYABETLİ BİREYLERDE SIRT1 GEN EKSPRESYONU İLE
APELİN HORMONUNUN VİSSERAL ADİPOZİTE İNDEKSİ
ARASINDAKİ İLİŞKİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ
Duygu EGELİ

Danışman
Prof. Dr. Cemil TÜMER

HATAY- 2019

T.C
HATAY MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TIP FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI

**TİP 2 DİYABETLİ BİREYLERDE SIRT1 GEN EKSPRESYONU İLE
APELİN HORMONUNUN VİSSERAL ADİPOZİTE İNDEKSİ
ARASINDAKİ İLİŞKİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ
Duygu EGELİ

Danışman

Prof. Dr. Cemil TÜMER

Bu tez, Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından 16550 no'lu proje olarak desteklenmiştir.

HATAY – 2019

TEŞEKKÜR

Lisansüstü çalışmalarımda, uygulama ve teorik derslerinde her zaman yanımda olan, yüksek lisans eğitimim boyunca yakın ilgi ve desteğini hiçbir zaman esirgemeyen, herkese destek olan ve her türlü olanağı sağlayan Fizyoloji Anabilim Dalı Başkanı ve aynı zamanda tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Cemil TÜMER'e,

Bilgi ve deneyimlerinden yararlanma imkânı sunan, tez çalışmalarım sırasında fikirleriyle bana her zaman yol gösteren, bu teze ait yorum ve düzeltmelerin yapılmasındaki katkılarından, hoşgörüsü ve iyi niyetiyle de destek olan değerli hocam Sayın Dr. Öğr. Üyesi Enver Ahmet DEMİR'e,

Yüksek lisans eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini paylaşan, tez çalışmalarım boyunca destek ve yardımlarını esirgemeyen Fizyoloji Anabilim Dalı Öğretim Elemanı değerli arkadaşım Arş. Gör. Hatice DOĞAN'a, Arş. Gör. Okan TUTUK'a sonsuz teőekkürlerimi sunarım.

Yüksek lisans eğitimim ve akademik hayatım boyunca her konudaki yardımlarından, desteklerinden, sağduyulu yaklaşımlarından ve anlayışlarından dolayı, babam İlhami EGELİ'ye, annem Bedia EGELİ'ye, ablam Aslı EGELİ'ye, sevgili eşim Murat AÇIK'a sonsuz minnet ve şükranlarımı sunarım.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
Kabul ve Onay	II
TEŞEKKÜR	III
İÇİNDEKİLER	IV
ŞEKİLLER DİZİNİ	VI
ÇİZELGELER DİZİNİ	VII
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	VIII
ÖZET	XI
ABSTRACT	XII
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	1
2.1. Diabetes Mellitus	3
2.1.3. Diabetes Mellitus Tanı Kriterleri	6
2.1.3.1 Tip 1 Diabetes Mellitus	8
2.1.3.2. Tip 2 Diabetes Mellitus	8
2.1.3.3. Gestasyonel Diabetes Mellitus	11
2.1.4. Diabetes Mellitus Komplikasyonları	12
2.1.5. Diabetes Mellitus Tedavisi	13
2.2. SIRT Geni	14
2.2.1. SIRT Geninin Keşfi	14

2.2.2. SIRT1 Geni ve Metabolizmadaki Rolü	16
2.3. Yağ Dokusu	24
2.3.1. Visseral Adipozite İndeksi	27
2.3.2. Apelin	30
3. GEREÇ VE YÖNTEM	39
3.1. Hasta Seçimi	39
3.2. Antropometrik Ölçümler	39
3.3. Biyokimyasal ve Hormonal Analizler	41
3.3.1. Açlık insülin, HbA1c, AKŞ, TG, LDL-c, HDL-c, Total-c düzeyleri	41
3.3.2. Apelin	42
3.4. SIRT1 Gen Ekspresyonu	42
3.4.1. SIRT1 Gen Ekspresyonunun Analiz İşlemleri	43
3.4.1.1. Tam Kandan RNA İzolasyonu	43
3.4.1.2. cDNA (Komplementer DNA) Sentezi	44
3.4.1.3. Kantitatif Real Time Polimeraz Zincir Reaksiyonu (qRT-PCR)	45
3.5. İstatistiksel Değerlendirmeler	47
4. BULGULAR	48
5. TARTIŞMA	60
6. SONUÇ	65
7. KAYNAKLAR	67
ÖZGEÇMİŞ	74

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa No
Şekil 2.1. Diabetes mellitusun komplikasyonları.....	12
Şekil 2.2. SIRT katalitik çekirdek alanı (Michan ve Sinclair 2007).....	14
Şekil 2.3. SIRT enzimatik aktivitesi (Yazıcı 2012).....	15
Şekil 2.4. Memeli sirtuinlerinin sınıflandırılması (Frye 2000).....	16
Şekil 2.5. SIRT1'e genel bakış.....	16
Şekil 2.6. SIRT1'in çeşitli fizyolojik etkileri.....	19
Şekil 2.7. Zayıf, normal kilolu ve obez bireylerde SIRT1'in kilo, adipoz doku, inflamatuvar ve metabolik parametreler arasındaki ters ilişkinin grafiksel gösterimi (Mariani ve ark. 2018).....	22
Şekil 2.8. Hücre içindeki aynı intrasellüler NAD ⁺ havuzu için SIRT ve poli ADP-riboz polimerazların rekabeti (Jokinen ve ark. 2017).....	23
Şekil 2.9. Fare modellerinde ve insan çalışmalarında mevcut literatüre dayanarak adiposit hücrelerde SIRT1 ve poli ADP-riboz polimerazlar tarafından düzenlenen adipoz doku yolları (Jokinen ve ark. 2017).....	24
Şekil 2.10. Beyaz, bej ve kahverengi adipositler.....	25
Şekil 2.11. Endojen apelin reseptör agonistlerinin amino asit sekansı.....	31
Şekil 2.12. Apelin/apelin reseptör sisteminin biyokimyası (McKinnie ve ark. 2016).....	31
Şekil 2.13. Apelin metabolik etkileri.....	36
Şekil 2.14. Farklı dokularda diabetes mellitus ile ilişkili apelin kaynaklı sinyal yollarına genel bakış (Hu ve ark. 2016).....	37

ÇİZELGELER DİZİNİ

	Sayfa No
Çizelge 2.1. Diabetes mellitusun etiyolojik sınıflaması.....	3
Çizelge 2.2. IDF diyabet atlası küresel tahminler 2015 ve 2040.....	5
Çizelge 2.3. Diabetes mellitusun tanı kriterleri.....	6
Çizelge 2.4. Glisemi bozuklukları: Etiyolojik tipler ve evreler.....	7
Çizelge 2.5. Gestasyonel diabetes mellitus tanı kriterleri.....	7
Çizelge 2.6. Tip 1 ve tip 2 diabetes mellitusun klinik özellikleri (John 2013).....	9
Çizelge 2.7. Apelin ve apelin reseptörünün karakteristik özellikleri (Kleinz ve ark. 2005).....	32
Çizelge 2.8. Rat, fare ve insanda mRNA'daki APJ ve apelinin dokulardaki dağılımı (Kleinz ve ark. 2005).....	33
Çizelge 2.9. İnsanda apelin değişimi (Castan-laurell ve ark. 2012).....	38
Çizelge 3.1. cDNA sentezi için kullanılan karışım içeriği.....	45
Çizelge 3.2. cDNA tepkime koşulları.....	45
Çizelge 3.3. qRT-PCR için kullanılan karışım içeriği.....	46
Çizelge 3.4. SIRT1 genine ait qRT-PCR reaksiyon koşulları.....	46
Çizelge 3.5. β -Actin genine ait qRT-PCR reaksiyon koşulları.....	46
Çizelge 4.1. Katılımcılara ait sosyo demografik özellikler.....	48
Çizelge 4.2. Katılımcıların fiziksel aktivite alışkanlıkları ve vücut ağırlık değişimi.....	49
Çizelge 4.3. Kontrol ve hasta grubunun beslenme alışkanlıklarının karşılaştırılması.....	50
Çizelge 4.4. Kontrol ve hasta grubunun antropometrik ve biyokimyasal verilerinin karşılaştırılması.....	53
Çizelge 4.5. Kontrol ve hasta grubuna göre VAI ile antropometrik ve biyokimyasal değişkenler arasındaki korelasyon ilişkisi.....	54
Çizelge 4.6. Kontrol ve hasta grubuna göre SIRT1 gen ekspresyon düzeyi ile antropometrik ve biyokimyasal değişkenler arasındaki korelasyon ilişkisi.....	55
Çizelge 4.7. Kontrol ve hasta grubuna göre apelin düzeyi ile antropometrik ve biyokimyasal değişkenler arasındaki korelasyon ilişkisi.....	56
Çizelge 4.8. Kontrol ve hasta bireylerde, BKİ sınıflandırmasına göre gruplar arasında apelin düzeyinin karşılaştırılması.....	57
Çizelge 4.9. Kontrol ve hasta bireylerde, BKİ sınıflandırmasına göre gruplar arasında SIRT1 gen ekspresyonu düzeyinin karşılaştırılması.....	57
Çizelge 4.10. Kontrol ve hasta bireylerde, BKİ sınıflandırmasına göre gruplar arasında VAI'nin karşılaştırılması.....	58
Çizelge 4.11. Kontrol ve hasta bireylerde, BBO sınıflandırmasına göre gruplar arasında apelin düzeyinin karşılaştırılması.....	58
Çizelge 4.12. Kontrol ve hasta bireylerde, BBO sınıflandırmasına göre gruplar arasında VAI'nin karşılaştırılması.....	59
Çizelge 4.13. Kontrol ve hasta bireylerde, BBO sınıflandırmasına göre gruplar arasında SIRT1 gen ekspresyonu düzeyini karşılaştırılması.....	59

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ACC	: Asetil koenzim A karboksilaz
ADA	: Amerikan Diyabet Derneği
AKŞ	: Açlık kan şekeri
AMPK	: Adenozin monofosfat aktifleştirilmiş protein kinaz
APJ	: Apelin reseptörü
ART	: ADP-ribosil transferaz
BBO	: Bel/boy oranı
BÇ	: Bel çevresi
BKİ	: Beden kitle indeksi
BKO	: Bel kalça oranı
cAMP	: Siklik adenozin monofosfat
cDNA	: Komplementer DNA
DAC	: Deasetilaz
DM	: Diabetes mellitus
EYD	: Epikardiyal yağ dokusu
ELISA	: Enzyme Linked Immunosorbent Assay
eNOS	: Endotelyal nitrik oksit sentaz
FOXO1	: Forkhead box O protein1
GDM	: Gestasyonel diabetes mellitus
GLP-1	: Glukagon benzeri peptid-1
GLUT2	: Glikoz taşıyıcı protein tip 2
GLUT4	: Glikoz taşıyıcı protein tip 4
HbA1c	: Glikozile hemoglobin
HDL-c	: Yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol
HIV	: İnsan bağışıklık yetmezlik virüsü
HNF-4 α	: Hepatosit nuclear faktör-4 α
HOMA-IR	: İnsülin direncinin tahmininde homeostaz model değerlendirmesi
hs-CRP	: Yüksek duyarlıklı c reaktif protein

HtgB	: Hipertrigliseridemik bel fenotipi
IADPSG	: Uluslararası Diyabet ve Gebelik Çalışma Grubu Birliği
IDF	: Uluslararası Diyabet Federasyonu
IFG	: Bozulmuş açlık glikozu
IGF1	: İnsülin benzeri büyüme faktörü-I
IR	: İnsülin direnci
IRS-2	: İnsülin reseptör substrat-2
KÇ	: Kalça çevresi
LDL-c	: Düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol
LXR	: Karaciğer X reseptörü
MAPK	: Mitojenle aktiflenen protein kinaz
MetS	: Metabolik sendrom
NAD+	: Nikotinamid adenin dinükleotid okside formu
NAMPT	: Nikotinamid fosforibozil transferaz
OAADPr	: 2'-O-asetil-ADP-riboz
OAD	: Oral antidiyabetik
OGTT	: Oral glukoz tolerans testi
PCOS	: Polikistik over sendromu
PDE3B	: Fosfodiesteraz 3B
PDX-1	: Pankreatik duedonal homeobox gen-1
PEPCK	: Fosfoenol piruvat karboksilaz
PGC-1 α	: PPAR gamma koaktivator-1 alfa
PI3-kinaz	: Fosfoinositid 3-kinaz
PKA	: Protein kinaz A
PPAR γ	: Peroksizom proliferatör-aktive reseptör-gama
PTP1B	: Protein tirozin fosfotaz 1B
Sir2	: Sessiz bilgi düzenleyici 2 homolog
SREBP-1c	: Sterol düzenleyici element bağlayıcı protein-1c
TG	: Trigliserid
T1DM	: Tip 1 diabetes mellitus

T2DM	: Tip 2 diabetes mellitus
Total-c	: Total kolesterol
TURDEP	: Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması
UCP-1	: Uncoupling protein geni-1
UCP-2	: Uncoupling protein geni-2
VAİ	: Visseral adipozite indeksi



ÖZET

Tip 2 Diyabetli Bireylerde SIRT1 Gen Ekspresyonu ile Apelin Hormonunun Visseral Adipozite İndeksi Arasındaki İlişki

Diabetes mellitus (DM) günümüzde dünya çapında toplam nüfusun %8,3'ünü etkileyen önemli bir hastalıktır. Bu hastalığın yaklaşık %90'ını obezite, periferik insülin direnci ve insülin sekresyon bozukluğu ile karakterize kronik bir metabolizma hastalığı olan tip 2 diabetes mellitus (T2DM) oluşturmaktadır. Apelin ve sirtuin 1 (SIRT1) geni adipoz doku, karaciğer, pankreas ve birçok dokuda lipit ve glikoz metabolizmasında etkili olup, metabolizma homeostazının düzenlenmesinde önemli rollere sahiptirler. Visseral adipozite indeksi (VAİ), visseral adipoz fonksiyonunu değerlendirmek için kullanılan birçok parametreye oranla daha yüksek duyarlılık ve özgülüğe sahip olan bir parametredir. Bu çalışmada; T2DM tanısı alan hastalarla sağlıklı bireylerde SIRT1 gen ekspresyonu ve apelin hormonunun VAİ arasında herhangi bir ilişki olup olmadığını göstermek amacıyla yapılmıştır. Böylece elde edilen bulgular ile T2DM hastalığına yatkınlığı aydınlatılabilmek amaçlanmıştır.

Araştırmaya, endokrin polikliniğine başvuran T2DM tanısı almış 47 birey ve sağlıklı 48 birey dahil edilmiştir. Polikliniğe başvuran katılımcılar gönüllü onam formunu imzaladıktan sonra katılımcıların anemnezi alındı ve antropometrik ölçümleri, biyokimyasal ve hormonal tetkikleri yapıldı. Alınan kan örneklerinden enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) yöntemi ile apelin ve RT-PCR yöntemi ile SIRT1 gen ekspresyon düzeyleri ölçüldü. Vücut yağ ve yağsız kütle ölçümleri ise biyoelektrik impedans analizi (BİA) yöntemi BC-418 (TANİTA) cihazı ile yapıldı.

Çalışmamızda hasta grubunda kontrol grubuna göre VAİ ve apelin düzeyinin daha yüksek olduğu bulunmuştur ($p<0,05$). SIRT1 gen ekspresyonu düzeyi ise kontrol ve hasta grubunda yakın değerler olup istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadığı bulunmuştur ($p>0,05$). Kontrol ve hasta grubunda apelinin VAİ ile istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır (Kontrol $r=-0,014$ ve $p=0,929$; Hasta $r=0,218$ ve $p=0,166$). Kontrol ve hasta grubunda SIRT1 gen ekspresyonunun VAİ ile istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır (Kontrol $r=0,098$ ve $p=0,538$; Hasta $r=-0,354$ ve $p=0,137$).

T2DM'nin öngörülmesinde VAİ'nin iyi bir biobelirteç olarak kullanılabileceği kanısına varılmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Tip 2 Diabetes Mellitus, SIRT1 gen ekspresyonu, apelin, visseral adipozite indeksi

ABSTRACT

The Relationship Between SIRT1 Gene Expression and Apelin Hormone with Visceral Adiposity Index in Type 2 Diabetic Individuals

Diabetes mellitus (DM) is an important disease affecting 8,3% of the total population worldwide. Approximately 90% of this disease occurs as type 2 diabetes mellitus (T2DM), a chronic metabolic disease characterized by obesity, peripheral insulin resistance and insulin secretion disorder. Apelin and sirtuin 1 (SIRT1) are effective in lipid and glucose metabolism in adipose tissue, liver, pancreas and many tissues and have an important role in the regulation of metabolism homeostasis. Visceral adiposity index (VAI) has higher sensitivity and specificity than many parameters used to evaluate visceral adipose function. In this study it was aimed to investigate whether there is any relationship between SIRT1 gene expression and apelin with visceral adiposity index in healthy and T2DM individuals. Thus, it was aimed to show that finding of this study can illuminate the predisposition to T2DM disease.

This study was included patients with T2DM (47 patients) and healthy individuals without T2DM (48 control groups) who admitted to the endocrine polyclinic. Anthropometric measurements, biochemical and hormonal tests were made to participants who admitted to the endocrine polyclinic after signed the consent form. Apelin was measured by enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) method and gene expression of SIRT1 was measured by RT-PCR in blood samples. Fat and fat-free mass measurements were made by bioelectrical impedance analysis (BIA) method by using BC-418 (TANITA) device.

In our study, it was found that VAI and apelin level was higher in the patient group than the control group and a statistically significant difference was found ($p < 0.05$). The level of SIRT1 gene expression was close to the control and patient groups and there was no statistically significant difference was found ($p > 0.05$). There was no statistically significant correlation between VAI and apelin in the control and patient groups (control $r = -0,014$ and $p = 0,929$; patient $r = 0,218$ and $p = 0,166$). There was no statistically significant correlation between SIRT1 gene expression and VAI in the control and patient groups. (control $r = 0,098$ and $p = 0,538$; patient $r = -0,354$ and $p = 0,137$).

We conclude that VAI can be used as a good biomarker in predicting T2DM.

Keywords: Type 2 diabetes mellitus, SIRT1 gene expression, apelin, visceral adiposity index.

1. GİRİŞ

Diabetes mellitus (DM) günümüzde dünya çapında toplam nüfusun %8,3'ünü etkileyen önemli bir hastalıktır. DM türleri içinde yer alan tip 2 diabetes mellitus (T2DM), tüm DM'lerin yaklaşık olarak %90'ında görülmektedir (Ulusal Diyabet Kongresi Konsensüs Grubu: Diyabet Tanı ve Tedavi Rehberi 2015). T2DM obezite, periferik insülin direnci ve insülin sekresyon bozukluğundan kaynaklanan hiperglisemi ile karakterize edilen karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmalarının bozukluğuyla tanımlanan bir sendromdur (John E. Hall, Ph.D. 2013).

Son yıllarda sirtuin 1 (SIRT1) geni ve apelin hormonunun, pankreas, adipoz doku, karaciğer ve birçok dokuda lipit metabolizması, glikoz metabolizması ile insülin salınımı gibi insanda tüm vücut metabolik homeostazını etkileyen önemli rollere sahip oldukları üzerinde durulmaktadır (Quiñones ve ark. 2014, Hu ve ark. 2016).

SIRT1 geni, öglisemiye (kan şekerinin normal aralıkta olması) korur ve etkin enerji kullanımını teşvik eder. Bu gen beyaz yağ dokusunda lipit metabolizmasını, karaciğerde kolesterol metabolizmasını ve yağ asitlerinin oksidasyonunu, iskelet kasında yağ asitlerinin oksidasyonunu düzenlemektedir (Bedalov ve ark. 2016). Enerji kısıtlanması bir deasetilaz olan SIRT1 genin etkisini ve düzeyini artırır (Gillum ve ark. 2011).

Tatemato ve ark. tarafından 1998 yılında keşfedilen apelin ilk olarak, sığır mide özütlerinden izole edilmiştir. Apelin etkisini, G protein kenetli orfan apelin reseptörlerine (APJ reseptörü) bağlanarak ortaya koymaktadır (Tatemato ve ark. 1998). Apelin bir adipokin rolüne ilaveten merkezi sinir sisteminde (özellikle hipotalamusta), kalpte, iskelet kasında ve midede eksprese edilmiştir. Apelinin glikoz metabolizmasının düzenlenmesi, lipoliz, kan basıncı, kardiyovasküler ve sıvı homeostasis, besin alımı, hücre proliferasyonu ve anjiyogeneze katkı sağladığı ileri sürülmüştür (Fasshauer ve Blüher 2015).

Visseral adipozite indeksi (VAİ), T2DM'li hastalarda iç organ yağ fonksiyonu, insülin direnci (Al-Daghri ve ark. 2013), glikoz intoleransı (Kumpatla ve ark. 2011) ve zayıf glisemik kontrolün bir göstergesi olarak kullanılmaktadır (Cao ve ark. 2017). Bu

indeks; beden kitle indeksi (BKİ), bel çevresi (BÇ) gibi antropometrik ölçümler ile trigliserid (TG) ve yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol (HDL-c) gibi biyokimyasal parametrelerden oluşmaktadır. Bu parametreler kullanılarak hesaplanan VAI, visseral adipoz fonksiyonunu değerlendirmek için rutin olarak kullanılan, BÇ, BKİ ve kan lipid profili gibi klasik parametrelere oranla daha yüksek bir duyarlılık ve özgüllüğe sahiptir (Amato ve ark. 2010). Yapılan çalışmalarda bu belirteçlere dayanarak VAI'nin DM'yi öngörebileceği saptanmıştır (Wang ve ark. 2014, Chen ve ark. 2014).

Son yıllarda artan DM ve DM komplikasyonlarının azaltılması için DM'nin metabolizmasının tam olarak anlaşılması önemli hale gelmektedir. Bu güne kadar VAI'nin T2DM ile ilişkisini ortaya koyan birçok çalışmada vardır ancak VAI'nin SIRT1 gen ekspresyonu ve apelin ile arasındaki ilişki araştırılmamıştır. Bu çalışmada VAI'nin T2DM ile ilişkisini araştırmanın yanı sıra VAI'nin SIRT1 gen ekspresyonu ve serum apelin düzeyleri ile ilişkisini araştırmayı amaçladık.

Bu bilgiler doğrultusunda çalışmamızda; T2DM tanısı alan bireyler ve sağlıklı bireylerde, SIRT1 gen ekspresyonunun ve apelinin VAI ile arasındaki ilişkiyi araştırıp, bulunan sonuçlar ile T2DM hastalığına yatkınlığın belirlenmesi ve koruyucu önlemlerin geliştirmesine katkı sağlamayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Diabetes Mellitus

Diabetes mellitus (DM), insülin salgısının yokluğuna veya dokuların insüline duyarlılığında azalmasından kaynaklanan hiperglisemiyle karakterize olmuş ve karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmalarının bozukluğuyla tanımlanan bir sendromdur. DM’de kronik hiperglisemi, vücuttaki farklı organlarda (sinir, göz, kalp, böbrek vs.) mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlara neden olmaktadır (John E. Hall, Ph.D. 2013).

2.1.1. Diabetes Mellitusun Etiyolojik Sınıflaması

Diabetes Mellitus sınıflamasında tip 1 diabetes mellitus (T1DM), tip 2 diabetes mellitus (T2DM), gestasyonel diabetes mellitus (GDM) ve diğer spesifik DM tipleri olmak üzere 4’e ayrılmaktadır. T1DM, T2DM, GDM primer, spesifik DM tipleri de sekonder DM çeşitleri olarak bilinmektedir (American Diabetes 2014). DM’nin sınıflandırılması çizelge 2.1’de gösterilmiştir.

Çizelge 2.1. Diabetes mellitusun etiyolojik sınıflaması

1. Tip 1 Diabetes Mellitus (T1DM)	
A. İmmün aracılı	B. İdiopatik
2. Tip 2 Diabetes Mellitus (T2DM)	
3. Gestasyonel Diabetes Mellitus (GDM)	
4. Diğer Spesifik Tipler	
A. β-hücre fonksiyonlarındaki genetik hasarlar	Leprachaunism
Hepatosit Nükleer Transkripsiyon Faktör 1 α (HNF-1 α)(MODY 3)	Rabson-Mednhall Sendromu
HNF-4 α (MODY 1)	Lipoatrofik Diyabet
Glukokinaz (MODY 2)	C. Ekzokrin pankreas hastalıkları:
Diğer Nadir Görülen MODY Formları	Pankreatit
Mitokondrial DNA	Travma/pankreatektomi
B. İnsülin etkisinde genetik defektler	Neoplazi
Tip A İnsülin Direnci	Tiroid hormonu

Çizelge 2.1. (devam) Diabetes mellitusun etiyolojik sınıflaması

<p>C. Ekzokrin pankreas hastalıkları (devamı) Diazoksit β -adrenerjik agonistler Tiyazidler Dilantin γ –interferon D. Endokrinopatiler: Cushing’s Sendromu Akromegali Glukonoma Hipertiroidizm Feokromositoma Somatostatinoma Alderestoronoma E. İlaç ve kimyasal maddeler: Vakor Pentamidin Nikotik Asit Glükokortikoidler F. İnfeksiyonlar: Konjenital Kızamıkçık, Sitomegalovirüs</p>	<p>G. İmmün diyabetin nadir şekilleri: Stiff man Sendromu Antiinsülin Antikorlar Kistik Fibroz Hemokromatozis Fibrocalculus Pankreatopati H. Diyabetin bazen eşlik ettiği genetik sendromlar: Down Sendromu Turner Sendromu Frederic Ataksisi Huntington Kore Myotonik Distrofi Porfiria Prader-Willi Sendromu</p>
---	--

2.1.2. Diabetes Mellitusun Epidemiyojisi

Diabetes mellitus yaygın ve sık görülen bir endokrin ve metabolik hastalıktır. IDF diyabet atlası 2015 küresel tahminlerine göre dünyada 2015 yılında her 11 çocuktan biri DM hastası iken bu oranın 2040 yılında her 10 çocuktan birinin DM hastası olacağı tahmin edilmektedir. Her yedi doğumdan biri GDM’den etkilenmektedir. DM’li iki erişkinden birinde teşhis konulmamaktadır. Kadınlarda DM hastası 2015 yılında 215,2 milyon iken erkeklerde 199,5 milyon, 2040 yılında kadınlarda bu sayının 328,4 milyon, erkeklerde 313,3 milyon olacağı tahmin edilmektedir. Kentsel alanlarda yaşayan 269,7 milyon kişi DM hastası iken kırsal alanda 145,1 milyon kişinin de DM hastası olduğu belirtilmiştir. Ve bu sayının 2040 yılında kentsel alanda yaşayanların 447,9 milyona yükseleceği, kırsal alanda yaşayanların da 163,9 milyon olacağı tahmin edilmektedir. Küresel sağlık harcamalarının %12’si DM için harcanmaktadır. Çizelge 2.2’de IDF diyabet atlası 2015

küresel tahminlerine göre toplam nüfusun % 8,8 diyabetli iken bu oran 2040 yılında %10,4 olacağı öngörülmektedir. 2015 yılında 542000 çocuk T1DM'lidir. Ayrıca DM'ye bağlı ölüm sayısının da 5 milyon olduğu belirtilmiştir (IDF Diabetes Atlas 2015).

Çizelge 2.2. IDF diyabet atlası küresel tahminler 2015 ve 2040

	2015	2040
Diyabet (20-79 yaş)		
Küresel yaygınlık	% 8.8 (% 7.2-11.4)	% 10.4 (% 8.5-13.5)
Diyabetli insan sayısı	415 milyon (340-536 milyon)	642 milyon (521-829 milyon)
Diyabet hastalığına bağlı ölüm sayısı	5.0 milyon	-
Diyabetten kaynaklanan sağlık harcamaları (20-79 yaş)		
Toplam sağlık harcamaları, R = 2 * 2015 ABD doları	673 milyar	802 milyar
Hamilelikte hiperglisemi (20-49 yaş)		
Etkilenen canlı doğumların oranı	% 16.2	-
Etkilenen yaşayan doğum sayısı	20.9 milyon	-
Bozulmuş glukoz toleransı (20-79 yaş)		
Küresel prevelans	% 6.7 (% 4.5-12.1)	% 7.8 (% 5.2-13.9)
Glukoz tolerans bozukluğu olan kişi sayısı	318 milyon (212.2-571.6 milyon)	481 milyon (317.1-855.7 milyon)
Tip 1 diyabet (0-14 yaş)		
Tip 1 diyabetli çocuk sayısı	542,000	-
Her yıl yeni teşhis edilen vakaların sayısı	86,000	-

Yapılan Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması-I (TURDEP-I)'e göre, son 12 yılda DM görülme oranı %90 artarak, %7,7'den %13,7'e çıktığı belirtilmiştir. Obezite görülme oranı %32 olurken 12 yılda %44 bir artış olduğu belirtilmiştir. Ayrıca erişkin nüfusun yaş ortalaması 4 yıl, boy uzunluğu 1 cm, kadınların vücut ağırlığı ortalama 6 kg, erkeklerin vücut ağırlığı ortalama 8 kg artmıştır. Yine kadınların bel çevresi (BÇ) 6 cm, kalça çevresi (KÇ) 7 cm, erkeklerin BÇ 7 cm, KÇ ise 2 cm kalınlaşmıştır (Satman ve ark. 2013). TURDEP-II verilerine göre de Türkiye'de DM ve obezite oranlarının arttığı belirtilmektedir. TURDEP-II verilerine göre Türkiye'de 3.5 milyondan fazla kişinin DM olduğu, yaklaşık 3 milyon kişinin yeni tanı

DM olduğu ve yaklaşık 14 milyon kişinin de prediyabet olduğu belirtilmiştir (Satman ve ark. 2011).

Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri (TEKHARF) çalışmasının 2013 takip taramasında, 1998'den itibaren 12 boyunca yaklaşık 2600 kişide DM genel prevalansı %80 artmıştır, bu da yıllık %5 artışa denk geldiği belirtilmiştir (Onat ve ark. 2014).

2.1.3. Diabetes Mellitus Tanı Kriterleri

Diabetes mellitus tanısı açlık kan şekeri (AKŞ), rastlantısal plazma glukoz ölçümü, oral glukoz tolerans testi (OGTT) ve glikolize hemoglobin A1c (HbA1c) ölçümleri ile konulmaktadır. Çizelge 2.3'te belirtilen kriterlerden sadece birinin varlığı DM tanısı için yeterlidir (Ulusal Diyabet Kongresi Konsensüs Grubu: Diyabet Tanı ve Tedavi Rehberi 2015).

Çizelge 2.3. Diabetes mellitus tanı kriterleri

Değişkenler	Referans Değerleri
Açlık Plazma Şekeri (AKŞ)*	≥ 126 mg/dl
Tokluk kan şekeri+diyabet semptomları (hiperglisemi)	≥ 200 mg/dl
OGTT 2.st plazma glukozu	≥ 200 mg/dl
HbA1c	$\geq \%6.5$

*En az 8 saatlik açlık sonrası ölçüm yapılmalıdır.

Uluslararası standardize edilmiş yöntemlerle HbA1c ölçümü yapıldığında tanı testi olarak kullanılabilir. Fakat ülkemizde HbA1c ölçüm testleri standardize edilemediği için tek başına tanı testi olarak kullanımı önerilmemektedir. Ayrıca anemi, hemoglobinopati ve gebelik varlığında tanı testi olarak kullanılamamaktadır

Çizelge 2.4'te görüldüğü gibi T1DM'de normoglisemi ve hiperglisemi görülebilmektedir. T1DM'de hiperglisemiye bağlı olarak ketoasidoz oluşsa bile, bu hastalar balayı remisyonu olarak adlandırılan sürekli tedaviye gerek duymadan kısa bir süre de olsa normoglisemiye dönebilir. Ayrıca T1DM hastalar için yaşam boyu eksojen insülin gerekli olup T2DM, GDM ve diğer özel tipler yaşamlarını sürdürebilmek için insüline ihtiyaç duyabilmektedir (American Diabetes 2014).

Çizelge 2.4. Glisemi bozuklukları: Etiyolojik tipler ve evreler (American Diabetes 2014)

Durum Diyabet Türleri	Normoglisemi	Hiperglisemi			
	Normal glikoz regülasyonu	Bozulmuş glikoz toleransı veya bozulmuş açlık glikozu (prediyabet)	Diyabet		
			İnsülin gerekli değil	Kontrol için insülin gerekli	Yaşam boyu insülin gerekli
Tip 1 Diyabet	→				
Tip 2 Diyabet	→				
Diğer Özel Tipler	→				
Gestasyonel Diyabet	→				

Amerikan Diyabet Derneği (ADA), Dünya Sağlık Örgütü (WHO), Diyabet ve Gebelik Çalışma Grupları Uluslararası Birliği (IADPSG) gibi kuruluşlara göre GDM tanısı için çok sayıda farklı öneri bulunmaktadır, bu kuruluşlara göre OGTT sınır değerleri çizelge 2.5’de verilmiştir (Şahin ve ark. 2014).

Çizelge 2.5. Gestasyonel diabetes mellitus tanı kriterleri

	ADA 1997 ve ADA 2004-2010		ADA 1997 ve ADA 2004		WHO 1999		IADPSG 2010, ADA 2011, ADA 2012-2013	
	mg/dl	mmol/l	mg/dl	mmol/l	mg/dl	mmol/l	mg/dl	mmol/l
Açlık	95	5.3	95	5.3	126	7	92	5.1
1.saatt	180	10	180	10			180	10
2.saatt	155	8.6	155	8.6	140	7.8	153	8.5
3.saatt	140	7.8						
Tanı için 2 ve üzerinde değer		Tanı için 2 ve üzerinde değer		Tanı için en az 1 değer eşik değere eşit veya üzerinde olması		Tanı için en az 1 değer eşik değere eşit veya üzerinde olması		

ADA: Amerikan Diyabet Derneği; WHO: Dünya Sağlık Örgütü; IADPSG: Diyabet ve Gebelik Çalışma Grupları Uluslararası Birliği (Şahin ve ark. 2014)

2.1.3.1 Tip 1 Diabetes Mellitus

Tip 1 diabetes mellitus, pankreasta bulunan ve insülin üreten β hücrelerinin otoimmün ve otoimmün dışındaki bazı nedenlere bağlı olarak harabiyetinden kaynaklanan insülin yetersizliği sonucunda yaşam boyu dışarıdan insülin hormonuna bağımlılık ile sonuçlanan hastalıktır. T1DM'nin semptomları hızlı kilo kaybı, çok su içme, sık idrara çıkma, halsizlik, yorgunluk, bulanık görme şeklindedir (International Diabetes Federation (IDF) 2017).

Tip 1 diabetes mellituslu hastalarda %90'ında otoimmün (tip 1A), %10 kadarında non-otoimmün (tip 1B) β hücre yıkımı söz konusudur. Tip 1A DM, otoimmünite genetik yatkınlık ve virüsler, toksinler, emosyonel stres gibi çevresel faktörlerin etkisiyle tetiklenip ilerleyici β hücre hasarı sonucunda β hücre rezervinin %80-90 oranında azalması sonucu gelişen T1DM türüdür. Tip 1B DM ise otoimmünite dışındaki bazı nedenlere bağlı mutlak insülin eksikliği sonucu gelişen T1DM türüdür (Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu, TEMD 2015).

Genel olarak toplumdaki DM hastalarının %10'unu T1DM oluşturur. T1DM genel olarak kuzey ülkelerinde daha sık görülmektedir ve her yıl 15 yaş altındaki 1-42/100.000 çocukta T1DM görülmektedir (Türkiye Diyabet Vakfı 2017). T1DM genellikle çocuklarda ve genç erişkinlerde görülmektedir. Fakat son yıllarda yetişkinlerde de T1DM görülme sayısının arttığı görülmektedir. Erişkin yaşta (genellikle 30 yaşından sonra) görülen, erişkinde latent otoimmün DM (LADA) olarak adlandırılan T1DM formudur (Türk Diyabet Vakfı 2015).

2.1.3.2. Tip 2 Diabetes Mellitus

Tip 2 diabetes mellitus obezite, dokularda insülinin etkisinin yetersizliği (insülin direnci (IR)) ve insülin salınım bozukluğu ile karakterize olan karbonhidrat, protein ve lipid metabolizmasında bozukluklara neden olan bir sendromdur. Tüm DM yaklaşık %90'ında T2DM görülmektedir. Ortalama 10 yıl (5-15 yıl) süren uzun bir prediyabet dönemi vardır. DM'nin klasik semptomları olan aşırı susama hissi, sıvı tüketiminde artış, iştahta artış, sürekli ve çok idrara çıkma, bulanık görme, yorgunluk, kilo kaybı ile ortaya

çıkmakla birlikte bunlar olmadan da ortaya asemptomik olarak da çıkabilmektedir. Her yaşta görülüp en çok 30 yaş sonrası ortaya çıkmaktadır. T2DM’li hastalar genellikle hafif kilolu veya obezdir (TURKDİAB Diyabet Tanı ve Tedavi Rehberi 2015). Ancak son yıllarda T2DM görülme sıklığı 20 yaşının altında olan bireyler arasında da artmaktadır. T2DM’nin etiyopatogenezinde yer alan obezite, IR ve metabolik sendromun (MetS) günden güne her yaş grubunda artışı, T2DM’nin geniş yaş aralığına artan dağılımında önemli bir etkendir (John 2013).

Tüm yetişkinler T2DM için risk faktörleri yönünden değerlendirilmelidir. Bu risk faktörleri kısaca 40 yaşında ve üstünde olmak, T2DM’li birinci dereceden akrabaya sahip olmak, DM görülme riskinin yüksek olduğu kökenden (Aborijin, Afrika, Asya, Hispanik veya Güney Asya kökenleri gibi) olmak, prediyabet öyküsünün olması, GDM hikayesinin olması, bebeğin makrosomik doğum öyküsünün olması, kan lipid düzeylerinin olması gereken düzeyde olmaması, hipertansiyon varlığı, abdominal obezite varlığı, çeşitli hastalıkların (polikistik over sendromu (PCOS), akantozis nigricans, psikiyatrik bozukluklar (bipolar bozukluk, depresyon, şizofreni), insan bağışıklık yetmezlik virüsü (HIV) enfeksiyonları, obstrüktif uyku apnesi gibi) varlığı, glikokortikoidler gibi ilaçların kullanımı şeklindedir (Ekoé ve ark. 2013).

Tip 1 diabetes mellitus ve T2DM arasında klinik bakımından farklılıklar bulunmaktadır. Bu farklılıklar çizelge 2.6’da gösterilmiştir (John 2013).

Çizelge 2.6. Tip 1 ve tip 2 diabetes mellitusun klinik özellikleri (John 2013)

Özellik	T1DM	T2DM
Başlangıç yaşı	Genellikle <20 yaş	Genellikle >30 yaş
Vücut kütlesi	Zayıf/normal	Şişman
Plazma İnsülini	Düşük/yok	Başlangıçta normal/yüksek
Plazma Glukagon	Yüksek, baskılanabilir	Yüksek, baskılanmaya dirençli
Plazma Glikozu	Yükselmiş	Yükselmiş
İnsülin Duyarlılığı	Normal	Azalmış
Tedavi	İnsülin	Kilo kaybı, tiazolidindionlar, metformin, sulfanilüreler, insülin

Diabetes mellitusta mutlaka olması gereken tedavi bileşeni yaşam tarzı değişikliği yalnızca kan glikozu üzerine değil, DM ile oluşabilecek tüm komplikasyonların oluşmasını engellemektedir. Yaşam tarzı değişikliğinde beslenme alışkanlıkları ve fiziksel aktivite önerileri bireye özel olmalıdır ve kilolu bireylerde ayda %5-10 ağırlık kaybı sağlanmalıdır. T2DM tedavisinde gerekli durumlarda oral antidiyabetik ilaçlar (OAD), insülin ve glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1) analogları ile tedavi edilebilir. Tedavi basamaklarında hastaların kendi kendine kan glikoz izlemi ve varsa hipertansiyon, dislipidemi gibi hastalıklarının da tedavisi önemli yer tutmaktadır. T2DM'li hastalarda diyabetik ketoasidoz sık görülmemektedir ancak uzun süreli hiperglisemik seyirde veya enfeksiyon, travma gibi ciddi stres durumlarında, bazı ilaçların kullanımında ketoasidoz gelişebilmektedir (Türkiye Diyabet Vakfı 2017, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu 2017).

Tip 2 diabetes mellitusta OAD olan IR'yi azaltan ilaçlar (insülin duyarlılığını artıranlar), insülin salgılatıcılar, bağırsaktan karbonhidrat emilimini azaltanlar, inkretin bazlı tedaviler şeklinde ayrılmaktadır. IR'yi azaltan ilaçların bazıları metformin ve glitazonlar; bağırsaktan karbonhidrat emilimini azaltan alfa glikozidaz inhibitörü; inkretin bazlı tedaviler şeklinde başlıca enjeksiyon olarak yapılan exenatide, liraglutid ve ağızdan alınanlar sitagliptin, vildagliptin olarak mevcuttur (Türk Halk Sağlığı Kurumu 2017).

Diabetes mellitusun tedavisindeki her aşamada yaşam tarzı değişikliği gereklidir. En fazla 3 aylık tedaviye rağmen HbA1c %7.5'in üstünde ise tedavinin bir sonraki basamağına geçilmelidir. OAD kullanımına rağmen HbA1c %9'un üzerinde ise doğrudan insülin tedavisine geçilmesi gerekmektedir. T2DM'de kan glikozu dengelendikten sonra da hastalar takip edilmelidir, ihtiyaç duyulması halinde hastanın kan glikozu durumuna göre tedavi tekrar değiştirilmelidir (Ulusal Diyabet Kongresi Konsensüs Grubu: Diyabet Tanı ve Tedavi Rehberi 2015, Türkiye Diyabet Vakfı).

C peptid düzeyi, β hücre kaynağının önemli bir belirteçidir. T2DM'de C peptid düzeyleri kan şekeri yüksekliğinden ve glukotoksisiteden olumsuz etkilenmektedir. Ancak C peptid düzeylerinin kan şekeri yüksekliğine rağmen yüksek olması tedaviye yanıt açısından önem taşımaktadır (Ulusal Diyabet Kongresi Konsensüs Grubu: Diyabet Tanı ve Tedavi Rehberi 2015, Türkiye Diyabet Vakfı).

2.1.3.3. Gestasyonel Diabetes Mellitus

Gestasyonel diabetes mellitus ilk kez gebelik sırasında saptanan glikoz tolerans bozukluğudur (Karakurt 2009). Tüm gebeliklerin %3-10'u DM ile komplikedir. Gebelikte görülen DM'nin %90'ını GDM, %10'unu pregestasyonel DM (tip 1 ve tip 2) oluşturmaktadır (Özüğuz 2010).

Tarama testleri genellikle gebeliğin 24.-28. haftalarında OGTT ile yapılmaktadır. Tüm dünyada giderek artış gösteren GDM prevalansı popülasyonlara göre farklılık göstermektedir ve bu prevalans %1-14 olarak bildirilmiştir (Çakır 2014). Çizelge 2.5'te de belirtildiği gibi Amerikan Diyabet Derneği (ADA) 2012 ve 2013 tarama önerilerinde tanı için en az 1 değer eşik değere eşit veya üzerinde olması yeterli olduğundan dolayı bu yeni kriterlerle GDM prevalansında anlamlı bir artış gözleneceği belirtilmiştir (American Diabetes Association 2014).

İlk prenatal muayeneden itibaren obezitenin varlığı ya da makrosomik bebek doğurmak önemli bir risk faktörüdür. Ayrıca önceden annenin GDM geçirmiş olması, anne yaşının 40 yaşın üstünde olması, annede glikozüri, PCOS ve prediyabet varlığı, aile bireylerinde DM varlığı, annenin kortizon gibi ilaçları kullanılması gibi risk faktörlerine sahip gebelere gebeliğin başlangıcında risk değerlendirilmesi yapılmalıdır (Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu, 2015).

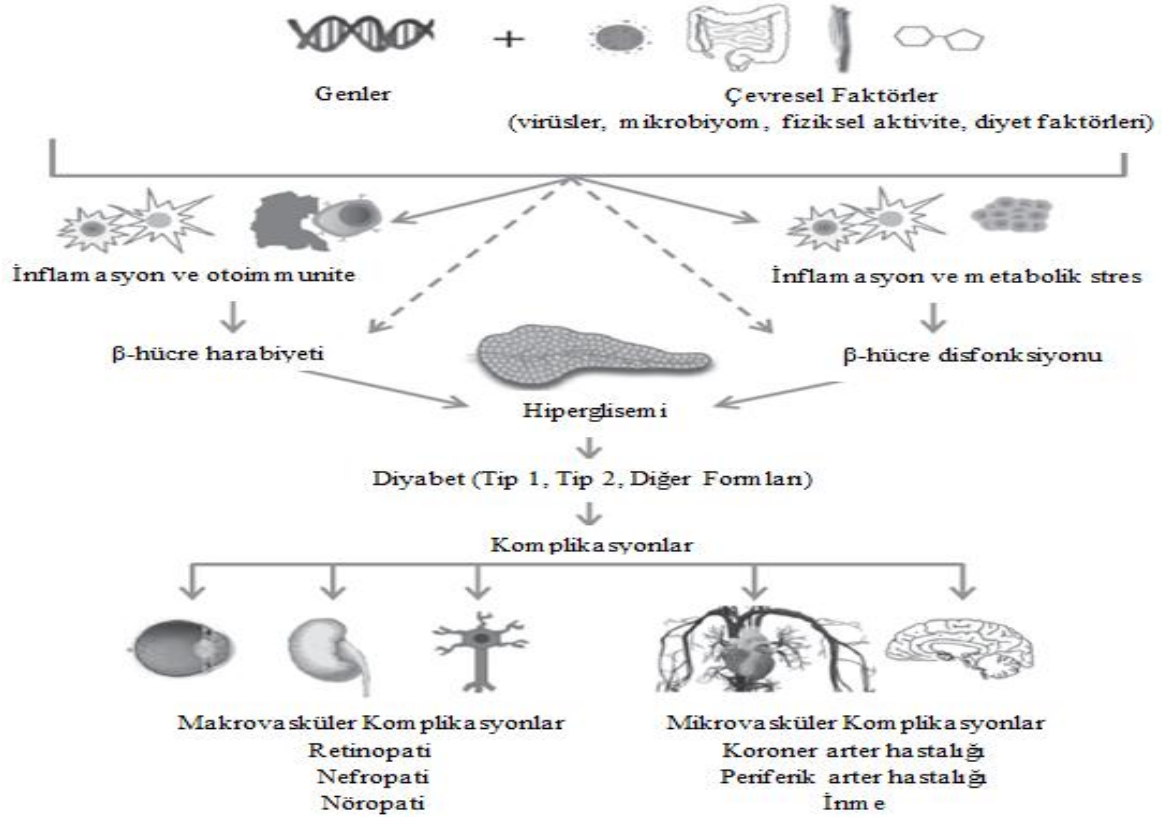
Gestasyonel diabetes mellitus olan annede veya gebelikten önce DM'si olan gebe annede kan glukoz regülasyon bozukluğu, anne ve bebek için istenmeyen sonuçlar doğurabilmektedir. Bu istenmeyen sonuçlardan bazıları anne adaylarında erken doğum riskinin artması ve preeklampsinin görülmesidir. Yeni doğanda ise makrosomi, neonatal hipoglisemi, sarılık, hipokalsemi, polisitemi, solunum sıkıntısı sendromu, konjenital malformasyonlar ve ölü doğum görülmesidir (Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, Birinci Basamakta Çalışan Hekimler İçin Diyabet Tanı Tedavi İzlem Rehberi, 2017).

Gestasyonel diabetes mellitus olan kadınlarda, gelecek 20 yıl içerisinde T2DM oluşma riskinin %50'den daha fazla olduğu belirtilmiştir. GDM olan kadınların vücut

ağırlığının normal olması ve düzenli egzersiz yapıyor olması, bu kadınlarda T2DM görülme riskini %25 azaltabileceği saptanmıştır (Atan ve Dönmez 2009).

2.1.4. Diabetes Mellitus Komplikasyonları

Genetik ve çevresel risk faktörleri inflamasyon, otoimmünite ve metabolik stres üzerine etkili olmaktadır. Bazı durumlarda genetik ve çevresel risk faktörleri β hücresi kütlelerini ve/veya fonksiyonunu etkileyebilmekte, böylelikle insülin salınımindaki bozukluklar sonucunda hiperglisemi görülmesine neden olmaktadır. DM'nin patofizyolojisine bakılmaksızın, kronik seyreden yüksek kan şekeri seviyesinin, morbidite ve mortaliteyi artıran DM'nin komplikasyonlarına neden olmaktadır (Skyler ve ark. 2017). DM'nin komplikasyonları akut ve kronik komplikasyonlar şeklinde ikiye ayrılmaktadır. DM'nin akut komplikasyonları diyabetik ketoasidoz, hipoglisemi, hiperglisemik hiperosmolar non-ketotik sendrom, laktik asidozdur. DM'nin kronik komplikasyonları mikrovasküler, makrovasküler, diğer komplikasyonlar olmak üzere 3'e ayrılmaktadır (Şekil 2.1) (Erçakar 2016, Mudaliar ve Henry 2012).



Şekil 2.1. Diabetes mellitusun komplikasyonları

Tip 2 Diabetes Mellitus tanısı sırasında komplikasyon oranları diyabetik nöropatide %15-20, hipertansiyonda %40-60, mikroalbuminuride %10-20 ve dislipidemide %50-80'dir (Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, Birinci Basamakta Çalışan Hekimler İçin Diyabet Tanı Tedavi İzlem Rehberi, 2017).

2.1.5. Diabetes Mellitus Tedavisi

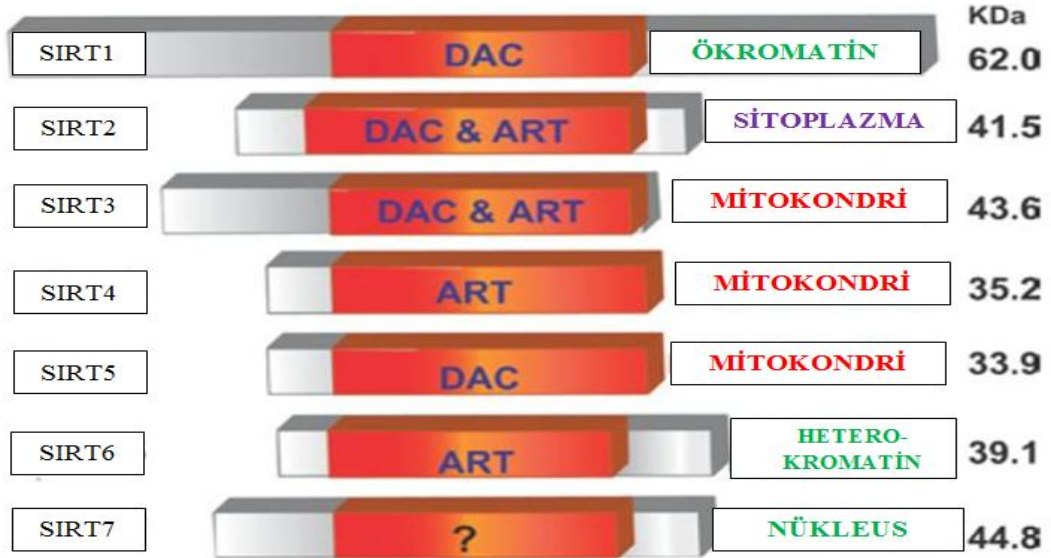
Diabetes mellitus tedavisinde mikro ve makrovasküler komplikasyonların ve kardiyovasküler risk faktörlerin kontrol altına alınması için kan glukozunun normal düzeylere indirilmesi temel hedeftir. Kan glikozu yanı sıra kilo kontrolü sağlanması, kan basıncı ile TG, total kolesterol (total-c), düşük yoğunluklu lipoprotein kolasterol (LDL-c), HDL-c gibi kan yağlarının seviyelerinin de kontrol edilmesi gereklidir. DM tedavisinde yaşam tarzı değişikliği, OAD ve inkretin mimetiklerin kullanımı, insülin tedavisi önemli rol almaktadır (T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, Türkiye Diyabet Programı 2015-2020).

2.2. Sirtuin Geni

2.2.1. Sirtuin Geninin Keşfi

Sessiz bilgi düzenleyici 2 homolog (Sir2) ilk olarak *saccharomyces cerevisiae* mayasında Klar ve arkadaşları tarafından bulunmuştur (Klar ve ark. 1981). Daha sonra sirtuin (SIRT) ismi olarak (SIRT1 ile 5 arasındaki beş Sir2 insan homologunu) tanımlayan Roy Frye olmuştur (Frye 1999).

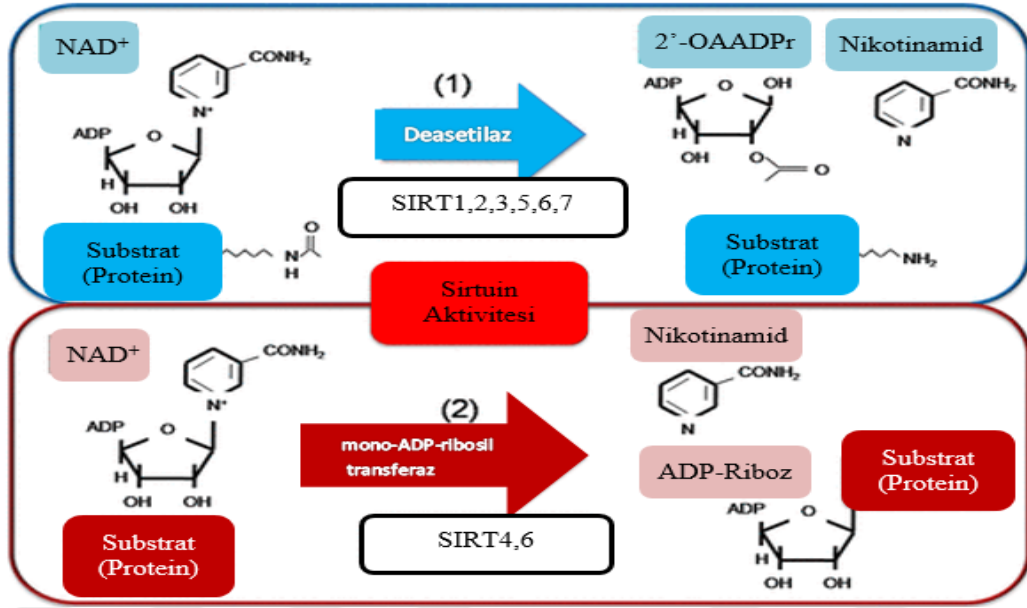
Memeli SIRT'ın yedi adet izoformu (SIRT1,2,3,4,5,7) bulunmaktadır. Bu formları substrat özgülükleri ve hücre içi lokalizasyonlarında farklılık göstermektedir. SIRT1 ve 2 sitoplazmada, SIRT1,2,3,6, ve 7 nükleusta, SIRT3,4, ve 5 mitokondride olmak üzere farklı hücre içi bölmelerinde yoğunlaşmışlardır (Michan ve Sinclair 2007, Moniot ve ark. 2012). SIRT'lar, genellikle mono-ADP-ribosil transferaz (ART) ve/veya (nikotinamid adenin dinükleotid) NAD⁺ bağımlı deasetilaz (DAC) olarak işlev görebilen bir NAD⁺ bağımlı katalitik çekirdek alanına sahiptir. Katalitik çekirdek alanında korunmuş 275 amino asit olup, katalitik çekirdek alanı saran N-terminal ve C-terminal zincirlerinin boyları farklı sirtuinler arasında değişim göstermektedir (North ve ark. 2003).



Şekil 2.2. SIRT katalitik çekirdek alanı (Michan ve Sinclair 2007)

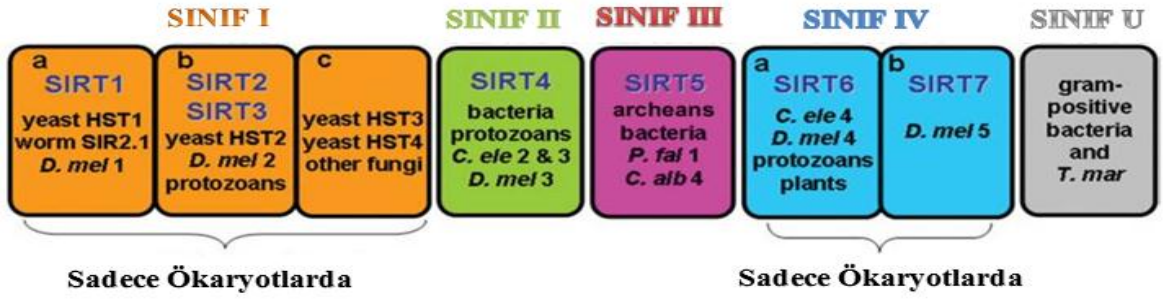
Sirtuinler, tip III histon deasetilaz sınıfında yer alıp, bunlar amid bağı hidrolizi sırasında bir yardımcı substrat olarak NAD⁺'ı kullanmaktadırlar. Birçok çalışmada

SIRT'ların sensörleri olarak NAD/NADH oranı olduğu belirtilmiştir (Madsen ve ark. 2016). SIRT'lar, lizin residülerin ε-amino grubundan bir aselin uzaklaştırılmasını katalizler. Bunun sonucunda deasetillenmiş protein ürününü, nikotinamid ve 2-O-asetil-ADP-riboz (OAADPr) meydana gelmektedir. Bir molekül NAD hidrolizi sonucunda bir molekül nikotinamid ve bir molekül OAADPr oluşmaktadır (Yazıcı 2012).



Şekil 2.3. SIRT enzimatik aktivitesi (Yazıcı 2012)

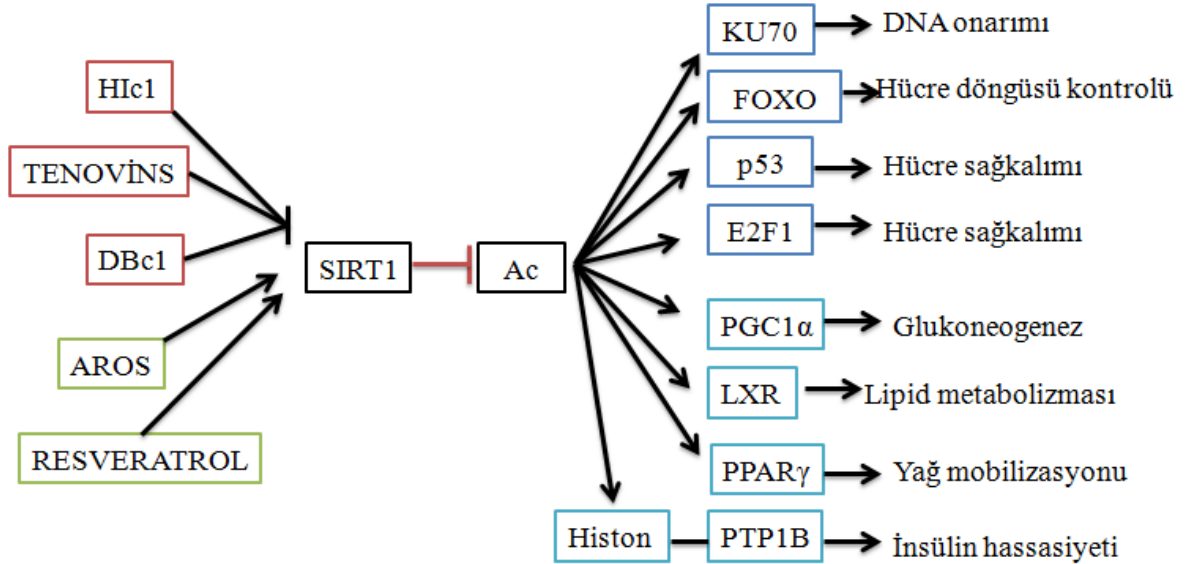
Yedi memeli SIRT'ı, moleküler filogenetik analize göre sınıf dört sınıfa ayrılmaktadır (Frye 2000). Memeli SIRT'ları arasında bulunan SIRT1, 2, 3 I.sınıf SIRT'larıdır ve maya sirtuini Sir2, Hst1, Hist2 ile yüksek homoloji gösterirler ayrıca DAC aktiviteleri de yüksektir. II. sınıf SIRT'larda memeli SIRT4 bulunmaktadır, DAC aktivitesi belirlenmemiş olup zayıf mono-ART aktivitesini göstermektedir. III. Sınıf SIRT'da memeli SIRT5 bulunmaktadır ve zayıf DAC aktivitesi göstermektedir. IV. Sınıf SIRT'lar içinde yer alan SIRT6 ve 7'nin DAC aktivitesi bilinmemektedir. Sınıf U SIRT'ları, I. ve IV. sınıflar arasında olup ve şimdiye kadar sadece bakterilerde görülmüştür (Hirschey 2011).



Şekil 2.4. Memeli sirtuinlerinin sınıflandırılması (Frye 2000)

2.2.2. SIRT1 Geni ve Metabolizmadaki Rolü

Sirtuin 1, ribozomal DNA rekombinasyonunu düzenlemektedir ve gen sessizleştirilmesi, DNA tamiri, kromozomal stabilite ve uzun ömürlü olma da etkili olan proteindir (Mıçhan ve Sınclair 2007). Şekil 2.5'te gösterildiği gibi SIRT1, hücre metabolizmasının (lipit metabolizması, insülin duyarlılığı ve glukoneojenez) yanı sıra yaşlanmayı geciktirici üzerindeki etkileri (hücre sağkalımı ve DNA onarımı) içermektedir. SIRT1 fonksiyonunu aktive edebilen (aktif SIRT1 regülatörü (AROS) ve resveratrol) veya inhibe edebilen (deleted inbreast cancer 1 (DBc1), hipermetile-kanser-1 (Hic1), tenovins) birçok protein regülatörleri ve küçük moleküllü bileşikler bulunmaktadır (Brooks ve Gu 2009).



AROS, aktif SIRT1 regülatörü; DBc1, deleted inbreast cancer 1; FOXO, forkhead box O; Hic1, hipermetile-kanser-1; LXR, karaciğer X reseptörü; PGC1 α , PPAR γ koaktivatör 1 α ; PPAR γ , Peroksizom proliferatör-aktive reseptör-gama; PTP1B, protein tirozin fosfotaz 1B

Şekil 2.5. SIRT1'e genel bakış (Brooks ve Gu 2009)

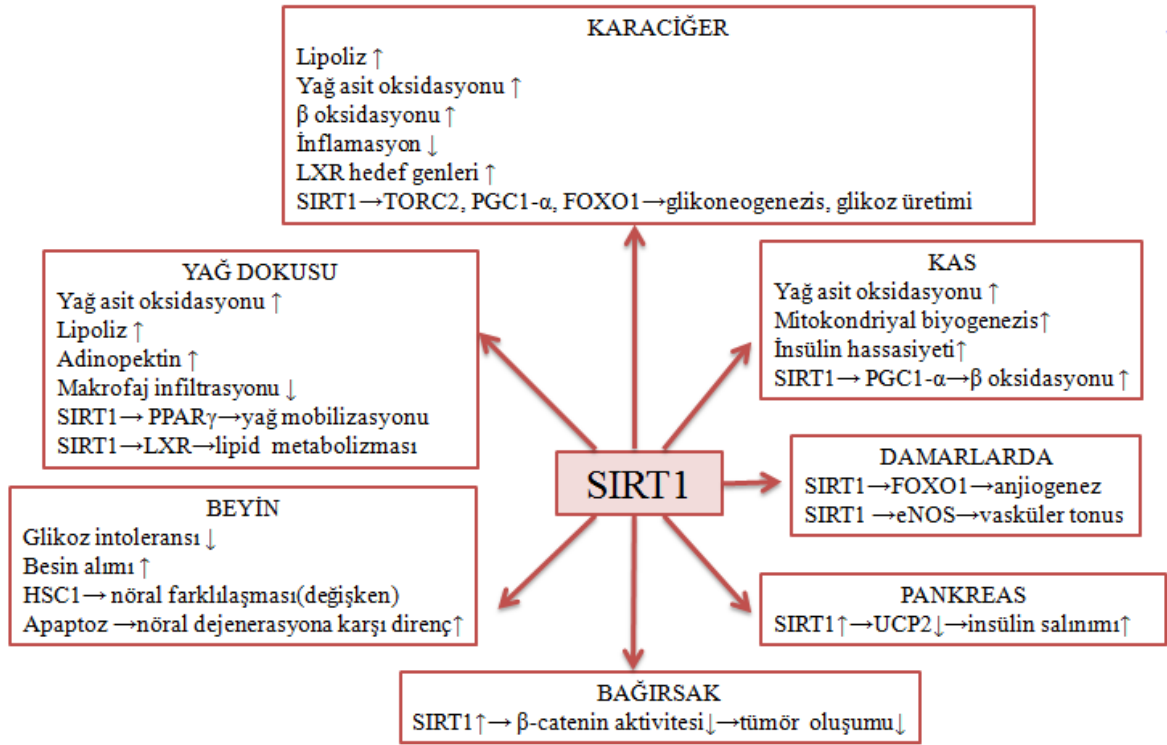
Kalori kısıtlanması, kırmızı üzümde bulunan bir polifenol olan resveratrol ve güçlü bir serbest radikal süpürücü olan endojen olarak üretilen melatoninin SIRT1 aktivasyonunda etkili olduğu bulunmuştur (Ramis ve ark. 2015, Timmers ve ark. 2011).

Resveratrolün mitokondriyal fonksiyonu artırmak için in vivo SIRT1 gerekli olduğu belirtilmiştir. Orta düzeylerde resveratrol tedavisi, adenosin monofosfat aktifleştirilmiş protein kinaz (AMPK)'ı aktive etmekte ve NAD+'yi SIRT1'e bağımlı bir şekilde yükseltmektedir. SIRT1'in yokluğunda AMPK'nin aktivasyonu mitokondriyal fonksiyonu iyileştirmemektedir. SIRT1'in aşırı ekspresyonu resveratrolün AMPK ve mitokondri üzerindeki etkilerini taklit etmektedir (Price ve ark. 2012). Gençoğlu ve ark.'nın yaptığı çalışmada streptozosin uygulaması ile DM oluşturulan ratlarda resveratrolün uygulamasının, kas ve pankreas dokularında malondialdehit düzeylerini azalttığı, visfatin, SIRT1, glikoz taşıyıcı protein 2 (GLUT-2) ve 4 (GLUT-4) ekspresyonlarını artırdığı, insülin ekspresyonunu kısmen artırdığı ve böylece DM tedavisinde destekleyici ve DM'nin komplikasyonlarına karşı koruyucu etki gösterebildiği belirtilmiştir (Gençoğlu ve ark. 2015).

Kalori kısıtlaması ile aktivasyonu artan SIRT1 beyaz adipoz dokuda, adipogenezi bastırmaktadır ve peroksizom proliferatör-aktive reseptör-gama (PPAR γ)'yı inhibe ederek lipolizi artırmaktadır (Picard ve ark. 2004, Gillum ve ark. 2011). Kalori kısıtlaması sırasında SIRT1'in artışı, insülin kullanımının artmasını, kolesterol emiliminin ve yağ depolamasının azalmasını sağlayabileceği belirtilmiştir (Brooks ve Gu 2009). Yapılan başka bir çalışmaya göre de kalori kısıtlamasının, epididimal adipoz dokusunda adinopektin ve SIRT1'in mRNA ekspresyonunu artırdığı, leptin düzeyini azalttığı belirtilmiştir. Yapılan çalışmada kalori kısıtlaması SIRT1 vasıtasıyla PPAR γ 'yı aktive ederek adipokin disfonksiyonunu düzelttiğini gösterilmektedir. Ayrıca glikoz ve lipit metabolizması, karaciğerdeki peroksizom proliferatör ile aktive edilen reseptör α (PPAR α)'nın aktivasyonu GLUT2'nin upregülasyonunu sağladığı belirtilmiştir (Takemori ve ark. 2011). Finkel ve ark. yaptığı çalışmada, SIRT1'e bağımlı deasetilasyonun hem kısa süreli (6 saat) hem de uzun süreli (18 saatlik) açlıklarda karaciğer cevabını düzenlediği gösterilmiştir. Karaciğer glikoneogenezisinin düzenlenmesinin yanı sıra, SIRT1'ler pankreas insülin sekresyonunu düzenleyerek serum glikoz seviyelerini de modüle ettiği belirtilmiştir (Finkel ve ark. 2009).

Şekil 2.6'da gösterildiği gibi SIRT1, pankreatik β hücrelerinde insülin sekresyonunu pozitif olarak düzenlemektedir. SIRT1, uncoupling protein geni (UCP) uncoupling protein geni-2 (UCP2)'yi doğrudan UCP2 promotörüne bağlayarak bastırmaktadır. SIRT1'in zarar gördüğü farelerde, UCP2 ekspresyonu artmaktadır. UCP2 seviyeleri artmasıyla insülin salgısı köreltilmektedir. UCP2'nin indirilmesi, azaltılmış SIRT1'li hücrelerde insülin salgılama yeteneğini geri kazandırmaktadır. Sonuç olarak SIRT1'in β hücrelerinde insülin sekresyonunu etkilemek üzere UCP2'yi düzenlediğini göstermektedir (Bordone ve ark. 2005). Moynihan ve ark.'nın yaptığı çalışmada pankreas β hücresindeki SIRT1'in aşırı eksprese edildiği transgenik fare adacıklarında UCP2'nin azalmış, ATP üretiminin artmış, glikoz ve KCl uyarımı sırasında gelişmiş insülin salgılamasına sahip olduğu bulunmuştur (Moynihan ve ark. 2005).

Sun ve ark.'nın yaptığı çalışmada SIRT1'in IR üzerindeki etkisini, protein tirozin fosfotaz 1B (PTP1B) transkripsiyonunu baskılayarak aracılık ettiğini gösterilmiştir (Sun ve ark. 2007). SIRT1'in aktifleştirilmesi, sterol düzenleyici element bağlayıcı protein 1c (SREBP-1c)'nin bastırılmasına neden olup glikoz ve insülin homeostazını sağlamaktadır. SREBP-1c'nin bastırılması sonucunda pankreatik β hücrelerinde insülin-reseptör substrat-2 (IRS-2), pankreatik/duedonal homeobox gen-1 (PDX-1) ve GLUT2'nin ekspresyonunun artmasını sağlamaktadır (Pulla ve ark. 2012). Karaciğerde SIRT1, PPAR γ koaktivatör 1 α (PGC1- α)'nın aktifleşmesi yoluyla glikoz-6 fosfotaz ve fosfoenol piruvat karboksilaz (PEPCK)'in aktivasyonunu sağlayarak glikoneogenezi artırmaktadır (Jokinen ve ark. 2017). Adiposit SIRT1'in adipoz dokuda makrofajları modüle ederek sistemik glikoz homeostazını ve insülin duyarlılığını kontrol ettiği düşünülmektedir (Hui ve ark. 2017).



SIRT1, sirtuin1; H1c1, hipermetile-kanser-1; mTORC2: rapamisin protein kompleksinin memeli hedefi 2; PGC1α, PPARγ koaktivatör 1α; FOXO, forkhead box O; PPARγ, Peroksizom proliferatör-aktive reseptör-gama; LXR, karaciğer X reseptörü; HSC1, helikaz1; UCP2, : Uncoupling Protein geni-2; PTP1B, protein tirozin fosforaz 1B

Şekil 2.6. SIRT1'in çeşitli fizyolojik etkileri

Liu ve ark.'nın yaptığı çalışmada diyabetik göz kuruluğunda, korneal epitel hasarı sonucunda gözyaşı üretiminde ciddi azalmaların görüldüğü ayrıca hasarın oluşumunda oksidatif stresin artmasının ve SIRT1 gen ekspresyonunun azalmasının etkili olduğu belirtilmiştir (Liu ve ark. 2015). Önal ve ark.'nın yaptığı çalışmaya göre T2DM olan ve olmayan bireylerde SIRT1 gen ekspresyonu ile BKİ arasında anlamlı korelasyon olduğu bulunmuştur (Önal ve ark. 2015).

Şekil 2.6'te gösterildiği gibi SIRT1 beyaz yağ dokusunda lipid metabolizmasını, karaciğerde kolesterol metabolizmasını, iskelet kasında ve karaciğerde yağ asitlerinin oksidasyonunu düzenlemektedir. SIRT1'in küçük moleküllü aktivatörleri, fareleri yüksek yağlı diyetin olumsuz etkilerinden korumaktadır. Karaciğerde SIRT1, PPARα/PGC-1α'yı uyararak β oksidasyonunu hızlandırmaktadır (Lomb ve ark. 2010). Ayrıca SIRT1, karaciğer X reseptörü (LXR) hedef genlerinin ekspresyonunu indükleyerek LXR'yi deasetile etmektedir (Li ve ark. 2007). İskelet kasında SIRT1, glikolizisi baskılayıp ve

glükoneogenik gen ifadesini destekleyerek PGC1- α 'ı deasetile etmektedir. Ayrıca SIRT1'in PGC-1 α yoluyla β -oksidasyonunu artırması sonucunda kas liflerinde mitokondriyal işlevi ve metabolik dengeyi de düzenlemektedir (Lomb ve ark. 2010, Bayram ve Mehri 2013).

Genel olarak, SIRT1'in farmakolojik veya genetik olarak aktifleştirilmesi karaciğer, beyaz adipoz doku veya kastaki insülin duyarlılığını, glikoz veya insülin homeostazını sağlamaktadır. Metabolik olarak ilgili bu dokulardaki SIRT1'in genetik bozulması hiperglisemi ve IR'ye neden olmaktadır (Quiñones ve ark. 2014). SIRT proteinlerinin hatalı düzenlenmesinin bowen hastalığı, alzheimer hastalığı, amyotrofik lateral skleroz ve non-alkolik steatohepatit gibi hastalıkların oluşmasına neden olduğu bildirilmiş olup T2DM gibi metabolik hastalıklar ve aterosklerozun SIRT1 aktivitesinin kaybı ile de ilişkili olabildiği ileri sürülmektedir (Yaylalı 2012). Peeters ve ark.'nın yaptığı çalışmada SIRT1'deki genetik varyasyonun obezite riskini arttırdığı ve SIRT1 genotipinin obez erkeklerde visseral obezite parametreleriyle korele olduğu bulunmuştur (Peeters ve ark. 2008). Xu ve ark.'nın yaptığı çalışmaya göre farelerde endojen SIRT1 aktivitesini bozan dominant negatif bir mutant olan hSIRT1'in (H363Y) adipoz dokusunda aşırı ekspresyonu aynı yaştaki diğer farelerle kıyasla metabolik yaşlanmanın hızlandığı, hiperglisemi, dislipidemi, ektopik lipid birikimi, IR ve glukoz intoleransı olduğu belirtilmiştir. Kalori kısıtlaması sonucunda ise adipo-H363Y'nin metabolik bozukluğuna neden olan biotin aşırı birikimi engellemekte, anormal histon biyotininilasyonunu ortadan kaldırmakta ve adipo-H363Y'nin metabolik ve yağ fonksiyonlarını tamamen eski haline gelmesini sağlamaktadır (Xu ve ark. 2015). Han ve ark.'nın çalışmasına göre de SIRT1 geninin genetik varyasyonunun IR ve T2DM oluşma riskini artırdığı belirtilmiştir. SIRT1 rs10509291'deki A riski alleli T2DM ile yakından ilişkili olduğu ve A allelinden homozigot olan deneklerin T2DM gelişme olasılığı daha yüksek olduğu bulunmuştur (Han ve ark. 2015).

Sirtuin 1, yağ sentezinde yer alan SREBP-1c (Ponugoti ve ark. 2010), asetil koenzim A karboksilaz (ACC), yağ asidi sentaz gibi genlerin ekspresyonunu azaltmaktadır (Yamazaki ve ark. 2009). SIRT1'in, PEPCCK ve glikoz-6 fosfotaz gibi glukoneojenik genlerin tüm önemli düzenleyici faktörleri olan forkhead box O protein 1 (FOXO1), PGC-

la ve hepatik nükleer faktör-4a (HNF-4a)'y  modüle ederek hepatik glukoneojenez üzerinde etkilere sahip olduğu gösterilmiştir (Cao ve ark. 2016).

Sirtuin 1, yağ depolamasını adipositler içerisinde harekete geçirmekte ve hücreleri insüline cevap vermeye duyarlı hale getiren ve yağ asit oksidasyonunu artıran adiponektin gen ifadesini arttırmaktadır (Pulla ve ark. 2012). Lee ve ark.'nın yaptığı çalışmada SIRT1 ekspresyon düzeylerinin B , visseral yağ alanı ve HOMA-IR indeksi ile negatif, adiponektin düzeyleri ile pozitif yönde korelasyon gösterdiği bulunmuştur (Lee ve ark. 2013). Mariani ve ark.'nın yaptığı çalışmada, obez hastalar zayıf hastalarla karşılaştırıldığında SIRT1 ekspresyonunun anlamlı olarak daha düşük ve epikardiyal yağ dokusu (EYD) kalınlığının daha yüksek olduğu bulunmuştur. Obezler hastalarda SIRT1'in EYD kalınlığı ve nabız ile negatif korelasyon gösterdiği bulunmuştur. Obez hastalarda SIRT1 düzeyinin koroner arter hastalığının risk değerlendirmesi için de ek bilgi sağlayabileceği belirtilmiştir (Mariani ve ark. 2016). Mariani ve ark.'nın yaptığı başka bir çalışmada SIRT1'in anoreksik hastalarda, normal kilolu ve obez hastalara göre istatistiksel açıdan daha yüksek olduğu bulunmuştur. Plazma SIRT1 ile adipoz doku arasında negatif bir korelasyon olduğu bulunmuştur. SIRT1 ile g cl  bir visseral yağ fenotipi indeksi olan EYD kalınlığının çalışılan diğer adipozite indekslerinden (ultrasonla belirlenmiş karaciğer yağı, vücut yağ kompozisyonu) daha iyi ilişkisi olduğu bulunmuştur. Hastaların visseral yağ depolamaya yatkınlığını  lemek için SIRT1'in değerlendirilmesi önemli olabileceği belirtilmiştir (Mariani ve ark. 2018).

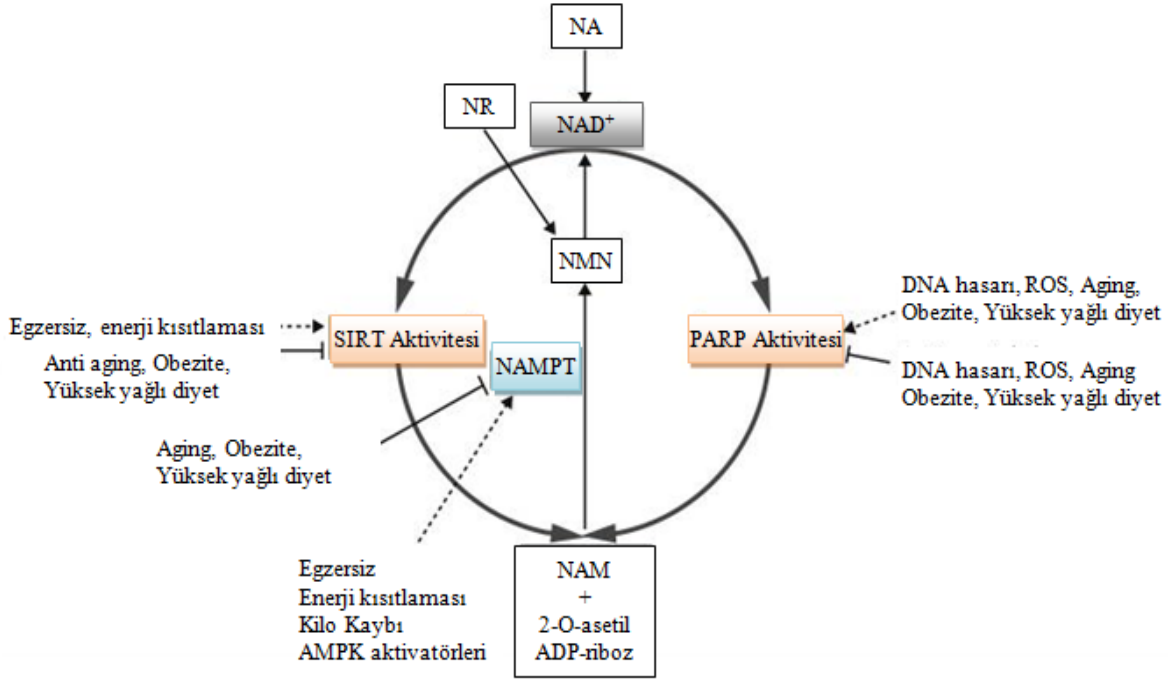


Şekil 2.7. Zayıf, normal kilolu ve obez bireylerde SIRT1'in kilo, adipoz doku, inflamatuvar ve metabolik parametreler arasındaki ters ilişkinin grafiksel gösterimi (Mariani ve ark. 2018)

Obez insanlarda karaciğerde subkutanöz adipoz dokusuna göre daha fazla SIRT1, SIRT3 ve SIRT6 eksprese edilmektedir. Kilo kaybı yağ dokusunda, tüm SIRT'larda, özellikle SIRT6'nın ekspresyonunda önemli bir artışa neden olmaktadır. Kilo kaybı karaciğerde de SIRT1, SIRT3 ve SIRT6'nın ekspresyonunda önemli bir artışa neden olmaktadır. Endotoksin, tümör nekroz faktörü-alfa gibi pro-inflamatuvar sitokinler ve monositler SIRT1, SIRT3 ve SIRT6 ekspresyonunu baskılamaktadır (Moschen ve ark. 2013). Visseral adipoz dokuda SIRT1 gen ekspresyonunun düşük olması visseral adipoz ile ilişkili metabolik anormallikler ile ilişkili olabileceği öngörülmektedir (Song ve ark. 2013). Abdominal visseral yağ birikimi ile SIRT1 arasındaki bu önemli ilişki, SIRT1'in obezite ile ilgili hastalıkların önlenmesine özellikle visseral obezite için yeni bir terapötik hedef olabileceğini göstermektedir (Lee ve ark. 2013).

Nikotinamid adenin dinükleotid homeostazı, mitokondriyal ve adipoz doku fonksiyonu için önemlidir. Obezite adipoz dokudaki bozulmuş mitokondriyal ve NAD⁺ homeostazı ile bağlantılıdır. Şekil 2.8'da gösterildiği gibi SIRT1 ve poli ADP-riboz polimeraz (PARP) birbirlerinin enzim aktivitelerini etkileyebilmektedir çünkü aynı hücre içi NAD⁺ havuzu için rekabet etmektedirler. SIRT ve PARP'nin dengesizliği

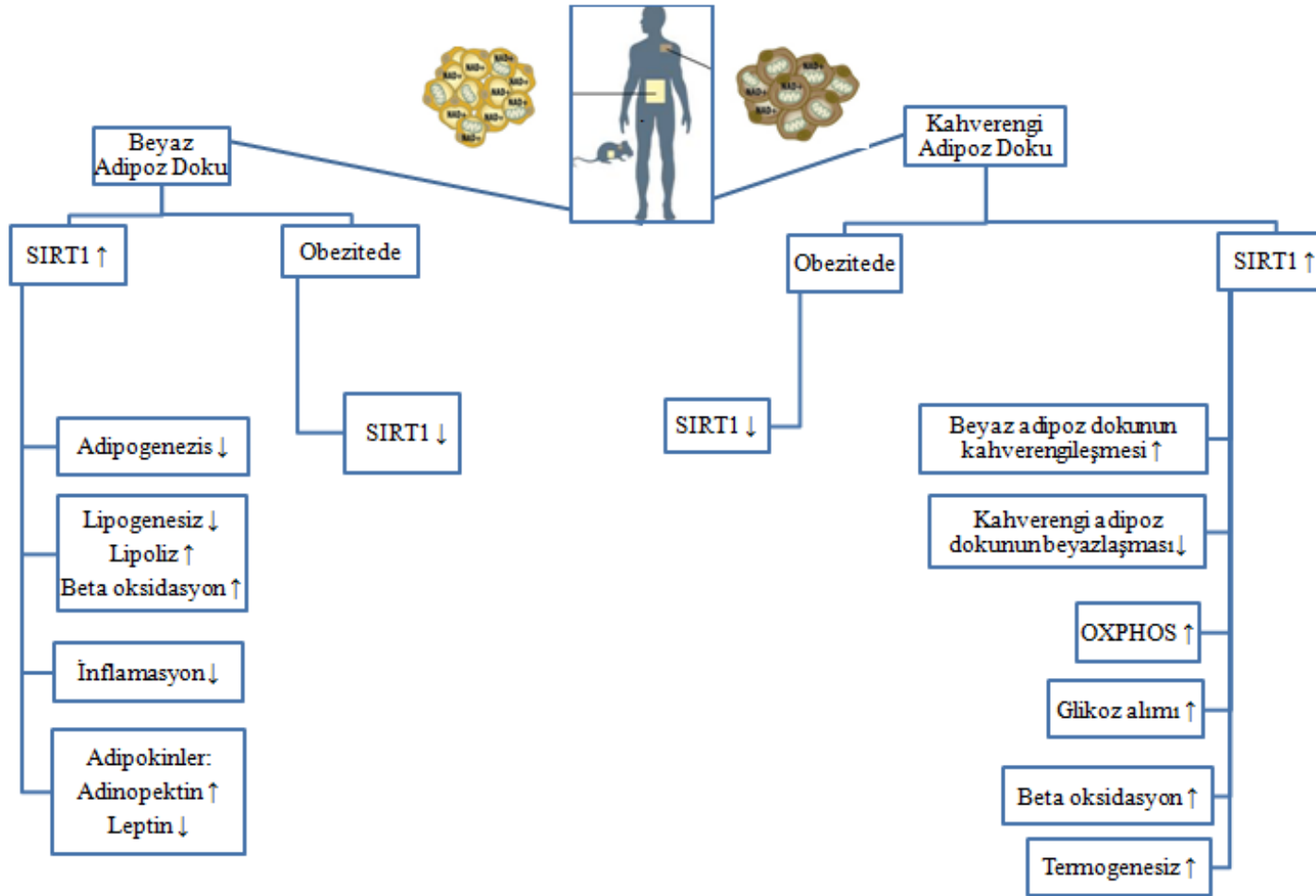
mitokondriyal işlevi bozmaktadır. Takviye NAD⁺ ile SIRT aktivasyonunun sağlanması, metabolik komplikasyonları önlemek için kullanılabileceği belirtilmiştir (Jokinen ve ark. 2017).



NA;Niasin, NR;Nikotinamid Riboz, NAM;Nikotinamid, NMN;NAM Mononükleotid, NAMPT;Nikotinamid Fosforibozil Transferaz, AMPK;Adenozin Monofosfat Aktifleşirilmiş Protein Kinaz, NMNAT;Nikotinamid Mononükleotid Adenilil Transferaz, PARP; Poli ADP-Riboz Polimeraz, ROS; Reaktif Oksijen Türleri

Şekil 2.8. Hücre içindeki aynı intrasellüler NAD⁺ havuzu için SIRT ve poli ADP-riboz polimerazların rekabeti (Jokinen ve ark. 2017)

Hayvanlarda kalori kısıtlaması, NAD⁺ biyosentezini ve SIRT aktivitesini arttırmaktadır ancak PARP aktivitesini azaltmaktadır. Obez kişiler zayıf kişilerle karşılaştırıldığında SIRT1, SIRT3, SIRT7 ve nikotinamid fosforibozil transferaz (NAMPT) ifadeleri anlamlı olarak düşük iken, toplam PARP aktivitesi yüksektir. Obez insanlarda kalori kısıtlaması sonucunda, NAD⁺/SIRT yolu iyileşmekte ve subkutan yağ dokusundaki PARP aktivitesi düşmektedir (Şekil 2.9)(Rappou ve ark. 2016).

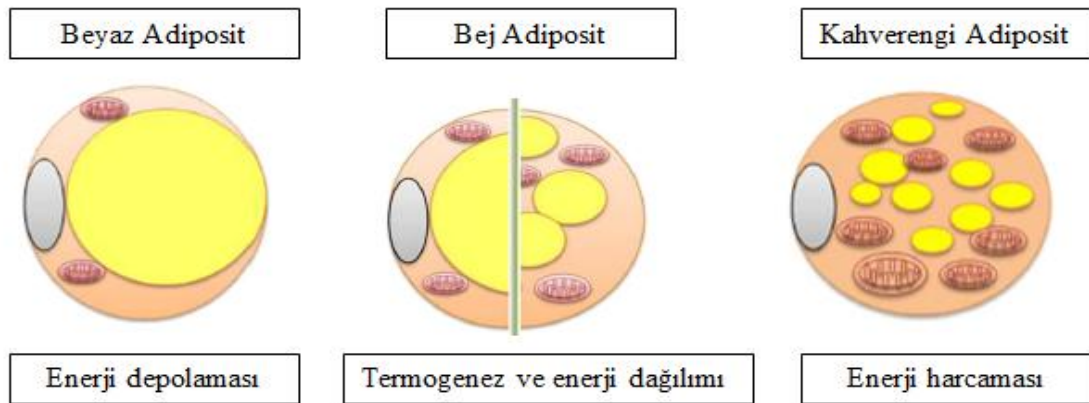


Şekil 2.9.Fare modellerinde ve insan çalışmalarında mevcut literatüre dayanarak adiposit hücrelerde SIRT1 ve poli ADP-riboz polimerazlar tarafından düzenlenen adipoz doku yolları (Jokinen ve ark. 2017)

2.3. Yağ Dokusu

Yağ dokusu, ideal ağırlıktaki erkek bireylerde vücut kütlelerinin %15-20'sini, kadın bireylerin ise vücut kütlelerinin %20-25'ini oluşturan yağ dokusunun özel bir tipidir ve en önemli özelliği de hücreler içinde toplanan lipid damlacıklarının formunda depolanan enerji olmasıdır (Özçam 2009). Yağ dokusu adiposit olarak adlandırılan lipid dolu hücrelerin gevşek olarak bağlanmasıyla oluşur. Ayrıca yağ dokusu fibroblast, lökosit, makrofaj ve preadiposit gibi bazı yapısal hücreler de içerebilmektedir (Altunkaynak ve Özbek 2005).

Tüm yağ depoları aynı olmamakla birlikte fonksiyonel açıdan ve hücrelerinin içerdiği lipid damlacıklarına göre farklılık göstermektedir. Kahverengi, beyaz ve bej (kahverengi benzeri) olarak adlandırılan üç farklı yağ dokusu türü olmakla birlikte bunlardan ilki enerji depolama alanının ana alanı olan beyaz adipoz doku, ikincisi termojenezde yer alan kahverengi adipoz doku, üçüncüsü ise termojenez ve enerji dağılımında etkili olan bej adipoz dokudur. Bu üç tip adipositin hücresel lipid morfolojisinde farklılıklar bulunmaktadır. Şekil 2.10'de görüldüğü gibi enerji depolayan beyaz adipoz dokusundaki hücrelerin nükleusu kenarda bulunmakta ve sitoplazmalarının ortasında bir tek sarı yağ damlacığı içermektedir; enerji harcanmasında rol alan kahverengi adipoz dokusundaki hücrelerde ise sitoplazmalarında çok sayıda yağ damlacığı içermekte ve kahverengi mitokondriyumlar bulunmaktadır. Bej yağ dokusundaki hücreler orta hacim ve sayıda mitokondri içermekte ve hem kahverengi yağ dokusunun hem de beyaz yağ dokusunun özelliklerini gösterebilmektedir (Lynes ve Tseng 2017).



Şekil 2.10. Beyaz, bej ve kahverengi adipositler

Yağ dokusu vücudun değişik bölgelerinde farklı dağılım göstermektedir. Cilt altı yağ dokusu (periferik, trunkal, gluteofemoral, meme, inguinal bölge ve abdominal yağ dokusu), visseral yağ (intraperitoneal, ekstraperitoneal ve pelvis içi yağ segmentleri), diğer yağ depoları (organ içi yağ ve periorgan yağ) şeklindedir (Aydın 2010).

Beyaz adipöz doku, tüm vücuda yayılmış olmakla birlikte visseral ve inguinal beyaz yağ dokusu şeklinde iki ana depo formu vardır. Visseral beyaz yağ dokusu esas olarak iç organları çevrelerken, yüzeysel veya inguinal beyaz yağ dokusu cildin altında bulunmaktadır (Chen ve ark. 2016). Beyaz adipöz doku, yetişkinlerde ana yağ organı olup triasilgliserol formundaki enerjinin ana depolama sahası olarak bilinmektedir. Enerji ihtiyacının olması durumunda beyaz adipöz dokudan lipoliz ile yağ asidi salınmaktadır. Bu işlem, beyaz adipositler üzerindeki β -adrenerjik reseptörlere bağlanan ve siklik adenosin monofosfat (cAMP)'nin oluşumuna neden olan norepinefrin tarafından başlatılmaktadır. İkinci haberci cAMP, protein kinaz A (PKA)'yı aktive etmekte ve ardından lipid damlacıklarında triasilgliserolden serbest yağ asitleri salgılayan hormon duyarlı lipazı uyarmaktadır (Chen ve ark. 2016).

Endokrin bir organ olan yağ dokusu, metabolik olarak aktif olup yağda eriyen vitaminleri, TG'leri depolama, fiziksel koruma ve ısı üretimi gibi işlevlere sahiptir. Bu işlevlere ilaveten yağ ve bağ dokusu hücrelerinden salgılanan otokrin, parakrin ve endokrin etkileri olan adipokin isimli proteinleri salgılamaktadır (Cesur ve Gökçimen 2012).

Bu adipokinlerden bazıları leptin, adiponektin, interleükinler (IL-1, IL-6, IL-10), tümör nekroz faktör, asilasyon stimüle edici protein, lipoprotein lipaz, kolesterol ester transferaz, apolipoprotein E, retinol bağlayıcı protein, açlıkla indüklenen adipöz faktör, adiposin, vasfitin, rezistin, plazminojen aktivatör inhibitör-1, anjiopoetin benzeri protein 8, omentin, apelin, vaspinin ve yüzlercesi vardır (Ahabab ve Yenigün 2011, Fasshauer ve Blüher 2015).

Adipokinler beyin, karaciğer, iskelet kası, pankreas gibi organlarda önemli biyolojik süreçlerde yer almaktadırlar. Kan ve damarlarda kan basıncı, endotel fonksiyon, kalp kasılması karaciğerde; insülin hassasiyeti, lipid metabolizmasında, hepatokin

sekresyonunda immün sistemde; immün hücre farklılaşmasında, inflamasyonda pankreasta; insülin sekresyonunda, glukagon sekresyonunda kasta; insülin hassasiyetinde, glikoz ve lipid taşınmasında adipoz dokuda; insülin hassasiyetinde, glikoz ve lipid taşınmasında, adipokinlerin sekresyonunda farklılaşmasında ve büyümesinde beyinde; açlık ve toklukta, enerji harcamasında ve aktivitesinde etkilidir (Fève ve ark. 2016).

İnsülin direnci olan prediyabetik kişilerde visseral adipoz doku seviyeleri yüksek bulunmuştur. Ayrıca prediyabetli Çinli bireylerde IR ile visseral adipoz doku seviyelerinin, subkutan adipoz doku seviyelerinden daha fazla ilişkisi olduğu bulunmuştur (Liu ve ark. 2017). Smith ve ark. tarafından yapılan araştırmada, visseral adipozu yüksek olan T2DM olan/olmayan kadın ve erkeklerde insülin direnci, lipid/lipoprotein, inflamatuvar belirteçleri ve karaciğer yağlanması artmış olarak bulunmuştur. T2DM durumuna bakılmaksızın visseral adipozun artışı kardiyovasküler hastalık riskini artırdığı belirtilmiştir. Subkütanöz yağ dokusunun, kadınlarda T2DM ile ters ilişkili olduğu ve erkeklerde T2DM ile ilişkili olmadığı bulunmuştur (Smith ve ark. 2012).

2.3.1. Visseral Adipozite İndeksi

Amato ve ark. (2010) tarafından tanımlanan visseral adipozite indeksi (VAİ), antropometrik ve fonksiyonel parametrelerden oluşmaktadır. Visseral adipoz fonksiyonu değerlendirmek için rutin olarak tek başına kullanılan diğer klasik parametrelere (BÇ, beden kitle indeksi (BKİ) ve lipidler) oranla daha yüksek bir sensitivite ve spesifiteye sahip bir gösterge olduğu belirtilmektedir. Ayrıca kardiyometabolik risk değerlendirmede faydalı olabilecek bir gösterge olduğu da belirtilmektedir. VAİ, tüm metabolik sendrom parametreleri, kardiyak ve serebrovasküler olaylarla ilgili durumlarda anlamlı korelasyon göstermektedir (Amato ve ark. 2010).

VAİ, visseral adipoz disfonksiyonu değerlendirilmesinde ve visseral obezite ile ilişkili kardiyometabolik riskin değerlendirilmesinde popülasyon çalışmalarında ve günlük klinik uygulamada yararlı kolay bir araç olabileceği bildirilmiştir (Amato ve ark. 2011).

Kadınlık için VAİ = $[BÇ/(36.58) + (1.89 \times BKİ)] \times (TG/0.81) \times (1.52/HDL-c)$

Erkekler için VAİ = $[BÇ/(39.68 + (1.88 \times BKİ))] \times (TG/1.03) \times (1.31/HDL-c)$

Sağlıklı olan, obez olmayan, normal adipoz doku dağılımına sahip olan, normal TG ve HDL-c düzeylerine sahip bireylerde VAI'nin değeri "1" olarak değerlendirilmektedir (Amato ve ark. 2010).

Visseral adipozite indeksi, kardiyometabolik riski dolaylı olarak ifade eden adipoz dağılımı ve fonksiyonunun bir göstergesi olduğunu belirtilmiştir. VAI, MetS gelişmeden önce kardiyometabolik risk durumunun erken tespiti için yararlı bir parametre olduğu belirtilmiştir. VAI'nin özellikle hasta popülasyonlarında (polikistik over sendrom (PCOS) hastaları, akromegali hastaları, non-alkolik/alkolik yağlı karaciğer hastalığı olan hastalar, hepatit-C'si olan hastalar, T2DM'li hastalar) uygulanması, ilginç sonuçlar vermiştir. Bu durum VAI'nin adipoz doku disfonksiyonunun bir belirteci olabileceğini ve bu disfonksiyondan kaynaklı birçok hastalığın etiopatogenezinde yer alabileceğini göstermektedir (Amato ve Giordano 2014). T2DM'li hastalarda yapılan araştırmalarda lipid birikim ürünleri (LAP) indeksi ve VAI ile obeziteden bağımsız olarak kardiyovasküler hastalık görülme riski arasında önemli bir ilişki görülmektedir. Öte yandan, VAI'nin koroner kalp hastalığı riski yüksek olan kişiler arasında anlamlı derecede yüksek olduğu belirtilmiştir (Impérico ve Marcadenti 2015).

Polikistik over sendromlu hastalarda VAI belirgin olarak artmakta, aynı zamanda VAI ile IR ve inflamasyon parametreleri arasında anlamlı bir korelasyon bulunmaktadır (Aydoğdu ve ark. 2015). Durmus ve ark.'nin yaptığı çalışmada VAI'nin aşırı kilolu ve/veya obez olan PCOS hastalarında, obez olmayan PCOS hastalarına ve sağlıklı bireylere göre daha yüksek olduğu ve VAI'nin PCOS hastalarında (aşırı kilolu ve/veya obez ve obez olmayanlar dahil) yüksek duyarlıklı c-reaktif protein (hs-CRP) seviyeleri ile pozitif bir korelasyon gösterdiği belirtilmiştir (Durmus ve ark. 2017). Ün ve ark.'nin yaptığı çalışmaya göre de PCOS'lu obez olan hastalar ile obez olmayan hastalara oranla VAI anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (Ün 2013). PCOS'lu hastalarda BKİ'nin >28 kg/m^2 ve VAI'nin >5.6 , bel/kalça çevresi (BKÇ)'nin ≥ 0.85 , bel/boy oranı (BBO)'nin ≥ 0.5 olması MetS riskini öngörülebilir olmasını sağlamaktadır (Techatraisak ve ark. 2016). Oh ve ark. tarafından yapılan çalışmada VAI'nin visseral yağ alanı, visseral-subkütanöz yağ oranı, sistolik ve diyastolik kan basıncı ile pozitif; insülin aracılı glikoz kullanımı ile negatif korelasyon gösterdiği bulunmuştur. VAI'nin visseral adipozitenin belirleyicisi

olduğu ve PCOS'lu genç kadınlarda IR'yi değerlendirmek için standart belirteç olabileceği de öne sürülmüştür (Oh ve ark. 2013).

Visseral adipozite indeksi yüksek olan bireylerde glikoz intoleransının olduğu gözlemlenmektedir (Kumpatla ve ark. 2011). VAI aslında visseral adipoziteyi tahmin etmekten çok iç organ yağının fonksiyonunu ve IR'ni doğru Şekilde yansıtan belirteçtir. ocuk ve adolesanlarda VAI, BKİ ve B'ne kıyasla kan glikozu ile güçlü bir ilişki olmasına rağmen IR, adipokinler ve subklinik inflamasyon ile iliŐkilisi daha düşük olduğu gzlmektedir (Al-Daghri ve ark. 2013). Çinli alıŐma popülasyonunda VAI, basit antropometrik ölçümlerden (BKİ ve B) daha yüksek tahmin gücü olmasa da DM'yi öngörebileceği bulunmuştur (Wang ve ark. 2014). Chen ve ark. (2014) tarafından yapılan çalışmada, VAI'nin kan basıncı, AKŞ, TG, B, BKİ, BKO ile pozitif bir ilişkisi olduğu gözlenmektedir. VAI yüksek olan bireylerin düşük olan bireylere göre 2,25 kat daha fazla diyabet riski altında olduğunu belirtilmiştir (Chen ve ark. 2014). in popülasyonunda metabolik sağlık ve obezite fenotiplerinden bağımsız olarak hipertansiyon, DM, inme, dislipidemi, kronik böbrek yetmezliği, kardiyovasküler olaylar ve kalp yetmezliği olmak üzere birçok hastalık ile ilişkili olan ve bunlara bağlı morbidite/mortalite riskini artıran hiperüriseminin VAI ile istatikselsel olarak anlamlı korelasyon gösterdiği belirtilmiştir (Dong ve ark. 2017). T2DM süresi ve ailede DM yks olan T2DM'li hastalarda VAI'yle glisemik kontrol oranı arasında istatikselsel olarak anlamlı korelasyon gösterdiği belirtilmiştir. Yüksek VAI'nin zayıf glisemik kontrolün bir göstergesi olduğu belirtilmiştir (Cao ve ark. 2017).

Koloverou ve ark. yaptığı çalışmada T2DM'li bireylerde bazal VAI'nin prediktif değeri, 10 yıllık DM insidansıyla karŐılaŐtırılıđında VAI'nin DM riskini %22 oranında artırdığı belirtilmiştir. VAI ve DM grlme riski arasındaki ilişkiye, oksidatif stres ve inflamasyon belirteçlerinin kısmen de olsa aracılık ettiği bulunmuştur. DM gelişen bireylerin doğru sınıflandırılmasında, VAI'nin BBO ile birlikte yüksek prediktif değere sahip olduğu belirtilmiştir (Koloverou ve ark. 2019). Pekgor ve ark.'nın fazla kilolu ve obez Türk bireylerinde yaptıkları çalışmaya göre de VAI'nin MetS ve IR varlığını öngörmedeki kesim noktası sırasıyla 2.205 ve 2.31 olarak bulmuşlardır (Pekgor ve ark. 2019).

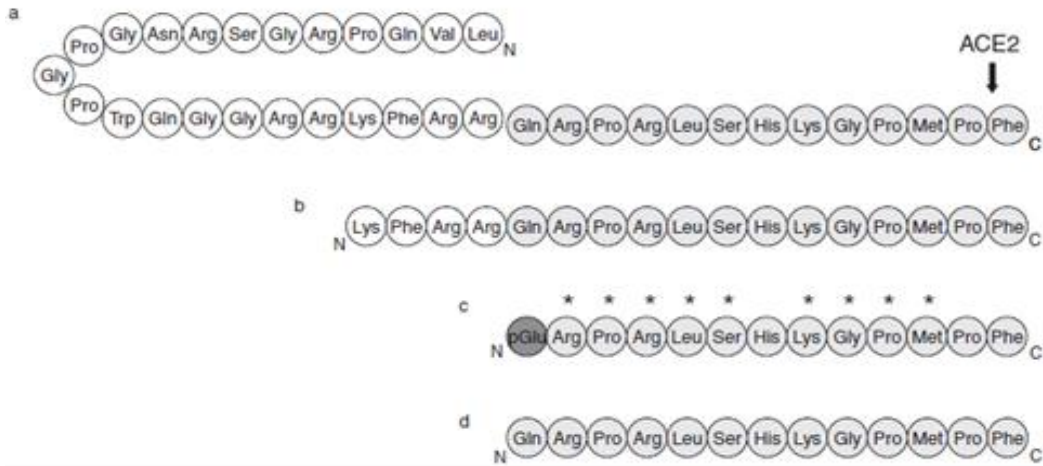
Ferreira ve ark.'nın VAI'nin normal kilolu ve fazla kilolu bireyleri karşılaştırarak sağlıklı metabolik fenotip tanımlamak için etkili bir belirteç olup olmadığını araştıran çalışmalarına göre VAI'nin sağlıklı metabolik fenotipin saptanmasında, beslenme durumu ve cinsiyete bakılmaksızın, geleneksel antropometrik göstergelere göre daha iyi bir tahmin kapasitesine sahip olduğu belirtilmiştir (Ferreira ve ark. 2018).

Kadın ve erkeklerde VAI, LAP indeksi, BKİ, BÇ ve BBO'nun kronik böbrek yetmezliği ile anlamlı derecede ilişkili olduğu bulunmuştur. Kronik böbrek yetmezliğini öngörmeye sadece kadınlarda VAI ve LAP indeksinin BKİ, BÇ ve BBO'nundan daha iyi belirteç olduğu belirtilmiştir (Dai ve ark. 2016).

Büyüme hormonu eksikliği tanısını yeni almış olan yetişkin hastalarda sağlıklı kontrollere göre VAI'nin daha yüksek BÇ, LDL-c ve daha düşük insülin duyarlılık indeksi ve HDL-c olduğu saptanmıştır. Büyüme hormonu tedavisi ile, insülin benzeri büyüme faktörü-I (IGF1)'de, HDL-c, insülin duyarlılık indeksinde artış gözlemlendiği, total-c ve VAI'nde anlamlı bir düşüş olduğu belirtilmiştir. VAI, büyüme hormonu düzeyi, IGF1 ve insülin duyarlılık indeksi ile hem tanı anında hem de tedaviden 12 ve 24 ay sonra istatistiksel açıdan anlamlı olan tek parametre olduğu belirtilmiştir. Büyüme hormonu eksikliği olan yetişkin hastalarda IGF1 ve insülin duyarlılığı ile ilişkili olduğu gösterilen VAI, tedavinin değerlendirmesinde kullanılabilir en güvenilir indeks olduğunu belirtilmiştir (Ciresi ve ark. 2016).

2.3.2. Apelin

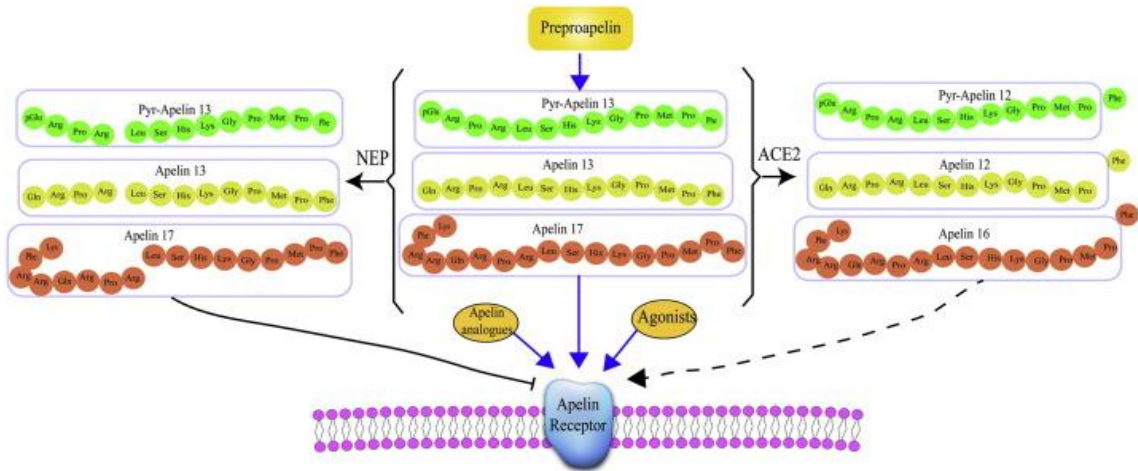
Tatemato ve ark. (1998) tarafından keşfedilen apelin ilk olarak, sığır mide özütlerinden izole edilmiştir. Apelin, 77 aminoasitlik diziye sahip bir preproapelin prekürsöründen türemiştir. Apelin 36 aminoasitten oluşmaktadır ve birkaç aktif formu (apelin-10, 13, 16 ve 36 gibi) mevcuttur (Tatemato ve ark. 1998). Apelinin yapısındaki 13 amino asit dizilimi tüm formlarında aynı ve N-terminal piroglutamat aktif kısmı olup apelin-13'de bulunduğu için biyolojik olarak en aktif formu olarak kabul edilmektedir (Koyunoğlu ve ark. 2013).



Apelin-36 (a), apelin-17 (b), (Pyr1) apelin-13 (c) ve apelin-13 (d) Gri renkli amino asit dizisi bütün apelin formları için ortak, beyaz renkli dizi ise apelin formlarına göre değişiklik göstermektedir (Pitkin ve ark. 2010).

Şekil 2.11. Endojen apelin reseptör agonistlerinin amino asit sekansı

Pre-pro-apelin 77 amino asidi, çeşitli ebatlarda fragmanlar üretmek için ayrılmaktadır. Anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE2) apelin-36 ve apelin-13'ü apelin-13 ile apelin reseptörünün bağlanması ve aktivasyonu için önemli olduğu tespit edilen pozisyonda kesmektedir (Vickers ve ark. 2002). Şekil 2.12'de de gösterildiği gibi apelin izoformlarını parçalayan bir enzim olarak belirlenen neprilisin ise korunmuş C-terminal 12 amino asitlerinde apelin parçalayarak apelin reseptörüne bağlanmasını engellemektedir. Neprilisin apelin tamamen etkisiz hale getiren ilk proteaz olduğu belirtilmiştir (McKinnie ve ark. 2016).



Şekil 2.12. Apelin/apelin reseptör sisteminin biyokimyası (McKinnie ve ark. 2016)

Apelin reseptörünün (APJ reseptörü) endojen ligandı olan apelin etkisini, G protein kenetli orfan apelin reseptörlerine (endojen ligandı tanımlanıncaya kadar orfan reseptör olarak anılmıştır) bağlanarak ortaya koymaktadır (Tatemoto ve ark. 1998). Apelin reseptörü anjiotensin II tip 1 reseptör geniyle benzer dizilime sahip olduğu için anjiotensin II tip 1 reseptör benzeri (Angiotensin reseptor-like 1) olarak adlandırılmaktadır (Kleinz ve ark. 2005). Çizelge 2.7’de de belirtildiği gibi APJ reseptörü 380 amino asitten oluşmaktadır.

Çizelge 2.7. Apelin ve apelin reseptörünün karakteristik özellikleri (Kleinz ve ark. 2005)

	Apelin Reseptörü (APJ)	Apelin
Eşanlamlısı	Angiotensin II receptor-like 1 Angiotensin reseptor-like 1	APJ endojen ligand
Moleküler sınıf	7-transmembranöz G protein- bağlı reseptör	Peptid ligand
Aminoasid sayısı	380	77 (prekürsör)
Moleküler ağırlık(Da)	42.660	8.569
mRNA boyutu (bp)	1143	234
Kromozom Lokasyonu	11q12.1	X25-26.3

Çizelge 2.8’de de gösterildiği gibi rat, fare ve insanda APJ ve apelin mRNA’sının dokularda dağılımı gösterilmektedir (Kleinz ve ark. 2005).

Çizelge 2.8. Rat, fare ve insanda APJ ve apelin mRNA’sının dokulardaki dağılımı (Kleinz ve ark. 2005)

	APJ Reseptörü			APELİN		
	RAT	FARE	İNSAN	RAT	FARE	İNSAN
Beyin	++	+	+++	+	+++	++
Serebellum	+		+	+		+
Hipofiz bezi	+		+	+		++
Spinal Kord	+++	++	+	++		++
Adrenal bez	+			+		
Tiroid bezi	++					
Dalak	-	+	+++	+	+	
Timus		+	+		-	
Kalp	++	+++	+	++	++	+
Endotel	++					
Akciğer	+++	++	++	+++	++	+
Mide	+		+	+		-
İnce bağırsak	+		++	+		-
Kalın bağırsak	+		++	+		
Karaciğer	+	+		-	-	-
Pankreas	-		+	-		+
Böbrek	+	+	+	+	+	+
Testis	+	+	+	+	++	+
Prostat			+			+
Ovaryum	+	+	+	+	+	
Uterus	+	+	+	+	-	-
Plasenta	++		++			+++
Meme	+			++		
İskelet kası	++	++	+	+	+	-
Adipoz doku	++		+			
Kıkırdak	++					

Bir adipokin rolüne ilaveten apelin, merkezi sinir sisteminde (hipotalamusta), kalpte, iskelet kasında ve midede eksprese edilmektedir. Glikoz metabolizmasının düzenlenmesi, lipoliz, kan basıncı, kardiyovasküler ve sıvı homeostazis, besin alımı, hücre proliferasyonu ve anjiyogeneze katkı sağladığı ileri sürülmüştür. Apelinin lipoliz kapasitesini azaltma ve vazodilatasyonu takiben kan basıncında düşüşü sağladığından

dolayı yeni tedavi yolları geliştirilmesinde etkili olabileceği belirtilmiştir (Fasshauer ve Blüher 2015). Apelin, DM'de adipogenez, yağ asidi oksidasyonu ve insülin sekresyonunu düzenlemekte ve apelin ile aktive olan mekanizmalar, DM komplikasyonlarının patogenezinde rol oynamaktadır. Apelin, insülin duyarlılığını geliştirmekte, DM'ye bağlı farklı dokularda glikoz kullanımını uyarmakta ve kahverengi adipogenez geliştirmektedir. Ayrıca, apelin DM'ye bağlı gelişen böbrek hipertrofisini düzeltmekte, obezite ile ilişkili kardiyak hipertrofi normalleştirmekte ve diyabetik retinopatide retinal anjiyogenez negatif olarak düzenlemektedir (Hu ve ark. 2016).

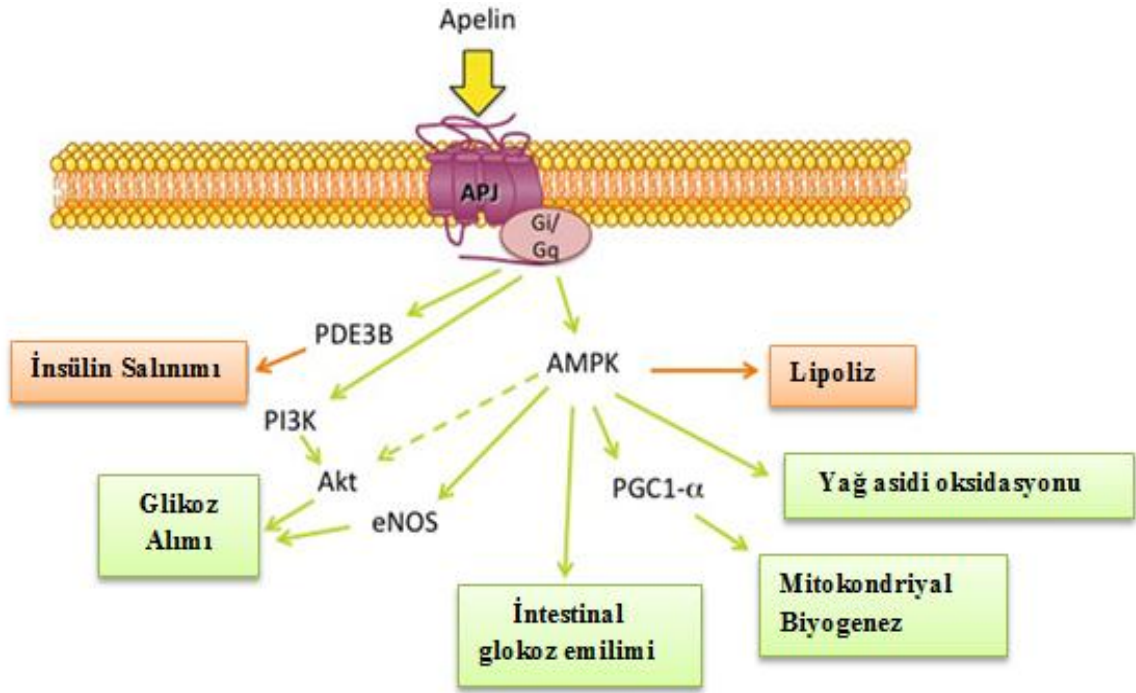
Boucher ve ark.'nın yaptığı çalışmaya göre apelinin insan ve fare adipositleri tarafından eksprese edildiği ve salgılandığı belirtilmiştir. İzole edilmiş adipositlerdeki apelin mRNA seviyeleri, beyaz adipoz dokuda, böbrek, kalp gibi mevcut hücre tiplerinde fazla, kahverengi adipoz doku ise daha az olduğu bulunmuştur. Apelin ekspresyonu adiposit farklılaşması aşamasında artmaktadır. Hiperinsülinemisi olan obezlerde hem plazma apelin seviyelerinde hem yağ hücrelerinde apelin ekspresyonunda büyük artış olduğu bulunmuştur. Farelerde streptozotosin kullanılarak oluşturulan insülin eksikliğinin, adipositlerde azalmış bir apelin ekspresyonuna neden olduğu bulunmuştur. İnsan ve fare adipositlerinde insülin ile apelin ekspresyonunun doğrudan düzenlendiği gözlenmektedir ve bu durum fosfatidilinositol 3-kinaz (PI3K), protein kinaz C ve mitojenle aktiflenen protein kinazın (MAPK) uyarılması ile bağlantılı olduğu bulunmuştur (Boucher ve ark. 2005). Guo ve ark.'nın insülin üreten sıçan insülinoma (adacık hücre kaynaklı tümör) INS-1 hücrelerinde pyr1-apelin-13'ün insülin sekresyonu ve mekanizması üzerindeki etkilerini inceledikleri çalışmada apelinin glikoza ve GLP-1'e insülin tepkisini inhibe ettiği bulunmuştur. Apelin etkisinin, insülin sekresyonu fosfodiesteraz 3B (PDE3B) ile hidrolize edilemeyen cAMP analoglarıyla indüklendiğinde ortadan kalktığı belirtilmiştir. PDE3B ve PI3K inhibitörleri, insülin sekresyonu ve cAMP birikimi üzerindeki apelin etkisini tamamen önlediği belirtilmiştir. Bu bulgular apelinin, PI3K bağımlı PDE3B'yi aktive ederek ve bundan sonra cAMP seviyelerini bastırarak pankreatik β hücreler üzerinde doğrudan inhibe edici etkiler uyguladığını ortaya koymaktadır (Guo ve ark. 2009). Chen ve ark.'nın yaptığı çalışmada T1DM yapılan Akita farelerine uygulanan apelin tedavisinin, pankreastaki endoplazmik retikulum stresini azalttığı, pankreas adacıklarının morfolojisini ve insülin içeriğini geliştirdiği belirtilmiştir (Chen ve ark. 2011). Gourdy ve ark.'nın insanlarda yaptığı çalışmaya göre de insanlara yüksek dozda (30 nmol/kg-(pyr1)-apelin-

13) apelin enjekte edilmesi, apelinin insülin duyarlılığını arttırdığı ve apelin/APJ yolağının, T2DM'li hastalarda IR'yi kontrol etmek için alternatif terapötik stratejiler tasarlamak için yeni bir hedef olarak düşünülmesi gerektiğini doğrulamaktadır (Gourdy ve ark. 2017).

Cavallo ve ark. yaptığı çalışmada glikoz homeostazının sağlanmasında ve obezitede rol oynayan apelin düzeyinin T2DM'li hastalarda T1DM'li hastalara ve sağlıklı bireylere göre daha yüksek olduğu belirtilmiştir (Cavallo ve ark. 2012). Habchi ve ark. tarafından yapılan çalışmada da benzer şekilde DM'li hastalarda apelin konsantrasyonlarının arttığı gösterilmiştir. Fakat bu artışın T1DM'li hastalarının T2DM'li hastalardakinden daha fazla olduğu ve obezitenin plazma apelin düzeylerinin ana belirleyicisi olmadığını belirtmişlerdir. T2DM'li hastalarda apelin düzeyleri ile HbA1c arasında negatif bir korelasyon olduğu gösterilmiştir ve bunun apelinin glisemik dengede ve hatta insülin duyarlılığında rol alabileceğini göstermişlerdir (Habchi ve ark. 2014). Ma ve ark. yaptığı çalışmaya göre erkeklerde yüksek plazma apelin konsantrasyonlarının yüksek DM riski ile ilişkili olduğu ve plazma apelinin düzeyinin yüksek olmasının DM'nin öngörülmesi için yeni bir biyolojik belirteç olabileceği belirtilmiştir (Ma ve ark. 2014). Sadece iki çalışmada, yeni tanı konulan T2DM'li hastalarda apelinin düşük konsantrasyonda olduğu bulunmuştur (Erdem ve ark. 2008). Apelin ekspresyonunun adipoz dokuda azalması kilo kaybından bağımsız olarak insülin hassasiyetinin artmasına katkı sağlayabileceği öngörülmektedir (Krist ve ark. 2013).

Son zamanlarda apelin/APJ sisteminin DM'nin kaslarla ilişkili bir metabolizma bozukluğu olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Dray ve ark. tarafından yapılan çalışmada akut intravenöz apelin enjeksiyonunun, iskelet kası ve adipoz dokuda artmış glikoz kullanımıyla ilişkili glikoz düşürücü bir etkisi olduğunu bulunmuştur. Soleus kasındaki apelin ile uyarılmış glukoz alımını, endotelial nitrik oksit sentaz (eNOS), AMPK ve AKT'ye bağlı yollarla uyardığı belirtilmiştir (Şekil 2.13'te de gösterilmiştir) (Dray ve ark. 2008). Attané ve ark. yaptığı çalışmaya göre 4 hafta boyunca apelin enjeksiyonu (0.1µmo/kg/gün) ile tedavi edilen yüksek yağlı diyet ile beslenmiş obez ve IR olan farelerde yağ kütlesi, glisemi ve plazma TG düzeyleri azalmış ve hiperinsülinemiden korunmuş olduğunu bulmuşlardır. Apelin, oksidatif kapasitenin iyileştirilmesi, asilkarnitin düzeylerinin azalması ve soleus kasında insüline bağlı glikoz alımının artmasını sağlamıştır. Apelin tedavisi, kastaki mitokondriyal biyogenezi, yağ asidi oksidasyonu ve

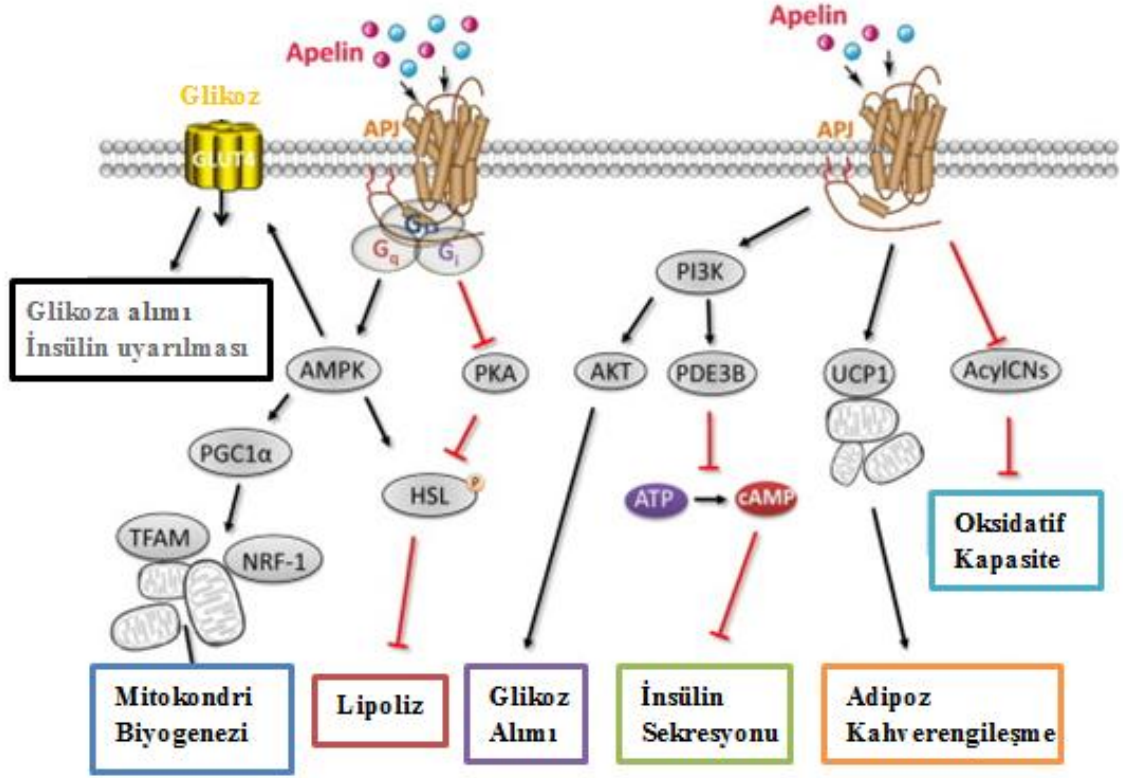
glikoz alımını stimüle ederek insülin duyarlılığını artırmaya katkıda bulunmaktadır (Attané ve ark. 2012). Mayeur ve ark. tarafından yapılan çalışmaya göre apelin/APJ sisteminin, annelerde apelin uygulamasının glukozun transplental taşınmasını arttırdığı ve yenidoğanda kaslarda glikoz alımını artırdığı, fetal ve neonatal glikoz homeostazisini kontrol ettiğini bulmuşlardır (Mayeur ve ark. 2015).



Yeşil oklar/kutular apelinin uyardığı ve turuncu oklar/kutular ise inhibe ettiği çeşitli metabolik fonksiyonları göstermektedir. PGC1 α : PPAR γ coactivator 1 α ; AMPK: Adenozin Monofosfat Aktifleştirilmiş Protein Kinaz; eNOS: Endotelyal Nitrik Oksit Sentaz; PDE3B:fosfodiesteraz 3B; PI3K: Fosfoinositid 3-kinaz

Şekil 2.13. Apelin metabolik etkileri

Şekil 2.14'te gösterildiği gibi apelin, APJ reseptörü ile bağlanarak adipogenesis ve lipoliz regülasyonunda çok önemli bir rol oynamaktadır. Apelin, mitojenle aktiflenen protein kinaz/hücre dışı sinyalle düzenlenen kinaz (MAPK/ERK) yoluyla adipogenezi baskılamaktadır. Apelinin protein kinaz A (PKA)'yı inhibe etmesi sonucunda, perilipin fosforilasyonunu azaltarak hormon duyarlı lipazı inhibe edip lipid damlacık fragmantasyonunu önlemektedir. Ayrıca apelin, matür adipositlerde AMPK'ye bağlı perilipin ekspresyonunu artırarak lipolizi inhibe etmektedir (Than ve ark. 2012).



Şekil 2.14. Farklı dokularda diabetes mellitus ile ilişkili apelin kaynaklı sinyal yollarına genel bakış (Hu ve ark. 2016)

Çalışmalarda kahverengi adipoz dokunun yetişkin insanlarda bulunduğunu ve antiobezite ve antidiyabetik etkilerinden yararlanılabileceği gösterilmiştir. Yüksek yağlı diyet ile beslenen farelerde, kronik apelin-13 tedavisi uncoupling protein geni-1 (UCP1), adiponektin seviyesini ve kahverengi adipoz dokudaki vücut enerji tüketiminin artmasını sağlamıştır ayrıca beyaz yağ dokusu ağırlığı, leptin, serum insülin ve TG düzeylerinin azalmasına neden olmuştur. Bu da apelinin dolaşımdaki adiponektin seviyesini, kahverengi adipoz dokudaki UCP1'in ifadesini ve enerji harcamasını etkileyerek IR'yi düzenlediği belirtilmiştir (Higuchi ve ark. 2007). Than ve ark.'nın yaptığı çalışmada apelin/APJ sinyalizasyonun, PI3K/Akt ve AMPK sinyalizasyon yolları vasıtasıyla kahverengi adipojenik ve termojenik transkripsiyonel faktörlerin ekspresyonlarını artırarak kahverengi adiposit farklılaşmasını artırdığı belirtilmiştir. Apelin, PGC1α ve UCP1 ekspresyonlarını, mitokondriyal biyogenezi ve oksijen tüketimini artırmakla birlikte kahverengi adipositlerin bazal aktivitesini de artırdığı belirtilmiştir. Ayrıca apelinin beyaz adipositlerdeki kahverengi benzeri özellikleri artırabildiği belirtilmiştir (Than ve ark. 2015).

Ercin ve ark.'nın yaptığı çalışmaya göre apelin ile BKİ ve HOMA-IR indeksi arasında bir ilişki olduğunu dolayısıyla apelin düzeyleri ile vücut kompozisyonu ve insülin duyarlılığı arasında yakın ilişkisi olduğu gösterilmiştir (Ercin ve ark. 2010). Çizelge 2.9'da insanda apelin düzeyinin farklı durumlardaki değişimi gösterilmiştir (Castan-laurell ve ark. 2012).

Çizelge 2.9. İnsanda apelin değişimi (Castan-laurell ve ark. 2012)

Fenotip	Apelindeki Değişiklikler
Obez ve hiperinsülinemik	Artar
Morbid obez	Artar
Obez ve T2DM	Artar
Tedavi edilmemiş T2DM	Azalır
Obez olmayan T2DM	Artar
Antidiyabetik tedavi	Artar
Beriatrik cerrahi	Azalır
Kalori kısıtlaması	Azalır

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma için kapsamındaki tüm yöntem ve uygulamalara ilişkin olarak Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 07/10/2016 tarihli 2016/36 no'lu etik kurul karar onayı alınmıştır. Etik onayı alındıktan sonra Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi'nde, Tip 2 Diabetes Mellitus (T2DM) tanısı alan bireyler ile sağlıklı bireylerden gönüllü onam formu onayı alındıktan sonra, çalışmaya katılan bireylerden veriler toplanıp yapıldı.

3.1. Hasta Seçimi

Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi'nde Endokrin polikliniğine başvuran 18-65 yaş aralığındaki hastalar çalışmaya dâhil edildi. Çalışmaya T2DM tanısı alan 47 hasta ve 48 sağlıklı birey alınmıştır. Çalışmanın dışlanma kriterleri ise gebe ve gebelik şüphesi olan kadınlar, 18-65 yaş aralığı dışındaki, kalp pili ve dahili medikal aygıtlar (vücut içindeki platin) kullanan bireyler, imza yetkisi olmayan bireyler şeklinde belirlenmiş olup, bu kriterleri sağlayan bireyler çalışmaya dahil edilmedi. Çalışmaya dahil edilen bireylerin aç karna antropometrik ölçümleri, mezura ile vücut yağ ve yağsız kütle ölçümleri ise biyoelektrik impedans analizi (BİA) yöntemi BC-418 (TANİTA) cihazı ile yapıldı. Ayrıca polikliniğe başvuran hastaların rutin kontrollerinden alınan kan örnekleri alınıp gerekli ölçümler yapıldı.

3.2. Antropometrik Ölçümler

Çalışmaya katılacak tüm bireylerin anamnezi alındı. Anamnezde yaş, ilaç kullanımı, sosyodemografik özellikleri, fiziksel aktiviteleri, beslenme alışkanlıkları sorgulandı. Bu bireylerden antropometrik ölçüm olarak vücut ağırlığı, boy uzunluğu, bel çevresi (BÇ), kalça çevresi (KÇ) alındı.

Çalışmaya dahil edilen bireylerin vücut bileşimleri ölçüldü. Vücut bileşiminde vücut yağ ve yağsız kütle ölçümleri BİA yöntemi ile BC-418 (TANİTA) cihazı ile yapıldı.

Ölçüme katılacak bireylerin en az 4 saat bir şey yiyip içmemeleri, sauna ve banyoya girmemiş olmaları, son 24 saat içinde alkol almamış olmaları ve ölçümün yapılacağı gün spor yapmamış olmaları koşuluyla çalışmaya dahil edildi. Bireylerin ölçümleri yapılırken cihazın metal yüzeyinde çıplak ayak üzerinde durmaları, her iki elleri ile cihazın elle tutulması gereken parçaları tutmaları ve kollarını gövdeye paralel olarak serbest bırakmaları istenip ölçüm yapıldı. Vücut ağırlığı BC-418 (TANİTA) cihazında ölçüldü (Sarıtaş ve ark. 2011).

Esnemeyen şerit metre kullanılarak boy uzunluğu ölçülmüştür. Çalışmaya katılan bireylerin boy uzunluğu; ayakkabısız, topuklar, sırt, omuzlar ve başın arka kısmı duvara değecek şekilde, ayakta dik, hazır ol duruşta ve ayaklar bitişik olarak başın en yüksek üst noktasından yere kadar olan mesafenin santimetre (cm) cinsinden ölçülmesiyle tespit edilmiştir (Baş ve Sağlam 2013).

BÇ ölçümü için, en alt kaburga kemiği ile kristailiyak arası bulunarak orta noktadan geçen çevre, nefes alıp verme işleminden sonra esnemeyen mezür ile ölçülmüştür. KÇ ölçümü, major trokanterler hizasındaki en geniş çevre olacak şekilde ölçüldü (Baş ve Sağlam 2013).

Tüm bireylerin boy, kilo, bel ve kalça çevre ölçüm sonuçları baz alınarak:

1. Bel/Kalça oranı (BKO)

3. Bel/Boy oranı (BBO)

Bel/boy oranı (BBO) baz alınarak BBO 0,5'ten küçük olanlar normal, 0,5-0,6 hafif yüksek ve 0,6'dan büyük olan değerler yüksek olarak sınıflandırıldı (Ashwell ve Gibson 2009).

3. Beden Kütle İndeksi (BKİ)= Ağırlık(kg)/boy² (m²) = kg/m²

BKİ değerleri baz alınarak 18.5 kg/m²'nin altında olan bireyler zayıf, 18.5-24.9 kg/m² arasında olan bireyler normal, 25-29.9 kg/m² arasında olan bireyler preobez, 30 ve üstü kg/m² olan bireyler ise obez olarak sınıflandırıldı (World Health Organization (WHO), 2019).

4. Visseral Adipozite İndeksi (VAİ);

Kadınlar için VAİ = $[BÇ / ((36.58) + (1.89 \times BKİ))] \times (TG/0.81) \times (1.52/HDL-c)$

Erkekler için VAİ = $[BÇ / ((39.68) + (1.88 \times BKİ))] \times (TG/1.03) \times (1.31/HDL-c)$

5. Lipid Birikim Ürünü (cm.mmol/L) (LAP) (Khan 2005);

Kadınlar için LAP = $(BÇ - 58) \times (TG)$

Erkekler için LAP = $(BÇ - 65) \times (TG)$

6. Karın içi adipoz doku (cm²)(DAAT) (Brundavani ve ark. 2006);

Kadınlar için DAAT = $-278 + [-0.86 \times \text{ağırlık}] + [5.19 \times BÇ]$

Erkekler için DAAT = $-382.9 + [1.09 \times \text{ağırlık}] + [6.04 \times BÇ] + (-2.29 \times BKİ)$ şeklinde ifade edildi.

3.3. Biyokimyasal ve Hormonal Analizler

Hasta ve kontrol grubundan alınan kan örnekleri biyokimya tüplerinde yaklaşık olarak 25-30 dakika bekletildikten sonra soğutmalı santrifüjde +4°C'de 4000 rpm'de 10 dakika süreyle santrifüj edildi. Santrifüj sonrası elde edilen serum örnekleri biyokimyasal analizler için mikrosantrifüj tüplere alınıp, önce -20°C'de bekletildi ve daha sonra ölçüm günü gelinceye kadar -80°C'de saklandı.

Açlık kan şekeri (AKŞ), açlık insülin, apelin, trigliserid (TG), düşük yoğunluklu lipoprotein kolasterol (LDL-c), yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol (HDL-c), total kolesterol (total-c) düzeyleri ve glikozile hemoglobin (HbA1c) düzeyleri ölçüldü.

3.3.1. Açlık İnsülin, HbA1c, AKŞ, TG, LDL-c, HDL-c, Total-c düzeyleri

Hasta ve kontrol grubundan alınan kan örneklerinden santrifüj sonrası elde edilen serum örneklerinde; HbA1c, AKŞ, açlık insülin, TG, LDL-c, HDL-c, total-c düzeyleri

Olympus AU 400 biyokimya oto analizöründe ölçüldü. İnsülin direncini (IR) belirlemek için insülin direncinin tahmininde homeostaz model değerlendirmesi (HOMA-IR) indeksi kullanıldı (Matthews ve ark. 1985).

HOMA-IR hesaplanması=Açlık serum insülini ($\mu\text{IU/mL}$) x AKŞ (mmol/dL)/405

HbA1c değeri baz alınarak, HbA1c % 5,6 ve altı olanlar normal, % 5,7-6,4 olanlar prediyabet, % 6,5 ve üstü olanlar diyabet olarak sınıflandırıldı (Ekoé ve ark. 2013).

3.3.2. Apelin

Çalışma için alınan kan serum örnekleri apelin düzeyleri tayini çalışma programına göre $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ 'de saklandı. Serum örneklerinde apelin 13 tayini, Bioassay Technology Laboratory Human Apelin 13 elisa kit (Katalog no: E1273Hu) kullanılarak bu kitin çalışma protokollerine uygun olacak şekilde Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA) yöntemi ile çalışıldı. Apelin 13 ölçümü için birim ng/L kabul edildi.

3.4. SIRT1 Gen Ekspresyonu

NAD⁺ bağımlı sınıf III deasetilaz enzimler olarak bilinen sirtuin (SIRT) ailesiden olan sirtuin1 (SIRT1) gen ekspresyon düzeylerinin belirlenmesi amacıyla hasta ve kontrol grubundan alınan tam kan örnekleri hemogram kan tüplerine alınıp $+4\text{ }^{\circ}\text{C}$ 'de bekletildi. Daha sonra ticari RNA izolasyon kitleri kullanılarak kit protokolü esas alınmak üzere tam kandan total hücresel RNA izolasyonu gerçekleştirildi. Elde edilen RNA'lar, cDNA sentez kiti kullanılarak kit protokolü esas alınmak üzere, reverse transkripsiyon yöntemiyle cDNA'ya dönüştürüldü. Elde edilen cDNA örneklerinden, araştırılacak genlerin SIRT1 (SIRT1,SIR2L1)) ve 'ev' geni (house keeping) β -Actin gen transkripsiyon düzeyleri kantitatif real time polimeraz zincir reaksiyonu (qRT-PCR) yöntemiyle belirlendi.

3.4.1. Sirtuin Gen Ekspresyonunun Analiz İşlemleri

3.4.1.1. Tam Kandan RNA İzolasyonu

Tam kandan RNA İzolasyonu (Thermo Scientific GeneJET RNA Purification Kit #K0731, #K0732) için

Başlamadan önce yapılanlar;

- Wash Buffer 1 içine 10 ml etanol (%96-100) eklendi.
- Wash Buffer 2 içine 39 ml etanol (%96-100) eklendi.
- 1 mL Lysis Buffer içine 20 µL (14.3 M) β-mercaptoethanol eklendi.

Prosedür;

1) 0.5 mL tam kan örneği, 400xg'de 5 dakika süreyle +4°C'de santrifüj edildikten sonra kan hücreleri toplandı. Kan hücreleri, toplam numune hacminin yaklaşık %60-70'inde bir pellet oluşturdu ve pipet ile pelletten berrak bir plazma çıkarıldı.

2) Pelleti, β-mercaptoethanol eklenmiş 600 µL Lysis Tamponu içine tekrar süspansiyon edilip iyice karışmasını sağlamak için vortekslendi.

3) 450 µL etanol (%96-100) eklenip pipetaj ile iyice karışması sağlandı.

4) Bir toplama tüpünün içine yerleştirilmiş GeneJET RNA Purification Column (saflaştırma sütunü)'a 700 µL kadar lizat aktarıldı. Kolonu, ≥12000xg'de 1 dakika santrifüj yapıldı. Akışı boşaltıldı ve arındırma sütunu tekrar toplama tüpüne yerleştirildi. Bütün lizat kolona aktarıldı ve santrifüj edilinceye kadar bu adım tekrarlandı. Akışkan çözeltiyi içeren toplama tüpü atıldı. Yeni 2 ml toplama tüpüne GeneJET RNA Purification Column yerleştirildi.

- 5) GeneJET RNA Purification Column'a 700 µL Yıkama Tamponu 1 eklendi ve $\geq 12000 \times g$ 'de 1 dakika boyunca santrifüj yapıldı. Santrifüj sonrası akışı boşaltılıp arındırma tüpü tekrar toplama tüpüne yerleştirildi.
- 6) GeneJET RNA Purification Column'a 600 µL yıkama tamponu 2 eklendi ve $\geq 12000 \times g$ 'de 1 dakika boyunca santrifüj yapıldı. Santrifüj sonrası akışı boşaltıldıktan sonra arındırma tüpü tekrar toplama tüpüne yerleştirildi.
- 7) GeneJET RNA Purification Column'a 250 µL Yıkama Tamponu 2 eklendi ve $\geq 12000 \times g$ 'de 2 dakika santrifüj yapıldı. Santrifüj sonrası akışkan çözeltiyi içeren toplama tüpü atıldıktan sonra, GeneJET RNA Purification Column'a steril 1.5 mL ribonükleaz (RNAaz) içermeyen mikrosantrifüj tüpü aktarıldı.
- 8) GeneJET RNA Purification Column zarının merkezine 50 uL nükleaz içermeyen su eklendi. RNA'yı elute etmek için $\geq 12000 \times g$ 'de 1 dakika boyunca santrifüj yapıldı.
- 9) Arındırma sütunu atıldı. Böylece izolasyon işlemleri sonunda elde edilen ribo nükleik asit (RNA)'lar komplementer DNA (cDNA) sentezi için hazırlanmış olup ölçüm yapılana kadar -20°C saklandı.

3.4.1.2. cDNA (Komplementer DNA) Sentezi

Elde edilen RNA'lar, High Capacity cDNA Reverse Transcription Kit (Katalog no: 4368814 Applied Biosystems by Thermo Fisher Scientific) ve T100, Thermal Cycler (BIO-RAD) cihazı kullanılarak reverse transkripsiyon yöntemiyle cDNA'ya dönüştürüldü.

cDNA eldesi için öncelikle bir tüpte 20 µL reaksiyon başına 2XRT master mix hazırlandı. İlk olarak kit bileşenleri buz üzerinde erimeye bırakıldı. Daha sonra aşağıdaki tabloya göre, reaksiyon sayısına göre gerekli bileşenlerin hacmi hesaplandı.

Çizelge 3.1. cDNA sentezi için kullanılan karışım içeriği

KARIŞIM	RNAaz inhibitörü olan KİT
10X RT Buffer	2 µl
25X dNTP Mix (100mM)	0.8 µl
10X RT Random Primers	2 µl
MultiScribe Reverse Transcriptase	1 µl
RNAaz İnhibitör	1 µl
Nuclease-free H ₂ O	3.2 µl

Hazırlanan 10 µL 2XRT master mix ile 10 µl RNA birleştirilerek toplam 20 µl olacak şekilde cDNA sentez karışımı hazırlandı. Uygulanan karışım ve tepkime koşullarında, izole edilen RNA'dan cDNA sentez işlemi gerçekleştirildi. Daha sonra elde edilen cDNA örnekleri -20 °C'de saklandı.

Çizelge 3.2. cDNA tepkime koşulları

	1. ADIM	2. ADIM	3. ADIM	4. ADIM
SICAKLIK (°C)	25	37	85	4
ZAMAN(DK)	10	120	5	∞

3.4.1.3. Kantitatif Real Time Polimeraz Zincir Reaksiyonu (qRT-PCR)

RNA izolasyonu ve cDNA sentez protokollerinin uygulamaları sonunda elde edilen cDNA örneklerinden, SIRT1 ve 'ev' geni (house keeping) β-Actin gen transkripsiyon düzeyleri 'kantitatif real time' PCR (qRT-PCR) yöntemiyle çalışıldı.

SIRT1 ve β-Actin gen transkripsiyonları, (Applied Biosystems by Thermo Fisher Scientific TaqMan™ Gene Expression-SIRT1 Assay ID: Hs01009006_m1; β-Aktin Assay ID: Hs01060665_g1) gen bölgelerine ait primer dizilerine uygun olacak TaqMan 3 ® Universal Master Mix II (Katalog no: 4348358) protokolü esas alınarak QIAGEN Rotor-Gene Q (Germany) cihazında qRT-PCR yöntemiyle çalışıldı.

Çizelge 3.3. qRT-PCR için kullanılan karışım içeriği

KARIŞIM	MİKTAR (µl)
TaqMan® Universal Master Mix II (2x)	10
Forward primer	2
Reverse primer	2
TaqMan probe	2
DNA sample	2
Water	2
Total	20

Elde edilen cDNA örneklerinin her birinden 5 µl alınıp PCR-strip tüplerine aktarıldıktan sonra her bir örneğe 20 µl qRT-PCR karışımı eklendi. Toplam hacim 25 µl olacak şekilde qRT-PCR reaksiyonu QIAGEN Rotor Gene Q cihazında gerçekleştirildi ve sonuçların analizi, $2^{-\Delta\Delta CT}$ değerleri kullanılarak yapıldı.

Çizelge 3.4. SIRT1 genine ait qRT-PCR reaksiyon koşulları

ADIM	UDG INCUBATION	Enzim aktivasyonu	PCR	
	HOLD	HOLD	DÖNGÜ(40)	
			Denaturasyon	Bağlanma (Anneal)/ Uzama (Extend)
SICAKLIK(°C)	50 °C	95 °C	95 °C	60 °C
ZAMAN(mm:ss)	2:00	10:00	00:15	1:00

Çizelge 3.5. β-Actin genine ait qRT-PCR reaksiyon koşulları

ADIM	UDG INCUBATION	Enzim aktivasyonu	PCR	
	HOLD	HOLD	DÖNGÜ(40)	
			Denaturasyon	Bağlanma (Anneal)/ Uzama (Extend)
SICAKLIK(°C)	50 °C	95 °C	95 °C	60 °C
ZAMAN(mm:ss)	2:00	10:00	00:15	1:00

3.5. İstatistiksel Değerlendirmeler

Çalışmada elde edilen bulguların istatistiksel analizinde SPSS (Statistical Package for Social Sciences) programı kullanılmıştır. Sayısal verilerde, ortalama±standart sapma, medyan (ortanca), minimum ve maksimum değerler verilirken, kategorik veriler ise sayı ve yüzde şeklinde sunulmuştur. Sayısal verilerin parametrik olması durumunda Student's t testleri, nonparametrik koşulunu sağlaması durumunda Mann Whitney U ise kullanılmıştır. İki sayısal değişken arasındaki ilişkinin yönü ve kuvvetinin belirlenmesi için parametrik olmayan durumda Spearman Korelasyon testi kullanılmıştır. İki'den fazla gruplar arasında sayısal verilerin karşılaştırılmasında, non parametrik koşulunu sağlayan değişkenler için Kruskal Wallis testi kullanılırken parametrik koşulunu sağlayan değişkenler için ise One-Way ANOVA testi kullanıldı. Nitel verilerin karşılaştırılmasında frekans sayısı 5'ten küçük olan toplam göz sayısının %20'den az olması durumunda Pearson Ki-kare (χ^2) testi ve %25'ten fazla olması durumunda Fisher's Exact test kullanılmıştır. Sınıflandırılan verilerin karşılaştırılmasında Ki-Kare testleri kullanılmıştır. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık $p<0,05$ düzeyinde değerlendirilmiştir (Güriş ve Astar 2004; Sümbüloğlu ve Sümbüloğlu 2009).

4. BULGULAR

Çizelge 4.1’de gösterildiği gibi çalışmamıza; 18-65 yaş arası, tip 2 diabetes mellitus (T2DM) tanısı alan 47 birey (hasta grubu) ve sağlıklı 48 birey (kontrol grubu) olmak üzere toplam 95 kişi dahil edilmiştir. Çalışmaya katılan 95 bireyin %54,7’sini (52) kadınlar %45,3’ünü (43) ise erkekler oluşturmaktadır. Çalışmada kontrol grubunun %58,3’ünü kadınlar, %41,7’sini erkekler; hasta grubunun %51,1’ini kadınlar, %48,9’unu erkekler oluşturmaktadır.

Katılımcıların sigara kullanma alışkanlığı sorgulandığında, cinsiyete ve hastalık durumuna bakılmaksızın, çalışmaya katılan tüm kişilerin %70,5’inin hiç sigara içmemiş, %10,5’inin içip bırakan ve %18,9’unun halen içmeye devam eden kişiler olduğu saptanmıştır. Gruplar arasında sigara kullanma durumu kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$).

Katılımcıların büyük çoğunluğunun (%80) alkol tüketmediği saptanmıştır. Kontrol grubunda alkol tüketmeyenlerin oranı %77,1, hasta grubunda ise bu oranın %83 olduğu saptanmış olup ancak her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$).

Çizelge 4.1. Katılımcılara ait sosyo demografik özellikler

Değişkenler	Kontrol Grubu		Hasta Grubu		Total		p*
	Sayı (n)	%	Sayı (n)	%	Sayı (n)	%	
Cinsiyet							
Erkek	20	41,7	23	48,9	43	45,3	p=0,477
Kadın	28	58,3	24	51,1	52	54,7	$\chi^2=0,507$
Sigara Kullanma Durumu							
Hayır, hiç içmedim	38	79,2	29	61,7	67	70,5	p=0,165
İçtim ve bıraktım	4	8,3	6	12,8	10	10,5	$\chi^2=3,599$
Halen içiyorum	6	12,5	12	25,5	18	18,9	
Alkol Tüketimi							
Evet	11	22,9	8	17	19	20	p=0,473
Hayır	37	77,1	39	83	76	80	$\chi^2=0,516$
Toplam	48	100	47	100	95	100	

*Pearson Ki-kare testi

Çizelge 4.2’de gösterildiği gibi çalışmaya katılanların %18,9’unun düzenli egzersiz ve spor yaptığı, %81,1’inin yapmadığı saptanmıştır ve hasta grubunun %78,7’sinin, kontrol grubunun ise %16,3’ünün yürüyüş yaptığı saptanmış olup her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$).

Çalışmaya katılanların vücut ağırlık değişimi sorgulandığında kontrol grubunun %50’sinde, hasta grubunun %66’sinde ağırlık değişimi olduğu saptanmıştır. Ancak her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlemlenmemiştir ($p>0,05$).

Çizelge 4.2. Katılımcıların fiziksel aktivite alışkanlıkları ve vücut ağırlık değişimi

Değişkenler	Kontrol Grubu		Hasta Grubu		Total		p*
	Sayı (n)	%	Sayı (n)	%	Sayı (n)	%	
Düzenli spor egzersiz							
Evet	8	16,7	10	78,7	18	18,9	p=0,566
Hayır	40	83,3	37	21,3	77	81,1	$\chi^2=0,329$
Toplam	48	100	47	100	95	100	
Egzersiz Türü							
Yürüyüş	5	62,5	9	90	14	77,8	
Fitness	3	37,5	-	-	3	16,7	p=0,083
Yürüyüş+Fitness	-	-	1	10	1	5,6	$\chi^2=4,982$
Toplam	8	100	10	100	18	100	
Vücut Ağırlık Değişimi							
Evet	24	50	31	66	55	57,9	p=0,115
Hayır	24	50	16	34	40	42,1	$\chi^2=2,481$
Toplam	48	100	47	100	95	100	

* *Pearson Ki-kare testi*

Çizelge 4.3’te gösterildiği gibi çalışmaya katılanların %66,3’ünün 3 ana öğün, %33,7’sinin 2 ana öğün yaptığı saptanmıştır. Ana öğün dağılımı gruplar arasında benzer bulunmuştur ($p>0,05$). Çalışmaya katılanların %1,1’inin 4 ara öğün, %22,1’inin 3 ara öğün, %25,3’ünün 2 ara öğün, %20’sinin 1 ara öğün yaptığı ve %31,6’sının ara öğün yapmadığı saptanmıştır. Gruplar arasında ara öğün dağılımı benzer bulunmuştur ($p>0,05$). Ana öğünleri atlama durumu hasta grubunda %40,4’ünün atlamadığı, %42,6’sının atladığı; kontrol grubunda ise sırasıyla 18,8’inin atlamadığı, %54’ünün ana öğünleri atladığı belirlenmiştir. Kontrol grubunda sabah ve öğle ana öğünü aynı oranda (%46,3) atlanmaktadır, hasta grubunda ise en çok atlanan ana öğün öğle (%64,3) olarak

bulunmuştur ve gruplar arasında istatistiksel olarak güçlü bir anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$). Çalışmaya katılanların diyet uygulamaları sorgulandığında kontrol grubundakilerin büyük çoğunluğu %96,8'inin, hasta grubunda ise %55,3'ünün diyet uygulamadığı saptanmıştır. Hasta grubu kendi içinde değerlendirildiğinde %44,7'sinin diyabetik diyet, kontrol grubunda ise %3,2'sinin zayıflama diyeti uyguladığı saptanmış olup iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur ($p<0.001$).

Çizelge 4.3. Kontrol ve hasta grubunun beslenme alışkanlıklarının karşılaştırılması

Değişkenler	Kontrol Grubu		Hasta Grubu		Total		p*
	Sayı (n)	%	Sayı (n)	%	Sayı (n)	%	
Günde kaç ana öğün yersiniz?							
1 ana öğün	-	-	-	-	-	-	
2 ana öğün	18	37,5	14	29,8	32	33,7	p=0,426
3 ana öğün	30	62,5	33	70,2	63	66,3	$\chi^2=0,632$
Toplam	48	100	47	100	95	100	
Günde kaç ara öğün yersiniz?							
0 ara öğün	17	35,4	13	27,7	30	31,6	
1 ara öğün	9	18,8	10	21,3	19	20	
2 ara öğün	15	31,3	9	19,1	24	25,3	p=0,139
3 ara öğün	6	12,5	15	31,9	21	22,1	$\chi^2=6,933$
4 ara öğün	1	1,1	-	-	1	1,1	
Toplam	48	100	47	100	95	100	
Ana öğünleri atlar mısınız?							
Evet	26	54,2	20	42,6	46	48,4	
Hayır	9	18,8	19	40,4	28	29,5	p=0,063
Bazen	13	27,1	8	17	21	22,1	$\chi^2=5,535$
Toplam	48	100	47	100	69	100	
Hangi ana öğünü atlarsınız?							
Sabah	19	46,3	8	28,6	27	39,1	
Öğle	19	46,3	18	64,3	37	53,6	p=2,342
Akşam	3	7,3	2	7,1	5	7,2	$\chi^2=0,310$
Toplam	41	100	28	100	69	100	
Ana öğün atlama nedeni?							
Zaman yetersizliği	16	39	5	17,9	21	30,4	
İştahsızlık	5	12,2	4	14,3	9	13	p=0,293
Unutkanlık	-	-	1	3,6	1	1,4	$\chi^2=0,61$
Hazırlanmadığı için	1	2,4	3	10,7	4	5,8	42
Kilo almamak için	1	2,4	1	3,6	2	2,9	
Alışkanlık	18	43,9	14	50	32	46,4	
Toplam	41	100	28	100	69	100	

Çizelge 4.3. (devam) Kontrol ve hasta grubunun beslenme alışkanlıklarının karşılaştırılması

Değişkenler	Kontrol Grubu		Hasta Grubu		Total		p*
	Sayı (n)	%	Sayı (n)	%	Sayı (n)	%	
Diyet Uygulama							
Hayır	30	96,8	26	55,3	56	71,8	P<0,001 $\chi^2=19,838$
Zayıflama diyeti	1	3,2	-	-	1	1,3	
Diyabetik diyet	-	-	21	44,7	21	26,9	
Toplam	31	100	47	100	78	100	
Diyeti Kim Önerdi							
Diyetisyen	1	100	15	71,4	16	72,7	P=0,822 $\chi^2=0,393$
Doktor	0	0	4	19	4	18,2	
Diğer	0	0	2	9,6	2	9,1	
Toplam	1	100	21	100	22	100	

*Pearson Ki-kare testi

Çizelge 4.4'te gösterildiği gibi katılımcıların ortalama yaş ortalaması kontrol grubunda 41,08±9,27 yıl, hasta grubunda 49,06±6,92 yıl olarak saptanmıştır ve her iki grup arasında istatikselsel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur (p<0,001). Katılımcıların vücut ağırlığı ortalaması kontrol grubunda 75,63±11,2 kg, hasta grubunda 83,22±18,28 kg olarak saptanmıştır (p<0,05). Bel çevresi (BÇ) ölçümleri hasta grubunda (105,89±13,76 cm) kontrol grubuna (96,73±8,28 cm) kıyasla yüksek bulunmuştur (p<0,001). Total kolesterol (total-c), düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol (LDL-c) ve yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol (HDL-c) düzeyleri hem kontrol hem hasta grubunda benzer çıkmış olup istatikselsel bir farklılık bulunmamıştır (p>0,05). Trigliserid (TG) düzeyi hasta grubunda (185,74±112,90) kontrol grubundan (133,38±75,6) daha yüksek olup iki grup arasında istatikselsel olarak anlamlı bir farklılık saptanmıştır (p<0,05). İç yağlanma kontrol grubunda ortalama 7,52±3,53 iken hasta grubunda ortalama 10,89±4,36 olarak saptanmış olup hasta grubunda bu değer daha yüksek bulunmuştur ve her iki grup arasında istatikselsel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur (p<0,001). Bel/kalça oranı (BKO), kontrol grubunda ortalama 0,91± 0,059 iken hasta grubunda 0,96±0,055 saptanmış olup hasta grubunda bu değer daha yüksek bulunmuştur (p<0,001). Bel/boy oranı (BBO) kontrol grubunda ortalama 0,59±0,058 iken hasta grubunda 0,65±0,096 bulunmuştur (p<0,001). Beden kitle indeksi (BKİ), kontrol grubunda ortalama 27,91±3,83 kg/m² iken, hasta grubunda 31,52±7,19 kg/m² saptanmış olup hasta grubunda bu değer daha yüksek bulunmuştur (p<0,05). Visseral adipozite indeksi (VAİ), kontrol grubunda ortalama 2,13±1,27 iken, hasta grubunda 3,57±3,48 saptanmış olup hasta grubunda bu değer daha yüksek

bulunmuştur ($p<0,05$). Hasta grubu kontrol grubu ile karşılaştırıldığında iç yağlanma, BKİ, VAI, BKO, BBO ölçümleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur. Katılımcıların ortalama apelin düzeyleri kontrol grubunda $37,12\pm 32,67$ ng/L iken hasta grubunda daha yüksek olup $44,07\pm 24,51$ ng/L olarak bulunmuştur. Ayrıca hasta grubu kontrol grubu ile karşılaştırıldığında apelin düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmıştır ($p<0,05$). Sirtuin 1 (SIRT1) gen ekspresyonu ise kontrol grubunda ortalama $1,05\pm 0,45$ iken hasta grubunda $1,1\pm 0,69$ olarak yakın değerler bulunmuştur. Hasta grubu kontrol grubu ile karşılaştırıldığında SIRT1 gen ekspresyonunda istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadığı bulunmuştur ($p>0,05$). Lipid birikim ürünü (LAP) indeksi kontrol grubunda $54,18\pm 31,96$ iken hasta grubunda $97,73\pm 76,9$ daha yüksek bulunmuş olup her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur ($p<0,005$). Karın içi adipoz doku (DAAT) kontrol grubunda $189,5\pm 57,69$ iken hasta grubunda $239,1\pm 72,3$ daha yüksek bulunmuş olup her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur ($p<0,001$).

Çizelge 4.4. Kontrol ve hasta grupları arasında antropometrik ve biyokimyasal verilerinin karşılaştırılması

Değişkenler	Kontrol Grubu			Hasta Grubu			p
	Ortalama	Ortanca	Alt-Üst	Ortalama	Ortanca	Alt-Üst	
Yaş (yıl)**	41,08±9,27	39	28-58	49,06±6,92	51	32-61	<0.001
Vücut ağırlığı (kg)*	75,63±11,2	75	56,5-108,3	83,22±18,28	82,9	54,3-129,9	0,017
BÇ(cm)*	96,73±8,28	98,5	81-118	105,89±13,76	103	83-136	<0.001
Total-c (mg/dl)**	196,48±46,44	188,5	121-320	194,3±45,20	188,5	119-313	0,859
LDL-c (mg/dl)**	119,68±37,11	114,7	67-233	124,86±35,53	127,3	64-191	0,314
HDL-c (mg/dl)*	48,96±9,99	47	33,8-83,1	45,79±12,28	44,5	27-82	0,173
TG (mg/dl) *	133,38±75,6	126	45-433	185,74±112,9	161,5	45-615	0,009
Yağ oranı(%)*	30,3±8,27	30,5	13,6-49,2	32,32±10,52	31,4	11,3-52,6	0,301
İç yağlanma**	7,52±3,53	7	2-16	10,89±4,36	11	4-22	<0.001
BKO*	0,91±0,059	0,92	0,81-1,05	0,96±0,055	0,96	0,86-1,1	<0.001
BBO *	0,59±0,058	0,59	0,47-0,73	0,65±0,096	0,63	0,47-0,92	<0.001
HbA1c**	5,31±0,36	5,3	4,5-6,6	9,38±2,78	8,65	5,6-17,5	<0.001
HOMA-IR**	2,11±1,29	1,65	0,79-5,59	-	-	-	-
BKİ(kg/m²)**	27,91±3,83	27,29	21,19-41,27	31,52±7,19	29,13	19,71-59,30	0,003
Apelin (ng/L) **	37,12±32,67	32,87	1,12-163,05	44,07±24,51	38,06	21,04-141,99	0,03
SIRT1*	1,05±0,45	0,98	0,07-2,19	1,10±0,69	0,83	0,23-2,40	0,722
VAİ*	2,13±1,27	1,87	0,5-6,56	3,57±3,48	2,81	0,49-20,73	0,008
LAP İndeksi**	54,18±31,96	47,42	12,98-161,3	97,73±76,9	84,27	13,41-395,08	0,001
DAAT*	189,5±57,69	178,8	92,7-323,7	239,1±72,3	235,68	114,5-418,7	<0.001

*Student's t-testi, **Mann-Whitney U testi

Çizelge 4.5'te gösterildiği gibi kontrol grubunda VAI'nin HDL-c ile orta şiddette negatif, insülin direncinin tahmininde homeostaz model değerlendirmesi (HOMA-IR) ile orta, TG ile çok güçlü, açlık kan şekeri (AKŞ) ile zayıf, insülin ile orta, LAP indeksi ile çok güçlü şiddette pozitif doğrusal korelasyon ilişkisi saptanmıştır. Hasta grubunda VAI'nin HDL-c ile orta şiddette negatif, TG ile çok güçlü şiddette, LAP indeksi ile çok güçlü şiddette pozitif doğrusal korelasyon ilişkisi saptanmıştır.

Çizelge 4.5. Kontrol ve hasta grubuna göre VAI ile antropometrik ve biyokimyasal değişkenler arasındaki korelasyon ilişkisi

Değişkenler	Kontrol Grubu VAI		Hasta Grubu VAI	
	r	p	r	p
Yaş**	0,133	0,369	-0,023	0,878
SIRT1*	0,098	0,538	-0,354	0,137
Apelin**	-0,014	0,929	0,218	0,166
HOMA-IR**	0,510	<0,001	-	-
HbA1c**	0,044	0,765	0,125	0,413
BKİ**	0,252	0,084	0,103	0,494
BKO*	0,015	0,920	0,252	0,092
BBO*	0,211	0,150	0,225	0,133
İç Yağlanma**	0,194	0,186	0,025	0,870
Yağ oranı*	0,077	0,603	0,285	0,055
Total-c**	0,224	0,126	0,217	0,147
LDL-c**	0,099	0,502	0,113	0,454
HDL-c*	-0,541	<0,001	-0,469	0,001
TG*	0,914	<0,001	0,938	<0,001
AKŞ**	0,312	0,031	0,179	0,233
İnsülin**	0,466	0,001	-	-
LAP İndeks**	0,904	<0,001	0,912	<0,001
DAAT*	0,140	0,344	0,105	0,487

*Pearson Korelasyon, **Spearman Korelasyon

Çizelge 4.6’da gösterildiği gibi kontrol ve hasta grubunda SIRT1 gen ekspresyonu ile değişkenler arasındaki korelasyon ilişkisi incelendiğinde; kontrol grubunda DAAT ile zayıf şiddette negatif, hasta grubunda ise HDL-c ile orta şiddette pozitif doğrusal korelasyon ilişkisi saptanmıştır.

Çizelge 4.6. Kontrol ve hasta grubuna göre SIRT1gen ekspresyon düzeyi ile antropometrik ve biyokimyasal değişkenler arasındaki korelasyon ilişkisi

Değişkenler	Kontrol Grubu SIRT1		Hasta Grubu SIRT1	
	r	p	r	p
Yaş**	0,089	0,574	0,371	0,118
Apelin**	-0,005	0,978	-0,275	0,286
VAİ*	0,098	0,538	-0,354	0,137
HOMA-IR**	-0,190	0,228	-	-
HbA1c**	-0,038	0,811	-0,162	0,506
BKİ**	0,050	0,752	-0,143	0,560
BKO*	-0,198	0,209	-0,396	0,094
BBO*	0,133	0,399	-0,283	0,240
İç Yağlanma**	-0,228	0,146	0,135	0,581
Yağ oranı*	0,290	0,063	-0,268	0,267
Total-c**	-0,068	0,670	-0,129	0,598
LDL-c**	-0,099	0,532	-0,266	0,271
HDL-c*	0,015	0,927	0,570	0,011
TG*	-0,042	0,791	-0,256	0,289
AKŞ**	-0,125	0,432	0,047	0,850
LAP İndeks**	0,018	0,912	-0,277	0,252
DAAT**	-0,325	0,036	-0,050	0,838

*Pearson Korelasyon, **Spearman’s Korelasyon

Çizelge 4.7’de gösterildiği gibi kontrol ve hasta grubunda apelin düzeyinin antropometrik ve biyokimyasal değişkenler arasındaki korelasyon ilişkisine bakıldığında; kontrol grubunda apelinin yaş ile orta, BKİ ile zayıf, BBO ile zayıf, iç yağlanma ile zayıf, AKŞ ile zayıf şiddette negatif, glikozile hemoglobin (HbA1c) ile zayıf şiddette pozitif doğrusal korelasyon ilişkisi gösterdiği saptanmıştır.

Çizelge 4.7. Kontrol ve hasta grubuna göre apelin düzeyi ile antropometrik ve biyokimyasal değişkenler arasındaki korelasyon ilişkisi

Değişkenler	Kontrol Grubu Apelin		Hasta Grubu Apelin	
	r	p	r	p
Yaş	-0,518	<0,001	-0,181	0,245
HOMA-IR	0,250	0,101	0,130	0,408
BKİ	-0,326	0,031	-0,001	0,993
HbA1c	0,308	0,042	0,145	0,359
BKO	-0,248	0,105	0,169	0,278
BBO	-0,326	0,021	0,126	0,419
Total-c	0,195	0,205	0,060	0,704
LDL-c	0,144	0,205	0,140	0,375
HDL-c	0,166	0,281	-0,173	0,274
TG	0,025	0,872	0,127	0,423
İç Yağlanma	-0,361	0,016	-0,120	0,442
Yağ Oranı	-0,089	0,565	0,033	0,835
Kas kütlesi	0,032	0,834	-0,154	0,324
SIRT1	-0,005	0,978	-0,275	0,286
VAİ	-0,014	0,929	0,218	0,166
AKŞ	-0,311	0,04	0,130	0,408
İnsülin	0,335	0,026	-	-
LAP İndeks	-0,026	0,867	0,180	0,255
DAAT	-0,148	0,338	-0,014	0,930

Spearman's Korelasyon

Çizelge 4.8’da gösterildiği gibi kontrol ve hasta bireylerde BKİ sınıflandırmasına göre gruplar arasında apelin düzeyi karşılaştırıldığında; apelin düzeyi gruplar arasında benzer olup istatistiksel olarak anlamlılık saptanmadı ($p>0,05$). Kontrol ve hasta bireylerdeki obez olan bireylerin apelin düzeyleri karşılaştırıldığında; apelin düzeyinin hasta grubunda kontrol grubundan daha yüksek olduğunu saptadık ve istatistiksel olarak anlamlılık saptandı ($p<0,05$).

Çizelge 4.8. Kontrol ve hasta bireylerde, BKİ sınıflandırmasına göre gruplar arasında apelin düzeyinin karşılaştırılması

BKİ Sınıflandırması	Kontrol Grubu Apelin			Hasta Grubu Apelin			^b P
	Sayı (n)	Ortanca	Alt-Üst	Sayı (n)	Ortanca	Alt-Üst	
Normal	10	35,64	26,52-111,77	5	41,56	33,98-141,99	0,165
Preobez	23	34,77	1,12-163,05	17	34,82	21,04-73,3	0,808
Obez	11	12,60	1,27-121,98	21	39,20	21,99-125,09	0,004
^a P		0,089			0,159		

^aKruskal-Wallis Testi, ^bMann-Whitney U testi

Çizelge 4.9’da gösterildiği gibi kontrol ve hasta bireylerde BKİ sınıflandırmasına göre gruplar arasında SIRT1 gen ekspresyonu düzeyi karşılaştırıldığında; normal, preobez ve obez grupta benzer olduğu bulundu ve istatistiksel olarak anlamlılık saptanmadı ($p>0,05$).

Çizelge 4.9. Kontrol ve hasta bireylerde, BKİ sınıflandırmasına göre gruplar arasında SIRT1 gen ekspresyon düzeyinin karşılaştırılması

BKİ Sınıflandırması	Kontrol Grubu SIRT1			Hasta Grubu SIRT1			^b P
	Sayı (n)	Ortanca	Alt-Üst	Sayı (n)	Ortanca	Alt-Üst	
Normal	9	0,91	0,54-1,89	3	0,87	0,36-2,38	-
Preobez	23	0,95	0,07-2,04	7	0,72	0,60-,40	0,962
Obez	10	1,11	0,43-2,19	9	0,83	0,23-1,85	0,447
^a P		0,740			0,918		

^aKruskal-Wallis Testi, ^bMann-Whitney U testi

Çizelge 4.10’da gösterildiği gibi kontrol ve hasta bireylerde BKİ sınıflandırmasına göre gruplar arasında VAI karşılaştırıldığında; kontrol bireylerde obez grupta preobez ve normal gruba kıyasla VAI’nin daha yüksek olduğu bulundu ve istatistiksel olarak bir anlamlılık saptanmadı ($p>0,05$).

Çizelge 4.10. Kontrol ve hasta bireylerde, BKİ sınıflandırmasına göre gruplar arasında VAI’nin karşılaştırılması

BKİ Sınıflandırması	Kontrol Grubu VAI			Hasta Grubu VAI			P ^b
	Sayı (n)	Ortanca	Alt-Üst	Sayı (n)	Ortanca	Alt-Üst	
Normal	10	1,13	0,63-4,25	5	1,08	0,53-2,75	0,953
Preobez	25	1,94	0,52-6,25	20	3,25	0,49-20,73	0,068
Obez	13	2,31	0,50-5,44	21	2,92	1,18-11,56	0,205
P ^a		0,051			0,058		

^aKruskal-Wallis Testi, ^bMann-Whitney U testi

Çizelge 4.11’de gösterildiği gibi kontrol ve hasta bireylerde BBO sınıflandırmasına göre gruplar arasında apelin düzeyleri karşılaştırıldığında; kontrol bireylerde apelin düzeyi yüksek grupta, normal ve hafif yüksek gruba göre daha düşük olup istatistiksel olarak bir anlamlılık saptandı ($p<0,05$). Hasta bireylerde BBO sınıflandırmasına göre gruplar arasında apelin düzeyleri benzer olup istatistiksel olarak bir anlamlılık saptanmadı ($p>0,05$). Kontrol ve hasta grubunda BBO sınıflandırması yüksek olan bireylerin apelin düzeyleri karşılaştırıldığında; apelin düzeyinin hasta grubunda kontrol grubundan daha yüksek olup istatistiksel olarak bir anlamlılık saptandı ($p<0,05$).

Çizelge 4.11. Kontrol ve hasta bireylerde, BBO sınıflandırmasına göre gruplar arasında apelin düzeyinin karşılaştırılması

BBO Sınıflandırması	Kontrol Grubu Apelin			Hasta Grubu Apelin			P ^b
	Sayı (n)	Ortanca	Alt-Üst	Sayı (n)	Ortanca	Alt-Üst	
Normal	5	36,65	32,75-37,85	1	55,21	55,21-55,21	-
Hafif yüksek	22	36,81	1,12-11,77	13	34,82	21,04-141,99	0,578
Yüksek	17	12,54	1,27±163,05	29	39,02	21,99-125,09	0,001
P ^a		0,016			0,204		

^aKruskall Wallis Testi, ^bMann-Whitney U testi

Çizelge 4.12’de gösterildiği gibi kontrol ve hasta bireylerde BBO sınıflandırmasına göre gruplar arasında VAI karşılaştırıldığında istatistiksel olarak bir anlamlılık saptanmadı ($p>0,05$). Kontrol ve hasta grubunda BBO sınıflaması hafif yüksek olan bireylerin VAI’leri karşılaştırıldığında; VAI’nin hasta grubunda kontrol grubundan daha yüksek olduğu saptandı ($p<0,05$).

Çizelge 4.12. Kontrol ve hasta bireylerde, BBO sınıflandırmasına göre gruplar arasında VAI’nin karşılaştırılması

BBO Sınıflandırması	Kontrol Grubu VAI			Hasta Grubu VAI			^b p
	Sayı (n)	Ortanca	Alt-Üst	Sayı (n)	Ortanca	Alt-Üst	
Normal	5	1,40	0,63-4,25	1	0,69	0,69-0,69	-
Hafif yüksek	24	1,69	0,52-6,56	14	2,82	0,53-4,93	0,032
Yüksek	19	2,63	0,5-5,44	31	2,88	0,49-20,73	0,353
^a p		0,057			0,272		

^a Kruskall Wallis Testi, ^b Mann-Whitney U testi

Çizelge 4.13’te gösterildiği gibi kontrol ve hasta bireylerde BBO sınıflandırmasına göre gruplar arasında SIRT1 gen ekspresyonu düzeyi karşılaştırıldığında istatistiksel olarak bir anlamlılık saptanmadı ($p>0,05$).

Çizelge 4.13. Kontrol ve hasta bireylerde, BBO sınıflandırmasına göre gruplar arasında SIRT1 gen ekspresyon düzeyinin karşılaştırılması

BBO Sınıflandırması	Kontrol Grubu SIRT1			Hasta Grubu SIRT1			^b p
	Sayı (n)	Ortanca	Alt-Üst	Sayı (n)	Ortanca	Alt-Üst	
Normal	5	0,62	0,36-1,43	-	-	-	-
Hafif yüksek	21	0,93	0,43-2,04	5	1,38	0,60-2,38	-
Yüksek	16	1,19	0,07-2,19	14	0,75	0,23-2,40	0,193
^a p		0,109			0,229		

^a Kruskall Wallis Testi, ^b Mann-Whitney U testi.

5. TARTIŞMA

Bu araştırmada Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi'nde Endokrin polikliniğine başvuran tip 2 diabetes mellitus (T2DM) tanısı alan (hasta grubu) ve sağlıklı olan (kontrol grubu) bireyler çalışmaya dâhil edilmiştir. Çalışmaya katılan bireylerin sosyodemografik özellikleri, fiziksel aktiviteleri, beslenme alışkanlıkları, kan bulguları, antropometrik ölçümleri, vücut yağ ve yağsız kütle ölçümleri değerlendirildi ve karşılaştırıldı.

Diabetes mellitus (DM) dünya çapında 415 milyondan fazla insanı etkilemektedir ve DM türleri içinde yer alan T2DM, tüm DM'lilerin yaklaşık olarak %90'ında görölmektedir. Son yıllarda sıklığı her geçen gün artan T2DM ve T2DM'nin komplikasyonlarının azaltılması için DM'nin metabolizmasının tam olarak anlamak giderek daha önemli hale gelmektedir. Çalışmamızda; T2DM tanısı alan ve sağlıklı olan bireylerde, sirtuin 1 (SIRT1) gen ekspresyonu ve apelin düzeyi ile visseral adipozite indeksi (VAİ) arasındaki ilişki araştırıp, bulunan sonuçlar ile T2DM hastalığına yatkınlığın belirlenmesi, T2DM için yeni tedavi stratejileri ve koruyucu önlemlerin geliştirilmesine katkı sağlamayı amaçladık.

Calabrese ve ark. (2012) tarafından yapılan çalışmada T2DM'li bireylerde sağlıklı bireylere göre SIRT1 protein düzeyi anlamlı olarak daha düşük olduğu bulunmuştur (Calabrese ve ark. 2012). Han ve ark.'nın (2015) alışmasında SIRT1 geninin genetik varyasyonunun insülin direnci (IR) ve T2DM oluşma riskini artırdığı belirtilmiştir. SIRT1 rs10509291'deki A riski alleli T2DM ile yakından ilişkili olduğu ve A allelinden homozigot olan deneklerin T2DM gelişme olasılığının daha yüksek olduğu bulunmuştur (Han ve ark. 2015). Li ve ark. (2016) tarafından yapılan çalışmaya göre T2DM'li hastalarda SIRT1 ekspresyonu anlamlı olarak düşük bulunmuştur (Li ve ark. 2016). Çalışmamızda ise yapılan çalışma sonuçlarıyla benzer olmayıp kontrol ve hasta grubunda SIRT1 gen ekspresyon düzeyini yakın değerler bulduk ve istatistiksel olarak her iki grup arasında anlamlı bir farklılık saptamadık ($p>0.05$).

Peeters ve ark.'nın (2008) yaptığı çalışmada SIRT1'deki genetik varyasyonun obezite riskini arttırdığı ve SIRT1 genotipinin obez erkeklerde visseral obezite parametreleriyle korele olduğu bulunmuştur (Peeters ve ark. 2008). Yapılan başka bir çalışmaya göre de obez bireylerde fazla ve normal kilolu bireylere göre daha düşük adipoz SIRT1 düzeyine sahip olduğu belirtilmiştir (Stefanowicz ve ark. 2018). Mariani ve ark.'nın (2018) yaptığı çalışmada SIRT1'in anoreksik bireylerde normal kilolu ve obez bireylere göre istatistiksel açıdan daha yüksek olduğu bulunmuştur (Mariani ve ark. 2018). Obez olmayan ile obez olan bireylerdeki visseral adipoz doku veya subkutan adipoz dokuda SIRT1 seviyeleri açısından fark bulunmamıştır (Hammes ve ark. 2012). Çalışmamızda kontrol ve hasta bireylerde, beden kitle indeksi (BKİ) sınıflandırmasına göre gruplar arasında SIRT1 gen ekspresyonu düzeyinin normal, preobez ve obez gruplarda benzer olduğunu bulduk ve istatistiksel olarak gruplar arasında anlamlı bir farklılık saptamadık ($p>0,05$).

Xu ve ark.'nın (2015) yaptığı çalışmada endojen SIRT1 aktivitesini bozan dominant negatif bir mutant olan hSIRT1'in (H363Y) adipoz dokusunda aşırı ekspresyonu olan farelerin aynı yaştaki diğer farelerle kıyasla, metabolik yaşlanmanın hızlandığı, hiperglisemi, dislipidemi, ektopik lipid birikimi, IR ve glukoz intoleransı olduğu belirtilmiştir (Xu ve ark. 2015). Beyaz adipoz dokuda SIRT1 düzeylerinin azalması yağ miktarının artmasına, kahverengi adipoz dokuda ise yağ yüzdesinin artmasına ve miyokardiyal oksijen tüketimi azalmasına neden olmaktadır (Jorge ve ark. 2017). Mariani ve ark.'nın (2018) yaptığı çalışmada plazma SIRT1 ile adipoz doku arasında negatif bir korelasyon ilişkisi bulunmuştur (Mariani ve ark. 2018). Çalışmamızda, kontrol ve hasta grubundaki SIRT1 gen ekspresyonunun değişkenler arasındaki korelasyonu incelendiğinde kontrol grubunda karın içi adipoz doku (DAAT) ile zayıf şiddette negatif doğrusal korelasyon ilişkisi saptadık ($p<0,05$). Kontrol ve hasta grubunda SIRT1 gen ekspresyonu ile VAI arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon ilişkisi saptayamadık ($p>0,05$).

Amato ve ark. (2010) tarafından tanımlanan VAI'nin, kardiyometabolik riski dolaylı olarak belirleyen adipoz dağılımı ve fonksiyonunun bir göstergesi olduğu belirtilmiştir. VAI'nin polikistik over sendromu (PCOS), akromegali, non-alkolik/alkolik yağlı karaciğer hastalığı, T2DM, hepatit-C'si olan hastalar gibi popülasyonlarında uygulanmasıyla farklı sonuçlar elde edilmiş bu da VAI'nin adipoz doku disfonksiyonunun

bir belirteci olabileceği hipotezine yol açmıştır (Amato ve Giordano 2014). Kumpatla ve ark. (2011) tarafından Hindistan'da yapılan bir çalışmaya göre, VAI'nin $\geq 2,3$ olduğu durumda glikoz intoleransını (prediyabet ve DM) tespit ettiği belirtilmiştir (Kumpatla ve ark. 2011). Pekgor ve ark. (2019) tarafından Türkiye'de yapılan bir çalışmada preobez ve obez bireylerde VAI'nin metabolik sendrom (MetS) ve IR varlığını öngörmedeki kesim noktası sırasıyla 2.205 ve 2.31 olarak bulunmuştur (Pekgor ve ark. 2019). Yang ve ark. (2015) tarafından yapılan çalışmada da VAI'nin prediyabet ve DM olan bireylerde sağlıklı bireylere göre daha fazla olduğunu tespit edilmiştir. Bununla birlikte VAI'nin, β hücre fonksiyon değerlendirmesinde kullanılan HOMA-B ve insülinojenik indeksi ile negatif bir korelasyon gösterdiği bulunmuştur (Yang ve ark. 2015). Chen ve ark.'nın (2014) yaptığı çalışmaya göre VAI'nin düşük ve yüksek olduğu bireyler arasında 2,25 kat daha fazla DM riski altında olduğu belirtilmiştir (Chen ve ark. 2014). Liu ve ark. (2016) tarafından yapılan çalışmada yüksek VAI'nin, Çinli yetişkinlerde DM'nin varlığıyla pozitif ilişkisi olduğunu belirlemiştir (Liu ve ark. 2016). Gu ve ark.'nın (2018) yaptığı çalışmada VAI'nin prediyabet ile pozitif ilişkisi olduğunu bulunmuştur ve VAI'nin prediyabetin öngörülmesinde yararlı bir parametre olduğu belirtilmiştir (Gu ve ark. 2018). Çalışmamızda da hasta grubunda kontrol grubuna göre VAI'nin daha yüksek bulup istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olduğunu saptadık ($p < 0,05$). T2DM'nin öngörülmesinde VAI'nin iyi bir belirteç olarak kullanabileceği kanısına varılabiliriz.

Chen ve ark.'nın (2014) yaptığı çalışmaya göre VAI ile kan basıncı, AKŞ, TG, BÇ, BKİ, BKO arasında pozitif bir ilişki olduğu belirtilmiştir (Chen ve ark. 2014). Schuster ve ark.'nın (2014) yaptığı çalışmaya göre kadın ve erkeklerde VAI'nin hipertrigliseridemi, düşük HDL-c ve artmış abdominal obezite ile MetS bileşenleriyle ilişkili olduğu, sağlıklı genç yetişkinler arasında bile iyi bir MetS bileşen belirleyicisi olduğu kanıtlanmıştır (Schuster ve ark. 2014). Janghorbani ve ark.'nın (2016) yaptığı çalışmada T2DM'in güçlü belirleyicileri olan VAI ve hipertrigliseridemik bel fenotipi (HtgB)'nin prediktif gücünün BKİ, bel çevresi (BÇ), bel/boy oranı (BBO) ve bel/kalça çevresi (BKO)'nuna benzer olduğu bulunmuştur (Janghorbani ve ark. 2016). Ferreira ve ark.'nın (2018) VAI'nin sağlıklı metabolik fenotipin saptanmasında geleneksel antropometrik göstergelere göre daha iyi bir tahmin kapasitesine sahip olduğu belirtilmiştir (Ferreira ve ark. 2018). Du ve ark.'nın (2014) Çin Sağlık ve Beslenme Araştırmasının 2009 verilerini kullanarak yaptığı çalışmaya göre 18 yaş ve üzeri 7639 Çinli erkek ve kadınlarda yüksek VAI ve HtgB ile

DM görölme riski arasında güçlü ilişkisi olduğu bulunmuştur (Du ve ark. 2014). Çalışmamızda kontrol ve hasta grubunda VAI'nin değişkenler arasındaki korelasyonuna baktığımızda; kontrol grubunda VAI'nin insülin direncinin tahmininde homeostaz model değerlendirmesi (HOMA-IR) ile orta, açlık kan şekeri (AKŞ) ile zayıf, insülin ile orta, LAP indeksi ile çok güçlü şiddette pozitif doğrusal korelasyon ilişkisi saptadık. Hasta grubunda VAI'nin LAP indeksi ile çok güçlü şiddette pozitif doğrusal korelasyon ilişkisi saptadık. Kontrol ve hasta bireylerde, BKİ sınıflamasına göre gruplar arasında VAI'ni karşılaştırdığımızda; kontrol bireylerde obez grupta preobez ve normal gruba kıyasla VAI'nin daha yüksek olduğunu bulduk ve istatistiksel olarak bir anlamlılık saptamasak da yakın değer bulduk. Çalışmamızın sonucuna göre VAI'nin T2DM ve adipoz doku disfonksiyonun öngörülmesinde belirteç olarak kullanılabilceğini söyleyebiliriz.

Bel/boy oranı 0,5 üstünde ve 0,4 altında olması risk oluşturmakla birlikte bu aralıkta BBO'na sahip olan bireylerin sağlıklı olduğu belirtilmektedir. BBO'nun 0,6 ve üzerinde olan bireylerin ise kronik hastalığa yakalanma riski artmakta ve bu konuda eyleme geçilmesinin gerekli olduğu belirtilmiştir (Ashwell ve Gibson 2009). Gezer (2015) yaptığı çalışmada T2DM görölme riski ile BBO ve BKİ arasındaki ilişkiye bakmış ve bunu orta düzeyde bulmuştur ve çalışmada BBO'nun T2DM görölme riski ile korelasyon katsayısının yüksek bulmuştur (Gezer, 2015). Yeşil ve ark. (2017) tarafından yapılan çalışmada BBO'nun IR arasında pozitif yönde ve istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki saptanmış olup BBO'nun diğer antropometrik ölçümler gibi kardiyovasküler hastalıklar ve T2DM gibi kronik hastalıkların risk belirleyicisi olarak kabul edildiğini belirtmişlerdir (Yeşil ve ark. 2017). Wu ve ark.'nın (2009) yaptığı çalışmaya göre erkek bireylerde visseral ve subkutanöz karın yağ dokusunun dağılımı ile BBO'nun, BKİ veya BKO'nuna kıyasla daha güçlü bir korelasyona sahip bir antropometrik indeks olduğu belirtilmişlerdir (Wu ve ark. 2009). Koloverou ve ark. (2019) T2DM'li bireylerde yaptığı çalışmada VAI'nin prediktif değeri, 10 yıllık T2DM insidansı ile karşılaştırıldığında VAI'nin T2DM riskini %22 oranında artırdığı belirtilmiştir. VAI'nin BBO ile birlikte T2DM gelişen bireylerin doğru sınıflandırılmasında yüksek prediktif değere sahip olduğu belirtilmiştir (Koloverou ve ark. 2019). Çalışmamızda çizelge 4.4'te gösterildiği gibi hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla BBO'nun daha yüksek olduğunu bulduk ($p < 0.001$). Kontrol ve hasta grubunda BBO sınıflamasına göre gruplar arasında VAI karşılaştırıldığında istatistiksel olarak bir anlamlılık saptamadık ($p > 0,05$). Kontrol ve hasta grubunda BBO sınıflaması

hafif yüksek olan bireylerin VAI'leri karşılaştırıldığında; VAI'nin hasta grubunda kontrol grubundan daha yüksek olduğunu saptadık ($p<0,05$).

Cavallo ve ark.'nın (2012) yaptığı çalışmada glikoz homeostazının sağlanmasında ve obezitede rol oynayan apelin düzeyinin T2DM'li hastalarda T1DM'li hastalara ve sağlıklı bireylere göre daha yüksek seviyede olduğu belirtilmiştir (Cavallo ve ark. 2012). Ma ve ark.'nın (2014) yaptığı çalışmada erkeklerde yüksek plazma apelin düzeyinin yüksek DM riski ile ilişkili olduğu ve bunun sonucunda apelinin DM'nin öngörülmesi için yeni bir biyolojik belirteç olabileceği belirtilmiştir (Ma ve ark. 2014). Yapılan başka bir çalışmada DM'li hastalarda serum apelin düzeylerinin, hastalığın süresi ve nöropati varlığında yüksek olduğu bulunmuştur (Şenol ve ark. 2009). Çoğu çalışmada T2DM'li olan hastalarda sağlıklı bireylere göre serum apelin konsantrasyonlarının yüksek olduğu gösterilmiştir. Ancak bazı çalışmalarda bunun tam tersi sonuçlar bulunmuştur. Oktan'ın (2013) yaptığı çalışmada GDM'li gebelerde sağlıklı gebelere göre serum apelin düzeyleri anlamlı şekilde düşük olduğu saptanmış ve serum apelin düzeyleri ile HOMA-IR indeksi arasında negatif korelasyon gösterdiği bulunmuştur (Oktan, 2013). Erdem ve ark.'nın (2008) yaptığı çalışmaya göre T2DM'li bireylerde T2DM olmayan bireylere göre serum apelin düzeyinin daha düşük olduğu ve apelinin yaş, AKŞ ve HOMA-IR indeksi ile negatif korelasyon gösterdiği bulunmuştur (Erdem ve ark. 2008). Özdemir'in (2010) yaptığı çalışmada serum apelin düzeyleri ile HOMA-IR, serum hs-CRP arasında istatistiki olarak anlamlı düzeyde korelasyon saptanmış olup, diyabetik vasküler komplikasyon patogenezinde rol oynayabileceğini belirtmiştir (Özdemir 2010). Al-Kuraishy ve ark. (2018) tarafından yapılan çalışmada apelin seviyesi T2DM'li bireylerde sağlıklı bireylere göre daha yüksek bulunmuştur, bu yükselme hem metformin hem de gliburid gibi kullanılan oral antidiyabetik ilaçların rol oynayabileceğini belirtilmiştir (Al-Kuraishy ve ark. 2018). Çalışmamızda hasta grubunda kontrol grubuna göre apelin düzeyinin daha yüksek olduğunu bulduk ve gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptadık ($p<0,05$).

Ercin ve ark. (2010) yaptığı çalışmaya göre apelin ile BKİ ve HOMA-IR indeksi arasında bir ilişki olduğunu dolayısıyla apelin düzeyleri ile vücut kompozisyonu ve insülin duyarlılığı arasında yakın ilişkisi olduğu gösterilmiştir (Ercin ve ark. 2010). Figen'in (2018) yaptığı çalışma sonucunda obez bireylerin sağlıklı bireylere göre hem diyet öncesi

hem de diyet sonrası (%10 kilo kaybı) serum apelin-13 düzeyleri, istatistiksel açıdan önemli derecede düşük bulunmuştur (Figen, 2018). Soriguer ve ark. (2009) tarafından yapılan çalışmada T2DM'li morbid obez olan hastalarda apelin düzeyinin yüksek olduğu ve morbid obez hastalarda apelin düzeyinin serum TG ve AKŞ ile anlamlı olarak korele olduğunu saptanmıştır (Soriguer ve ark. 2009). Çalışmamızda kontrol ve hasta grubunda apelin düzeyinin antropometrik ve biyokimyasal değişkenler arasındaki korelasyon ilişkisine baktığımızda; kontrol grubunda apelinin yaş ile orta, BKİ, BBO, iç yağlanma, AKŞ ile zayıf şiddette negatif, glikozile hemoglobin (HbA1c) ile zayıf şiddette pozitif doğrusal korelasyon ilişkisi gösterdiği saptanmıştır. Kontrol ve hasta bireylerde BKİ sınıflandırmasına göre gruplar arasında apelin düzeyi karşılaştırdığımızda; apelin düzeyi gruplar arasında benzer olup istatistiksel olarak anlamlılık saptamadık ($p>0,05$). Kontrol ve hasta bireylerdeki obez olan bireylerin apelin düzeyleri karşılaştırıldığımızda; apelin düzeyinin hasta grubunda kontrol grubundan daha yüksek olduğunu saptadık ve istatistiksel olarak anlamlılık saptadık ($p<0,05$). Kontrol ve hasta bireylerde BBO sınıflandırmasına göre gruplar arasında apelin düzeyleri karşılaştırıldığında; kontrol bireylerde apelin düzeyi yüksek grupta, normal ve hafif yüksek gruba göre daha düşük olup istatistiksel olarak bir anlamlılık saptadık ($p<0,05$). Kontrol ve hasta grubunda BBO sınıflandırması yüksek olan bireylerin apelin düzeyleri karşılaştırıldığında; apelin düzeyinin hasta grubunda kontrol grubundan daha yüksek olup istatistiksel olarak bir anlamlılık saptadık ($p<0,05$).

6. SONUÇ

Sonuç olarak bu çalışmada tip 2 diabetes mellitus (T2DM) hastalarıyla sağlıklı bireylerde sirtuin 1 (SIRT1) gen ekspresyonu ve apelin düzeylerinin visseral adipozite indeksi (VAİ)'yle arasındaki ilişki incelendi. T2DM'li hastalarla sağlıklı bireyler karşılaştırıldığında T2DM'li hastalarda sağlıklı bireylere göre hem apelin hem de VAİ'nin artmış olduğu, bu artışın istatistiksel olarak anlamlı olduğunu tespit ettik. Bu iki grup arasında SIRT1 gen ekspresyonu açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptamadık. Ayrıca VAİ ile SIRT1 gen ekspresyonu ve apelin düzeyinin korelasyon göstermediğini bulduk.

Hasta ve kontrol grubunda VAİ'nin değişkenler arasındaki korelasyonuna baktığımızda kontrol grubunda VAİ'nin insülin direncinin tahmininde homeostaz model değerlendirmesi (HOMA-IR), açlık kan şekeri (AKŞ), insülin, lipid birikim ürünleri (LAP) indeksi ile pozitif istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon gösterdiğini bulduk. Hasta grubunda VAİ'nin LAP indeksi ile pozitif istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon gösterdiğini bulduk. VAİ'nin; T2DM ve adipoz doku disfonksiyonu gibi hastalıklardaki risklerin belirleyicisi olması açısından anlamlı bir parametre olabileceğini düşünmekteyiz. Bununla beraber çalışmamızın moleküler analizleri sonucunda elde ettiğimiz apelin ve SIRT1 gen ekspresyon düzeyleri daha ileri çalışmalarla değerlendirilmesinde bulgularımızın önemli rol oynayacağını düşünmekteyiz. Ayrıca çalışma sonucu elde ettiğimiz verilerin T2DM hastalığına yatkınlığı aydınlatılabileceğini ve T2DM'de yeni tedavi stratejilerini geliştirme çalışmalarına zemin hazırlaması açısından katkıda bulunabileceğini düşünmekteyiz.

7. KAYNAKLAR

1. **Ahbab, S., Yenigün, M.** Yağ Dokusu Hormonları; Genel Bir Bakış. Medical Bulletin of Haseki/Haseki Tıp Bulteni, **2011**, 49(3).
2. **Al-Daghri, N. M., Al-Attas, O. S., Alokail, M., Alkharfy, K., Wani, K. ve ark.** Does visceral adiposity index signify early metabolic risk in children and adolescents?: association with insulin resistance, adipokines, and subclinical inflammation. Pediatric research, **2013**, 75(3), 459-463.
3. **Al-Kuraishy, H. M., Al-Gareeb, A. I., Waheed, H. J., Al-Maiah, T. J.** Differential effect of metformin and/or glyburide on apelin serum levels in patients with type 2 diabetes mellitus: Concepts and clinical practice. Journal of Advanced Pharmaceutical Technology & Research, **2018**, 9.3: 80.
4. **Altan Onat, D., Çakır, H., Karadeniz, Y., Dönmez, İ., Karagöz, A., Yüksel, M., Can, G.** TEKHARF 2013 taraması ve diyabet prevalansında hızlı artış. **2014**, 42(6), 511-516.
5. **Altunkaynak, B. Z., Özbek, E.** Yağ Dokusu Endokrin Bir Organ mıdır ?. Dicle Tıp Dergisi, **2005**, 32.4: 211-217.
6. **Amato, M. C., Giordano, C.** Visceral adiposity index: an indicator of adipose tissue dysfunction. International journal of endocrinology, **2014**.
7. **Amato, M. C., Giordano, C., Galia, M., Criscimanna, A., Vitabile, S. ve ark.** Visceral adiposity index. Diabetes care, **2010**, 33(4), 920-922.
8. **Amato, M. C., Giordano, C., Pitrone, M., Galluzzo, A.** Cut-off points of the visceral adiposity index (VAI) identifying a visceral adipose dysfunction associated with cardiometabolic risk in a Caucasian Sicilian population. Lipids in health and disease, **2011**, 10(1), 183.
9. **American Diabetes Association.** Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes care, **2014**, 37(Supplement 1), S81-S90.
10. **Ashwell, M., Gibson, S.** Waist to height ratio is a simple and effective obesity screening tool for cardiovascular risk factors: analysis of data from the British National Diet and Nutrition Survey of adults aged 19–64 years. Obesity facts, **2009**, 2.2: 97-103.
11. **Atan, Ş. Ü., Dönmez S.** Gestasyonel Diyabetin Postpartum Yönetimi. Florence Nightingale Hemşirelik Dergisi, **2009**, 17(3), 211-217.
12. **Atlas, I. D. (2015).** International Diabetes Federation, Brussels, 2015.
13. **Attané, C., Foussal, C., Le Gonidec, S., Benani, A., Daviaud, D. ve ark.** Apelin treatment increases complete Fatty Acid oxidation, mitochondrial oxidative capacity, and biogenesis in muscle of insulin-resistant mice. Diabetes, **2012**, 61(2), 310-320.
14. **Aydın, M.** Visseral Yağın Kardiyovasküler Risk Faktörler İle İlişkisi. Düzce Üniversitesi, Düzce, **2010**
15. **Aydoğdu, A., Haymana, C., Tapan, S., Taşlıpınar, A., Yazıcı, ve ark.** Polikistik over sendromu olgularında artmış visseral adipozite indeksi; inflamasyon, insülin direnci ve hiperandrojenite arasındaki ilişki. Gulhane Medical Journal, **2015**, 57(2).
16. **Baş, M., Sağlam, D.** Yetişkinlerde Ağırlık Yönetimi. Hastalıklarda Beslenme Tedavisi. Ed.: Tüfekçi-Alphan, E. 1. Baskı, Hatipoğlu Yayınevi, Ankara, **2013**, 137-138.
17. **Bayram, A., Mehri, İ. G. C. İ.** Sirtuin Genleri ve İşlevleri. Fırat Tıp Dergisi, **2013**, 18(3), 136-140.
18. **Bedalov, A., Chowdhury, S., Simon, J. A.** Chapter Nine-Biology, Chemistry, and Pharmacology of Sirtuins. Methods in enzymology, **2016**, 574, 183-211.
19. **Bordone, L., Motta, M. C., Picard, F., Robinson, A., Jhala, U. S., Apfeld, J. ve ark.** Sirt1 regulates insulin secretion by repressing UCP2 in pancreatic β cells. PLoS biology, **2005**, 4(2), e31.
20. **Brooks, C. L., Gu, W.** How does SIRT1 affect metabolism, senescence and cancer?. Nature Reviews Cancer, **2009**, 9.2: 123.
21. **Boucher, J., Masri, B., Daviaud, D., Gesta, S., Guigné, C., Mazzucotelli, A. ve ark.** Apelin, a newly identified adipokine up-regulated by insulin and obesity. Endocrinology, **2005**, 146.4: 1764-1771.
22. **Brundavani, V., Murthy, S. R., Kurpad, A. V.** Estimation of deep-abdominal-adipose-tissue (DAAT) accumulation from simple anthropometric measurements in Indian men and women. European journal of clinical nutrition, 2006, 60.5: 658.
23. **Çakır E.** Gestasyonel Diabetes Mellitus Tanısı, Selçuk Tıp Dergisi, **2014**, 30(1), 39-41.
24. **Calabrese, V., Cornelius, C., Leso, V., Trovato-Salinaro, A., Ventimiglia, B. ve ark.** Oxidative stress, glutathione status, sirtuin and cellular stress response in type 2 diabetes. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease, **2012**, 1822.5: 729-736.

25. **Cao, Y., Jiang, X., Ma, H., Wang, Y., Xue, P., Liu, Y.** SIRT1 and insulin resistance. *Journal of Diabetes and its Complications*, **2016**, 30(1), 178-183.
26. **Cao, Y. Y., Tang, X., Sun, K. X., Liu, Z. K., Xiang, X. ve ark.** Relationship between glycemic control and visceral adiposity index among the patients with type 2 diabetes mellitus. *Beijing da xue xue bao. Yi xue ban= Journal of Peking University. Health sciences*, **2017**, 49.3: 446-450.
27. **Castan-Laurell, I., Dray, C., Knauf, C., Kunduzova, O., Valet, P.** Apelin, a promising target for type 2 diabetes treatment?. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, **2012**, 23(5), 234-241.
28. **Cesur, G., Gökçimen, A.,** Yağ dokusunun işlevsel sırları, *ADÜ Tıp Fakültesi Dergisi* **2012**, 13(2), 47-53.
29. **Cavallo, M. G., Sentinelli, F., Barchetta, I., Costantino, C., Incani, M. ve ark.** Altered glucose homeostasis is associated with increased serum apelin levels in type 2 diabetes mellitus. *PLoS One*, **2012**, 7(12), e51236.
30. **Chen, C., Xu, Y., Guo, Z. R., Yang, J., Wu, M. ve ark.** The application of visceral adiposity index in identifying type 2 diabetes risks based on a prospective cohort in China. *Lipids in health and disease*, **2014**, 13(1), 108.
31. **Chen, H., Zheng, C., Zhang, X., Li, J., Li, J., Zheng, L. ve ark.** Apelin alleviates diabetes-associated endoplasmic reticulum stress in the pancreas of Akita mice. *Peptides*, **2011**, 32.8: 1634-1639.
32. **Chen, Y., Pan, R., Pfeifer, A.** Fat tissues, the brite and the dark sides. *Pflügers Archiv-European Journal of Physiology*, **2016**, 468(11-12), 1803-1807.
33. **Ciresi, A., Radellini, S., Guarnotta, V., Giordano, C.** The visceral adiposity index is associated with insulin sensitivity and IGF-I levels in adults with growth hormone deficiency. *Endocrine*, **2017**, 56(3), 579-588.
34. **Dai, D., Chang, Y., Chen, Y., Chen, S., Yu, S. ve ark.** Visceral Adiposity Index and Lipid Accumulation Product Index: Two Alternate Body Indices to Identify Chronic Kidney Disease among the Rural Population in Northeast China. *International journal of environmental research and public health*, **2016**, 13(12), 1231.
35. **Diabetes Mellitus Ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu**, Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMED), Pelin Ofset Matbaacılık Ltd. Şti. (**2015**), ISBN: 978-605-4011-22-3 s. 28.
36. **Dong, H., Xu, Y., Zhang, X., Tian, S.** Visceral adiposity index is strongly associated with hyperuricemia independently of metabolic health and obesity phenotypes. *Scientific Reports*, **2017**, 7.1: 8822.
37. **Dray, C., Knauf, C., Daviaud, D., Waget, A., Boucher, J. ve ark.** Apelin stimulates glucose utilization in normal and obese insulin-resistant mice. *Cell metabolism*, **2008**, 8(5), 437-445.
38. **Durmus, U., Duran, C., Ecirli, S.** Visceral adiposity index levels in overweight and/or obese, and non-obese patients with polycystic ovary syndrome and its relationship with metabolic and inflammatory parameters. *Journal of endocrinological investigation*, **2017**, 40(5), 487-497.
39. **Ercakır M.,** Tip 2 Diyabet Hastalarında Beslenme Durumu Ve Duygusal Stres Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi, Yüksek Lisans Tezi, Hacettepe Üniversitesi, Ankara, Türkiye, **2016**.
40. **Ercin, C. N., Dogru, T., Tapan, S., Kara, M., Haymana, C. ve ark.** Plasma apelin levels in subjects with nonalcoholic fatty liver disease. *Metabolism*, **2010**, 59.7: 977-981.
41. **Erdem, G., Dogru, T., Tasci, I., Sonmez, A., Tapan, S.** Low plasma apelin levels in newly diagnosed type 2 diabetes mellitus. *Experimental and clinical endocrinology & diabetes*, **2008**, 116(05), 289-292.
42. **Fasshauer, M., Blüher, M.** Adipokines in health and disease. *Trends in pharmacological sciences*, **2015**, 36(7), 461-470.
43. **Ferreira, F. G., Juvanhol, L. L., da Silva, D. C. G., Longo, G. Z** Visceral adiposity index is a better predictor of unhealthy metabolic phenotype than traditional adiposity measures: results from a population-based study. *Public health nutrition*, **2018**, 1-10.
44. **Figen C. C.,** Beden kütle indeksi 25 kg/m² ve üzeri olan erişkin bireylerde vaspin, apelin-13, obestatin ve insülin direnci üzerine diyet etkisinin araştırılması, Yüksek Lisans Tezi, Ordu Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Ordu-Türkiye, **2018**.
45. **Finkel, T., Deng, C. X., Mostoslavsky, R.** Recent progress in the biology and physiology of sirtuins. *Nature*, **2009**, 460(7255), 587.
46. **Fève, B., Bastard, C., Fellahi, S., Bastard, J. P., Capeau, J.** New adipokines. In *Annales d'endocrinologie*, **2016**, (Vol. 77, No. 1, pp. 49-56). Elsevier Masson.
47. **Frye, R. A.** Characterization of five human cDNAs with homology to the yeast SIR2 gene: Sir2-like proteins (sirtuins) metabolize NAD and may have protein ADP-ribosyltransferase activity. *Biochemical and biophysical research communications*, **1999**, 260.1: 273-279.

48. **Frye, R. A.** Phylogenetic classification of prokaryotic and eukaryotic Sir2-like proteins. *Biochemical and biophysical research communications*, **2000**, 273.2: 793-798.
49. **Garaulet, M., Tardido, A. E., Lee, Y. C., Smith, C. E., Parnell, L. D. ve ark.** SIRT1 and CLOCK 3111T> C combined genotype is associated with evening preference and weight loss resistance in a behavioral therapy treatment for obesity. *International journal of obesity* **2012**, 36(11), 1436.
50. **Gezer, C.** Hemşirelik Bölümü Öğrencilerinde Bel/Boy Oranı Ve Tip 2 Diyabet Riski İlişkisinin Değerlendirilmesi. *Journal of Food and Health Science*, **2015**, 3.4: 141-149.
51. **Gencoglu, H., Tuzcu, M., Hayirli, A., Sahin, K.** Protective effects of resveratrol against streptozotocin-induced diabetes in rats by modulation of visfatin/sirtuin-1 pathway and glucose transporters. *International journal of food sciences and nutrition*, **2015**, 66.3: 314-320.
52. **Gillum, M. P., Erion, D. M., ve Shulman, G. I.** Sirtuin-1 regulation of mammalian metabolism. *Trends in molecular medicine*, **2011**, 17(1), 8-13.
53. **Gourdy, P., Cazals, L., Thalamas, C., Sommet, A., Calvas, F. ve ark.** Apelin administration improves insulin sensitivity in overweight men during an hyperinsulinemic euglycemic clamp. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, **2017**.
54. **Gu, D., Ding, Y., Zhao, Y., Qu, Q.** Visceral adiposity index was a useful predictor of prediabetes. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes*, **2018**, 126.10: 596-603.
55. **Guo, L., Li, Q., Wang, W., Yu, P., Pan, H. ve ark.** Apelin inhibits insulin secretion in pancreatic β -cells by activation of PI3-kinase-phosphodiesterase 3B. *Endocrine research*, **2009**, 34(4), 142-154.
56. **Habchi, M., Duvillard, L., Cottet, V., Brindisi, M. C., Bouillet, B., Beacco, M. ve ark.** Circulating apelin is increased in patients with type 1 or type 2 diabetes and is associated with better glycaemic control. *Clinical endocrinology*, **2014**, 81(5), 696-701.
57. **Hammes, T. O., dos Santos Costa, C., Rohden, F., Margis, R., de Almeida, J. C. ve ark.** Parallel down-regulation of FOXO 1, PPAR γ and adiponectin mRNA expression in visceral adipose tissue of class III obese individuals. *Obesity facts*, **2012**, 5.3: 452-459.
58. **Han, J., Wei, M., Wang, Q., Li, X., Zhu, C. ve ark.** Association of genetic variants of SIRT1 with type 2 diabetes mellitus. *Gene expression*, **2015**, 16(4), 177-185.
59. **Higuchi, K., Masaki, T., Gotoh, K., Chiba, S., Katsuragi, I. ve ark.** Apelin, an APJ receptor ligand, regulates body adiposity and favors the messenger ribonucleic acid expression of uncoupling proteins in mice. *Endocrinology*, **2007**, 148.6: 2690-2697
60. **Hirschey, M. D.** Old enzymes, new tricks: sirtuins are NAD⁺-dependent de-acylases. *Cell metabolism*, **2011**, 14(6), 718-719.
61. **Hu, H., He, L., Li, L., Chen, L.** Apelin/APJ system as a therapeutic target in diabetes and its complications. *Molecular genetics and metabolism*, **2016**, 119(1), 20-27.
62. **Hui, X., Zhang, M., Gu, P., Li, K., Gao, Y., Wu, D. ve ark.** Adipocyte SIRT1 controls systemic insulin sensitivity by modulating macrophages in adipose tissue. *EMBO reports*, **2017**, 18.4: 645-657
63. **Impérico, A., Marcadenti, A.** Measurements of visceral adiposity, type-2 diabetes and risk for cardiovascular disease among Brazilian men and women. *J Endocrinol Diab*, **2015**, 2(1), 5.
64. **International Diabetes Federation(IDF)**, Erişim: <https://www.idf.org/e-library/epidemiology-research/diabetes-atlas/126-cost-effective-solutions-for-the-prevention-of-type-2-diabetes.html>, **2017** Erişim Tarihi:07.09.2017.
65. **Du, T., Sun, X., Huo, R., Yu, X.** Visceral adiposity index, hypertriglyceridemic waist and risk of diabetes: the China Health and Nutrition Survey **2014**. *International journal of obesity*, 2014, 38.6: 840
66. **Ekoé, J. M., Punthakee, Z., Ransom, T., Prebtani, A. P., Goldenberg, R.** Screening for type 1 and type 2 diabetes. *Canadian journal of diabetes*, **2013**, 37, S12-S15.
67. **Janghorbani, M., Amini, M.** The visceral adiposity index in comparison with easily measurable anthropometric markers did not improve prediction of diabetes. *Canadian journal of diabetes*, **2016**, 40.5: 393-398
68. **John E. HALL, Ph.D.** Guyton ve Hall Tıbbi Fizyoloji, 12. Baskı, Nobel Tıp Kitabevleri Tic. Ltd. Şti., İstanbul, **2013**, s. 950
69. **John E. HALL, Ph.D.** Guyton ve Hall Tıbbi Fizyoloji, 12. Baskı, Nobel Tıp Kitabevleri Tic. Ltd. Şti., İstanbul, **2013**, s. 951.
70. **Jokinen, R., Pirnes-Karhu, S., Pietiläinen, K. H., Pirinen, E.** Adipose tissue NAD⁺-homeostasis, sirtuins and poly (ADP-ribose) polymerases-important players in mitochondrial metabolism and metabolic health. *Redox biology*, **2017**, 12: 246-263.
71. **Jorge, A. S. B., Jorge, G. C. B., Paraíso, A. F., Franco, R. M. P., Vieira, L. J. T. ve ark.** Brown and white adipose tissue expression of IL6, UCP1 and SIRT1 are associated with alterations in clinical,

- metabolic and anthropometric parameters in obese humans. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes*, **2017**, 125.03: 163-170.
72. **Karakurt F**, Gestasyonel Diabetes Mellitus Tanı ve Tedavisi; *Yeni Tıp Dergisi*, **2009**, 26, 134-138.
 73. **Kahn, H. S.** The "lipid accumulation product" performs better than the body mass index for recognizing cardiovascular risk: a population-based comparison. *BMC cardiovascular disorders*, **2005**, 5.1: 26.
 74. **Klar, A. J., Strathern, J. N., Hicks, J. B.** A position-effect control for gene transposition: state of expression of yeast mating-type genes affects their ability to switch. *Cell*, **1981**, 25.2: 517-524.
 75. **Kleinz, M.J., Davenport, A.P.** Emerging roles of apelin in biology and medicine. *Pharmacology & therapeutics*, **2005**, 107.2: 198-211.
 76. **Koloverou, E., Panagiotakos, D. B., Kyrou, I., Stefanadis, C., Chrysohoou, C., Georgousopoulou, E. N. ve ark.** Visceral Adiposity Index (VAI) outperforms common anthropometric indices in predicting 10-year diabetes risk: results from the ATTICA study. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, **2019**.
 77. **Koyunoğlu, F., Tekin, S., Konar, V., Sandal, S.** İnsan meme kanseri hücre serileri (mcf-7) üzerine apelin-13'ün etkilerinin araştırılması: in vitro bir çalışma. *İnönü Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi* **2013**, 1, 23-28.
 78. **Krist, J., Wieder, K., Klötting, N., Oberbach, A., Kralisch, S. ve ark.** Effects of weight loss and exercise on apelin serum concentrations and adipose tissue expression in human obesity. *Obesity facts*, **2013**, 6(1), 57-69.
 79. **Kumpatla, S., Michael, C., Viswanathan, V.** Visceral Adiposity Index and pattern of dyslipidaemia at different stages of glucose intolerance-A study from India. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, **2011**, 5(4), 173-178.
 80. **Lee, H., Chu, S. H., Park, J. Y., Park, H. K., Im, J. A. ve ark.** Visceral adiposity is associated with SIRT1 expression in peripheral blood mononuclear cells: a pilot study. *Endocrine journal*, **2013**, 60(11), 1269-1273.
 81. **Li, Y., Ni, J., Guo, R., Li, W.** In patients with coronary artery disease and type 2 diabetes, SIRT1 expression in circulating mononuclear cells is associated with levels of inflammatory cytokines but not with coronary lesions. *BioMed research international*, **2016**.
 82. **Li, X., Zhang, S., Blander, G., Jeanette, G. T., Krieger, M., Guarente, L.** SIRT1 deacetylates and positively regulates the nuclear receptor LXR. *Molecular cell*, **2007**, 28.1: 91-106.
 83. **Liu, H., Sheng, M., Liu, Y., Wang, P., Chen, Y. ve ark.** Expression of SIRT1 and oxidative stress in diabetic dry eye. *International journal of clinical and experimental pathology*, **2015**, 8(6), 7644.
 84. **Liu, L., Feng, J., Zhang, G., Yuan, X., Li, F. ve ark.** Visceral adipose tissue is more strongly associated with insulin resistance than subcutaneous adipose tissue in Chinese subjects with prediabetes. *Current Medical Research and Opinion*, **2017** (just-accepted), 1-14.
 85. **Liu, P. J., Ma, F., Lou, H. P., Chen, Y.** Visceral adiposity index is associated with pre-diabetes and type 2 diabetes mellitus in Chinese adults aged 20-50. *Annals of Nutrition and Metabolism*, **2016**, 68.4: 235-243.
 86. **Lomb, D. J., Laurent, G., Haigis, M. C.** Sirtuins regulate key aspects of lipid metabolism. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Proteins and Proteomics*, **2010**, 1804(8), 1652-1657.
 87. **Lynes, M. D., Tseng, Y. H.** Deciphering adipose tissue heterogeneity. *Annals of the New York Academy of Sciences*, **2017**.
 88. **Ma, W. Y., Yu, T. Y., Wei, J. N., Hung, C. S., Lin, M. S. ve ark.** Plasma apelin: A novel biomarker for predicting diabetes. *Clinica Chimica Acta*, **2014**, 435, 18-23.
 89. **Madsen, A. S., Andersen, C., Daoud, M., Anderson, K. A., Laursen, J. S.** Investigating the sensitivity of NAD⁺-dependent sirtuin deacetylation activities to NADH. *Journal of Biological Chemistry*, **2016**, 291(13), 7128-7141.
 90. **Mariani, S., Costantini, D., Lubrano, C., Basciani, S., Caldaroni, C. ve ark.** Circulating SIRT1 inversely correlates with epicardial fat thickness in patients with obesity. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, **2016**, 26(11), 1033-1038.
 91. **Mariani, S., di Giorgio, M. R., Martini, P., Persichetti, A., Barbaro, G. ve ark.** Inverse association of circulating SIRT1 and adiposity: a study on underweight, normal weight and obese patients. *Frontiers in endocrinology*, **2018**, 9: 449.
 92. **Matthews, D.R., Hosker, J.P., Rudenski, A.S., Naylor, B.A., Treacher, D.F. ve ark.** Homeostasis model assessment: insulin resistance and β -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*, **1985**, 28.7: 412-419.

93. **Mayeur, S., Watzet, J. S., Lukaszewski, M. A., Lecoutre, S., Butruille, L., ve ark.** Apelin controls fetal and neonatal glucose homeostasis and is altered by maternal undernutrition. *Diabetes*, **2015**, db150228.
94. **McKinnie, S. M., Fischer, C., Tran, K. M., Wang, W., Mosquera, F. ve ark.** The metalloprotease neprilysin degrades and inactivates apelin peptides. *ChemBioChem*, **2016**, 17.16: 1495-1498.
95. **Michan S, Sinclair D.** Sirtuins in mammals: insights into their biological function, *Biochem J.* **2007** May 15; 404(1): 1–13.
96. **Moniot S, Weyandand M ve Steegborn C.** Structures, substrates, and regülatörs of mammalian Sirtuins—opportunities and challenges for drug development, *Frontiers in pharmacology*, **2012**, 3.
97. **Moschen, A. R., Wieser, V., Gerner, R. R., Bichler, A., Enrich, B. ve ark.** Adipose tissue and liver expression of SIRT1, 3, and 6 increase after extensive weight loss in morbid obesity. *Journal of hepatology*, **2013**, 59(6), 1315-1322.
98. **Moslehi, N., Ehsani, B., Mirmiran, P., Hojjat, P., Azizi, F.** Association of dietary proportions of macronutrients with visceral adiposity index: Non-substitution and iso-energetic substitution models in a prospective study. *Nutrients*, **2015**, 7(10), 8859-8870.
99. **Moynihan, K. A., Grimm, A. A., Plueger, M. M., Bernal-Mizrachi, E., Ford, E.** Increased dosage of mammalian Sir2 in pancreatic β cells enhances glucose-stimulated insulin secretion in mice. *Cell metabolism*, **2005**, 2(2), 105-117.
100. **Mudaliar, S., Henry, R. R.** Management and prevention of diabetic complications. *Atlas of Diabetes*. Springer US, **2012**. 233-248.
101. **North, B. J., Marshall, B. L., Borra, M. T., Denu, J. M. ve Verdin, E.** The human Sir2 ortholog, SIRT2, is an NAD⁺-dependent tubulin deacetylase. *Molecular cell*, **2003**, 11.2: 437-444.
102. **Oh, J. Y., Sung, Y. A., Lee, H. J.** The visceral adiposity index as a predictor of insulin resistance in young women with polycystic ovary syndrome. *Obesity*, **2013**, 21(8), 1690-1694.
103. **Oktan, M. A.** Gestasyonel diabetes mellitus tanılı hastalarda apelin, fetuin-a ve d vitamininin insülin direnci ile ilişkisi. **2013**. PhD Thesis. Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi.
104. **Önalın, E., Gözel, N., Kara, M., Karakaya, B., Kargün, K. ve ark.** Tip 2 Diabetes Mellitus Hastalarında Sirtuin 1 Gen Expresyonu ve Gen Polimorfizminin Rolünün İncelenmesi. *Fırat Tıp Dergisi*, **2015**, 20(4).
105. **Özçam H.,** ‘ Tip 2 Diyabetli Obez Ve Obez Olmayanlarda Leptin Ve Adiponektin Düzeylerinin İnsülin Direnci İle İlişkisi’, *Uzmanlık Tezi, Haseki Eğitim Ve Araştırma Hastanesi 3. İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul-Türkiye*, **2009**.
106. **Özdemir G.,** Tip 2 diyabetik hastalarda serum apelin düzeyleriyle insülin direnci, karotis arter pulsatilite ve resistivite indeksi arasındaki ilişki. *Uzmanlık Tezi, Gülhane Askeri Tıp Akademisi, İstanbul-Türkiye* 2010.
107. **Özüğüz, U. D. U., Aydın, Y., Berker, D.** Gestasyonel Diyabet: Risk Faktörleri, Tanı ve Tedavi. *İç Hastalıkları Dergisi*, **2010**, 17, 71-79.
108. **Peeters, A. V., Beckers, S., Verrijken, A., Mertens, I., Roevens, P. ve ark.** Association of SIRT1 gene variation with visceral obesity. *Human genetics*, **2008**, 124.4: 431.
109. **Pekgor S., Duran C., Berberoglu U., Eryılmaz M.A.** The Role of Visceral Adiposity Index Levels in Predicting the Presence of Metabolic Syndrome and Insulin Resistance in Overweight and Obese Patients. *Metab Syndr Relat Disord.* **2019** Mar 30. doi: 10.1089/met.2019.0005.
110. **Picard, F., Kurtev, M., Chung, N., Topark-Ngarm, A., Senawong, T. ve ark.** Sirt1 promotes fat mobilization in white adipocytes by repressing PPAR- γ . *Nature*, **2004**, 429.6993: 771.
111. **Pitkin, S. L., Maguire, J. J., Bonner, T. I., Davenport, A. P.** International Union of Basic and Clinical Pharmacology. LXXIV. Apelin receptor nomenclature, distribution, pharmacology, and function. *Pharmacological reviews*, **2010**, 62(3), 331-342.
112. **Ponugoti, B., Kim, D. H., Xiao, Z., Smith, Z., Miao, J. ve ark.** SIRT1 deacetylates and inhibits SREBP-1C activity in regulation of hepatic lipid metabolism. *Journal of Biological Chemistry*, **2010**, 285.44: 33959-33970.
113. **Price, Nathan L., Ana P. Gomes, Alvin J.Y. Ling, 1 Filipe V. Duarte ve ark.** SIRT1 is required for AMPK activation and the beneficial effects of resveratrol on mitochondrial function. *Cell metabolism*, **2012**, 15.5: 675-690.
114. **Pulla, V. K., Battu, M. B., Alvala, M., Sriram, D., Yogeewari, P.** Can targeting SIRT-1 to treat type 2 diabetes be a good strategy? A review. *Expert opinion on therapeutic targets*, **2012**, 16(8), 819-832.
115. **Quiñones, M., Al-Massadi, O., Fernø, J., Nogueiras, R.** Cross-talk between SIRT1 and endocrine factors: effects on energy homeostasis. *Molecular and cellular endocrinology*, **2014**, 397(1), 42-50.

116. Ramsey, K. M., Yoshino, J., Brace, C. S., Abrassart, D., Kobayashi, Y. ve ark. Circadian clock feedback cycle through NAMPT-mediated NAD⁺ biosynthesis. *Science*, **2009**, 324(5927), 651-654.
117. Ramis, M. R., Esteban, S., Miralles, A., Tan, D. X. ve Reiter, R. J. Caloric restriction, resveratrol and melatonin: Role of SIRT1 and implications for aging and related-diseases. *Mechanisms of ageing and development*, **2015**, 146, 28-41.
118. Rappou, E., Jukarainen, S., Rinnankoski-Tuikka, R., Kaye, S., Heinonen, S. ve ark. Weight loss is associated with increased NAD⁺/SIRT1 expression but reduced PARP activity in white adipose tissue. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **2016**, 101(3), 1263-1273.
119. Sarıtaş, N., Özkaraşak, İ., Pepe, O., Büyükipekçi, S. Üniversiteli erkek öğrencilerin vücut yağ yüzdelerinin üç farklı yöntemle değerlendirilmesi. *Sağlık Bilimleri Dergisi (Journal of Health Sciences)*, **2011**, 20.2: 107-115.
120. Satman, I., Omer, B., Tutuncu, Y., Kalaca, S., Gedik, S. ve ark. Diabetes epidemic in Turkey: results of the second population-based survey of diabetes and risk characteristics in Turkey (TURDEP-II). In: *Diabetologia*. 233 SPRING ST, NEW YORK, NY 10013 USA: SPRINGER, **2011**. p. S140-S140.
121. Satman, I., Omer, B., Tutuncu, Y., Kalaca, S., Gedik, S. ve ark. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. *European journal of epidemiology*, **2013**, 28(2), 169-180.
122. Schuster, J., Vogel, P., Eckhardt, C., Dal Bosco Morelo, S. Applicability of the visceral adiposity index (VAI) in predicting components of metabolic syndrome in young adults. *Nutricion hospitalaria*, **2014**, 30.4.
123. Skyler, J. S., Bakris, G. L., Bonifacio, E., Darsow, T., Eckel, R. H. ve ark. Differentiation of diabetes by pathophysiology, natural history, and prognosis. *Diabetes*, **2017**, 66(2), 241-255.
124. Smith, J. D., Borel, A. L., Nazare, J. A., Haffner, S. M., Balkau, B. ve ark. Visceral adipose tissue indicates the severity of cardiometabolic risk in patients with and without type 2 diabetes: results from the Inspire Me Iaa study. *The Journal of Clinical Endocrinology*, **2012**, 97(5), 1517-1525.
125. Song, Y. S., Lee, S. K., Jang, Y. J., Park, H. S., Kim, J. H. ve ark. Association between low SIRT1 expression in visceral and subcutaneous adipose tissues and metabolic abnormalities in women with obesity and type 2 diabetes. *Diabetes research and clinical practice*, **2013**, 101(3), 341-348.
126. Soriguer, F., Garrido-Sanchez, L., Garcia-Serrano, S., Garcia-Almeida, J. M., Garcia-Arnes, J. ve ark. Apelin levels are increased in morbidly obese subjects with type 2 diabetes mellitus. *Obesity surgery*, **2009**, 19.11: 1574-1580.
127. Stefanowicz, M., Nikolajuk, A., Matulewicz, N., Karczewska-Kupczewska, M. Adipose tissue, but not skeletal muscle, sirtuin 1 expression is decreased in obesity and related to insulin sensitivity. *Endocrine*, **2018**, 60.2: 263-271.
128. Su, H. C., Hung, L. M., Chen, J. K. Resveratrol, a red wine antioxidant, possesses an insulin-like effect in streptozotocin-induced diabetic rats. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, **2006**, 290.6: E1339-E1346.
129. Sun, C., Zhang, F., Ge, X., Yan, T., Chen, X. ve ark. SIRT1 improves insulin sensitivity under insulin-resistant conditions by repressing PTP1B. *Cell metabolism*, **2007**, 6.4: 307-319.
130. Şahin, E., Öncel, M. Diyabet tanı ve takibinde geleneksel ve yeni biyokimyasal belirteçler, **2014**, 4(3): 66-73.
131. Şenol, M. G., Terekeci, H. M., İpçioğlu, O., Çağıltay, E., Toğrol, E. ve ark. Plasma apelin levels in diabetic patients with and without neuropathy. *Central European journal of medicine*, **2009**, **4.2**: 241-244.
132. Takemori, K., Kimura, T., Shirasaka, N., Inoue, T., Masuno, K. ve ark. Food restriction improves glucose and lipid metabolism through Sirt1 expression: a study using a new rat model with obesity and severe hypertension. *Life sciences*, **2011**, 88(25), 1088-1094.
133. Tatemoto, K., Hosoya, M., Habata, Y., Fujii, R., Kakegawa, T. ve ark. Isolation and characterization of a novel endogenous peptide ligand for the human APJ receptor. *Biochemical and biophysical research communications*, **1998**, 251(2), 471-476.
134. Techatrasak, K., Wongmeerit, K., Dangrat, C., Wongwananuruk, T., Indhavivadhana, S. Measures of body adiposity and visceral adiposity index as predictors of metabolic syndrome among Thai women with PCOS. *Gynecological Endocrinology*, **2016**, 32(4), 276-280.
135. Than, A., Cheng, Y., Foh, L. C., Leow, M. K. S., Lim, S. C. ve ark. Apelin inhibits adipogenesis and lipolysis through distinct molecular pathways. *Molecular and cellular endocrinology*, **2012**, 362.1-2: 227-241.
136. Than, A., He, H. L., Chua, S. H., Xu, D., Sun, L. ve ark. Apelin enhances brown adipogenesis and browning of white adipocytes. *Journal of Biological Chemistry*, **2015**, 290.23: 14679-14691.

137. **Timmers, S., Konings, E., Bilet, L., Houtkooper, R. H., van de Weijer, T.** Calorie restriction-like effects of 30 days of resveratrol supplementation on energy metabolism and metabolic profile in obese humans. *Cell metabolism*, **2011**, 14(5), 612-622.
138. **Türkiye Diyabet Vakfı**, Erişim: <http://www.turkdiab.org/page.aspx?s=1> **2017**, Erişim tarihi: 07.09.2017.
139. **Türkiye Halk Sağlığı Kurumu**, Birinci Basamakta Çalışan Hekimler İçin Diyabet Tanı Tedavi İzlem Rehberi, Ankara, **2017**.
140. **Türk Halk Sağlığı Kurumu**, Obezite, Diyabet Ve Metabolik Hastalıklar Daire Başkanlığı, Erişim: <http://diyabet.gov.tr/index.php?lang=tr&page=34>, **2017**, Erişim Tarihi: 11.09.2017.
141. **T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu**, Türkiye Diyabet Programı 2015-2020
142. **Ulusal Diyabet Kongresi Konsensus Grubu**: Diyabet Tanı ve Tedavi Rehberi. Türkiye Diyabet Vakfı, **2015**.
143. **Ün B.**, Polikistik Over Sendromlu Hastalarda Hs-Crp Ve Visseral Adipozite İndeksinin Klinik Ve Laboratuvar Bulgularla Değerlendirilmesi, Uzmanlık Tezi, Mustafa Kemal Üniversitesi Kadın Hastalıkları Ve Doğum Anabilim Dalı, Hatay-Türkiye, **2013**.
144. **Vickers, C., Hales, P., Kaushik, V., Dick, L., Gavin, J. ve ark.** Hydrolysis of biological peptides by human angiotensin-converting enzyme-related carboxypeptidase. *Journal of Biological Chemistry*, **2002**, 277.17: 14838-14843.
145. **Xu, C., Cai, Y., Fan, P., Bai, B., Chen, J. ve ark.** Calorie restriction prevents metabolic ageing caused by abnormal SIRT1 function in adipose tissues. *Diabetes*, **2015**, 64, 1576-1590.
146. **Yang, Y., Feng, Y., Ma, X., Chen, K., Wu, N. ve ark.** Visceral adiposity index and insulin secretion and action in first-degree relatives of subjects with type 2 diabetes. *Diabetes/metabolism research and reviews*, **2015**, 31.3: 315-321.
147. **Yaylı A.** Resveratrol'ün Diyabetik Sıçan Böbrek Dokusunda Leptin Ve Sirtuin Düzeyleri Üzerindeki Etkisi, Uzmanlık Tezi, Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji Ve Embriyoloji Anabilim Dalı Aydın, **2012**.
148. **Yamazaki, Y., Usui, I., Kanatani, Y., Matsuya, Y., Tsuneyama, K. ve ark.** Treatment with SRT1720, a SIRT1 activator, ameliorates fatty liver with reduced expression of lipogenic enzymes in MSG mice. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, **2009**, 297.5: E1179-E1186.
149. **Yazıcı Mutlu Ç.** Yaşlanma Sürecinde Beyinde Sirtuin Aktivasyonu. Yüksek Lisans Tezi, Gazi Üniversitesi, Ankara, Haziran **2012**.
150. **Yeşil, E., Özdemir, M., Arıtcı, G., Aksoydan.** Bel/Boy Oranı ve Diğer Antropometrik Ölçümlerin Kronik Hastalık Riski ile İlişkisinin Değerlendirilmesi. **2017**, Acıbadem Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi.
151. **Zhen, E. Y., Higgs, R. E., Gutierrez, J. A.** Pyroglutamyl apelin-13 identified as the major apelin isoform in human plasma. *Analytical biochemistry*, **2013**, 442(1), 1-9.
152. **Wang, Y., He, S., He, J., Wang, S., Liu, K., Chen, X.** Predictive value of visceral adiposity index for type 2 diabetes mellitus. *Herz*, **2015**, 40(3), 277-281.
153. **World Health Organization (WHO)**, Erişim: https://www.who.int/gho/ncd/risk_factors/bmi_text/en/, **2019**, Erişim Tarihi:04.03.2019
154. **Wu, H. Y., Xu, S. Y., Chen, L. L., Zhang, H. F.** Waist to height ratio as a predictor of abdominal fat distribution in men. *Chin J Physiol*, **2009**, 52.6: 441-5.

ÖZGEÇMİŞ

1991 yılında Hatay’da doğdu. 2005 yılında Selim Nevzat Şahin Anadolu Lisesini kazandı. 2009 yılında Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümünü kazandı ve 2014 yılında Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı’da yüksek lisans eğitimine başladı.

